DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

TransEN U-Net: การเพิ่มประสิทธิภาพในการแบ่งส่วนภาพของเซลล์ที่ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจากภาพถ่ายทางจุลพยาธิวิทยา

วารุณี เสริมพณิชกิจ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมข้อมูลขนาดใหญ่
วิทยาลัยนวัตกรรมด้านเทคโนโลยีและวิศวกรรมศาสตร์
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปีการศึกษา 2565

TRANSEN U-NET: ENHANCE IMAGE SEGMENTATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTED CELLS IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES

WARUNEE SERMPANICHAKIJ

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering
Department of Big Data Engineering,
College of Innovative Technology and Engineering
Dhurakij Pundit University
Academic Year 2022

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยนวัตกรรมด้านเทคโนโลยีและวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมข้อมูลขนาดใหญ่

หัวข้อวิทยานิพนธ์ TransEN U-Net: การเพิ่มประสิทธิภาพในการแบ่งส่วนภาพของเซลล์ที่ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจากภาพถ่ายทางจุลพยาธิวิทยา

เสนอโดย วารุณี เสริมพณิชกิจ

สาขาวิชา วิศวกรรมข้อมูลขนาดใหญ่

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงใจ จิตคงชื่น

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

(ดร.สรรพฤทธิ์ มฤคทัต) ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงใจ จิตคงชื่น) กรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ดร.ธนภัทร ฆังคะจิตร) กรรมการ

(ดร.เอกสิทธิ์ พัชรวงศ์ศักดา) กรรมการ

วิทยาลัยนวัตกรรมด้านเทคโนโลยีและวิศวกรรมศาสตร์ รับรองแล้ว

(ดร.ชัยพร เขมะภาตะพันธ์) คณบดีวิทยาลัยนวัตกรรมด้านเทคโนโลยีและวิศวกรรมศาสตร์

วันที่ 5 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2566

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

หัวข้อวิทยานิพนธ์	TransEN U-Net: การเพิ่มประสิทธิภาพการแบ่งส่วนภาพของเซลล์ที่ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจากภาพถ่ายทางจุลพยาธิวิทยาชื่อผู้เขียน
ชื่อผู้เขียน	วารุณี เสริมพณิชกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงใจ จิตคงชื่น
ผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์	นายแพทย์ธนธิป ประเสริฐชัย
หลักสูตร	วิศวกรรมข้อมูลขนาดใหญ่
ปีการศึกษา	2565

บทคัดย่อ

ความก้าวหน้าของการแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยามีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที รวมถึงการศึกษาชิ้นเนื้อของ (Cytomegalovirus ; CMV) ด้วยการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยามีการยืนยันโดยอิมมูโนฮิสโตเคมี (Immunohistochemistry) หรือ การศึกษา In situ hybridization (ISH) เป็นมาตรฐานทองคำเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV ของเนื้อเยื่อ การส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่จำเป็นในการวินิจฉัยโดยพยาธิแพทย์ อาจต้องใช้เวลานานในการวินิจฉัยและการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาเพียงเล็กน้อยอาจจะทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้ การวิเคราะห์ภาพทางจุลพยาธิวิทยาอัตโนมัติ (Automatic analysis of histopathological images) ด้วยDeep Learning (DL) สามารถช่วยพยาธิแพทย์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อของเนื้อเยื่อ CMV ได้แม่นยำมากขึ้น ปัญหาทั่วไปเกี่ยวกับภาพทางจุลพยาธิวิทยาที่เป็นอุปสรรคต่อการวิเคราะห์ภาพอัตโนมัติ คือ ขนาดของภาพทางจุลพยาธิวิทยาที่ใหญ่มากกว่า 1 กิกะพิกเซล เนื่องจากข้อจำกัดของหน่วยความจำ GPU และภาพจุลพยาธิวิทยามีจำนวนจำกัด

นอกจากนี้ ภาพทางจุลพยาธิวิทยาทั้งสไลด์ที่มีขนาดใหญ่สามารถแบ่งภาพเป็นแพทช์ภาพ (image patches) ให้มีขนาดเล็กหลายภาพที่ใช้การตัดด้วยเทคนิคหน้าต่างบานเลื่อน (Sliding window technique) ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอเสนอ TransEN U-Net ซึ่งได้รับประโยชน์จาก CNN-Transformer แบบไฮบริด บนพื้นฐานของสถาปัตยกรรมรูปตัวยู (U-shaped architecture) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการแบ่งส่วนทางจุลพยาธิวิทยา การเข้ารหัสของทรานฟอร์เมอร์ transformer ไม่ใช่แค่สามารถแพทช์ภาพเท่านั้น แต่ยังรวมถึงความสนใจในตนเองด้วยกลไก (self-attention mechanism)ในการแบ่งปันข้อมูลตามลำดับ

DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผลการทดลองการแบ่งส่วนภาพตามภาพสองมิติชี้ให้เห็นว่า TransEN U-Net สามารถแยกเชื้อไวรัส CMV ได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงทำให้ได้ค่าสัมประสิทธิ์ความคล้ายคลึงกันของพื้นที่ Dice Similarity Coefficient (DSC) ที่สูงขึ้นด้วย

คำสำคัญ: ไซโตมกาโลไวรัส, พยาธิวิทยาดิจิทัล, ทรานสฟอร์มเมอร์, การแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยา, ยูเน็ต

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงใจ จิตคงชื่น)
อาจารย์ที่ปรึกษา

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Thesis Title	TRANSEN U-NET: ENHANCE IMAGE SEGMENTATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTED CELLS IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES
Author	WARUNEE SERMPANICHAKIJ
Thesis Advisor	Asst.Prof.Dr. Duangjai Jitkongchuen
Medical Specialist	Tanatip Prasertchai, MD
Program	Big Data Engineering
Academic Year	2022

ABSTRACT

Advances in histopathological image segmentation have a significant role in the diagnosis and begin treatment immediately including a study of Cytomegalovirus (CMV) for the tissues. Histopathological change with confirmation by immunohistochemical or in situ hybridization study is a gold standard for diagnosis of CMV tissue infection. This required pathologists to identify the histopathological change which is time-consuming and can be missed in tissue with a subtle change. Automatic analysis of histopathological images with Deep Learning (DL) can help pathologists to diagnose CMV tissue infection more accurately. Typical issues with histopathological images which impede automatic analysis are the extremely enormous size of histopathological images more than 1 gigapixel, the limitations of GPU memory, and a limited number of histopathology images. Additionally, whole slide histopathological images are split huge images into multiple small image patches by cropping using the sliding window technique.

In this paper, we propose TransEN U-Net which derives a benefit of a hybrid CNN-Transformer base on the U-shaped architecture for boosting the performance of segmentation of histopathology. The transformer encoder not only is able to the patches but also the relative self-attention mechanism in order to share information between sequences.

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

Experiment results of segmenting images by the two-dimensional indicate that the TransEN U-Net can productively discriminate CMV viral inclusions including achieving higher values in terms of DSC score.

Keywords: Cytomegalovirus, Digital pathology, Transformer, histopathological image segmentation, U-Net

Asst.Prof.Dr. Duangjai Jitkongchuen

Advisor

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้รับความอนุเคราะห์จากอาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.ดร.ดวงใจ จิตคงชื่น ท่านช่วยให้ความรู้, คำปรึกษา, คำแนะนำ อีกทั้งช่วยตรวจสอบ แก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ เพื่อให้ร่างวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น และผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ นพ.ธนธิป ประเสริฐชัย (พยาธิแพทย์) ท่านช่วยให้ความรู้,คำปรึกษาทางด้านการแพทย์ และกรุณาสละช่วงเวลานอกเวลาทำงานในการทำคำอธิบายภาพถ่ายจากสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยา เพื่อใช้ในงานวิจัย ตลอดจนช่วยสืบค้นงานวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องมาเพื่อให้ผู้วิจัยได้ศึกษาเพิ่มเติม ท่านให้ความรู้ทางการแพทย์และร่วมแก้ไขและอธิบายศัพท์ทางการแพทย์ต่าง ๆ เพื่อให้ร่างวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณอาจารย์ไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.สรรพฤทธิ์ มฤคทัต ที่กรุณาให้เกียรติเป็นประธานโดยมี ดร. เอกสิทธิ์ พัชรวงศ์ศักดา และ ดร.ธนภัทร ฆังคะจิตร เป็นกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ รวมถึงนางสาวกุลธิดา รอดบุญ ที่ช่วยอำนวยความสะดวกและเสนอแนะ ประสานงานในเรื่องเอกสารในการขอข้อมูลเพื่อประกอบการทำวิทยานิพนธ์ระหว่างมหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์และโรงพยาบาลรามาธิบดี รวมถึงในเรื่องต่างๆ และขอขอบคุณ นางสาวกิตติมา หงษาคำ เจ้าหน้าที่หน่วยจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยให้คำปรึกษา แนะนำในเรื่องการจัดทำเอกสารรายละเอียดโครงการวิจัยเพื่อให้ได้รับการรับรองและส่งเรื่องพิจารณาเพื่อขอภาพถ่ายจากสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาให้กับประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (ผศ.ดร.นพ.ชูศักดิ์ โอกาศเจริญ) คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ท่านให้ข้อเสนอแนะในการทำงานวิจัยและวิธีการเก็บข้อมูลที่เป็นความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยขอบพระคุณทุกท่านอย่างจริงใจที่ช่วยอนุเคราะห์ และมีส่วนช่วยให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

นอกจากนี้ทางผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายชนก ปฐมเพทาย และนายวัตรนันท์ บูรณะภักดี ที่ให้คำปรึกษา และค้นหาเทคนิคในการแพทช์รูปภาพ รวมถึงช่วยจุดประกายในการคำนวณทางคณิตศาสตร์หาพื้นที่ของการภาพทางการแพทย์ ทำให้ผู้วิจัยได้ความรู้และได้ลองเทคนิคใหม่นี้อีกด้วย

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าวิทยานิพนธ์นี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้และต่อยอดการเรียนการสอนและการทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดประสิทธิผลมากที่สุด หากมีข้อผิดพลาดประการใดผู้วิจัยขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

วารุณี เสริมพณิชกิจ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ฉ
กิตติกรรมประกาศ	ช
สารบัญตาราง	ฎ
สารบัญภาพ	ฏ
บทที่	
1. บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	2
1.3 ขอบเขตงานวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
2. แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
2.1 Deep learning detects virus presence in cancer histology	3
2.2 Histopathology Image Segmentation Using MobileNetV2 based U-net Model	3
2.3 Federated learning for computational pathology on gigapixel whole Slide images	6
2.4 TransUNet: Transformers Make Strong Encoders for Medical Image Segmentation	9
3. ระเบียบวิธีวิจัย	15
3.1 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	15
3.2 การเตรียมข้อมูล (Data Preparation)	16
3.3 การสร้างแบบจำลอง (Modeling Techniques)	24
4. ผลการวิจัย	27
4.1 ผลการวิจัย	27
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	29
5.1 สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผล	29
5.2 ข้อเสนอแนะ	29

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
บรรณานุกรม	31
ภาคผนวก	35
ก ผลงานตีพิมพ์	36
ข ขั้นตอนในการขอภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยา รพ.รามาธิบดี	44
ประวัติผู้เขียน	48

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญตาราง

ตารางที่ **หน้า**

2.1 แสดงผลการวัดความแม่นยำในการทำนายพื้นที่.. 4
2.2 การเปรียบเทียบชุดข้อมูลหลายอวัยวะของไซแนปส์ของ CT (Synapse multi-organ CT) , ค่าเฉลี่ย dice score (%) และระยะทาง hausdorff เฉลี่ยในหน่วย mm. และ dice score (%) สำหรับแต่ละอวัยวะ.. 12
2.3 ศึกษาความละเอียดอินพุตที่ต่างกันมีผลต่อค่า DSC เฉลี่ย.. 14
2.4 ศึกษาขนาดแพทช์(patch size) และความยาวลำดับ(sequence length) ที่ต่างกันมีผลต่อค่า DSC เฉลี่ย.. 14
3.1 อัลกอลิทึมของการ patch images ที่มี dimension 512 × 512.................................... 19
3.2 อัลกอลิทึมในการสร้าง box เพื่อ patch images ที่มีเชื้อ CMV หลายตำแหน่งและมี Dimension.. 21
3.3 จำนวนไฮเปอร์พารามิเตอร์(Hyperparameter)ทั้งหมดที่ใช้ในการฝึกและตรวจสอบโมเดล.. 23
4.1 แสดงการเปรียบเทียบผล Dice similarity coefficient; DSC (%) จากภาพการแบ่งส่วนทางการแพทย์ของแบบจำลองต่าง ๆ บน WSIs สำหรับเซลล์ติดเชื้อ CMV ในชุดข้อมูลทางจุลพยาธิวิทยา.. 21

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สารบัญภาพ

ภาพที่ **หน้า**

2.1 แสดงโมเดล U-Net ที่การทำ Encoder ด้วย MobileNetV2.. 4

2.2 แสดงผลแมสก์การทำนายพื้นที่ถูกสร้าง Encode โดย MobileNetV2 บน U-net Model... 5

2.3 ภาพรวมของการเรียนรู้หลายอินสแตนซ์แบบภายใต้การดูแลที่อ่อนแอ............................ 7

2.4 การแสดงภาพสำหรับการจำแนกประเภทรวมศูนย์ที่มีผู้สอนแบบอ่อนแอ......................... 8

2.5 ภาพรวมของกรอบงาน (a) แผนผังของชั้น Transformer; (b) สถาปัตยกรรมของ TransUNet เสนอ.. 11

2.6 การเปรียบเทียบเชิงคุณภาพของวิธีการต่างๆ ด้วยการแสดงภาพจากซ้ายไปขวา: (a) Ground Truth, (b) TransUNet, (c) R50-ViT-CUP, (d) R50-AttnUNet, (e) R50-U-Net วิธีการทำนายให้ได้ค่า (false positive) น้อยลง และให้ผลที่ละเอียดขึ้น.............................. 14

3.1 แสดงตัวอย่างภาพสไลด์ชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV เป็นภาพต้นฉบับที่ยังไม่มีการ patch.. 17

3.2 แสดงตัวอย่างภาพสไลด์ชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV a) ภาพต้นฉบับที่ถูก patch ขนาด 512 × 512 b) ภาพผลเฉลยหรือ Mask........... 17

3.3 แสดงโปรแกรม Case viewer ที่ใช้ในการกำหนดพิกัดของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV................ 18

3.4 ขั้นตอนในการเตรียมภาพทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อป้อนเข้าสู่ TransEN U-Net................... 19

3.5 แสดงภาพรวมโครงสร้างของโมเดล TransEN U-Net สำหรับการวิเคราะห์อัตโนมัติของการแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยาแบบดิจิทัล... 24

4.1 แสดงภาพการเปรียบเทียบเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ในชุดข้อมูลภาพทางจุลพยาธิวิทยา.......... 28

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

เชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus; CMV) เป็นไวรัสรหัสพันธุกรรมสายคู่ (DNA virus) อยู่ในกลุ่มไวรัสเริม (*Herpesviridae*) เชื้อ CMV สามารถติดต่อได้จากการสัมผัสใกล้ชิด การมีเพศสัมพันธ์ การได้รับเลือด หรือการตั้งครรภ์ ในการติดเชื้อ CMV ครั้งแรก หรือการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ (primary infection) ผู้ป่วยมักจะมีไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต และมีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์สูง (lymphocytosis) หลังจากหายจากการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ (primary infection) ผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะติดเชื้อแฝง (latent infection) ซึ่งจะไม่มีอาการ หลังจากนั้นผู้ป่วยสามารถมีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ (secondary infection) ได้โดยการกระตุ้นจากเชื้อแฝง (reactivation) หรือการติดเชื้อสายพันธุ์ใหม่ (reinfection) การติดเชื้อ CMV แบ่งเป็นการติดเชื้อแบบไม่มีอาการ (asymptomatic infection) และการติดเชื้อแบบมีอาการ (symptomatic disease) ได้แก่ อาการติดเชื้อไวรัส (viral syndrome) และภาวะรุกรานเนื้อเยื่อ (tissue-invasive disease) ผู้ป่วยที่ทีมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV (Human Immunodeficiency Virus) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ จะมีความเสี่ยงในการเกิดการกระตุ้นจากเชื้อแฝง ซึ่งมีอาการแสดงที่หลากหลายและอาจจะมีอาการรุนแรงได้ [1,2] การรักษาคือการให้ยาต้านไวรัส (Ganciclovir, Valganciclovir) ขนาดของยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและสถานะของผู้ป่วย รวมถึงการปรับลดยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อ CMV จะต้องใช้ข้อมูลทางคลินิกร่วมกับข้อมูลทางพยาธิวิทยา วิธีการตรวจหาเชื้อ CMV มีหลายวิธี [3,4] เช่น

1. การตรวจหา DNA ของไวรัสโดยวิธี quantitative polymerase chain reaction เป็นวิธีที่นิยมเพราะสามารถควบคุมมาตรฐานได้ดี วิธีนี้สามารถตรวจหา CMV infection แต่ไม่สามารถบอกได้โดยตรงว่ามี CMV disease อย่างไรก็ตามวิธีนี้สามารถบอกปริมาณของเชื้อไวรัส (viral load) เพื่อใช้ทำนายการเกิด CMV disease ได้
2. การตรวจเซรุ่ม (serology) เป็นการตรวจหาการเพิ่มขึ้นของ antibody ที่จำเพาะต่อ immunoglobulin ชนิด IgM และ IgG ของเชื้อ CMV ซึ่งเป็นวิธีที่มี sensitivity และ specificity ที่ดี แต่มีข้อจำกัดคือ immunoglobulin จะยังสามารถตรวจพบได้ในเลือดได้นานถึง 4-6 เดือนหลังจากการติดเชื้อ ทำให้ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นการติดเชื้อในอดีตหรือปัจจุบัน
3. การเพาะเชื้อ (culture) เป็นวิธีที่มีความจำเพาะ แต่ต้องใช้เวลาในการเพาะเชื้อนานถึง 1-6 สัปดาห์ อาจจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาล่าช้า

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

4. การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) เป็นวิธีการที่สามารถยืนยันได้ว่ามี tissue-invasive disease หรือไม่ การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV คือ เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น 2-4 เท่าจากเซลล์ปกติ (cytomegaly) และมีการรวมตัวขนาดใหญ่ของสารพันธุกรรมในนิวเคลียส (intranuclear inclusion) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจจะมีในเซลล์จำนวนน้อย และอาจจะมองเห็นได้ยากการดูกล้องจุลทรรศน์ด้วยตาเปล่า จึงมีการตรวจเพื่อยืนยันด้วยด้วยวิธีการ in situ hybridization อย่างไรก็ตามการส่งตรวจ in situ hybridization นั้นขึ้นอยู่กับการพิจารณาของพยาธิแพทย์ หรือแพทย์ผู้รักษา ซึ่งอาจทำให้มีผู้ป่วยบางรายที่มีอาการไม่ชัดเจนและมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพียงเล็กน้อยอาจจะไม่ได้รับการวินิจฉัย

จากปัญหาดังกล่าวที่เกิดขึ้นจึงได้มีแนวคิดนำปัญญาประดิษฐ์ด้วยเทคนิคการเรียนรู้เชิงลึกสำหรับการแบ่งแยกพื้นที่ของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV มาแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นนี้ เพื่อทำหน้าที่แบ่งแยกภาพของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ให้ได้พื้นที่จริงออกมา ซึ่งเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV เมื่อได้พื้นที่ที่ผิดปกติเทียบกับ mask แล้วนำพื้นที่นั้นไปสู่กระบวนการวัดและประเมิณผลต่อไป เพื่อให้สามารถแบ่งพื้นที่ของเชื้อได้อย่างแม่นยำมากขึ้น

นอกจากมีงานวิจัยที่ศึกษาการนำ Deep learning algorithm มาใช้ทางพยาธิวิทยา เช่น tumor detection,tumor classification, tumor genetic mutation or prognostic prediction, mitosis detection, immunohistochemistry scoring, มีส่วนน้อยที่ศึกษาเกี่ยวกับ viral infection prediction เช่น Human papilloma virus, Epstein-barr virus แต่ยังไม่พบข้อมูลการศึกษาในเชื้อ CMV ในงาน image segmentation

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1.2.1 เพื่อเปรียบเทียบความแม่นยำในการตรวจพบเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลง จากการติดเชื้อ CMV จากภาพถ่ายสไลด์ทางพยาธิวิทยาของ TransEN U-Net กับคำอธิบายโดยพยาธิแพทย์

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

1.3.1 ภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยา (Histopathologic slide) จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลรามาธิบดีที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV ที่มีการส่งตรวจชิ้นเนื้อทางศัลยพยาธิ (Surgical pathology) และมีการตรวจหา CMV DNA ด้วยวิธี in situ hybridization โดยทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการส่งตรวจชิ้นเนื้อตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย 12 คน สิ่งส่งตรวจ 12 ภาพ

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 สามารถแยกพื้นที่และจำแนกเซลล์ที่ติดเชื้อไซโตเมกะโลไวรัส (Cytomegalovirus or CMV)จากภาพถ่ายจากสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาและคำนวณค่าความถูกต้องและความแม่นยำในการทำนายผลได้

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 2
แนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 Deep learning detects virus presence in cancer histology [5]

Human Papilloma Virus (HPV) หรือ Epstein-Barr virus (EBV) เป็นเชื้อไวรัสที่มีผลกระทบทำให้เกิดมะเร็งในมนุษย์[5] โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีผลต่อการตัดสินใจในการเลือกแนวทางในการรักษา ซึ่งขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเช่น ความเข้มข้นของเคมีบำบัด, การฉายรังสีที่มีความเข้มข้นที่ต่ำ เพื่อสร้างผลกระทบต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด หรือเพื่อดูความสามารถการยับยั้งเชื้อในการตรวจภูมิคุ้มกัน โดยทั่วไปแล้วยังไม่มีการรักษาการติดเชื้อ HPV และ EBV และไม่สามารถทำได้อย่างรวดเร็ว

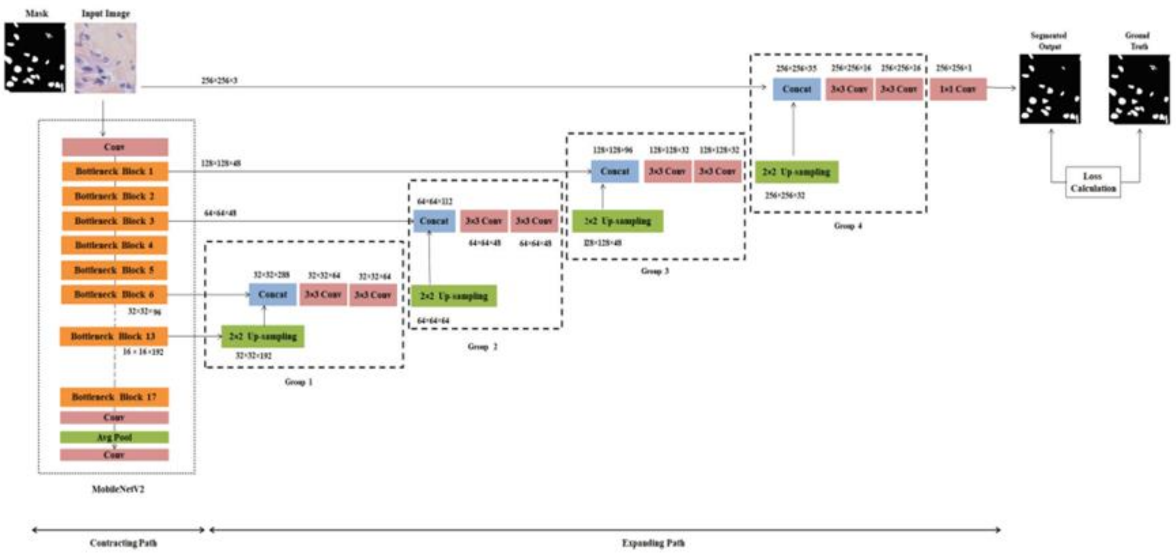
เนื่องจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งที่เป็นไวรัสและมะเร็งที่ไม่ใช่ไวรัสนั้นมีผลในการตั้งสมมติฐาน ซึ่งสามารถใช้ปัญญาประดิษฐ์ (AI) ในการแยกความแตกต่าง ทำการวิเคราะห์ด้วยเรียนรู้เชิงลึกของรูปภาพจากสไลด์ที่ย้อมด้วย hematoxylin และ eosin (HE) ตามปกติ
แสดงให้เห็นว่าสามารถทำนายการมีอยู่ของ HPV ในมะเร็งศีรษะและลำคอด้วยค่า patient-level 3-fold cross validation area-under-the-curve(AUC) ซึ่งมีค่าความถูกต้องที่ 0.89 [0.82; 0.94] และสามารถใช้กับมะเร็งกระเพาะอาหารที่มีไวรัส Epstein-Barr virus (EBV) ที่ใช้ cross-validation
มีตรวจสอบด้วย AUC 0.80 (0.70; 0.92]

ในการเรียนรู้เชิงลึกแสดงองค์ประกอบของรูปร่างทางสัณฐานวิทยา แสดงให้เห็นการดำเนินงานที่รวดเร็ว,ลดขั้นตอนในการระบุการเกิดมะเร็งจากไวรัส และสามารถตรวจวัดและประเมิณผลได้ให้เข้าใจได้ ไม่เพียงแต่การทดลองทางคลินิกหรือกิจวัตรทางคลินิก อีกทั้งยังสามารถนำข้อมูลมาแปลงเป็นรูปภาพเพื่อทำให้นักพยาธิวิทยาเข้าใจง่ายได้อีกด้วย

2.2 Histopathology Image Segmentation Using MobileNetV2 based U-net Model [6]

การแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยา(Histopathology image segmentation) มีความสำคัญขั้นตอนการตรวจหาโรคในระยะเริ่มต้น เมื่อเทียบกับแบบดั้งเดิม
Anusree Kanadath, J. Angel Arul Jothi และ Siddhaling Urolagin ได้เสนอ ได้รับการพัฒนาโดย Ronneberger Ficher และ Brox สำหรับการแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์ นี้โครงข่ายรูปตัวยู โครงสร้างของ U-Net ที่ใช้ MobileNetV2 แบบจำลองการแบ่งส่วนนิวเคลียสจาก Triple Negative Breast Cancer (TNBC) ซึ่งเป็นภาพจุลพยาธิวิทยาจากมะเร็งเต้านม (TNBC) ความแม่นยำ AUC และค่าสัมประสิทธิ์ Jaccard ใช้เป็นตัวชี้วัดการประเมิน วิธีการที่เสนอให้บรรลุค่า Jaccard 59% บนชุดข้อมูลการแบ่งส่วนนิวเคลียสของ TNBC ภาพรวมของระบบถูกแสดงไว้ดังภาพ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 2.1 แสดงโมเดล U-Net ที่การทำ Encoder ด้วย MobileNetV2 (ภาพจาก [6])

Pretrained MobileNetV2 บนพื้นฐาน U-net model

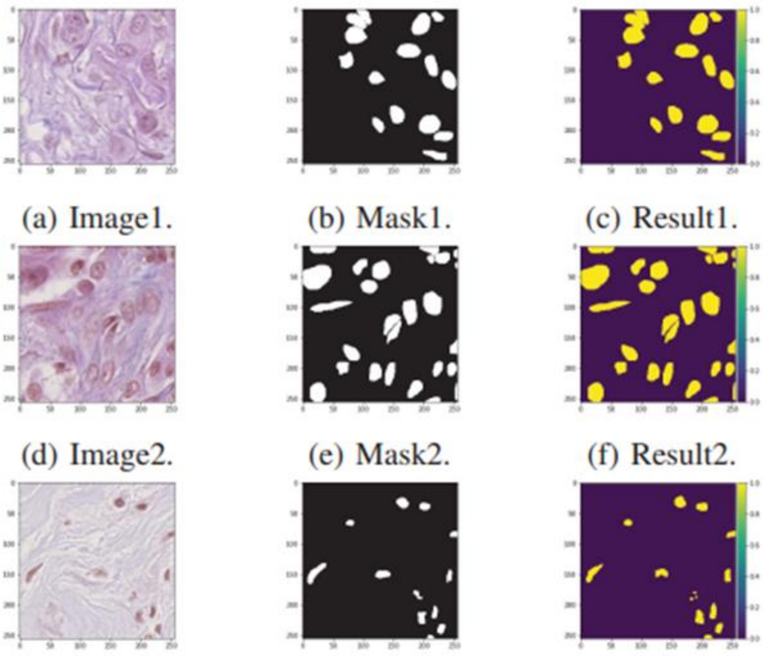
ในงานนี้ส่วน Contracting path ของสถาปัตยกรรม U-net คือการแทนที่ด้วย โมเดล MobileNetV2 ได้รับการการฝึกฝนล่วงหน้า (pretrain) บนชุดข้อมูล (dataset) Imagenet[7] ที่ผ่านการฝึกอบรมและถูกใช้ในการแบ่งส่วนนิวเคลียสจากภาพทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology images) เต้านม TNBC ที่ย้อมด้วย H&E ได้แสดงไดอะแกรมของโมเดลในภาพที่ 2.1

จากภาพที่ 2.1 การเชื่อมต่อแนวนอน (Horizontal Connection) ใช้สำหรับเชื่อมต่อ ตัวเข้ารหัส (contracting part) กับส่วนตัวถอดรหัส (expanding part)

ตารางที่ 2.1 แสดงผลการวัดความแม่นยำในการทำนายพื้นที่ (ภาพจาก [6])

Algorithm	Accuracy	AUC	IOU
U-Net	0.9390	0.9727	0.4280
U-Net+Augmentation	0.9591	0.9212	0.5133
MobileNetV2 based U-net	0.9460	0.9179	0.5141
MobileNetV2 based U-net + Augmentation	0.9731	0.9821	0.5931

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



(a) Image1. (b) Mask1. (c) Result1.

(d) Image2. (e) Mask2. (f) Result2.

(g) Image3. (h) Mask3. (i) Result3.

ภาพที่ 2.2 แสดงผลแมสก์การทำนายพื้นที่ถูกสร้าง Encode โดย MobileNetV2 บน U-net model (ภาพจาก [6])

ส่วนนี้กล่าวถึงผลลัพธ์ที่ได้รับจากการเสนอโมเดล ในงานนี้ U-net และ Unet ที่ใช้ MobileNetV2 ที่ไม่มีการทำการเพิ่มข้อมูล (Augmentation) ในการพัฒนาและเปรียบเทียบ ผลการแบ่งส่วนโมเดลต่างๆ ภายใต้การฝึกอบรมสำหรับตัวชี้วัดการประเมินต่างๆ ที่มีอยู่ในตาราง 2.2 ดูได้จากตารางโมเดล U-net ให้ค่าความแม่นยำ 0.939 ค่า AUC 0.9727 และ IOU 0.4280 ในขณะที่โมเดล U-net ที่มีการทำการเพิ่มข้อมูล (data augmentation) ให้ค่าความแม่นยำ 0.9591 ค่า AUC 0.9212 และค่า IOU 0.5133 ส่วน MobileNetV2 ที่มี U-net พื้นฐานให้ค่าความถูกต้อง 0.9460 ซึ่งเป็นค่า AUC 0.9179 และค่า IOU 0.5141 ส่วน MobileNetV2 ที่มีโมเดล U-net พื้นฐานมีการทำการเพิ่มข้อมูล(data augmentation) ให้ความแม่นยำค่า 0.9731 ค่า AUC 0.9821 และค่า IOU จาก 0.5931

เมื่อเปรียบเทียบโมเดล U-net พื้นฐานที่ไม่ใช้เทคนิคการเพิ่มข้อมูล(data augmentation) เราสังเกตว่า เมื่อโมเดลได้รับการฝึกฝนโดยไม่มีการเพิ่มข้อมูล(data augmentation) ประสิทธิภาพการแบ่งส่วน (segmentation performance)ต่ำมาก แต่เมื่อโมเดลได้รับการฝึกอบรมด้วยการเพิ่มชุดข้อมูล(augmented dataset) ทำให้ประสิทธิภาพโมเดลดีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2.1 ในบรรดาโมเดลที่ทดลองในงานนี้

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

MobileNetV2 ที่มี U-net เป็นพื้นฐาน ด้วยเทคนิคการเพิ่มข้อมูล(data augmentation)ให้ผลการแบ่งส่วน (segmentation)ที่ดีที่สุด

2.3 Federated learning for computational pathology on gigapixel whole slide images[8]

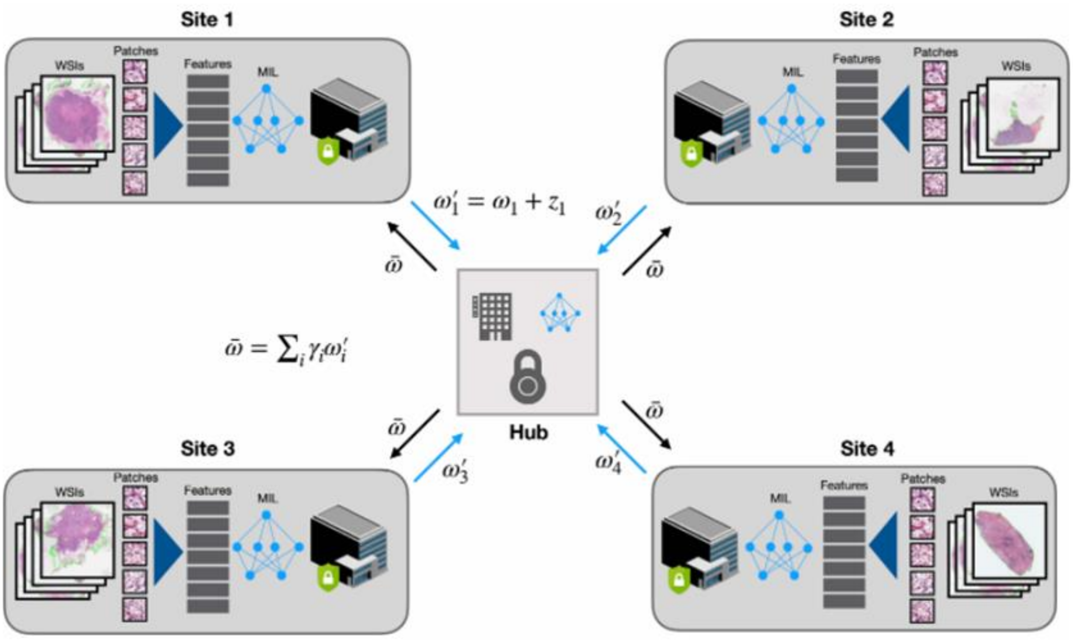
อัลกอริธึมทางพยาธิวิทยาใช้การเรียนรู้เชิงลึกเพื่อใช้ในการคำนวณแสดงให้เห็นถึงความสามารถที่หลากหลาย ซึ่งอธิบายลักษณะของฟีโนไทป์ทางสัณฐานวิทยา (morphological phenotypes) ที่รู้จักกันทั่วไป จนถึงการทำนายลักษณะที่ไม่สามารถระบุตัวมนุษย์ (non-human-identifiable)ได้จากจุลพยาธิวิทยา (histology) อาทิเช่น การเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล(molecular alterations) การพัฒนาในรูปแบบการเรียนรู้เชิงลึกที่แข็งแกร่ง ปรับเปลี่ยนได้และมีความแม่นยำขึ้นอยู่กับการจัดการข้อมูลที่มีขนาดใหญ่และความละเอียดสูง เพื่อใช้ในการทำคำอธิบายประกอบข้อมูลฝึกอบรม ซึ่งใช้เวลาพอสมควรในการจัดการ อาจจะมาจากแหล่งที่มาที่หลากหลายโรคของผู้ป่วย เพื่อรองรับข้อมูลที่แตกต่างกับชุดข้อมูลดังกล่าว หลายศูนย์กลาง (Multi-centric)ความร่วมมือระหว่างข้อมูลทางการแพทย์ในหลายสถาบัน สามารถช่วยแก้ปัญหาตรงจุดนี้ได้ เพื่อใช้ในการเพิ่มประสิทธิภาพของโมเดล(model performance) ซึ่งมีข้อจำกัดด้านความเป็นส่วนตัว รวมถึงปัญหาอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นในกระบวนการแบ่งปันข้อมูลที่ซับซ้อน เมื่อโมเดลขยายขนาด(model scale)ไปสู่การใช้ภาพสไลด์ที่มีขนาดหลายแสนพิกเซลมีหน่วยกิกะพิกเซล(gigapixel) จากภาพสไลด์ทั้งหมด(whole slide image) Ming Y. Lu และคณะได้เสนอ (privacy-preserving federated learning) เป็นกลไกการเรียนรู้ของ AI ที่สามารถใช้ในการปกปิดข้อมูลส่วนบุคคลได้ ซึ่ง AI เชื่อมโยงผ่านข้อมูลจากโมเดลจากหลากหลายระบบโดยไม่ต้องแลกเปลี่ยนข้อมูลจริงต่อกัน

สำหรับรูปภาพทั้งสไลด์ระดับกิกะพิกเซล(gigapixel whole slide images) เพื่อใช้คำนวณทางพยาธิวิทยา โดยใช้การเรียนรู้อินสแตนซ์หลายอินสแตนซ์ที่มีผู้สอนแบบอ่อน (weakly-supervised attention multiple instance learning) ในข้อมูลความเป็นส่วนตัวที่แตกต่าง Ming Y. Lu และคณะได้ประเมินปัญหาการวินิจฉัยที่แตกต่างกันสองแบบโดยใช้ภาพสไลด์ทั้งภาพจุลกายวิภาคศาสตร์หลายพันภาพด้วยคำอธิบายกำกับในระดับสไลด์(slide-level labels)เท่านั้น นอกจากนี้ Ming Y. Lu และคณะได้เสนอกรอบการเรียนรู้มีผู้สอนแบบอ่อน (weakly-supervised learning framework) สำหรับการทำนายการอยู่รอด(survival prediction) และการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย (patient stratification) จากภาพสไลด์ทั้งหมด (whole slide images) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการตั้งค่าแบบรวมศูนย์ จากผลลัพธ์แสดงถึงการใช้การเรียนรู้แบบสหพันธรัฐ(federated learning)คือไม่ต้องส่งชุดข้อมูลไปที่ส่วนกลาง สามารถพัฒนาโมเดลการเรียนรู้เชิงลึกที่มีผู้สอนแบบอ่อน (weakly-supervised deep learning models)ให้มีความแม่นยำได้อย่างมีประสิทธิภาพแบบกระจายคลังข้อมูล(data slios)โดยไม่ต้องแลกเปลี่ยนข้อมูลโดยตรงและความซับซ้อนที่มี

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ความสัมพันธ์กัน(associated complexities) ในขณะเดียวกันก็รักษาความแตกต่างความเป็นส่วนตัวโดยใช้การสร้างการรบกวนแบบสุ่ม(randomized noise generation)

นอกจากนี้ยังจัดให้มีการเรียนรู้แบบสหพันธรัฐ (federated learning)ที่ง่ายต่อการใช้งานสำหรับแพ็คเกจซอฟต์แวร์พยาธิวิทยาคอมพิวเตอร์

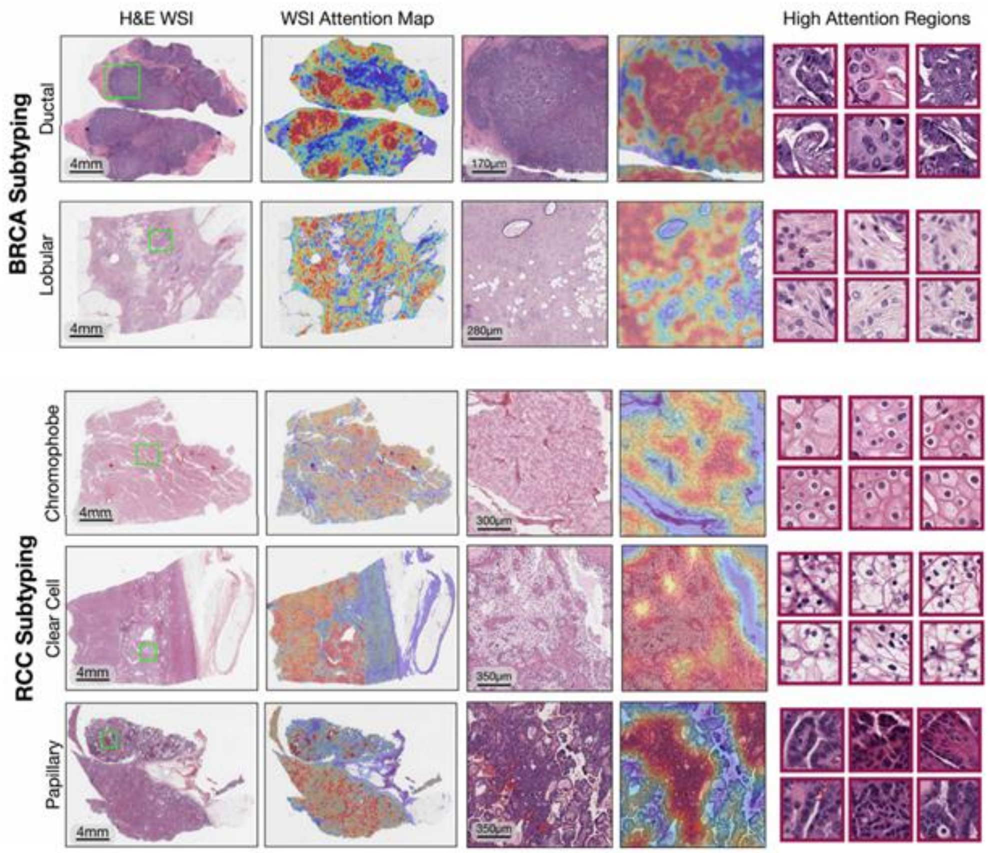


ภาพที่ 2.3 ภาพรวมของการเรียนรู้หลายอินสแตนซ์แบบภายใต้การดูแลที่อ่อนแอ (weakly-supervised multiple instance learning) (ภาพจาก [6])

ในกรอบการเรียนรู้แบบรวมศูนย์ ที่ไซต์ลูกค้า(client site) แต่ละแห่ง ในแต่ละ WSI และบริเวณเนื้อเยื่อ (tissue regions) จะถูกแบ่งส่วนโดยอัตโนมัติก่อนและแพทช์รูปภาพ (image patches) จะถูกดึงออกจากบริเวณแบ่งส่วนใกล้เคียง (segmented foreground regions) จากนั้นแพทช์ทั้งหมด(all patches) จะถูกฝังลงในการแสดงคุณสมบัติมิติต่ำ(low-dimension feature) โดยใช้ CNN ที่ได้รับการฝึกมาล่วงหน้าเป็นตัวเข้ารหัส (encoder) ไซต์ไคลเอนต์(client site) แต่ละแห่งใช้แบบจำลองโดยใช้การเรียนรู้ที่มีผู้สอนแบบอ่อน (weakly-supervised learning) ในข้อมูลที่อยู่เครื่อง (local data) (ต้องการเฉพาะป้ายกำกับระดับสไลด์หรือระดับผู้ป่วย) และส่งน้ำหนัก (weight)แบบจำลองแต่ละรอบ(epoch)ไปยังเซิร์ฟเวอร์กลาง การสุ่มแบบมีสิ่งรบกวนสามารถเพิ่มพารามิเตอร์น้ำหนัก(weight parameter)ได้ก่อนที่จะสื่อสารกับฮับศูนย์กลาง (central hub) เพื่อรักษาความเป็นส่วนตัวที่มีแตกต่างกันบนเซิร์ฟเวอร์ส่วนกลาง โมเดลส่วนกลางจะได้รับการอัปเดตโดยการเฉลี่ยน้ำหนักของแบบจำลองที่ดึงมาจากไซต์ไคลเอ็นต์ทั้งหมด

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

หลังจากที่ส่วนกลางหาค่าเฉลี่ยแล้ว จากนั้นน้ำหนักที่อัปเดตของโมเดลส่วนกลางจะถูกส่งไปยังแต่ละโมเดลไคลเอ็นต์สำหรับการซิงโครไนซ์(synchronization)ก่อนที่จะเริ่มรอบรวมถัดไปและส่งน้ำหนักแบบจำลองแต่ละยุคไปยังเซิร์ฟเวอร์กลาง สามารถเพิ่มสิ่งรบกวนแบบสุ่มลงในพารามิเตอร์น้ำหนักได้ก่อนที่จะสื่อสารกับศูนย์ส่วนกลางเพื่อความเป็นส่วนตัวที่แตกต่างกันบนเซิร์ฟเวอร์ส่วนกลาง โมเดลส่วนกลางจะได้รับการอัปเดตโดยการเฉลี่ยน้ำหนักของแบบจำลองที่ดึงมาจากไซต์ไคลเอ็นต์ทั้งหมด หลังจากสหพันธ์หาค่าเฉลี่ยแล้ว จากนั้นน้ำหนักที่อัปเดตของโมเดลส่วนกลางจะถูกส่งไปยังแต่ละโมเดลไคลเอ็นต์สำหรับการซิงโครไนซ์ก่อนที่จะเริ่มรอบรวมถัดไป (ภาพจาก [8])



ภาพที่ 2.4 การแสดงภาพสำหรับการจำแนกประเภทรวมศูนย์ที่มีผู้สอนแบบอ่อน (weakly-supervised federated classification) (ภาพจาก [6])

เพื่อตีความและตรวจสอบคุณสมบัติทางสัณฐานวิทยาที่เรียนรู้โดยแบบจำลองสำหรับเพื่อตีความและตรวจสอบคุณสมบัติทางสัณฐานวิทยาที่เรียนรู้โดยแบบจำลองสำหรับการจำแนกประเภทย่อยของเนื้อเยื่อวิทยา RCC (Renal Cell Carcinoma) และ BRCA(Breast Invasive Carcinoma) เพื่อใช้ในเลือกการสุ่มใน

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ชุดการทดสอบ WSIs แบบจำลองที่ได้รับการฝึกฝนด้วยการเรียนรู้แบบรวมศูนย์ เพื่อรักษาความเป็นส่วนตัว (privacy-preserving federated) (α = 0.01) ถูกใช้เพื่อสร้างแผนที่ความหนาแน่น (heatmap) ที่มีภาพย่อยของชิ้นเนื้อที่มีขนาด 256×256 เป็นชุดต่อเนื่อง 20× magnification 90% ของพื้นที่ซ้อนทับกัน(spatial overlap) สำหรับแต่ละ WSI คะแนนความสนใจที่คาดการณ์ไว้สำหรับแพทช์ทั้งหมด (all patches) ในสไลด์เป็นมาตรฐานมีช่วง [0, 1] โดยแปลงเป็นเปอร์เซ็นไทล์ สำหรับการจำแนกประเภทย่อย แพทช์ที่มีความสนใจสูง (high attention) หมายถึงพื้นที่ภาพ (image regions) ที่มีความสัมพันธ์ในการวินิจฉัยสูง (high diagnostic)ซึ่งใช้สำหรับการทำนายคลาส (class prediction) คะแนนที่เป็นมาตรฐานจะถูกจับคู่กับตำแหน่งเชิงพื้นที่ตามลำดับในสไลด์ สุดท้าย ใช้แผนผังสี (colormap) RGB (สีแดง: ความสนใจสูง(high attention) สีน้ำเงิน: ความสนใจต่ำ (low attention) และแผนที่ความหนาแน่น (heatmap) จะซ้อนทับบนรูปภาพ H&E แบบเดิม ส่วนภาพแพทช์ BRCA ของบริเวณที่มีความสนใจสูงมากที่สุด (ขอบสีแดง) แสดงสัณฐานวิทยาของเนื้องอกซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีของมะเร็งเต้านมแบบแพร่กระจาย(invasive ductal carcinoma) (เซลล์กลมที่มีระดับการจัดเรียงที่แตกต่างในท่อ,รัง หรือหัวนม(papillae)) และมะเร็งที่เกิดในต่อมน้ำนมที่แพร่กระจาย (invasive lobular carcinoma) (เซลล์มีรูปทรงกลมและวงแหวนที่มีแสงภายในเซลล์(intracellular lumina) และเยื่อเมือกของไซโตพลาสมิกเป้าหมาย(targetoid cytoplasmic mucin) ที่จัดเรียงในรูปแบบไฟล์เดียวหรือรูปแบบลำแสงขนาดเล็ก (trabecular pattern) ส่วนมะเร็งไต RCC (Renal Cell Carcinoma) บริเวณที่มีความน่าสนใจสูงแสดงสัณฐานวิทยาของเนื้องอกที่เป็นที่เรียกว่ามะเร็งเซลล์ไต (chromophobe) RCC (เซลล์ขนาดใหญ่ทรงกลมมีหลายเหลี่ยม(round to polygon cells) ที่สมบูรณ์ลักษณะเป็นตาข่ายละเอียด (abundant, finely-reticulated) ที่มีไซโตพลาสซึมลักษณะเป็นก้อน (granular cytoplasm) ล้อมรอบด้วยช่องว่าง (perinuclear halos)) RCC ที่เป็นเซลล์ที่สมบูรณ์(เซลล์ขนาดใหญ่ทรงกลมมีหลายเหลี่ยม(round to polygon cells) มีไซโตพลาสซึมที่ชัดเจนและเส้นขอบเซลล์ที่ชัดเจนที่ละเอียดอ่อน) และ papillary RCC (เซลล์รูปทรงกลมถึงทรงลูกบาศก์ที่มีสถาปัตยกรรม papillary หรือ tubulopapillary ที่โดดเด่นพร้อมแกน fibrovascular) (ภาพจาก [8])

2.4 TransUNet: Transformers Make Strong Encoders for Medical Image Segmentation[9]

การแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์เป็นข้อกำหนดเบื้องต้นที่จำเป็นสำหรับการพัฒนาระบบการรักษาพยาบาล โดยเฉพาะการวินิจฉัยโรคและการวางแผนการรักษา ในงานแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์ต่างๆ สถาปัตยกรรมรูปตัวยูหรือที่เรียกว่า U-Net ได้กลายเป็นมาตรฐานและประสบความสำเร็จอย่างมาก อย่างไรก็ตามเนื่องจากการดำเนินงานภายใน convolution ของ U-Net ซึ่งโมเดลข้อจำกัดเรื่อง long-range dependency ของข้อมูลทำได้ไม่ดีพอ ทรานสฟอร์เมอร์(Transformers) ที่ถูกออกแบบมาเพื่อการทำนายแบบลำดับต่อลำดับ (sequence-to-sequence)ได้กลายเป็นสถาปัตยกรรมทางเลือกที่มีกลไกการเอาใจใส่

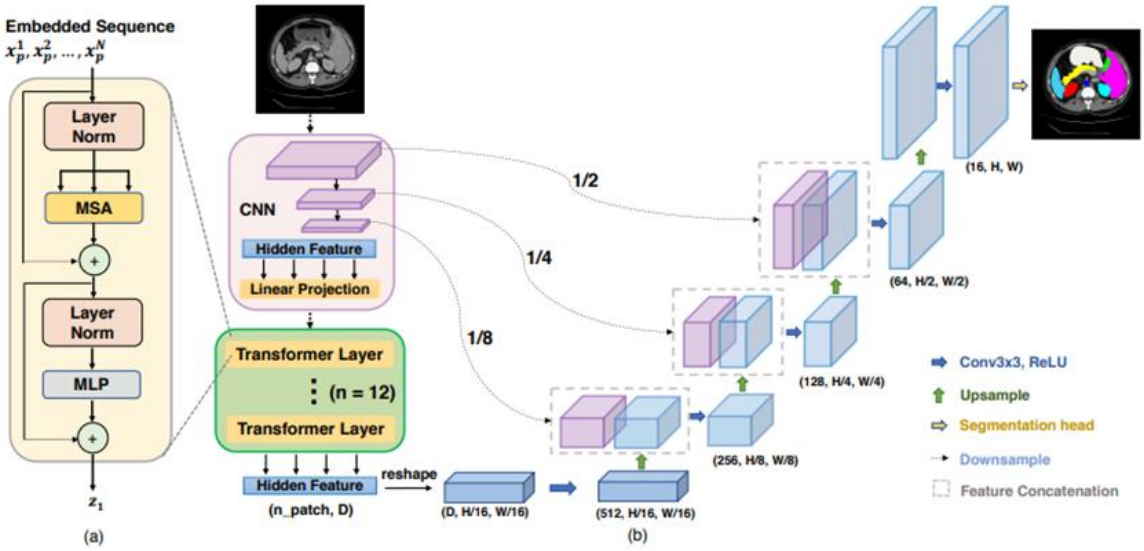
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตนเอง(self-attention mechanisms) แต่อาจส่งผลให้ความสามารถการทำโลคัลไลเซชัน(localization)ได้อย่างจำกัด เนื่องจากรายละเอียดระดับต่ำไม่เพียงพอ Jieneng Chen และคณะได้เสนอ TransUNet ซึ่งมี 2 ส่วนคือ Transformers และ U-Net เป็นทางเลือกที่ดีในการแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์ ส่วนแรกเป็นการเข้ารหัสด้วย Transformer ทำการแปลงเป็นแพทช์ภาพ(image patches) จากคุณสมบัติ convolution neural network (CNN) เป็นอินพุตสำหรับการแยกภาพต่อไป ในส่วนที่ 2 คือตัวถอดรหัสเพิ่มความละเอียด (decoder upsamples) คุณลักษณะที่เข้ารหัสซึ่งจะรวมกับความละเอียดสูงของคุณลักษณะของ CNN เพื่อใช้ในการบอกตำแหน่ง(localization) แม่นยำขึ้น

Jieneng Chen ยืนยันว่า Transformers สามารถทำหน้าที่เป็นตัวเข้ารหัสที่แข็งแกร่งสำหรับงานแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์ ด้วยการรวมกันของ U-Net เพื่อปรับปรุงให้ละเอียดยิ่งขึ้น และแปลงกลับเป็นข้อมูลเชิงพื้นที่ TransUNet มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าในการเปรียบเทียบที่หลากหลายในทางการแพทย์ที่แตกต่างกันเช่น ใช้งานรวมถึงการแบ่งพื้นที่หลายอวัยวะและการแบ่งส่วนหัวใจ

Jieneng Chen และคณะได้เสนอ TransUNet ขอบข่ายงานการแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์เป็นครั้งแรก(medical image segmentation framework) กำหนดกลไกการเอาใจใส่ตนเอง(self-attention mechanisms)จากแนวคิดของการทำนายตามลำดับ(sequence-to-sequence prediction) เพื่อชดเชยการสูญเสียคุณลักษณะความละเอียดของ Transformers ส่วน TransUNet ใช้สถาปัตยกรรม CNN-Transformer แบบไฮบริด ทำให้ได้ประโยชน์จากข้อมูลเชิงพื้นที่ที่มีความละเอียดสูงทั้งรายละเอียดจากคุณลักษณะของ CNN(CNN features) และการเข้ารหัสข้อมูลขนาดใหญ่(the global context encoded) โดย Transformers ได้แรงบันดาลใจในการออกแบบสถาปัตยกรรมรูปตัวยู คุณลักษณะเฉพาะที่เข้ารหัสโดย Transformers จะถูกสุ่มตัวอย่างเพื่อรวมกับชั้นความละเอียดสูงในชั้นที่ต่างกันของ CNN มีการเชื่อมต่อชั้นจากเส้นทางการเข้ารหัสส่งต่อไปชั้นถอดรหัสเพื่อใช้ในการทำนายพื้นที่ (for enabling precise localization) นอกจากนี้ สังเกตเห็นว่าการรวมคุณสมบัติที่ระดับชั้นล่างจะนำไปสู่ความแม่นยำในการแบ่งพื้นที่ที่ดีขึ้นด้วยดังภาพที่ 2.5

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 2.5 ภาพรวมของกรอบงาน (a) แผนผังของชั้น Transformer; (b)สถาปัตยกรรมของ TransUNet เสนอ (ภาพจาก [9])

2.4.1 ผลการทดลอง

(1) ชุดข้อมูลและการประเมิณผล

ชุดข้อมูลการแบ่งส่วนหลายอวัยวะของไซแนปส์(Synapse multi-organ segmentation dataset) ใช้ซีทีสแกนท้อง(abdominal CT scans) 30 ครั้ง ใน MICCAI 2015 Multi-Atlas Abdomen Labelling Challenge ด้วย 3779 แกน (axial) ภาพ CT ทางคลินิกช่องท้องที่เพิ่มความคมชัดโดยรวม

ข้อมูล CT แต่ละรายการประกอบด้วย 85 ∼ 198 ชิ้น 512 × 512 พิกเซล โดยมีความละเอียดเชิงพื้นที่ของภาพสามมิติ voxel ของ ([0.54 ∼ 0.54] × [0.98 ∼ 0.98] × [2.5 ∼ 5.0])mm^3 ตาม [10] ใช้ค่า (dice score coefficient) DSC เฉลี่ยและระยะทาง Hausdorff Distance (HD) เฉลี่ย มี 8 อวัยวะในช่องท้อง คือ หลอดเลือดแดงเอออร์ตา(aorta), ถุงน้ำดี(gallbladder), ม้าม(spleen), ไตข้างซ้าย (left kidney), ไตข้างขวา(right kidney), ตับ(liver), ตับอ่อน(pancreas), ม้าม(spleen), ท้อง(stomach)โดยแบ่งสุ่ม 18 เคส การฝึก 2,212 รูป(axial slices)และ 12 เคสสำหรับการตรวจสอบ

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 2.2 การเปรียบเทียบชุดข้อมูลหลายอวัยวะของไซแนปส์ของ CT (Synapse multi-organ CT) , ค่าเฉลี่ย dice score (%) และระยะทาง hausdorff เฉลี่ยในหน่วย mm. และ dice score (%) สำหรับแต่ละอวัยวะ (ภาพจาก [9])

Framework		Average		Aorta	Gallbladder	Kidney (L)	Kidney (R)	Liver	Pancreas	Spleen	Stomach
Encoder	Decoder	DSC ↑	HD ↓								
V-Net [9]		68.81	-	75.34	51.87	77.10	80.75	87.84	40.05	80.56	56.98
DARR [5]		69.77	-	74.74	53.77	72.31	73.24	94.08	54.18	89.90	45.96
R50	U-Net [12]	74.68	36.87	84.18	62.84	79.19	71.29	93.35	48.23	84.41	73.92
R50	AttnUNet [13]	75.57	36.97	55.92	63.91	79.20	72.71	93.56	49.37	87.19	74.95
ViT [4]	None	61.50	39.61	44.38	39.59	67.46	62.94	89.21	43.14	75.45	69.78
ViT [4]	CUP	67.86	36.11	70.19	45.10	74.70	67.40	91.32	42.00	81.75	70.44
R50-ViT [4]	CUP	71.29	32.87	73.73	55.13	75.80	72.20	91.51	45.99	81.99	73.95
TransUNet		**77.48**	**31.69**	87.23	63.13	81.87	77.02	94.08	55.86	85.08	75.62

2.4.2 รายละเอียดการใช้งาน (Implementation Details)

สำหรับการทดลองทั้งหมด ใช้การเพิ่มข้อมูลอย่างง่าย เช่น การหมุนแบบสุ่ม(random rotation) และพลิก(flipping) สำหรับตัวเข้ารหัสที่ใช้ Transformer ViT[11] ที่มี 12 เลเยอร์เพียงอย่างเดียวสำหรับการออกแบบตัวเข้ารหัสแบบไฮบริด(hybrid encoder) ได้รวม ResNet-50[12] และ ViT เรียกว่า “R50-ViT” กระดูกสันหลัง(backbones) ของ Transformer ทั้งหมด (เช่น ViT) และ ResNet-50 (แสดงเป็น “R-50”) ได้รับการฝึกล่วงหน้า(pretrain) บน ImageNet[13] ความละเอียดของอินพุตและขนาดแพทช์ (P) ถูกตั้งค่าเป็น 224×224 และ 16 ดังนั้นจำเป็นต้องเรียงซ้อน 2 บล็อก 4 ชั้นต่อเนื่องกัน (cascade four 2× upsampling blocks) Cascaded Upsampler (CUP) เพื่อให้ได้ความละเอียดมากขึ้น และสำหรับโมเดลถูกฝึกอบรมด้วย SGD optimizer , อัตราการเรียนรู้ (learning rate) 0.01,โมเมนตัม(momentum) 0.9 และการสลายตัวของน้ำหนัก(weight decay) 1e-4 , ขนาดแบทช์เริ่มต้น(batch size)คือ 24 และจำนวนการทำซ้ำการฝึกเริ่มต้นคือ 20k,สำหรับชุดข้อมูล ACDC (Automated cardiac diagnosis challenge) และ 14k สำหรับชุดข้อมูล Synapse ตามลำดับ การทดลองทั้งหมดใช้ Nvidia RTX2080Ti GPU

2.4.3 เปรียบเทียบกับ State-of-the-arts

Jieneng Chen ทำการทดลองหลักเกี่ยวกับชุดข้อมูลการแบ่งส่วนหลายอวัยวะของ ไซแนปส์ (Synapse multi-organ segmentation dataset) โดยเปรียบเทียบ TransUNet กับวิทยาการที่ทันสมัย (state of the art)ทั้งสี่รุ่นก่อนหน้านี้: 1) V-Net [14]; 2) DARR [15]; 3) U-Net [16] และ 4) AttnUNet [17] เพื่อแสดงประสิทธิภาพของตัวถอดรหัส CUP Jieneng Chen ได้ใช้ ViT [18] เป็นตัวเข้ารหัสและเปรียบเทียบผลลัพธ์โดยการเพิ่มความละเอียดของกลุ่มตัวอย่างดั้งเดิม(naive upsampling) และ CUP เป็นตัวถอดรหัสตามลำดับ เพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของตัวเข้ารหัสแบบไฮบริดของการออกแบบ มีการใช้

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

CUP เป็นตัวถอดรหัส และเปรียบเทียบผลลัพธ์โดยใช้ ViT และ R50-ViT เป็นตัวเข้ารหัสตามลำดับ เพื่อให้การเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน(baseline) บน ViT แบบไฮบริด (R50-ViT-CUP) และ TransUNet ของ Jieneng นอกจากนี้ได้เปลี่ยนตัวเข้ารหัสดั้งเดิมของ U-Net [16] และ AttnUNet [19] พร้อม ImageNet ใช้ ResNet-50 เป็นตัวฝึกหัด(pretrain) ผลลัพธ์ในแง่ของ DSC และระยะทาง hausdorff เฉลี่ย (เป็นมม.) ดังตารางที่ 2.4

ประการแรกเมื่อเปรียบเทียบกับ ViT-None แล้ว ViT-CUP จะสังเกตเห็น DSC เฉลี่ยเพิ่มขึ้น 6.36% และระยะทาง Hausdorff ลดลง 3.50 มม. ตามลำดับ การทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าการออกแบบ CUP ของ Jieneng Chen ถอดรหัสที่ดีกว่าการเพิ่มความละเอียดของกลุ่มตัวอย่าง(upsampling) โดยตรง ในทำนองเดียวกันเมื่อเทียบกับ ViT-CUP กับ R50-ViT-CUP ทำให้ DSC เพิ่มขึ้น 3.43% ใน และระยะทาง Hausdorff ลดลง 3.24 มม. ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของตัวเข้ารหัสไฮบริดที่สร้างขึ้นบน R50-ViT-CUP ส่วน TransUNet ของ Jieneng Chen ซึ่งใช้การข้ามการเชื่อมต่อ(skip-connections) ให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดในบรรดารุ่นต่างๆ ของโมเดลที่ใช้ Transformer-based

ประการที่สองดังตารางที่ 2.4 ยังแสดงให้เห็นว่า TransUNet ที่เสนอมีการปรับปรุงที่สำคัญเหนือกว่าโมเดลก่อนหน้านี้ เช่น ประสิทธิภาพ DSC เฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นอยู่ในช่วง 1.91% ถึง 8.67% โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ Transformers โดยตรงสำหรับการแบ่งส่วนหลายอวัยวะ(multi-organ)ให้ผลลัพธ์ (DSC : 67.86% สำหรับ ViT-CUP) แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับของ U-Net หรือ attnUNet เป็นเพราะว่า Transformers สามารถจับความละเอียดในระดับสูงได้ดีซึ่งเป็นประโยชน์สำหรับงานจำแนกประเภท (classification) แต่ไม่เหมาะกับการแบ่งส่วนภาพรูปร่างทางการแพทย์ที่มีความละเอียดต่ำ ในทางกลับกันเมื่อรวม Transformers เข้ากับ CNN เช่น R50-ViT-CUP มีประสิทธิภาพเหนือกว่า V-Net และ DARR แต่ให้ผลลัพธ์ที่ต่ำกว่า R50-U-Net และ R50-AttnUNet ที่ใช้ CNN-base สุดท้ายเมื่อรวมกับโครงสร้าง U-Net ผ่านการเชื่อมต่อแบบข้าม(skip-connections) TransUNet ที่เสนอจะกำหนดวิทยาการแบบใหม่(stateof-the-art)ของ R50-ViT-CUP ที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่า R50-ViT-CUP และจากเดิมที่ R50-AttnUNet ที่มีประสิทธิภาพดีที่สุด 6.19% และ 1.91% ตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงความสามารถที่แข็งแกร่งของ TransUNet

ในการเรียนรู้ทั้งคุณสมบัติความละเอียดในระดับสูงและความละเอียดในระดับต่ำ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์(medical image segmentation) แนวโน้มที่ลดลงที่ใกล้เคียงกันสำหรับระยะทาง Hausdorff เฉลี่ยซึ่งแสดงให้เห็นถึงข้อดีของ TransUNet ว่าเหนือการใช้ CNN ทดลองเรื่องความละเอียดของอินพุต สำหรับ TransUNet ความละเอียดอินพุตคือ 224×224 และ 512×512 ดังแสดงในตารางที่ 2.5 เมื่อใช้ 512×512 อินพุต ขนาดแพทช์เดียวกัน (เช่น 16) ซึ่งมีผลลัพธ์ประมาณความยาวลำดับที่ใหญ่ขึ้น 5 เท่า(5× larger sequence length)สำหรับ Transformer ตามที่ [20] ระบุไว้ การเพิ่มความยาวตามลำดับ (sequence length)ที่มีประสิทธิภาพแสดงให้เห็นถึงการปรับปรุงที่แข็งแกร่ง สำหรับ TransUNet ให้เปลี่ยนความละเอียดจาก 224×224 เป็น 512×512 ส่งผลให้ DSC เฉลี่ยดีขึ้น 6.88% เพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ TransUNet

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

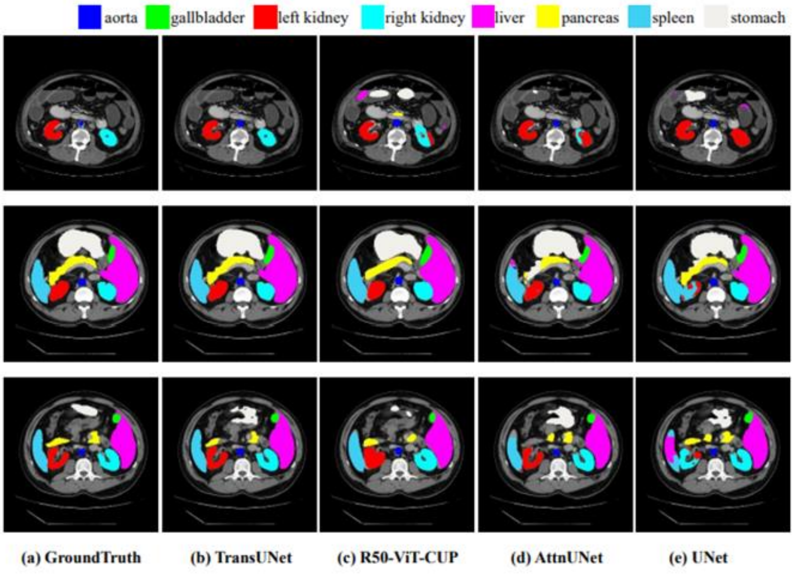
ตารางที่ 2.3 ศึกษาความละเอียดอินพุตที่ต่างกันมีผลต่อค่า DSC เฉลี่ย (ภาพจาก [9])

Resolution	Average DSC	Aorta	Gallbladder	Kidney (L)	Kidney (R)	Liver	Pancreas	Spleen	Stomach
224	**77.48**	87.23	63.13	81.87	77.02	94.08	55.86	85.08	75.62
512	**84.36**	90.68	71.99	86.04	83.71	95.54	73.96	88.80	84.20

นอกจากนี้ Jieneng Chen ยังตรวจสอบขนาดแพทช์บน TransUNet มีผลต่อค่า DSC เฉลี่ยอย่างไร จากผลลัพธ์ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2.6 สังเกตได้ว่าประสิทธิภาพการแบ่งส่วนพื้นที่ที่สูงขึ้นมักจะได้มาด้วยขนาดแพทช์ที่เล็ก

ตารางที่ 2.4 ศึกษาขนาดแพทช์(patch size) และความยาวตามลำดับ(sequence length) ที่ต่างกันมีผลต่อค่า DSC เฉลี่ย (ภาพจาก [9])

Patch size	Seq_length	Average DSC	Aorta	Gallbladder	Kidney (L)	Kidney (R)	Liver	Pancreas	Spleen	Stomach
32	49	76.99	86.66	63.06	81.61	79.18	94.21	51.66	85.38	74.17
16	196	77.48	87.23	63.13	81.87	77.02	94.08	55.86	85.08	75.62
8	784	**77.83**	86.92	58.31	81.51	76.40	93.81	58.09	87.92	79.68



ภาพที่ 2.6 การเปรียบเทียบเชิงคุณภาพของวิธีการต่างๆ ด้วยการแสดงภาพจากซ้ายไปขวา: (a) Ground Truth, (b) TransUNet, (c) R50-ViT-CUP, (d) R50-AttnUNet, (e) R50-U-Net วิธีการทำนายให้ได้ค่า (false positive) น้อยลง และให้ผลที่ละเอียดขึ้น (ภาพจาก [9])

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยเรื่องการตรวจหาเชื้อ CMV โดยใช้การเรียนรู้เชิงลึกและจำแนกพื้นที่ของเชื้อที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อที่สนใจและสามารถประเมิณและทำนายภาพที่มีความซับซ้อนได้อย่างแม่นยำ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการหาเชื้อ CMV และเปรียบเทียบการถ่ายภาพทั้งสไลด์ของเนื้อเยื่อที่มีขนาดใหญ่ เพื่อ patch ภาพเพื่อให้มีการประมวลและคำนวณให้ได้เชื้อ CMV ที่ใกล้เคียงกับเชื้อได้อย่างถูกต้อง เทคนิคที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ TransUnet ซึ่งเป็นเทคนิคการแบบไฮบริดที่รวมเอาสถาปัตยกรรม U-Net ซึ่งเป็นถูกใช้ในการแบ่งส่วนภาพทางการแพทย์และ ViT เป็นตัวเข้ารหัส (encoder) ที่มีความแม่นยำในเพื่อแยกพื้นที่ ผู้วิจัยจึงเลือกใช้เทคนิคนี้มาประยุกต์เพื่อทำนายพื้นที่เชื้อ CMV โดยมีแนวทางวิจัยดังนี้

3.1 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

3.1.1 เก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิก ข้อมูลทางพยาธิวิทยา และสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจด้วยวิธี biopsy หรือ resection จากผู้ป่วยที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2563 จำนวน 12 ภาพ

3.1.2 ทบทวนสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์ และคัดแยกสไลด์ที่มีและไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV

3.1.3 ถ่ายภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาด้วยเครื่องสแกนสไลด์ยี่ห้อ 3D Histech รุ่น Panoramic 250 Flash III (3D Histech, Budapest, Hungary) โดยใช้กำลังขยาย 40 เท่า บันทึกไฟล์ในรูปแบบ MRXS และแปลงภาพเป็น Tiff ย่อมาจาก Tagged Image File Format ซึ่งใช้การบีบอัดอัลกอริธึมแบบไม่สูญเสียข้อมูลเพื่อรักษาข้อมูลภาพ สามารถรักษาภาพที่ถ่ายด้วยความละเอียดสูง ซึ่งไม่มีลดลงคุณภาพของภาพ ด้วยเหตุนี้ขนาดภาพมีขนาดใหญ่ (∼ 2 GB - ∼ 4 GB]

3.1.4 โปรโตคอลการวิจัยได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ID MURA2021/1057

3.1.5 ภาพชิ้นเนื้อลำไส้ใหญ่ย้อมด้วยสไลด์ hematoxylin และ eosin (H&E) ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วย 12 ภาพที่มีการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาเป็นกลุ่มลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อ CMV ด้วยการยืนยันโดยเทคนิคที่ถูกใช้เพื่อตรวจหากรดนิวคลีอิก ไม่ว่าจะเป็น ดีเอ็นเอ, อาร์เอ็นเอ ภายในเซลล์ ที่ละลายอยู่ในสารละลายบัฟเฟอร์ (cell suspension) หรือเป็นชิ้นเนื้อ (tissue) ซึ่งเซลล์เหล่านี้ยังคงรูปร่างที่สมบูรณ์เหมือนเดิมอยู่ เรียกว่า in situ hybridization

3.1.6 ในการตรวจหา CMV ทางแพทย์พยาธิได้ให้คำอธิบายประกอบ (annotation) อย่างไรก็ตามภาพสไลด์จุลพยาธิวิทยาดิจิทัลถูกสร้างขึ้นด้วยความละเอียดสูง และทำการแปลงเป็นไฟล์ดิจิทัลที่มีขนาดใหญ่กว่า

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

1 กิกะพิกเซล ในภาพขนาดใหญ่ดังกล่าวไม่เพียงแต่ใช้เวลานานในการวินิจฉัยแต่ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญทางการแพทย์ในการลงความเห็นทางการแพทย์ด้วย เป็นการยากที่จะประมวลผลภาพจุบพยาธิที่มีขนาดใหญ่ให้พอดีกับ GPU บน NVIDIA Tesla T4-16 GB (GDDR6) ที่หน่วยความจำของ Google Colab ทั้งหมดในครั้งเดียว และด้วยข้อจำกัดของความจุ GPU ในการทดลองของนี้ ผู้วิจัยต้องการเพื่อแบ่งภาพทางจุลพยาธิวิทยาระดับกิกะพิกเซลทั้ง 12 ภาพออกเป็นภาพย่อยหลายภาพ (รวม 31,309 ภาพซึ่งประกอบ จาก 24,439 ภาพสำหรับเซลล์ไซโตเมกาโลไวรัสที่เป็นเชิงลบ และ 6,799 ภาพ สำหรับเซลล์ไซโตเมกาโลไวรัสที่เป็นเชิงบวก) เนื่องจากการย้อมมีขั้นตอนหลายขั้น อาจจะมีชิ้นเนื้อหลุดจากสไลด์ สไลด์ที่ตัดไว้นานเกิน 5 วันไม่เหมาะสำหรับย้อมหา estrogen receptor และ แอนติเจนอื่น ๆ อีกหลายชนิด เพราะจะติดสีได้น้อยลงหรือไม่ติดสี อีกทั้งเก็บรักษาสไลด์แก้วทั้ง H&E, immunohistochemistry, special stain และ Pap stain ที่รายงานผลการวินิจฉัยแล้ว ไว้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีแพทย์ผู้รักษาสามารถขอดูสไลด์ได้ภายในระยะเวลาที่กำหนด และด้วยระยะเวลาเก็บที่นาน ทำให้สไลด์แก้วมีสีที่ซีดจาง ไม่เหมาะที่จะมาทำเป็นชุดข้อมูล ทางพยาธิแพทย์จึงได้คัดภาพเชื้อ CMV ที่มีคุณภาพดีมาจำนวน 12 ภาพ เพื่อใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งเป็นภาพที่มีขนาดที่ใหญ่มาก (ขนาด 1~3 กิกะพิกเซล) ผู้วิจัยได้ใช้เทคนิคอัลกอริทึมการเลื่อนกรอบหน้าต่าง(sliding window algorithm technique)ในการทำภาพย่อย แบบไม่ทับซ้อนกัน เพื่อให้โมเดลสามารถประมวลผลภาพย่อยได้ดังแสดงในภาพที่ 3.1 , 3.4 และตารางที่ 3.1

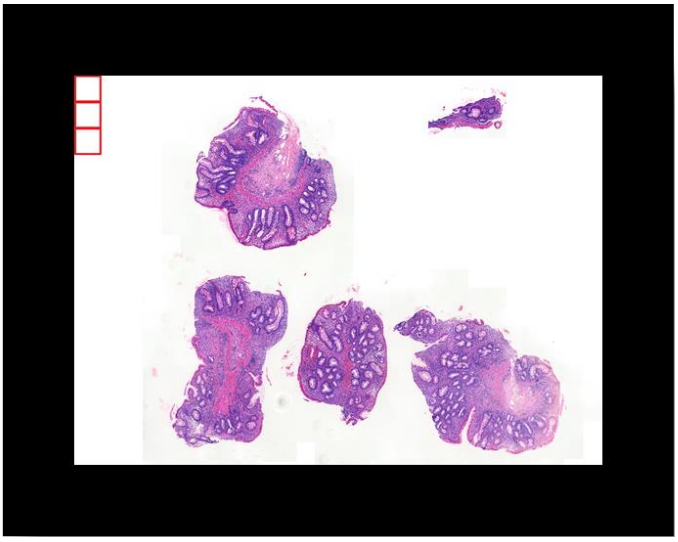
3.2 การเตรียมข้อมูล (Data Preparation)

งานวิจัยนี้มีการจัดเตรียมข้อมูลออกเป็น 4 ขั้นตอนดังนี้ 1.การสร้างแพทช์ภาพต้นฉบับ (patch image) 2. สร้างภาพผลเฉลย (mask image) 3. การเพิ่มปริมาณข้อมูล (data augmentation) 4. การแบ่งชุดข้อมูลฝึกสอน มีขั้นตอนดังนี้

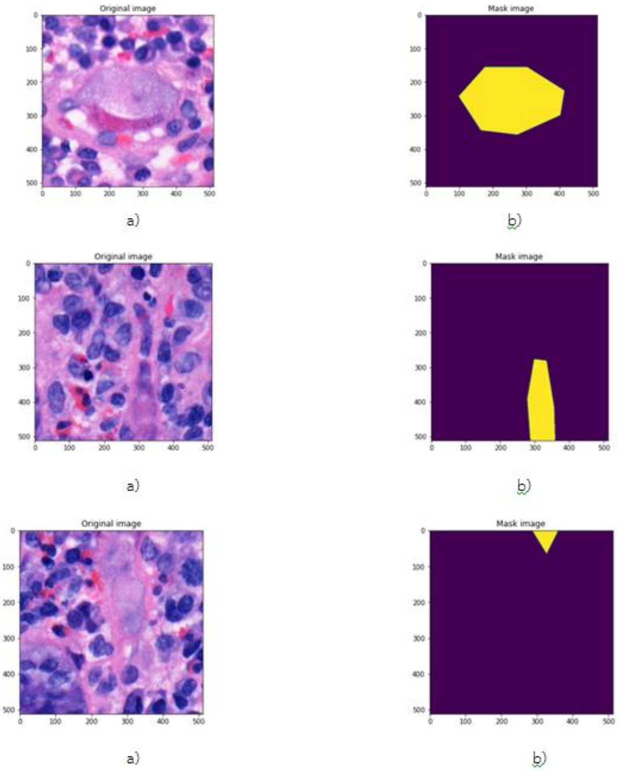
3.2.1 การสร้างแพทช์ภาพต้นฉบับ (patch image)

เก็บข้อมูลภาพสไลด์ของชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยของโรงพยาบาลรามาธิบดี ภาควิชาพยาธิ ที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV ขนาดของภาพประมาณ 2 GB/ภาพ ดังภาพที่ 3.1 ซึ่งมีขนาดใหญ่มาก ผู้วิจัย patches ภาพให้มีขนาด 512×512×3 โดยใช้การเทคนิค sliding window ในแนวแกน y (ตามแนวกรอบสีแดง) นอกจากนี้ผู้วิจัยได้มีการกรองสีขาวคือ RGB(255,255,255) ที่เป็นพื้นหลังของภาพออก เพราะเป็นภาพที่ไม่ใช่ชิ้นเนื้อ เพื่อให้ลดกระบวกการคำนวณที่ไม่จำเป็นให้น้อยลง ผู้วิจัยเลือกขนาด 512 × 512 เพราะเชื้อ CMV จะมีขนาดเต็มในกรอบที่กำหนดภาพที่ 3.2

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 3.1 แสดงตัวอย่างภาพสไลด์ชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV เป็นภาพต้นฉบับที่ยังไม่มีการ patch



ภาพที่ 3.2 แสดงตัวอย่างภาพสไลด์ชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่ถูกสงสัยว่ามีภาวะรุกรานเนื้อเยื่อโดยเชื้อ CMV a) ภาพต้นฉบับที่ถูก patch ขนาด 512 × 512 b) ภาพผลเฉลยหรือ Mask

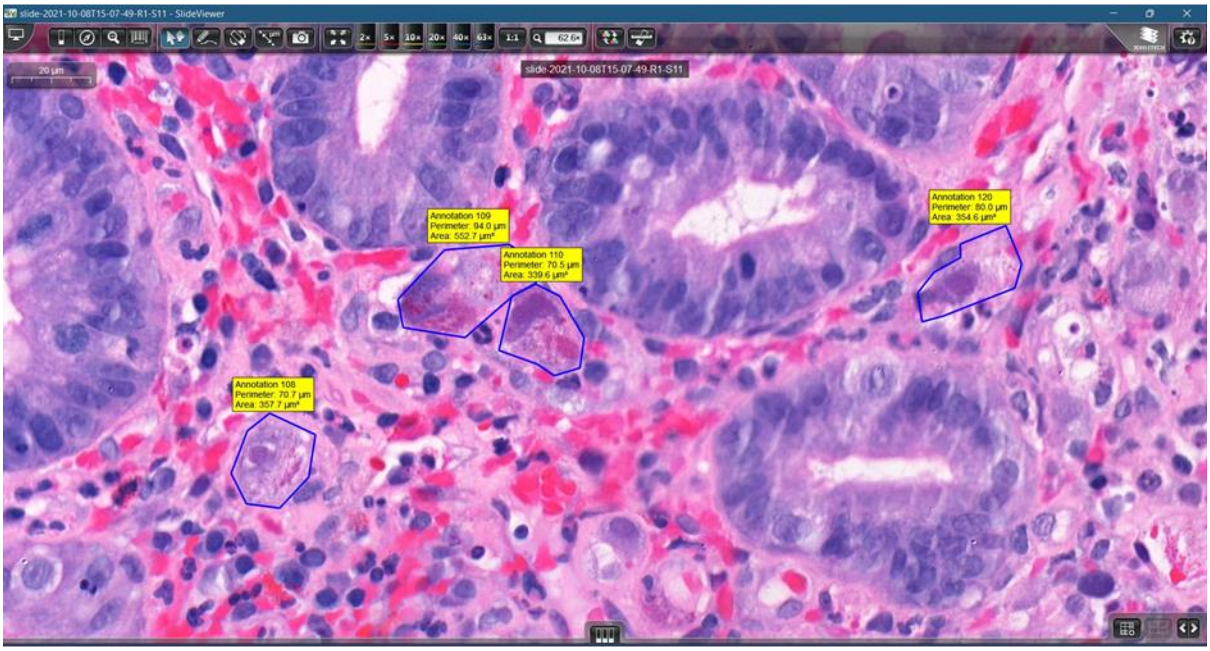
DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

3.2.2 สร้างภาพผลเฉลย หรือ Mask

พยาธิแพทย์(นพ.ธนธิป)ได้ใช้โปรมแกรม Case viewer ในการทำภาพผลเฉลย(Mask) และคำอธิบาย (Annotation) เซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการติดเชื้อ CMV ตามภาพที่ 3.3 ซึ่งแสดงผลเป็น XML file ที่มีพิกัดตำแหน่งของเชื้อ CMV เพื่อใช้เป็นชุดการฝึก (training set) หลังจากนั้นผู้วิจัยเขียนโปรมแกรมแปลงคำอธิบาย (Annotation) ที่เป็น XML เป็นภาพด้วยไลบรารี (library: xmltodict) เพื่อแปลงรูปแบบ XML ให้เป็นรูปแบบ JSON เพื่อใช้ในการวาดรูปภาพ Mask หรือผลเฉลย

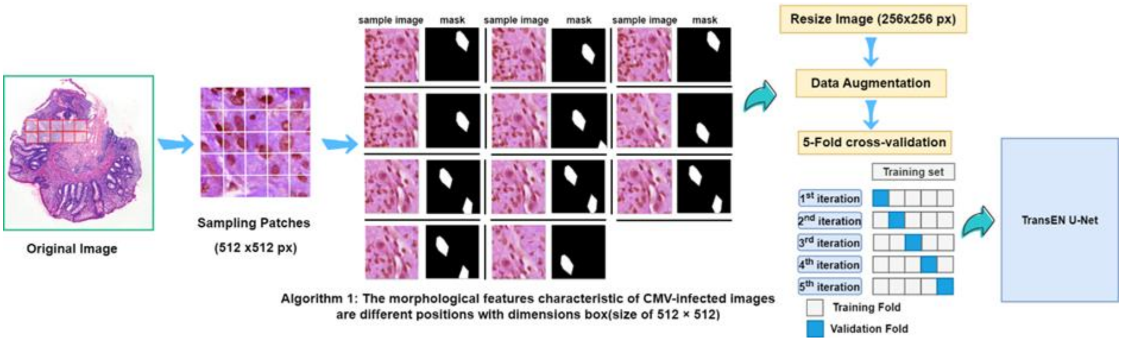
3.2.3 การเพิ่มปริมาณข้อมูลให้ได้ CMV ที่สมบูรณ์ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน

ผู้วิจัยได้ทำกระบวนการตัดภาพสไลด์ทั้งหมด(WSI) เดิมเป็นภาพย่อย พร้อมคำอธิบายประกอบจากพยาธิแพทย์(นพ.ธนธิป) เนื่องจากเทคนิคหน้าต่างบานเลื่อน(sliding window technique) แบบไม่ซ้อนกันจากตารางที่ 3.1 ทำให้ได้ภาพเชื้อ CMV ที่ไม่สมบูรณ์ ผู้วิจัยได้ทำการคำนวณพื้นที่เชื้อ CMV ใหม่เพิ่มเติม ส่งผลกระทบทำให้ได้ภาพจุลพยาธิวิทยา CMV ที่ไม่บุบสลาย ทำให้ได้เชื้อ CMV ที่สมบูรณ์ ที่มีการแยกระหว่างนิวเคลียสในตำแหน่งที่ต่างกันอย่างชัดเจนอยู่ในขนาดสี่เหลี่ยม (512 × 512 px) แสดงในจากตารางที่ 3.2 ทำให้ได้จำนวนการแพทช์ของภาพทางจุลพยาธิวิทยาเชื้อ CMV ที่มีคำอธิบายประกอบที่เพิ่มขึ้นเป็น 11 ภาพที่มีตำแหน่งต่าง ๆ ดังภาพที่ 3.4



ภาพที่ 3.3 แสดงโปรแกรม Case viewer ที่ใช้ในการกำหนดพิกัดของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 3.4 ขั้นตอนในการเตรียมภาพพทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อป้อนเข้าสู่ TransEN U-Net

ตารางที่ 3.1 อัลกอลิทึมของการ patch images ที่มี dimension 512 × 512

Algorithm 1: *Sliding Window*

Input: *Dataset: D, Actual Image Size x:* A_x*, Actual Image Size y:* A_y*,*
Expect Image Size x: E_x*, Expect Image Size y:* E_y
Output: *Patch Dataset* P_d *contains* $E_x \times E_y$ *with dimension 512* × *512*

for each image y = 0 to A_y step of E_y do
  if $y + E_y < A_y$ then
    $rows = E_y$
  else
    $rows = E_y - y$
  end if
  for each image x = 0 to A_x step of E_x do
    if $x + E_x < A_x$ then
    $cols = Ex$
    else
      $cols = E_x - x$
    end if
  end for
end for

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

3.2.4 ขั้นตอนการเตรียมข้อมูล

ขั้นตอนการเตรียมภาพทางจุลพยาธิก่อนป้อนเข้าแบบจำลองแสดงในภาพที่ 3.4 ดังนี้

ขั้นแรก เราใช้เทคนิค sliding window ดังตารางที่ 3.1 เพื่อแบ่งภาพให้ภาพย่อยจากขนาดกิกะพิกเซล (giga-pixel)จาก whole slide image (WSI) เป็นแบบไม่ซ้อนทับกัน เราจะแพทช์(patch)ภาพให้มีขนาดเล็กประมาณ 512 x 512 px สำหรับการฝึกอบรมและทดสอบโมเดล รวมถึงลบการแพทช์ที่เป็นสีขาวทั้งหมด (RGB: 255 255 255) สำหรับภาพที่ว่างเปล่า

ขั้นตอนที่ 2 ผู้วิจัยทำการกระบวนการคำนวณภาพในต้นฉบับ WSI พร้อมคำอธิบายประกอบจากพยาธิแพทย์ใหม่ เนื่องจากหน้าต่างเลื่อน(sliding window) ที่ไม่มีการทับซ้อนกัน ทำให้ภาพที่แพทช์ CMV ไม่สมบูรณ์ส่งผลต่อการทำนายภาพทางจุลพยาธิวิทยาของ CMV ดังนั้นเราจึงคำนวณใหม่ เพื่อหาขอบเขตพื้นที่ของเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ให้สมบูรณ์ และเพื่อแยกแยะนิวเคลียสที่มีตำแหน่งต่างกันลงในกล่องแสดงขนาด (ขนาดการตัด 512 × 512 ลงในกล่องสี่เหลี่ยม) ในตารางที่ 3.2 ในอัลกอริทึม 2 จากผลลัพธ์นี้ ทำให้ได้จำนวนของภาพทางจุลพยาธิวิทยาโดยใช้ระดับแพทช์ทีละรายการ พร้อมคำอธิบายประกอบเพิ่มขึ้นเป็น 11 ภาพ ทำได้เชื้อ CMV ที่สมบูรณ์ที่มีตำแหน่งที่แตกต่างกัน ดังภาพที่ 3.4

ผลลัพธ์ที่ได้ ผู้วิจัยจะได้ภาพแพทช์ทั้งหมด 31,309 ภาพ ขนาด 512 × 512 พิกเซล ชุดข้อมูลในการแพทช์ภาพประกอบด้วย จำนวนรวมของแพทช์ไม่มีเชื้อ CMV 24,439 รูปและจำนวนแพทช์ที่มีเชื้อ CMV จาก WSI ที่ติดฉลาก(label) ประมาณ 6799 รูป

ขั้นตอนที่ 3 ในชุดฝึกของโมเดล รูปภาพอินพุตจะถูกปรับขนาด(resize) 256 × 256 พิกเซล เพื่อป้อนเข้าสู่เครือข่าย(network)

ขั้นตอนที่ 4 ผู้วิจัยใช้เทคนิคเพิ่มปริมาณข้อมูล(data augmentation)ที่แตกต่างกัน เช่น พลิกแนวนอน(horizontal flip) แนวตั้งพลิก(vertical flip) ของชุดข้อมูลของภาพจุลพยาธิวิทยาที่มีเชื้อ CMV

ขั้นตอนสุดท้าย ผู้วิจัยใช้เทคนิค cross-validation(CV) แบบ 5-Fold เทคนิคแยกสุ่มออกเป็น 5 กลุ่ม ให้ได้ข้อมูลที่หลากหลายทั้งชุดฝึก(train set)และชุดตรวจสอบ(validation set) ก่อนป้อนภาพเข้า TransEN U-Net

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 3.2 อัลกอลิทึมในการสร้าง box เพื่อ patch images ที่มีเชื้อ CMV หลายตำแหน่งและมีมิติ (dimension) ขนาด 512×512

Algorithm 2 : CMV difference positions in the box

Input: Read annotation position for CMV such as

Annotation CMV : *ann* , shift x-axis : *Sx,* shift y-axis : *Sy,*

Image Size : *size*

Output: Position CMV box : *box* contains Dataset x-axis minimum : Dx_{min} , Dataset x-axis maximum : Dx_{max} ,Dataset x-axis minimum : Dy_{min} , Dataset x-axis maximum : Dy_{max} dimension (512 ✕ 512)8

for each *item* in read*(ann)* **do**

  x_{min} = min*(item(x))*

  x_{max} = max*(item(x))*

  y_{min} = min*(item(y))*

  y_{max} = max*(item(y))*

  $size_x = (size -(x_{max}- x_{min}))/2$

  $size_y = (size -(y_{max}- y_{min}))/2$

  $Dx_{min} = x_{min} - Sx -$ floor$(size_x)$

  $Dx_{max} = x_{max} - Sx -$ ceil$(size_x)$

  $Dy_{min} = y_{min} - Sy -$ floor$(size_y)$

  $Dy_{max} = y_{max} - Sy -$ ceil $(size_y)$

  $box = (Dx_{min} , Dy_{min} , (Dx_{max} - Dx_{min}), (Dy_{max} - Dy_{min}))$

end for

return *box*

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

3.2.5 การเพิ่มปริมาณข้อมูล (data augmentation)

ผู้วิจัยทำการลดขนาดภาพจาก 512 × 512 เป็น 256 × 256 เพื่อให้ภาพมีขนาดเท่ากันทั้งหมด ในงานวิจัยนี้เลือกใช้การเพิ่มปริมาณข้อมูล(data augmentation) ในหลายแบบดังนี้

1. การกลับด้านภาพแนวนอน(Flip Horizontal)
2. การกลับด้านภาพแนวตั้ง(Flip Vertical)

3.2.6 การแบ่งชุดข้อมูลฝึกสอน

ผู้วิจัยใช้วิธี 5-fold cross-validation เพื่อที่จะให้ข้อมูลของมีการกระจายเท่าๆ กัน และเพื่อใช้การ Train, Validate เพื่อเลือกโมเดลที่แม่นยำที่สุด ผู้วิจัยให้ Fold 1-4 เป็นชุดฝึก(Train set) ส่วน Fold5 เป็นชุดตรวจสอบ(Validation Set) เพื่อเป็นตัวแทนของข้อมูลที่ใช้งานจริง (Real-World)

3.2.7 รายละเอียดในการดำเนินการ

ในงานวิจัย ผู้วิจัยเสนอ TransEN U-net ใน PyTorch การทดลองดำเนินการบน NVIDIA Tesla T4-16 GB (GDDR6) ของ Google Colab ผู้วิจัยเลือกR50–ViT–B_16 ซึ่งเป็นไฮบริด(hybrid) ของสถาปัตยกรรม ResNet-50 และ ViT [21] และเป็นโมเดลที่ได้รับการฝึกฝนล่วงหน้า(Pre-train) บน ImageNet[22] และขนาดแพตช์ จะถูกปรับขนาดเป็น 256×256 เป็น 16 พิกเซลด้วย batch size 32, Optimizer คือ Adam พร้อมอัตราการเรียนรู้เริ่มต้น(learning rate) ของ 1e-4 และน้ำหนักที่ลดลง (weight decay) ของ 1e-6 และ epoch 15 ครั้ง ผู้วิจัยทำการเพิ่มข้อมูล (data augmentations) แบบสุ่มทั้งการพลิกแนวนอน (horizontal flipping) และการพลิกแนวตั้ง (vertical flipping) ชุดข้อมูลเพื่อหลีกเลี่ยง overfitting ในแต่ละชั้นจะมี Activation function : ReLu และ batch normalization (BN) เพื่อลด Vanishing gradients คือ การพบว่าในระหว่างการเทรน Gradient มีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ จนเท่ากับ 0 ทำให้ Weight ไม่ถูกอัพเดท และมีจำนวนพารามิเตอร์ที่ใช้ ดังตารางที่ 3.3

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ตารางที่ 3.3 จำนวนไฮเปอร์พารามิเตอร์(Hyperparameter)ทั้งหมดที่ใช้ในการฝึกและตรวจสอบโมเดล

No	Parameter name	Parameter value
1	Model pretrain	R50+ViT-B_16
2	ขนาดภาพ(image size)	256
3	num_workers	4
4	Threshold	0.5
5	Scheduler	CosineAnnealingWarmRestarts
6	Epoch	15
7	Criterion	DiceLoss
8	base_model	Unet
9	Encode	ViT
10	learning rate	1e-4
11	batch size	32
12	weight decay	1e-6
13	Gradient accumulation steps	1
14	Seed	2022
15	n-fold	5
16	Optimizer	Adam
17	Smoothing	1
18	ViT_blocks	12
19	ViT_linear	1024
20	n_class	1
21	n_skip	3
22	dropout rate	0.2
23	mlp_dim	3072
24	num_head	4
25	num_layers	8
26	Activation function	ReLu

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

3.3 การสร้างแบบจำลอง (Modeling Techniques)

3.3.1 การสร้างตัวเข้ารหัสด้วย vision transformer (ViT)

เนื่องจากภาพของเชื้อ CMV เป็นภาพที่มีขนาด 2 มิติ ในขั้นตอนแรก ผู้วิจัยต้องทำการปรับรูปร่างของภาพ $X \in \mathbb{R}^{H \times W \times C}$ ให้เรียงลำดับให้อยู่ในรูปแบบการแพทช์ภาพ 2 มิติ

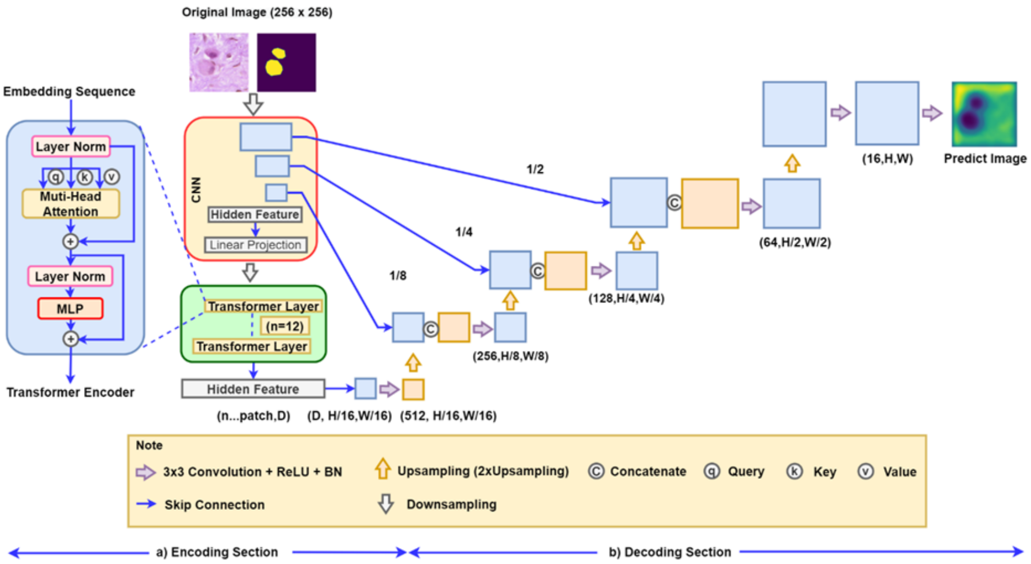
{ $x_p^i \in \mathbb{R}^{N \times (P^2 . C)}$ | i=1..N}

โดยที่ H,W คือความละเอียดเชิงพื้นที่ต้นแบบ (spatial resolution)

C คือจำนวนของช่อง (channel)

P × P คือขนาดของการแพทช์ภาพ (Image Patch) แต่ละภาพ

N = $\frac{HW}{P^2}$ คือจำนวนของการแพทช์ภาพ(Image Patch) ซึ่งก็คือการเรียงลำดับความยาวอินพุท(input sequence length)



ภาพที่ 3.5 แสดงภาพรวมโครงสร้างของโมเดล TransEN U-Net สำหรับการวิเคราะห์อัตโนมัติของการแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยาแบบดิจิทัล

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

สำหรับการวิเคราะห์อัตโนมัติของการแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยาแบบดิจิทัล ที่ประกอบด้วย
a) ส่วนการเข้ารหัส: เพื่อแก้ไข CNN Transformer สองมิติที่เข้ารหัสแพตช์รูปภาพทางจุลพยาธิวิทยาที่เป็นแบบโทเค็น (Token)
b) ส่วนการถอดรหัส: เพื่อแก้ไข Up sampling และ Convolutional Layer ที่ซ้ำซ้อนกัน เพื่อให้ได้การแบ่งส่วนภาพที่มีความละเอียดสูงโดยใช้การออกแบบของ U-Net

ในการถอดรหัสด้วย Vit ในขั้นตอนแรกโมเดลจะทำตัดภาพออกมาเป็นแพทช์ภาพ(Image Patch) ให้เป็นเวกเตอร์ $\mathbf{X_P}$ ในเวกเตอร์มีค่าคงที่ D (Dimensions)ในทุกชั้น(layer) เพื่อปรับการฝังตำแหน่ง (position embeddings) และใช้ในฝึก trainable linear projection ซึ่งการฝังเพื่อเก็บข้อมูลตำแหน่งของการแพทช์เพื่อส่งเข้า ViT ดังสมการที่ (1)

$$z_0 = [X_P^1\mathbf{E};\ X_P^2\mathbf{E};\ldots\ X_P^N\mathbf{E}]+\mathbf{E}_{pos}\ ,\ \mathbf{E} \in \mathbb{R}^{(P^2.C)\times D}\ ,\ \mathbf{E}_{pos} \in \mathbb{R}^{(N+1)\times D} \quad (1)$$

ภายในของ Transformer Encoding ประกอบไปด้วย Multihead Self-Attention (MSA) และ Multi-Layer Perceptron (MLP) ซึ่งมี L คือชั้น(layer) และจะมี Layer normalization (LN) ก่อนทุกบล็อคมีการทำ residual network จะถูกใช้ในทุกบล็อค (Wang et al., 2019; Baevski & Auli, 2019) และ $\mathbf{z}_\ell$ คือการแสดงผลลัพธ์ของภาพในการเข้ารหัส ดังสมการที่ (2), (3)

$$\mathbf{z}'_\ell = \mathrm{MSA}\big(\mathbf{LN}(\mathbf{z}_{\ell-1})\big) + \mathbf{z}_{\ell-1}\ ,\quad \ell = 1 \ldots L \quad (2)$$

$$\mathbf{z}_\ell = \mathrm{MLP}\big(\mathbf{LN}(\mathbf{z}'_\ell)\big) + \mathbf{z}'_\ell\ ,\quad \ell = 1 \ldots L \quad (3)$$

$$y = \mathrm{LN}(\mathbf{z}_L^0) \quad (4)$$

โดยที่ LN(.) คือชั้นที่มีการทำ (normalization)

z_L คือแสดงผลลัพธ์ของภาพที่มีการถอดรหัส

Multi-Head Attention ที่ใช้ในบล็อกของ ViT เป็นแกนหลักของการเข้ารหัส เป็นตัวที่ทำให้โมเดลสามารถเรียนรู้ได้หลาย Attention พร้อมกัน โดยการเอา Attention มาต่อกันในรูปแบบขนาน ซึ่งใช้แนวคิดแบบ แนวคิดของ Self-Attention คือการนำภาพทุกภาพมาเปรียบเทียบกันเอง และให้โมเดลเรียนรู้และเลือกภาพว่าจะสนใจภาพไหน โดยใช้ attention function ได้ค่า D_{model} เป็นค่ามิติของเวกเตอร์ (dimensional value vector) ด้วยการแปลง Input เมตริกซ์เป็น 3 Vector ดังนี้

1. เวกเตอร์ Q (Query) ใช้เชื่อมกับ Key
2. เวกเตอร์ K (Key) ใช้เชื่อมกับ Query

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

3. เวกเตอร์ V (Value) คือค่าที่นำไป Attend จากสัดส่วน Score ที่ได้จากผลลัพธ์ที่เชื่อมต่อของเวกเตอร์ Q และ เวกเตอร์ K เพื่อมาคำนวณค่าน้ำหนัก (weight) เมตริกซ์ V ผ่าน multiple attention functions ทำให้ได้ผลลัพธ์ W_O ดังสมการ

$$\text{MultiHead}(Q, K, V) = \text{Concat}(\text{head}_1, \ldots, \text{head}_b)\, W_O \quad (5)$$

$$\text{head}_1 = \text{Attention}\,(QW_i^Q, QW_i^K, QW_i^V) \quad (6)$$

โดยที่ $W_i^Q \in \mathbb{R}^{d_{model} \times d_Q}$

$W_i^K \in \mathbb{R}^{d_{model} \times d_K}$

$W_i^V \in \mathbb{R}^{d_{model} \times d_V}$

3.3.2 ภาพรวมของสถาปัตยกรรม TransEN U-Net

โครงสร้างโดยรวมของ TransEN U-Net แสดงในภาพที่ 3.4 ประกอบด้วยส่วนการเข้ารหัสหรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าการ Downsampling ที่ใช้ ViT ซึ่งมีกลไกในการแพทช์ภาพคือการแบ่งภาพเดิม H×W ให้มีขนาดภาพที่เล็กลงเพื่อให้ประมวลผลที่เร็วขึ้นในการทำนายภาพทางการแพทย์ จากขนาดภาพ HW/P^2 เป็น HW/P × HW/P และจากการแพทช์ภาพ ทำให้สูญเสียรายละเอียดบางส่วนในระดับชั้นที่ต่ำอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เพราะฉะนั้นจึงมีแนวความคิดในการนำ ViT มารวมกับ CNN เพื่อลดการสูญเสียความละเอียดของภาพส่วนการถอดหรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าการ Upsampling หรือ Cascaded Upsampler ส่วนผลลัพธ์ของ sequence of hidden feature ที่ได้คือ X ∈ R^(HW/P^2 ×D) จากการขนาดทำการแพทช์ HW/P × HW/P×D โดยการทำ Cascading Multiple Upsampling Blocks ในหลายๆชั้น จาก HW/P × HW/P ให้มีขนาดเท่ากับภาพเดิม H×W ซึ่งแต่ละบล็อกเพื่อให้ Upsampling เป็น 2 เท่า, 3×3 Convolution , ReLu, Batch Normalize(BN) ใช้รูปแบบสถาปัตยกรรมของ U-Net ซึ่งลักษณะคล้ายรูปตัว U และทั้ง 2 ส่วนนี้มีการเชื่อมต่อกันเรียกว่า Skip Connection หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Residual Connection และผู้วิจัยใช้ Batch Normalization: BN เพื่อแก้ปัญหา Vanishing Gradient เพราะจะทำให้ได้ค่า Dice Similarity Coefficient(DSC) ที่สูงขึ้นด้วย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

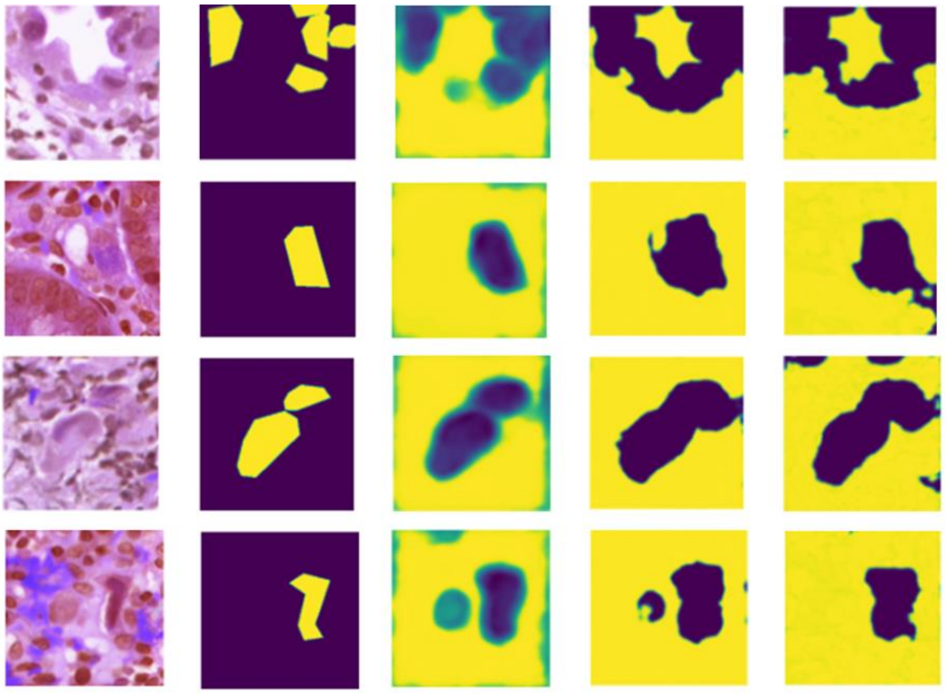
บทที่ 4
ผลการวิจัย

4.1 ผลการวิจัย

ในผลงานวิจัยนี้ การทดลองจะแสดงเป็นแสดงในภาพที่ 4.1 บน WSI จากชุดข้อมูลการติดเชื้อ CMV ผู้วิจัยได้เปรียบเทียบ TransEN U-Net กับแบบจำลองรุ่นอื่นด้วยการแสดงภาพผลลัพธ์ของทั้ง Restnet50-Unet และ EfficientNetB3+UnetPlusPlus การแบ่งส่วนภาพของเซลล์ที่ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่มีพื้นที่ส่วนเกินมากกว่า(over-segmented) เมื่อเทียบกับพื้นที่จริง (ground truth) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมันเป็นไม่สามารถแยกแยะเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ได้ดีกว่าเครือข่าย TransEN U-Net ผลลัพธ์เหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าเฟรมเวิร์ก TransEN U-Net มีความสามารถ ในการแบ่งแยกเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV และยังสามารถทำนายภาพที่ซับซ้อนทางสัณฐานวิทยาได้อย่างมีประสิทธิภาพอีกด้วย ด้วยเหตุนี้ TransEN U-Net จึงมีเป็นประโยชน์ไม่แค่คุณสมบัติการเชื่อมโยงกับบริบทโลกระดับสูง (high-level global contextual features)แล้ว ยังลงลึกข้อมูลระดับต่ำได้อีกด้วย แสดงผลในตารางที่ 4.1 TransEN U-Net ได้แสดงถึงผลสำเร็จที่โดดเด่นสำหรับการประเมินด้วย Dice Similarity Coefficient; DSC (%) ที่ 99.75% ในขณะที่ Resnet50-Unet มีค่า DSC (%) ที่ 71.69% และ EfficientNetB3+UnetPlusPlus มีค่า DSC (%) ที่ 71.61% ตามลำดับ

ข้อจำกัดขอบเขตของงานวิจัยไม่สามารถรวมรูปย่อยหลายรูปเข้าด้วยกันโดยอัตโนมัติ ให้เป็นเหมือนรูปภาพต้นฉบับ(original image)(เช่น 1 GB หรือมากกว่า) ได้ เนื่องจากข้อจำกัดความหลากหลายของภาพแต่ละโทนสีและภาพอาจจะซ้อนทับกันจากตารางที่ 3.2 ที่ความละเอียดที่แตกต่างกัน รวมถึงข้อจำกัดในการประมวลผล GPU อีกด้วย

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



ภาพที่ 4.1 แสดงภาพการเปรียบเทียบเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ในชุดข้อมูลภาพทางจุลพยาธิวิทยา

ระหว่าง TransEN U-net กับ Restnet50+Unet และ Efficientnet-b3+UnetPlusPlus เมื่อเทียบกับพื้นที่จริง (Ground Truth)

ตารางที่ 4.1 แสดงการเปรียบเทียบผล Dice similarity coefficient; DSC (%) จากภาพการแบ่งส่วนทางการแพทย์ของแบบจำลองต่าง ๆ บน WSIs สำหรับเซลล์ติดเชื้อ CMV ในชุดข้อมูลทางจุลพยาธิวิทยา

Model	DSC (%)
Resnet50-Unet	71.69
EfficirntNet-B3+UnetPlusPlus	71.61
TransEn U-Net	99.75

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัยและอภิปรายผล

งานวิจัยในวิทยานิพนธ์เล่มนี้ได้ ผู้วิจัยขอเสนอโมเดล TransEN U-Net ซึ่งเป็นเครือข่าย CNN-Transformer แบบไฮบริด เพื่อวิเคราะห์การแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยาที่มีขนาดใหญ่แบบดิจิตอล ข้อดีอย่างหนึ่งของ Transformer นั้นไม่ได้มีเพียงแต่กลไกการให้ความสนใจตนเองแบบหลายหัว (multi-head self-attention mechanisms) แบบ Position-wise Feed-Forward Networks (PFFN) สามารถเข้ารหัสความสัมพันธ์เชิงบริบท แต่ยังแยกคุณสมบัติของ CNN ระดับต่ำ (low-level CNN features) ผ่านการออกแบบสถาปัตยกรรมไฮบริดรูปตัวยู (U-shaped hybrid architecture design) ได้ดีอีกด้วย

ในการทดลองแสดงการแบ่งส่วนตามการจำแนกแต่ละพิกเซล (pixel-wise segmentation) ขึ้นกับเครือข่าย FCN สองมิติสำหรับเทคนิคการแบ่งส่วนภาพทางจุลพยาธิวิทยา จากผลการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ขอเสนอ TransEN U-Net ก่อให้เกิดประสิทธิภาพการแบ่งกลุ่มที่ดีกว่าโมเดลอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

เนื่องจากพยาธิวิทยาดิจิทัล (Digital Pathology) โดยใช้ TransEN U-Net สามารถช่วยพยาธิแพทย์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อของเนื้อเยื่อ CMV ได้แม่นยำมากขึ้น ภาพถ่ายสไลด์ มีการทำภาพย่อยต่างสามารถเก็บเพื่อศึกษาลักษณะโคโลนีและลักษณะสัณฐานวิทยาของเชื้อ CMV และสามารถใช้ในการต่อยอดในการศึกษาเชื้อตัวอื่นได้อีกด้วย

5.2 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากชุดข้อมูลที่ได้เป็นภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาเชื้อ CMV มาทั้งหมด 12 ภาพ จากงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ใช้เทคนิคการแบ่งข้อมูลแบบ 5-fold cross-validation เป็นการแบ่งข้อมูล 5 ส่วน เท่าๆ กัน เพื่อใช้ในการทดสอบโมเดล TransEN U-Net เพื่อให้ได้ค่าความแม่นยำคือค่า DSC มากที่สุด และมีข้อผิดพลาดหรือ bias ให้น้อยที่สุด ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการแบ่งข้อมูลด้วย 5-fold cross-validation เพื่อทดสอบกับโมเดลอื่น (Restnet50+Unet และ Efficientnet-b3+UnetPlusPlus) และใช้ไฮเปอร์พารามิเตอร์ (Hyperparameter) ทุกอย่างเหมือนกันกับการทดสอบโมเดล TransEN U-Net จากผลทดลอง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างโมเดล TransEN U-Net กับ Restnet50+Unet และ Efficientnet-b3+UnetPlusPlus ทำให้ได้ค่า DSC เป็น 99.75%,71.69%,71,61% ตามลำดับ ซึ่ง TransEN U-Net มีค่าที่ DSC ที่สูงสุด เพื่อไม่ให้เกิด bias และ overfitting มีอีกวิธีหนึ่งที่สามารถใช้ในการแบ่งภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาเชื้อ CMV จาก 12 ภาพ เป็นการทดสอบ(Training) 10 ภาพและทดสอบ(Test) 2 ภาพ เนื่องจากภาพถ่ายจากสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยาเป็นภาพขนาดใหญ่มาก

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ผู้วิจัยต้องทำการแพทช์ภาพเป็นภาพย่อยด้วยเทคนิคหน้าต่างบานเลื่อน (sliding window) จากตารางที่ 3.1 เพื่อให้ โมเดล TransEN U-Net สามารถประมวลภาพได้ หลังจากนั้นใช้เทคนิคในการเพิ่มภาพเชื้อ CMV ที่สมบูรณ์ในตำแหน่งที่แตกต่างกันขนาด 512 จากตารางที่ 3.2 หลังจากนั้นทำการเพิ่มชุดข้อมูล (data augmentation) ของภาพจุลพยาธิวิทยาที่มีเชื้อ CMV แบบพลิกแนวนอน(horizontal flip) และแบบแนวตั้งพลิก(vertical flip) ก่อนป้อนเข้า TransEN U-Net ต่อไป

DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บรรณานุกรม

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บรรณานุกรม

[1] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87-91.

[2] Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13 Suppl 4:93-106.

[3] Jason Wang Stanford University 450 Serra Mall, Luis Perez Google 1600 Amphitheatre Parkway,"The Effectiveness of Data Augmentation in Image Classification using Deep Learning", arXiv:1712.04621v1 [cs.CV] 13 Dec 2017.

[4] Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. In: UpToDate, Hirsh MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 16 Sep 2021)

[5] JakobNikolas Kather, Jefree Schulte, HeikeI. Grabsch, Chiara Loeffler, Hannah Muti, James Dolezal, Andrew Srisuwananukorn, Nishant Agrawal, Sara Kochanny, Saskiavon Stillfrie d, Peter Boor, Takaki Yoshikawa, Dirk Jaeger, Christian Trautwein, Peter Bankhead, Nicole A. Cipriani, Tom Luedde, Alexander T. Pearson, "Deep learning detects virus presence in cancer histology", Cold Spring Harbor Laboratory(CSH),bioRxiv, Posted July 05, 2019.

[6] Anusree Kanadath, J. Angel Arul Jothi, Siddhaling Urolagin "Histopathology Image Segmentation Using MobileNetV2 based U-net Model", International Conference on Intelligent Technologies, June 25-27, 2021

[7] J. Deng, W. Dong, R. Socher, L. Li, Kai Li, and Li Fei-Fei, (2009),"Imagenet: A large-scale hierarchical image database," in 2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition,, pp. 248–255.

[8] Ming Y. Lu, Richard J. Chen, Dehan Kong, Jana Lipkova, Rajendra Singh, Drew F.K. Williamson,Tiffany Y. Chen, Faisal Mahmood, "Federated learning for computational pathology on gigapixel whole slide images", Medical Image Analysis,Volume 76, February 2022, 102298,Contents lists available at ScienceDirect

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บรรณานุกรม (ต่อ)

[9] Jieneng Chen, Yongyi Lu, Qihang Yu, Xiangde Luo, Ehsan Adeli, Yan Wang, Le Lu, Alan L. Yuille, and Yuyin Zhou, "TransUNet: Transformers Make Strong Encoders for Medical Image Segmentation",arXiv:2102.04306v1 [cs.CV] 8 Feb 2021

[10] Fu, S., Lu, Y., Wang, Y., Zhou, Y., Shen, W., Fishman, E., Yuille, A.: Domain adaptive relational reasoning for 3d multi-organ segmentation. In: International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. pp. 656–666. Springer (2020)

[11] Dosovitskiy, A., Beyer, L., Kolesnikov, A., Weissenborn, D., Zhai, X., Unterthiner, T., Dehghani, M., Minderer, M., Heigold, G., Gelly, S., et al.: An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. In: ICLR (2021)

[12] He, K., Zhang, X., Ren, S., Sun, J.: Deep residual learning for image recognition. In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp. 770–778 (2016)

[13] Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L.J., Li, K., Fei-Fei, L.: Imagenet: A largescale hierarchical image database. In: 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp. 248–255. Ieee (2009)

[14] Milletari, F., Navab, N., Ahmadi, S.A.: V-net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation. In: 3DV (2016)

[15] Fu, S., Lu, Y., Wang, Y., Zhou, Y., Shen, W., Fishman, E., Yuille, A.: Domain adaptive relational reasoning for 3d multi-organ segmentation. In: International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. pp. 656–666. Springer (2020)

[16] Ronneberger, O., Fischer, P., Brox, T.: U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention. pp. 234–241. Springer (2015)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

บรรณานุกรม (ต่อ)

[17] Schlemper, J., Oktay, O., Schaap, M., Heinrich, M., Kainz, B., Glocker, B., Rueckert, D.: Attention gated networks: Learning to leverage salient regions in medical images. Medical image analysis 53, 197–207 (2019)

[18] Dosovitskiy, A., Beyer, L., Kolesnikov, A., Weissenborn, D., Zhai, X., Unterthiner, T., Dehghani, M., Minderer, M., Heigold, G., Gelly, S., et al.: An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. In: ICLR (2021)

[19] Oktay, O., Schlemper, J., Folgoc, L.L., Lee, M., Heinrich, M., Misawa, K., Mori, K., McDonagh, S., Hammerla, N.Y., Kainz, B., et al.: Attention u-net: Learning where to look for the pancreas. MIDL (2018)

[20] T., Dehghani, M., Minderer, M., Heigold, G., Gelly, S., et al.: An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. In: ICLR (2021)

[21] Dosovitskiy, A., Beyer, L., Kolesnikov, A., Weissenborn, D., Zhai, X., Unterthiner, T., Dehghani, M., Minderer, M., Heigold, G., Gelly, S., et al.: An image is worth16x16 words: Transformers for image recognition at scale. In: ICLR (2021)

[22] Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L.J., Li, K., Fei-Fei, L.: Imagenet: A largescale hierarchical image database. In: 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp. 248–255. Ieee (2009)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก

DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ก

ผลงานตีพิมพ์

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

The 8th International Conference on Digital Arts, Media and Technology (DAMT) and
6th ECTI Northern Section Conference on Electrical, Electronics, Computer and Telecommunications Engineering (NCON)

TransEN U-Net: Enhance Image Segmentation of Cytomegalovirus Infected Cells in Histopathological Images

1st Warunee Sermpanichakij
Big Data Engineering Program
Dhurakij Pundit University
Bangkok, Thailand
warun.ser@gmail.com

2nd Duangjai Jitkongchuen
Big Data Engineering Program
Dhurakij Pundit University
Bangkok, Thailand
duangjai.jit@dpu.ac.th

3rd Tanatip Prasertchai, MD
Department of Pathology,
Faculty of Medicine,
Ramathibodi Hospital,
Mahidol University
Bangkok, Thailand
tanatip.pra@mahidol.ac.th

***Abstract*—Advances in histopathological image segmentation have a significant role in the diagnosis and begin treatment immediately including a study of Cytomegalovirus(CMV) for the tissues. Histopathological change with confirmation by immunohistochemical or in situ hybridization study is a gold standard for diagnosis of CMV tissue infection. This required pathologists to identify the histopathological change which is time-consuming and can be missed in tissue with a subtle change. Automatic analysis of histopathological images with Deep Learning(DL) can help pathologists to diagnose CMV tissue infection more accurately. Typical issues with histopathological images which impede automatic analysis are the extremely enormous size of histopathological images more than 1 gigapixel, the limitations of GPU memory, and a limited number of histopathology images. Additionally, whole slide histopathological images are split huge images into multiple small image patches by cropping using the sliding window technique. In this paper, we propose TransEN U-Net which derives a benefit of a hybrid CNN-Transformer base on the U-shaped architecture for boosting the performance of segmentation of histopathology. The transformer encoder not only is able to the patches but also the relative self-attention mechanism in order to share information between sequences. Experiment results of segmenting images by the two-dimensional indicate that the TransEN U-Net can productively discriminate CMV viral inclusions including achieving higher values in terms of DSC score.**

***Index Terms*—Cytomegalovirus, Digital pathology, Transformer, histopathological image segmentation, U-Net**

I. Introduction

Cytomegalovirus(CMV) is a pervasive double-stranded DNA virus in the human herpesvirus (HHV) family as well as a well-known relevance of infection in the immunocompromised host[1]. The transmission of CMV emerges from infected body fluids through a direct person who is shedding human cytomegalovirus (HCMV) via breastfeeding, sexual activity, blood transfusion, and organ transplantation[2]. The majority of persons with CMV infections within immunocompetent individuals are clinically asymptomatic after infection is life-long latent within various hosts[3]. CMV infection can be detected by serology, Polymerase chain reaction(PCR), and histopathology. Histopathologic manifestations of CMV infection are enlarged cells including common endothelium in terms of particular characteristics of intranuclear and intracytoplasmic inclusions [4,5,6]. This paper will focus on histopathological image segmentation of CMV which is highly significant to analyze. The development of digital pathology involves converting histology microscope slides from glass tissue slides to achieve superior digital image quality using a digital slide scanner which is able to alleviate the workload of both pathologists and researchers to view on a computer screen with cytologic details high-resolution medical image scanner. On the other hand, the automatic analysis two-dimensional analysis of CMV which occur in making the necessary process of entire gigapixel images (e.g. 1 GB or more) with a high spatial resolution including magnification levels of 40X is a formidable challenge.

Due to the enormous archives of CMV histopathology slide images, we need to divide CMV images into small patches for the computably comfortable process of separating the region of interest (ROI) from the background image in order to fit it into the GPU memory. Furthermore, CMV detection does not have clear boundaries in the nucleus and cytoplasm of the infected cell; therefore, the shape of CMV is so complicated for the calculation to obtain high accuracy. Recently, Convolutional neural networks (CNN), particularly fully convolutional networks (FCN)[7] have become a dominant technique in medical image acquisition systems. As U-Net[8] is a symmetrical encoder-decoder architecture network based on skip-connections to adapt detail preservation which has become the de facto choice. Although, CNN-based segmentation demonstrates the limitations of modeling long-range spatial dependencies in the images[9] because brings in the low performance of various areas. Underscoring existing research on building self-attention mechanisms relies on CNN-based approaches to resolving the restrictive modeling[10,11].On the other hand, Transformer is an innovative architecture which manipulated by sequence-to-sequence prediction including taking advantage of convolution operators, based on exclusively attention mechanisms[12].In

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

particular, Transformer recognizes significant achievement in a wide array of downstream NLP tasks and production of large-scaled pretraining as well. The transformer in natural language processing (NLP) recognizes significant achievement in the field of machine translation (MT) systems[13].

This our work, we focus on specific CMV regions to analyze difficulty in segmentation to high accuracy performance using split histological images into a grid of equal-sized patches and a direct sequence of linear embeddings from flattening the patches into feed input to the transformer encoder. We have found that the ViT[14] uses the attention mechanism and this model is suitable for predicting medical images because of its more efficient performance and expresses quite satisfactory results. In this research, we propose that TransEN U-Net architecture is hybrid segmentation CNN-Transformer with a parallel transformer layer in both two-dimensional self-attention mechanism encodes in the transformer for successive up-sampling and 2D decoder of the standard U-Net [9,15] to have achieved remarkable success in the global context of medical image segmentation with skip connection from the encoding path to U-shaped architecture in order to eliminate the insufficiency of Transformer which make loss resolution caused to spatial information during down-sampling for precise border localization. Besides, we put forward an improved segmentation accuracy for histopathology of CMV, whereas accurate low-level spatial.

II. Related work

Severally, research makes an effort to self-attention modules in the convolutional network models by utilizing the global connection of all pixel-based semantic segmentation to take advantage to feature maps. For example, a non-local operator which is able to connect with various intermediate convolution layers has been established by Wang et al.[16].Schlemper et al. proposed attention gate modules (AG) which are corporate within the skip connections of the encoder-decoder U-shaped network[17]. Dissimilar from these procedures, we manipulate Transformers to embedding methods with global self-attention in our task. The Transformer is a state-of-the-art architecture that newly achieved Machine Translation (MT)[18] to solve some of the issues of NLP. Transformers have been successful in the most widely-used applications of a visual backbone in computer vision applications. For example, Parmar et al.[19] who designs self-attention consider local neighborhood information by all pixels in each image instead of favoring global context. Child et al.[20] research for Sparse Transformer which manipulates scalable approximation of self-attention on the global information. On image classification, Vision Transformer (ViT) model [21] accomplish superior state-of-the-art on ImageNet classification in the last research with global self-attention to full-sized images. TransEn U-Net is the first transformer-based histological image segmentation for CMV analysis applications which is designed to achieve great success in ViT.

III. Methodology

In this section for cytomegalovirus (CMV) detection in imaging analysis, we first propose the overall architecture of our TransEN U-Net, whose architecture is shown in Figure 1, and identify regions of tissue with CMV lesions of interest, being able to accurately assess the deep symmetric encoder-decoder network and booster U-shaped architecture which predict sophisticated histopathological image segmentation for especially CMV detection. Therefore, we propose TransEN U-Net novel perspective for the further attempt to exploit to redesign Transformer architecture to improve image efficiency with two-dimensional CNN for image segmentation of cytomegalovirus(CMV) infected cells in histopathological images.

A. CNN-Transformer Hybrid Architecture

We propose TransEN U-Net in Fig 1. According to the histopathological image of CMV, it is a two-dimensional image, in the first step, consider an input histological image $s \in \mathbb{R}^{C\times H\times W}$ with a spatial resolution of H(Height), W(Width) and C are the numbers of channels. We had to adjust the shape of a large number of works dealing with histopathological images in order to series of flattened two-dimensional patches as $\{s_p^i \in \mathbb{R}^{P^2\times C} | i = 1, 2, 3, ...N\}$, where p is the size of each patch has a size $P \times P$ and N is a number of histopathological image patches as follows: $N = \frac{HW}{P^2}$

In the TransEN U-Net, the sequence input images on tokenizing are fed into the transformer encoder. Each image is divided into a sequence of fixed-size vectorized patches s_p to a latent D-dimensional embedding space in which D is the size of the patch embeddings with a trainable linear projection which are encode the patch embeddings to preserve positional information as in equation 1.

$$z_0 = [s_p^1\mathbf{E}; s_p^2\mathbf{E}; ...; s_p^N\mathbf{E} + \mathbf{E}_{pos}] \quad (1)$$

where is a linear projection of flattened patches and $\mathbf{E}_{pos} \in \mathbb{R}^{N\times D}$ define the positional embeddings for each x and y position.

Transformer Encoding consists of Multihead Self-Attention (MSA) and Multi-Layer Perceptron (MLP), where L is the layer and there is a layer normalization (LN) before every block. The multi-head self-attention layer inputs are split across the multiple attention heads so that each head is able to process different levels of self-attention. A residual network is used in every block and z_ℓ are representations of the resulting image in the Transformer encoding block, as shown in Equations 2 and 3.

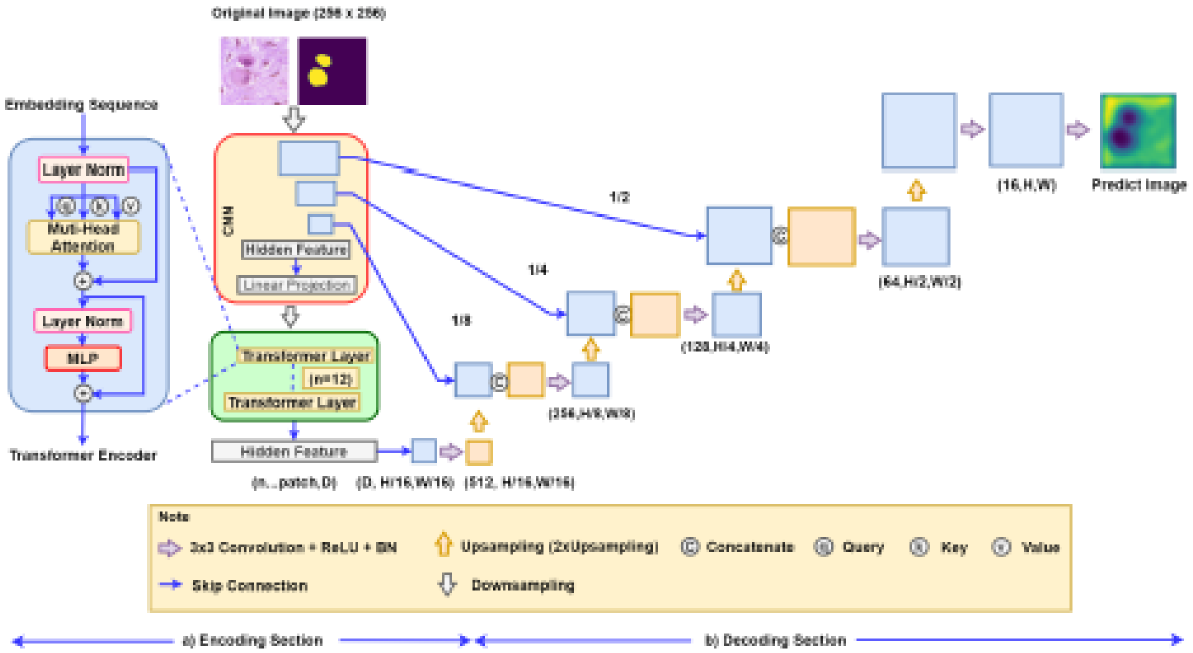
$$z'_\ell = \mathbf{MSA}(\mathbf{LN}(z_{\ell-1})) + z_{\ell-1}, \ell = 1 \dots L \quad (2)$$

$$z_\ell = \mathbf{MSA}(\mathbf{LN}(z'_\ell)) + z'_\ell, \ell = 1 \dots L \quad (3)$$

$$y = LN(z_L^0) \quad (4)$$

where LN(*) is the layer normalization that is applied before every block so that use residual connection after every layer.

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์



(a)

Fig. 1: The illustration of the proposed TransEN U-Net for Automatic analysis of digital histopathological image segmentation. a) Encoding Section: To modify two dimensional CNN Transformer encoding the tokenized histopathological image patches b) Decoding Section: To modify Upsampling and convolutional layers are repeatedly stacked to carry out high-resolution segmentation feature maps using the design of U-Net.

B. TransEN U-Net

The overall structure of TransEN U-Net, shown in Fig 1, consists of an encoding section, also well-known as Transformer-based downsampling, whose image patching mechanism is to split the original $H \times W$ image into smaller image sizes for ultrafast processing in the remarkable predictive histology images from $\frac{HW}{P^2}$ to $\frac{HW}{P} \times \frac{HW}{P}$. Although reconstructing image patches will inevitably lead to the loss of some of the information, we propose the idea to combine ViT with CNN to reduce the loss of resolution of the upsampling image, also known as an upsampling section or cascaded upsampler. The resulting reshape sequence of hidden features is from $z_L \in \mathbb{R}^{\frac{HW}{P^2}} \times D$ to take the shape of $\frac{HW}{P} \times \frac{HW}{P} \times D$ By cascading multiple sample blocks in each layer from HW/P $\times$ HW/P make every equal to the original image H$\times$W, each block to provide double upsampling, 3x3 Convolution, ReLU, and Batch Normalize(BN). We utilize a novel hybrid method for upsampling with U-Net architecture which is widely applied to biomedical image segmentation and symmetrical architecture with the improved skip connection also known as Residual Connection, and we provide ReLU and BN to better solve the vanishing gradient problem for improving the accuracy of automatically histological images segmentation.

IV. Experiments and Results

A. Dataset

The research protocol was approved by the Human Research Ethics Committee, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand, ID MURA2021/1057. The biopsy images stained with hematoxylin and eosin (H&E) slide were colonic biopsy and resection tissue which consists of 12 patients with histopathologic diagnosis of CMV colitis group with confirmation by in situ hybridization study are retrieved and scanned using Panoramic 250 Flash III slide scanner (3D Histech, Budapest, Hungary) 40x objective magnification in TIFF format. Individual cells with the histopathologic change of CMV detection are annotated by the pathologist. However, digital histopathology slide images were generated at high resolution toward large-scale digitization larger than 1 giga-pixels across. Such enormous images are not only time-consuming to diagnose but also require medical expertise to annotate medical images. The enormous size of the histopathology images is difficult to fit GPU on the NVIDIA Tesla T4-16 GB(GDDR6) memory of Google Colab all at once cause account of the limitation of GPU capacity. For our experiments, we need to split gigapixel histopathological images(12 images) into multiple sub-images(a total of 31,309 images which compose of 24,439 images for cytomegalovirus-negative cells and 6,799

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

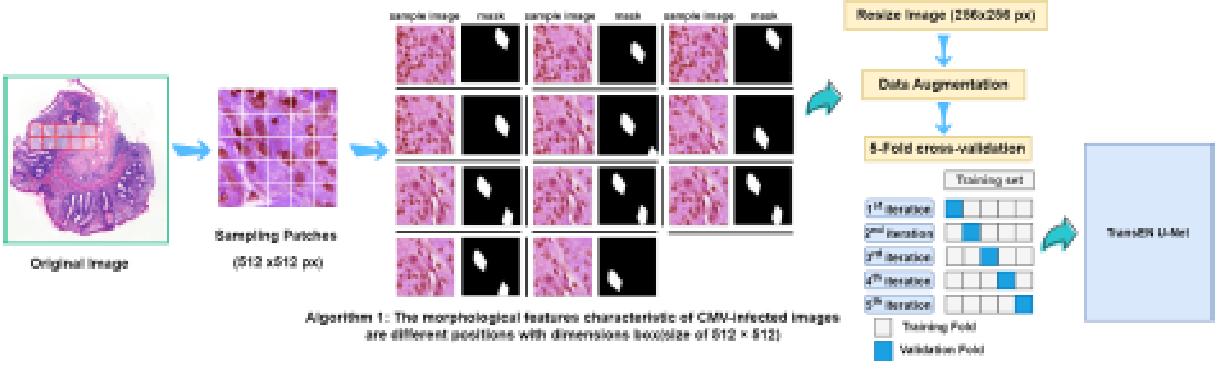


Fig. 2: Steps for preparing histopathological images to feed into TransEn U-Net

images for cytomegalovirus-positive cells) using the sliding window algorithm technique with non-overlapping windows as shown in Figure 1.

B. Data Preparation

The histopathological image for preparation steps before feeding into the model is shown in Fig 2 as follows.

- First, we applied the sliding window technique to split giga-pixel whole slide image (WSI) into non-overlapping image patches and distinct smaller patches(512 x 512 px) for training including remove only given the whole white(RGB: 255 255 255) patches for the empty image.
- Especially, having to patch the process on the original WSI with manual annotations from pathologists. Due to the sliding window without overlapping makes incomplete CMV-patching images affect the CMV histopathological image; therefore, we computed the intact new region frame involved in CMV-infected cells to clearly distinguish nuclei with the different positions with dimensions box (cropping 512 × 512 rectangular boxes) shown in Algorithm 1. As a result of Algorithm 1, the number of histopathological images using individually patch-level annotations was dramatically increased to 11 images with CMVs with different positions as shown in Fig. 2.
- Additionally, we got approximately 31,309 patch images of size 512 × 512 pixels. The image patches dataset is composed of the ratio of the total amount of negative 24,439 patches to the total amount of positive patches from labeled WSI regions with about 6,799 patches.
- In the training set of our model, the input image is resized to 256 × 256 pixels in order to feed into the network.
- Afterward, we apply different data augmentation techniques(i.e. horizontal flip, vertical flip) to the dataset of histopathology images of Cytomegalovirus colitis.
- Finally, we propose to use the 5-fold cross-validation(CV) technique split randomly the WSI 5 consecutive times into 5 groups to various both training and validation sets.

Algorithm 1 Typical histological features of CMV infection are different positions with two-dimensional bounding box(size of 512 × 512).

Input: Read annotation positions for CMV as follows below
 CMV Annotation: $a, a = 1...N$
 shift x-axis: s_x
 shift y-axis: s_y
 Image size: $size$
Output: Morphological features in CMV infected cells are various segmentation with bounding box dimension: b contains dataset x-axis minimum: Dx_{min}, dataset x-axis maximum: Dx_{max}, dataset y-axis minimum: Dy_{min}, dataset y-axis maximum: Dy_{max}
 Initialization :

```
for each a = 1 to N do
    x_min = min(a_x)
    x_max = max(a_x)
    y_min = min(a_y)
    y_max = max(a_y)
    size_x = (size − (x_max − x_min)) / 2
    size_y = (size − (y_max − y_min)) / 2
    Dx_min = (x_min − s_x − floor(size_x))
    Dx_max = (x_max − s_x − ceil(size_x))
    Dy_min = (y_min − s_y − floor(size_y))
    Dy_max = (y_max − s_y − ceil(size_y))
    b = Dx_min, Dy_min, (Dx_max − Dx_min), (Dy_max − Dy_min)
end for
return b
```

C. Implementation Details

In this paper, we implement TransEN U-net in PyTorch. The experiments are conducted on NVIDIA Tesla T4-16 GB(GDDR6) memory using Google Colab. We choose $R50\text{–}ViT\text{–}B_16$ which is a hybrid of ResNet-50 architecture and ViT[21] and is the pre-trained model on ImageNet [22] and patch size P is resized as 256×256 to 16 pixels with a batch size of 32, Adam optimizer with an initial learning rate

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

of 1e-4, and weight decay of 1e-6 for 15 iterations. To avoid overfitting, we also randomly performed data augmentations both horizontal flipping and vertical flipping of the initial dataset.

D. Experimental Results

In this paper, The experimental results are illustrated as shown in Figure 3 on the WSIs from the CMV dataset. We compare TransEN U-Net with other models by visualization. The result of both Restnet50+Unet and Efficientnet-b3+UnetPlusPlusis obtain the over-segmented result if they are obtained compared to ground truth. Especially, it is unable to differentiate from CMV-infected cells greater than the TransEN U-Net network. These results indicate that our proposed TransEN U-Net framework has the ability to integrate segmentation CMV infected cells and effectively morphological complex prediction. For this reason, TransEN U-Net has beneficial to not only high-level global contextual features but also low-level information. As shown in Table I, TransEN U-Net recognizes remarkable achievement for the evaluation with the DSC indicator of 99.75%. Limiting the scope of research cannot automatically mosaic multiple tiles together for a set of the original image(e.g. 1 GB or more) owing to various common types of constraints that may be overlapping images(Algorithm 1), and at different resolutions including constraints on GPU processing.

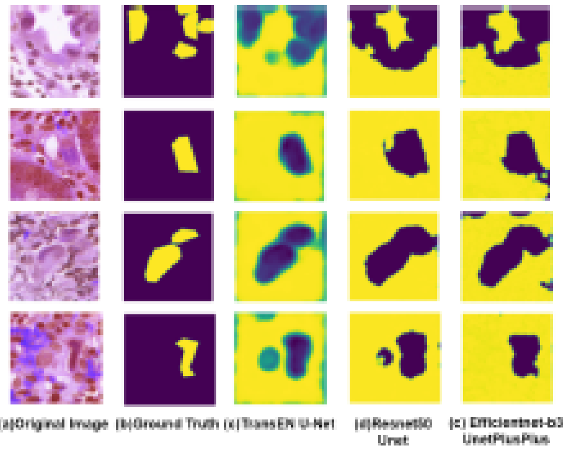


Fig. 3: The comparison of CMV infected cells in histopathological images dataset by visualization

TABLE I: Comparison of medical segmentation results of different models on the WSIs for CMV infection cells in the histopathological dataset in DSC (%)

Model	DSC(%)
Resnet50+Unet	71.69
Efficientnet-b3+UnetPlusPlus	71.61
TransEN U-Net	**99.75**

Conclusion

In this paper, we deliberately propose a TransEN U-Net framework, which is a CNN-Transformer hybrid network to analyze gigapixel digital histopathologic image segmentation. One of the advantages of Transformer is not only the multi-head self-attention mechanisms by Position-wise Feed-Forward Networks(PFFN) are capable of encoding contextual relationships but also extracting low-level CNN features through a U-shaped hybrid architecture design. Our experiments illustrate pixel-wise segmentation based on a two-dimensional FCN network for histopathological image segmentation techniques. These experimental results recommend that TransEN U-Net leads to a significantly superior segmentation performance.

References

[1] M. Ho, The history of cytomegalovirus and its diseases, Med. Microbiol. Immunol. 197 (2) (2008) 65–73.
[2] Mocarski E, Shenk T, Pass R. Cytomegaloviruses. In: Knipe D, Howley P, Griffin D, et al. (eds). Fields virology, 5th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp. 2701–2772
[3] Gandhi MK and Khanna R: Human cytomegalovirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis. 4:725–738. 2004
[4] Hinnant KL, Rotterdam HZ, Bell ET, et al: Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. Am J Gastroenterol 1986;81:944-950.
[5] Culpepper-Morgan JA, Kotler DP, Scholes JV, et al: Evaluation of diagnostic criteria for mucosal cytomegalic inclusion disease in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1987;82:1264-1270.
[6] Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, et al: Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic, and pathologic correlation. Ann Intern Med 1990;113:589-593.
[7] Long, J., Shelhamer, E., Darrell, T.: Fully convolutional networks for semantic segmentation. In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp. 3431–3440 (2015)
[8] Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation[C]//International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, Cham, 2015: 234-241.
[9] Jieneng Chen, Yongyi Lu, Qihang Yu, Xiangde Luo, Ehsan Adeli, Yan Wang, Le Lu, Alan L. Yuille, and Yuyin Zhou, "Transunet: Transformers make strong encoders for medical image segmentation," arXiv preprint arXiv:2102.04306, 2021.
[10] Schlemper, J., Oktay, O., Schaap, M., Heinrich, M., Kainz, B., Glocker, B., Rueckert, D.: Attention gated networks: Learning to leverage salient regions in medical images. Medical image analysis 53, 197–207 (2019)
[11] Wang, X., Girshick, R., Gupta, A., He, K.: Non-local neural networks. In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp.7794–7803 (2018)
[12] L., Polosukhin, I.: Attention is all you need. In: Advances in neural information processing systems. pp. 5998–6008 (2017)
[13] Ashish Vaswani, Noam Shazeer, Niki Parmar, Jakob Uszkoreit, Llion Jones, Aidan N Gomez, Lukasz Kaiser, and Illia Polosukhin, "Attention is all you need," arXiv preprint arXiv:1706.03762, 2017.
[14] Alexey Dosovitskiy, Lucas Beyer, Alexander Kolesnikov, Dirk Weissenborn, Xiaohua Zhai, Thomas Unterthiner, Mostafa Dehghani, Matthias Minderer,Georg Heigold, Sylvain Gelly, et al., "An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale," arXiv preprint arXiv:2010.11929, 2020.
[15] Petit, O.; Thome, N.; Rambour, C.; Themyr, L.; Collins, T.; Soler, L. U-net transformer: Self and cross attention for medical image segmentation. In Proceedings of the International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2021; pp. 267–276.
[16] Wang, X., Girshick, R., Gupta, A., He, K.: Non-local neural networks. In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp.7794–7803 (2018)

[17] Schlemper, J., Oktay, O., Schaap, M., Heinrich, M., Kainz, B., Glocker, B., Rueckert, D.: Attention gated networks: Learning to leverage salient regions in medical images. Medical image analysis 53, 197–207 (2019)
[18] Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A.N., Kaiser, L., Polosukhin, I.: Attention is all you need. In: Advances in neural information processing systems. pp. 5998–6008 (2017)
[19] Parmar N, Vaswani A, Uszkoreit J, et al. Image transformer[C]//International Conference on Machine Learning. PMLR, 2018: 4055-4064.
[20] Child, R., Gray, S., Radford, A., Sutskever, I.: Generating long sequences with sparse transformers. arXiv preprint arXiv:1904.10509 (2019)
[21] Dosovitskiy, A., Beyer, L., Kolesnikov, A., Weissenborn, D., Zhai, X., Unterthiner, T., Dehghani, M., Minderer, M., Heigold, G., Gelly, S., et al.: An image is worth16x16 words: Transformers for image recognition at scale. In: ICLR (2021)
[22] Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L.J., Li, K., Fei-Fei, L.: Imagenet: A largescale hierarchical image database. In: 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. pp. 248–255. Ieee (2009)

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ภาคผนวก ข

ขั้นตอนในการขอภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยา รพ.รามาธิบดี

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ในการขอภาพสไลด์ทางจุลพยาธิวิทยา รพ.รามาธิบดี ต้องลงทะเบียนในระบบขอจริธรรม (E-Submission) คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี (อ้างอิง https://www2.ra.mahidol.ac.th/e-submission/index.aspx)

ขั้นตอนในการขอจริยธรรมในคน

1. **ระบบขอจริยธรรม (EC-Submission)**
   ระบบโปรแกรมเพื่อให้นักวิจัยทำการส่งโครงการวิจัยเพื่อขอจริยธรรมวิจัยในคนผ่านระบบ หรือขอรับบริการด้านอื่นๆ รวมไปถึงการให้คณะกรรมพิจารณาจริยธรรมผ่านระบบ (Online)
2. **ขอจริยธรรมโครงการใหม่**
   การยื่นโครงการวิจัยใหม่ เพื่อให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนพิจารณา
3. **ขอจริยธรรมโครงการย่อย**
   โครงการย่อยต้องเป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยหลัก เป็นการดึงข้อมูลบางส่วนของโครงการหลักมาวิเคราะห์เพิ่มเติมในส่วนที่สนใจศึกษา โดยผู้วิจัยไม่สามารถกระทำการใดๆนอกเหนือจากโครงการหลักได้ทำไว้แล้ว เช่น เก็บข้อมูลเพิ่มเติม เจาะเลือด ฉีดยา เป็นต้น
4. **ขอต่ออายุโครงการวิจัย**
   กรณีผู้วิจัยขอต่ออายุโครงการ เนื่องจากโครงการวิจัยยังดำเนินการอยู่/โครงการวิจัยยังไม่เสร็จสิ้น ผู้วิจัยจะต้องแจ้งขอต่ออายุโครงการวิจัยก่อนหมดระยะเวลา 1 เดือน (คณะกรรมการฯ จะให้การรับรองหลังจากได้รับการอนุมัติ 1 ปี เท่านั้น)
5. **ขอเปลี่ยนชื่อหัวหน้าโครงการ**
   เช่น กรณีหัวหน้าโครงการเดิมเกษียณอายุ จบการศึกษาไปแล้ว หรือไม่ทำโครงการต่อ ผู้วิจัยต้องแจ้งการเปลี่ยนหัวหน้าโครงการวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนรับทราบ เพื่อออกเอกสารรับรอง
6. **ขอเพิ่ม/ยกเลิก ชื่อผู้ร่วมวิจัยโครงการ**
   กรณีผู้วิจัยต้องการขอเพิ่ม/ยกเลิก ชื่อผู้ร่วมวิจัยโครงการ จะต้องแจ้งให้จริยธรรมการวิจัยในคนรับทราบ เพื่อออกเอกสารรับรอง
7. **รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (SAE) : Serious adverse event**
   กรณีมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (SAE) เกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้วิจัยจะต้องรายงานเหตุการณ์ดังกล่าวโดยเร็วที่สุด กรณีเกิดขึ้นในสถาบันรายงานภายใน 96 ชม. กรณีนอกสถาบันรายงานภายใน

8. ขอแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (Amendment)

คือ กรณีผู้วิจัยมีการแก้ไข/เพิ่มเติม/ปรับปรุง วิธีดำเนินการวิจัย หรือสาระสำคัญในโครงการวิจัย จะต้องแจ้งให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนรับทราบ

9. รายงานการเบี่ยงเบนจากโครงการวิจัย (Protocol Deviation)

คือ การที่มีการเบี่ยงเบนจากข้อกำหนดหรือรายละเอียดที่ระบุใช้ในโครงการวิจัย หรือกระบวนการวิจัยทั้งที่เกิดโดยตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ

10. รายงานผลการดำเนินงาน

คือ การรายงานความคืบหน้าของโครงการวิจัยที่ได้ดำเนินงาน รวมทั้งปัญหาและอุปสรรคตลอดจนแนวทางแก้ปัญหา

11. ขอเปลี่ยนชื่อโครงการวิจัย

คือ ต้องเป็นโครงการที่ยังไม่รับการตีพิมพ์ ผู้วิจัยต้องไม่ทำการแก้ไข เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมวิธีดำเนินการวิจัยหรือสาระสำคัญของการวิจัยไปจากโครงการวิจัยที่ได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

12. แจ้งปิดโครงการวิจัย

กรณีผู้วิจัยแจ้งปิดโครงการ คือ ได้เก็บรวมรวมข้อมูลและสรุปผลโครงการวิจัยเสร็จเรียบร้อยแล้ว

13. แจ้งยกเลิกโครงการวิจัย

คือ โครงการที่ไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ หรือผู้วิจัยไม่ทำโครงการต่อ จะต้องแจ้งให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนรับทราบ

14. แจ้งดำเนินการเรื่องอื่นๆ

โครงการการวิจัยที่ได้รับการรับรองแล้ว หากผู้วิจัยมีการเพิ่มเติมหรือเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ เพิ่มเติมจำเป็นต้องรายงานให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนได้รับทราบ จึงจะสามารถดำเนินการเรื่องดังกล่าวได้

15. แจ้งเอกสารรับรองการอบรมจริยธรรม

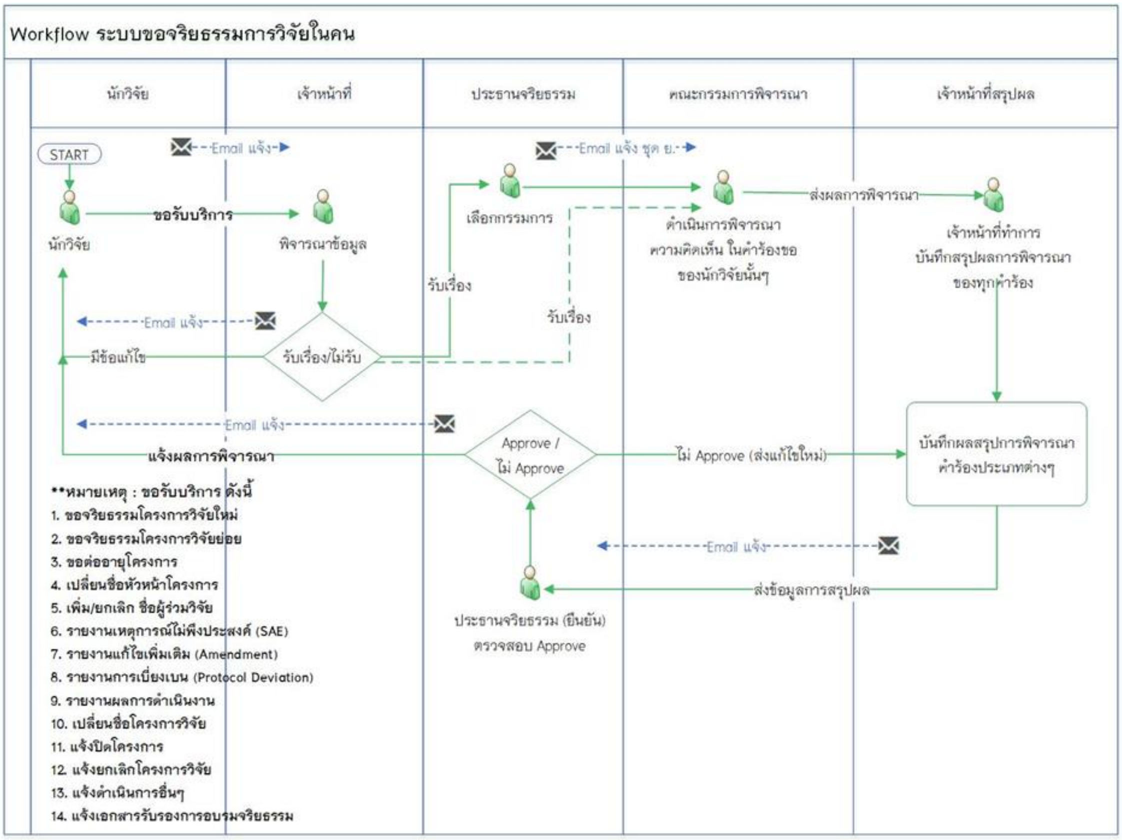
กรณีผู้วิจัย และผู้ร่วมวิจัยทุกคน ส่งโครงการจะต้องมีใบผ่านการอบรมด้านจริยธรรม หรือได้รับการอบรมเนื้อหาในส่วนของจริยธรรมการวิจัยในคน ไม่ต่ำกว่า 6 ชั่วโมง

16. ข้อมูลการเป็นที่ปรึกษาโครงการวิจัย

คือ บุคคลที่ดูแลโครงการวิจัยให้คำปรึกษาโครงการแก่ผู้วิจัย ถ้าในกรณีผู้วิจัยเป็นบุคลากรภายนอกคณะฯ ที่มายื่นขอจริยธรรมการวิจัยในคน จำเป็นต้องมีที่ปรึกษาโครงการวิจัย ซึ่งต้องเป็นบุคลากรภายในคณะฯ

17. ข้อมูลการเป็นผู้ร่วมโครงการวิจัย

คือ ผู้ร่วมจำเป็นต้องได้รับการอบรมทางด้านจริยธรรมการวิจัยในคน จึงจะสามารถเป็นผู้ร่วมโครงการที่ยื่นขอจริยธรรมการวิจัยในคนได้ และมีคุณสมบัติในงานวิจัยนั้นๆ คือเป็นผู้ค้นคว้ารวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล และเป็นผู้ประสานงานในตัวโครงการ



ภาพที่ 6.1 Workflow ระบบขอจริยธรรมการวิจัยในคน

DPU DHURAKIJ PUNDIT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ – นามสกุล วารุณี เสริมพณิชกิจ

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2542 - ปริญญาตรี สาขาวิชาฟิสิกส์ประยุกต์ วิทยาศาสตรบัณฑิต สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ประสบการณ์ทำงาน

พ.ศ. 2555 - Senior System Analyst, True Touch Co., Ltd.

พ.ศ. 2550 - Test Engineer, Hewlett Packard Co., Ltd