

OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2021.02.07

Адреса для листування: Медична лабораторія CSD, вул. Жмеринська, 226, м. Київ, Україна, 03148

Е-пошта: csd@csd.com.ua

Надійшла до редакції: 12.07.2021

Прийнята до друку: 15.09.2021

Опублікована онлайн: 29.12.2021



© Олександр Дудін,
Озар Мінцер, Оксана Сулаєва, 2021

ORCID IDs

Олександр Дудін:

<https://orcid.org/0000-0003-3611-2445>

Озар Мінцер:

<https://orcid.org/0000-0002-7224-4886>

Оксана Сулаєва:

<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Конфлікт інтересів: автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів

Концепція: Озар Мінцер, Оксана Сулаєва;

Результати досліджень: Олександр Дудін;

Написання: Олександр Дудін, Оксана Сулаєва;

Редагування та затвердження остаточного варіанта: Озар Мінцер.

Дозвіл комісії з біоетики щодо проведення досліджень: для цього дослідження непотрібний.

Фінансування: для цього дослідження непотрібне.

Штучний інтелект та патологія наступного покоління: шлях до персоналізованої медицини

Олександр Дудін^{1,2}, Озар Мінцер¹, Оксана Сулаєва²

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені Л. П. Шупика, м. Київ, Україна

² Медична лабораторія CSD, м. Київ, Україна

Вступ. За останні кілька десятиліть, завдяки прогресу в розробці алгоритмів, впровадженню доступних обчислювальних потужностей та управлінню великими наборами даних, методи машинного навчання активно увійшли у різні сфери життя. Серед них особливе місце посідає глибоке навчання, що застосовується в багатьох сферах охорони здоров'я і є невід'ємним елементом та передумовою розвитку цифрової патології.

Метою огляду є систематизація даних щодо наявних технологій аналізу зображень та інструментів машинного навчання, розроблених для повнослайдових цифрових зображень в патології.

Методи. Аналіз літератури щодо методів машинного навчання, які використовують у патології, етапів автоматизованого аналізу зображення, видів нейронних мереж, їхнього застосування та можливостей у цифровій патології.

Результати. На сьогодні розроблено широкий спектр стратегій глибокого навчання, які активно застосовуються в цифровій патології і мають відмінні показники діагностичної точності. Окрім діагностичних рішень, інтеграція штучного інтелекту у практику патоморфологічної лабораторії надає нові інструменти щодо оцінки прогнозу та предикції чутливості до різних варіантів лікування.

Висновки. Синергія штучного інтелекту та цифрової патології є ключовим інструментом підвищення точності діагностики, прогнозування та реалізації концепції персоналізованої медицини.

Ключові слова: цифрова патологія, глибоке навчання, нейронні мережі, діагностика, персоналізована медицина.

Artificial intelligence and next generation pathology: towards personalized medicine

Oleksandr Dudin^{1,2}, Ozar Mintser¹, Oksana Sulaieva²

¹ *Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

² *Medical Laboratory CSD, Kyiv, Ukraine*

Introduction. With advances in algorithm development over the past few decades, the introduction of accessible computing capacities, and big data management, machine learning methods have entered various fields of life. Among them, deep learning takes a special position, as it is used in many spheres of health care and is an integral part of and a prerequisite for digital pathology development.

Objectives. The purpose of the review was to collect data on existing image analysis technologies and machine learning tools developed for the full-slide digital images in pathology.

Methods. Analysis of the literature on machine learning methods used in pathology, stages of automated image analysis, types of neural networks, their application and functionality in digital pathology was performed.

Results. To date, a wide range of deep learning strategies have been developed, which are actively used in digital pathology, and demonstrated excellent diagnostic accuracy. In addition to diagnostic solutions, the integration of artificial intelligence into the practice of pathomorphological laboratory provides new tools for assessing the prognosis and prediction of sensitivity to different treatments.

Conclusions. The synergy of artificial intelligence and digital pathology is a key tool to improve the accuracy of diagnostics, prognosis, and implement personalized medicine concept.

Keywords: artificial intelligence, pathology, deep learning, neural networks, diagnostics, personalized medicine.

OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2021.02.07

For correspondence: Medical Laboratory CSD, Zhmerynska street, 22b, Kyiv, Ukraine, 03148

E-mail: csd@csd.com.ua

Received: July, 12, 2021

Accepted: Sept, 15, 2021

Published online: Dec, 29, 2021



© Oleksandr Dudin,
Ozar Mintser,
Oksana Sulaieva, 2021

ORCID IDs

Oleksandr Dudin:

<https://orcid.org/0000-0003-3611-2445>

Ozar Mintser:

<https://orcid.org/0000-0002-7224-4886>

Oksana Sulaieva:

<https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Disclosures: the authors declared no conflict of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Ozar Mintser, Oksana Sulaieva;

Results of study: Oleksandr Dudin;

Writing: Oleksandr Dudin, Oksana Sulaieva;

Review & editing: Ozar Mintser.

Ethical approval: not required for this review.

Funding: this review did not require funding.

Вступ

За останні кілька десятиліть завдяки прогресу в розробці алгоритмів, впровадженню доступних обчислювальних потужностей та управлінню великими наборами даних, методи машинного навчання (МН) активно увійшли у різні сфери життя [1; 6; 18; 25]. Серед них особливе місце посідає глибоке навчання (ГН), що застосовується в багатьох галузях охорони здоров'я та є невід'ємним елементом і передумовою розвитку цифрової патології [18; 29]. Цифрова патологія (ЦП) на сьогодні вважається ефективним інструментом вирішення низки не тільки освітніх, консультаційних, а й клінічних завдань. Майже півсторіччя тому Дж. М. Превітт з колегами опублікувала результати щодо використання комп'ютеризованого аналізу зображень клітин та хромосом [24]. Успереч скептичним очікуванням та критицизму, впровадження цифрової обробки та комп'ютерного аналізу зображень отримало бурхливий розвиток і популярність у галузі цитологічної та патогістологічної діагностики.

Чому патологія стала зоною прицільного інтересу та плацдармом розвитку цифрових технологій в медицині? Питання непросте і потребує звернення до минулого та розуміння специфіки роботи патологів. Патологія є наріжним каменем лікування онкологічних хворих. Потреба в точності гістологічної діагностики раку зростає, оскільки персоналізована терапія раку вимагає точного визначення діагнозу, стадіювання та оцінки біомаркерів. У звичайній клінічній практиці патогістологічний діагноз ґрунтується на візуальному розпізнаванні, напівкількісному визначенні та інтеграції множинних морфологічних ознак у контексті основного процесу захворювання. На сьогодні, ключовим обмеженням діагностики гістологічних препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином (зауважимо, в епоху технологій обробки «великих даних»), є людська інтерпретація. Для підвищення точності діагностики та об'єктивної узгодженості між спостерігачами більшість патологоанатомів навчаються слідувати простим деревам алгоритмічних рішень, які дозволяють визначати патогістологічний діагноз і стратифікувати пацієнтів на відтворювані групи відповідно до типу пухлини та її агресивності [18]. Навіть маючи ці спрощені алгоритми, що базуються на бінарних висновках та до-

статньо різних характеристиках, розбіжності між спостерігачами все ще зберігаються, навіть серед спеціалістів-експертів у вузьких субспеціалізаціях, що призводить до діагностичних невідповідностей та потенційно неоптимального менеджменту надання медичної допомоги пацієнтам.

Хоча систематичне навчання та використання стандартизованих настанов сприяє гармонізації аналітичного процесу та підвищенню діагностичної точності, патогістологічний аналіз за своєю суттю обмежується його суб'єктивною природою та індивідуальними відмінностями у зоровому сприйнятті, інтеграції даних та судженнях між незалежними патологами. Крім того, за останні 50 років у сфері патогістологічної діагностики було запропоновано кілька бальних систем, які дозволяють патологоанатомам оцінювати пухлини на основі їхнього зовнішнього вигляду, наприклад, система Глісона для раку передміхурової залози або Ноттінгемська система для оцінки раку молочної залози [11]. Ці системи є інформативним інструментом оцінки гетерогенності захворювань та надають важливу інформацію щодо прогнозу і прийняття рішень щодо лікування. Проте деякі системи, що потребують проведення кількісного аналізу, є занадто трудомісткими для використання у звичайних клінічних умовах.

Парадоксально, але навіть із використанням стратегій молекулярного аналізу (у принципі більш об'єктивних), часто існуючі обмеження ускладнюють остаточну діагностику або характеристику біологічних чинників процесу захворювання для передбачення клінічного перебігу. Ці проблеми додатково асоційовані з варіативністю супутніх діагностичних досліджень та біомаркерів і часто є результатом відсутності стандартизації, а також просторової та / або часової біологічної неоднорідності у зразках [2]. Варто також наголосити, що більшість біологічних ознак, що використовуються для аналізу, є постійними перемінними, і для прийняття рішень часто необхідним є зведення цих характеристик до категоріальних та / або дискретних варіантів. Тим не менше, визначення певних біомаркерів часто є одновимірним, якісним і не враховує складну сигналізацію та взаємодію між пухлинними

Introduction

With advances in algorithm development over the past few decades, the introduction of accessible computing capacities, and big data management, machine learning methods (ML) have entered various fields of life [1; 6; 18; 25]. Among them, deep learning (DL) takes a special position, as it is used in many spheres of health care and is an integral part of and a prerequisite for digital pathology development [18; 29]. Today, digital pathology (DP) is considered an effective tool for solving a number of not only educational, consulting, but also clinical tasks. Nearly half a century ago, J.M. Previtt with her colleagues published results on the use of computerized analysis of cell and chromosome images [24]. Despite sceptical expectations and criticism, the introduction of digital processing and computer analysis of images has gained momentum and popularity in the field of cytological and histopathological diagnostics.

Why has pathology become an area of targeted interest and a springboard for the development of digital technologies in medicine? The question is complex and requires referring to the past and understanding the specifics of the pathologists' work. Pathology is the stumbling block for treating oncology patients. The need for accurate histological diagnosis of cancer is growing, as personalized cancer therapy requires accurate diagnosis, staging and evaluation of biomarkers. According to common clinical practice, pathohistological diagnosis is based on visual identification, semi-quantitative determination and integration of multiple morphological markers in the context of the underlying disease process. Currently, the key limitation for the diagnosis of hematoxylin and eosin-stained histologic specimens (be it noted, in the era of "big data" processing technologies) is human interpretation. To increase the accuracy of diagnosis and objective concurrence between observers, most pathologists study to follow simple tree algorithms, allowing to determine the histopathological diagnosis and stratify patients into reproducible groups by the tumour type and its aggressiveness [18]. Even with these simplified algorithms based on binary conclusions and fairly different characteristics, there are still differences between observers, even among experts in narrow subspecialisations, leading

to diagnostic discrepancies and potentially non-optimal management of patient care.

Although systematic learning and the use of standardized guidelines facilitate harmonization of the analytical process and increase diagnostic accuracy, histopathological analysis is inherently limited by its subjective nature and individual differences in visual perception, data integration, and judgments among independent pathologists. In addition, several scoring systems have been proposed in the field of histopathological diagnosis over the past 50 years, allowing pathologists to assess tumours by their appearance, such as the Gleason score for prostate cancer or the Nottingham system for breast cancer assessment [11]. These systems are an informative tool for assessing disease heterogeneity and provide important information on the prognosis and treatment decisions. However, some systems requiring quantitative analysis are too labour-consuming to be used in common clinical settings.

Paradoxically, but even with the molecular analysis strategies applied (more objective, in principle), existing limitations often make the final diagnosis or characterization of the biological markers of the disease process more difficult to predict the clinical course. These problems are further associated with the variability of accompanying diagnostic studies and biomarkers often being the result of a lack of standardization as well as spatial and/or temporal biological heterogeneity in specimens [2]. It should also be noted that most biological traits used for analysis are constant variables, and decision-making frequently involves the reduction of these characteristics to categorical and/or discrete variants. Nevertheless, the identification of certain biomarkers is often one-dimensional, qualitative and does not consider the complex signalling and interaction between tumour cells, their microenvironment etc. Thus, in the molecular age, a pathologist still relies largely on simple approaches to the decision tree involving only a small portion of existing knowledge in genomics, transcriptomics, and proteomics.

The introduction and active use of scanners was a strong driver of DP development, ensuring the digitization of histological specimens. This has significantly increased the opportuni-

клітинами, їхнє мікрооточення тощо. Отже, в молекулярну добу лікар-патолог, все ще значною мірою покладається на прості підходи до дерева рішень, які використовують лише незначну частину наявних знань з геноміки, транскриптоміки та протеоміки.

Потужним драйвером розвитку ЦП стало впровадження та активне використання сканерів, що забезпечили оцифрування гістологічних препаратів. Це значно поширило можливості щодо дистанційних консультацій з метою отримання «другої думки» при діагностиці складних випадків та роботи мультидисциплінарних консилиумів. Такий підхід активно використовується, зокрема при проведенні консультації та навчанні молодих фахівців у медичній лабораторії CSD, у тому числі із залученням закордонних експертів з лабораторії «Biopticka» (Чеська Республіка). Крім того, ЦП дозволила вирішити питання архівування скелець, обмеживши ризики їхнього ушкодження та надавши можливість формування хмарних сховищ цифрових препаратів. Це стало передумовою трансформації сприйняття ЦП не тільки як потужного елементу освітніх ресурсів, а й як інструмента отримання нових знань в медицині загалом. Завдяки цифровим архівам слайдів кілька тисяч препаратів та відповідних результатів молекулярно-генетичних досліджень стали доступними для

широкого доступу і досліджень, що стимулювали до розробки інструментів аналізу цифрових препаратів.

Поєднання ЦП і методів машинного навчання призвело до поширеного застосування штучного інтелекту (ШІ) для аналізу гістологічних препаратів для діагностичних, прогностичних, предиктивних та інших клінічно значущих цілей, включаючи підвищення ефективності робочого процесу патогістологічної діагностики (рис. 1). Автоматизоване вилучення множинних візуальних та субвізуальних морфометричних ознак на основі звичайних препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, ускладнюється проблемами відбору зразків та неоднорідністю пухлини, але може допомогти подолати обмеження суб'єктивної візуальної оцінки та інтегрувати численні вимірювання з метою аналізу складності структурної організації тканин. Ці гістопатологічні особливості потенційно можуть бути використані разом з іншими радіологічними, геномними та протеомічними параметрами для забезпечення більш об'єктивного, багатовимірного та функціонально відповідного діагностичного результату.

На сьогодні розроблені численні ресурси з цифрової патології та сертифіковані рішення штучного інтелекту (табл. 1), спрямовані на об'єктивізацію патогістологіч-

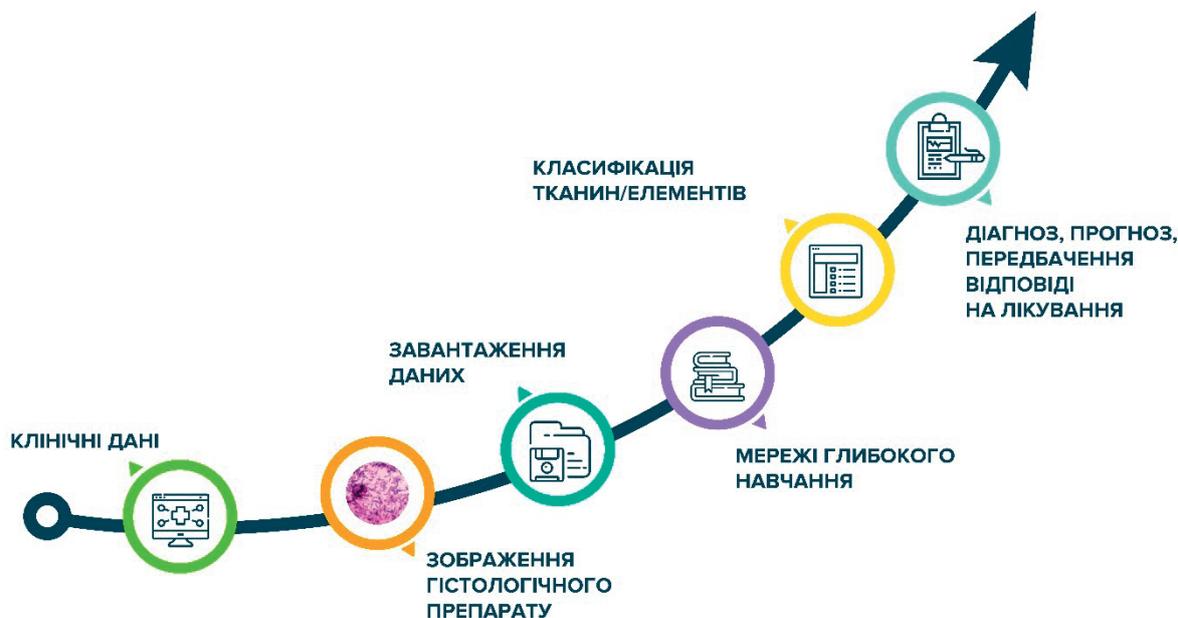


Рисунок 1. Послідовність процедур при застосуванні цифрової патології для вирішення клінічних завдань (адаптовано за джерелом [16])

ties for remote consultations in order to obtain a “second opinion” in the diagnosis of complex cases and the work of multidisciplinary councils. Such an approach is actively used, particularly when consulting and training young professionals in the CSD medical laboratory, including with the involvement of foreign experts from the “Biopticka” laboratory (Czech Republic). In addition, the DP made it possible to address the issue of archiving slides, by limiting the risks of their damage and enabling the formation of cloud storage for digital specimens. This has become a prerequisite for the transformation of the DP perception not only as a powerful element of educational resources but also as a tool for gaining new knowledge in medicine in general. Owing to digital archives of slides, several thousand specimens and the respective findings of molecular genetic testing have become available for the public and research that stimulated the development of tools to analyse digital specimens.

The DP and machine learning methods used together have led to the widespread use of artificial intelligence (AI) to analyse histological specimens for diagnostic, prognostic, predictive and other clinically significant purposes, including the improvement of histopathological diagnosis efficiency (fig. 1). Automated extraction of multiple visual and subvisual morphometric features based on convention-

al haematoxylin and eosin-stained specimens is complicated due to sampling problems and tumour heterogeneity but can help overcome the limitations of subjective visual assessment and integrate multiple measurements to analyse the complexity of the structural organization of tissues. These histopathological features can potentially be used with other radiological, genomic, and proteomic parameters to provide a more objective, multidimensional, and functionally relevant diagnostic outcome.

To date, numerous digital pathology resources and certified artificial intelligence solutions aimed at objectifying pathohistological research have been developed (Table 1). Examples of potential machine learning programs of high value include a model assessment of routine diagnostic features of pathological processes and diseases, and the ability to identify new features expanding knowledge about the disease. The introduction of next-generation sequencing technologies and the availability of such data through open-source databases, such as The Cancer Genome Atlas (TCG) and The Gene Expression Omnibus (GEO), have become an important factor in the development of this industry. This not only enhanced research opportunities in the development of genomics, transcriptomics, and other “omics” but also helped create powerful models

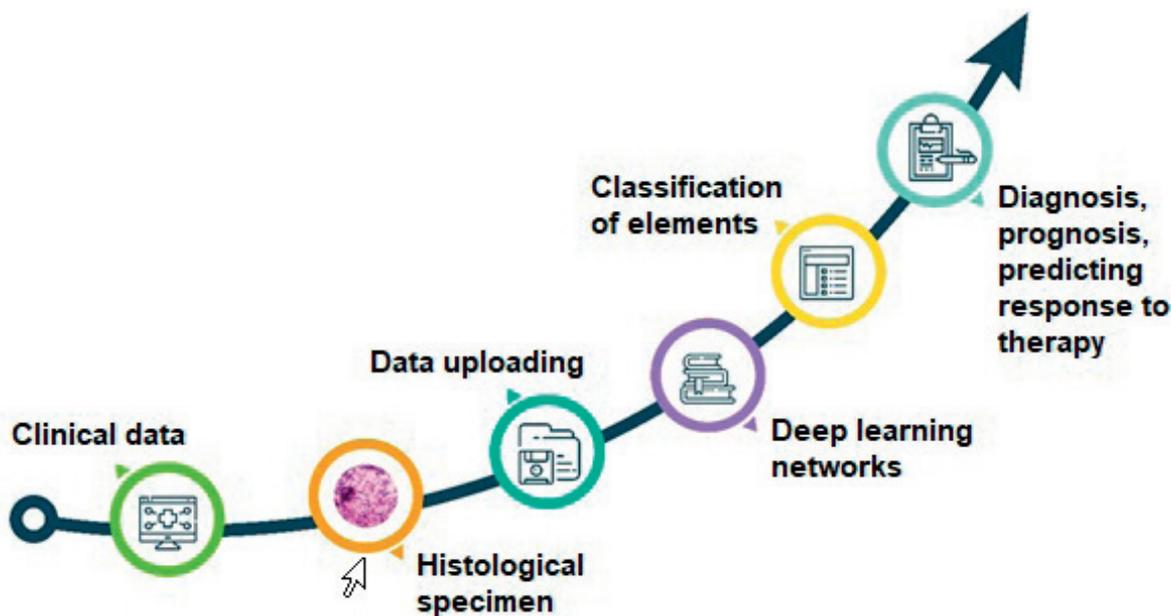


Figure 1. The sequence of procedures in digital pathology used to solve clinical tasks (adapted from the source [16])

Таблиця 1

Список сертифікованих рішень штучного інтелекту для клінічних рішень [16]

Назва	Сертифікація	Клінічна аплікація
INFINY®	CE	Скринінг раку простати
GALEN™ PROSTATE	CE	Скринінг раку простати (1 читання) Рак простати контроль якості (2 читання)
PAIGE PROSTATE CLINICAL	CE	Скринінг раку простати
PAIGE BREAST CLINICAL	CE	Скринінг раку грудей
Deep DX—PROSTATE pro	CE	Скринінг раку простати

ного дослідження. Приклади потенційних високоцінних програм машинного навчання включають і модельну оцінку рутинних діагностичних особливостей патологічних процесів та захворювань, і здатність визначати нові особливості, що розширюють уявлення про хворобу. Важливим чинником розвитку цієї галузі стало впровадження технологій секвенування наступного покоління та доступність таких даних через бази з відкритим кодом — наприклад, бази даних «The Cancer Genome Atlas» (TCG) і «The Gene Expression Omnibus» (GEO). Це не тільки поширило дослідницькі можливості у розвитку геноміки, транскриптоміки та інших «omics», але й сприяло створенню потужних моделей для більш точного прогнозування раку. Проте швидке накопичення нових даних та розробка новітніх технологій ШІ потребує подальшої формалізації та систематизації технологій. Метою цього огляду є систематизація інформації щодо наявних технологій аналізу зображень та інструментів машинного навчання, розроблених спеціально для цифрових зображень в патології.

Цифрова патологія і штучний інтелект: термінологія

Історично термін «цифрова патологія» був введений для визначення процесу оцифрування гістологічних слайдів за допомогою передових методів сканування гістологічних препаратів з отриманням зображень повного слайду (WSI). Проте на сьогодні ЦП набула більш глибокого сенсу і належить до підходів на основі ШІ для виявлення, сегментації, діагностики та аналізу оцифрованих зображень.

Штучний інтелект (ШІ) — загальний термін, який було введено у праці МакКарті та співавторів у 1950-х роках. Це галузь інформатики, в якій на основі машинних підходів намагаються зробити прогноз, виходячи з

того, що інтелект людини може вчинити в аналогічній ситуації. За останніми даними [9; 13; 19], використання технологій ШІ при обробці зображень фрагментів хірургічних та біопсійних тканин можуть допомогти передбачити рівень агресивності захворювання, а отже, визначити оптимальний варіант лікування пацієнта.

Підходи машинного навчання передбачають створення бази даних для обґрунтування діагнозу та формування прогнозу. Глибоке навчання (ГН) — це особливий підхід МН, розроблений завдяки вдосконаленню штучних нейронних мереж, які були впроваджені у 1980-х роках як штучні уявлення про нейронну архітектуру людини (табл. 2).

Мережа ГН зазвичай складається з декількох шарів штучних нейронних мереж і включає: вхідний рівень, вихідний рівень і кілька прихованих шарів. Цікаво, що приховані шари також використовуються для генерації нових зображень і, маючи достатню кількість навчальних примірників, можуть бути використані для ідентифікації зображень, які найкраще розрізняють категорії інтересів. Першим великомасштабним багатоцентровим дослідженням, спрямованим на порівняння діагностичних показників при використанні цифрової патології та мікроскопії за участю патологів було дослідження Мукхопадхяй та співавторів [22]. Це дослідження показало, що якість первинної діагностики з оцифрованими WSI не поступаються показникам, досягнутим за допомогою традиційних підходів на мікроскопії.

Впровадження цифрових сканерів гістологічних препаратів дозволило розробити підходи до кількісної гістоморфометрії при стандартному забарвленні гематоксиліном та еозином. Останнє дозволяє провести детальний

Table 1

List of certified artificial intelligence solutions for making clinical decisions [16]

Name	Certification	Clinical area
INFINY®	CE	Prostate cancer screening
GALEN™ PROSTATE	CE	Prostate cancer screening (1st read) Prostate cancer quality control (2nd read)
PAIGE PROSTATE CLINICAL	CE	Prostate cancer screening
PAIGE BREAST CLINICAL	CE	Breast cancer screening
Deep DX—PROSTATE pro	CE	Prostate cancer screening

for more accurate cancer prognosis. However, the rapid accumulation of new data and the development of new AI technologies require further formalization and systematization of technologies.

The purpose of this overview is to systematize the information in the SCOPUS, Web of Science bibliographic databases for 2016-2021 on the available image analysis technologies and machine learning tools developed specifically for digital images in pathology.

Digital pathology and artificial intelligence: terminology

Historically, the term “digital pathology” was introduced to define the process of digitizing histological slides using advanced methods of scanning histological specimens to obtain whole slide images (WSI). However, today DP has gained a more in-depth meaning and belongs to the AI-based approaches for identification, segmentation, diagnosis, and analysis of digitized images.

Artificial intelligence (AI) is a general term introduced by McCarthy and co-authors in the 1950s. It is the field of computer science, in which a prediction is made based on the machine approaches, having regard to what human intelligence might do in a similar situation. According to the latest data [9; 13; 19], the use of AI technologies in processing images of surgical and biopsy tissues’ fragments can help predict the aggressiveness level of the disease, and therefore, determine the optimal treatment option for the patient.

Machine learning approaches involve the creation of a database to substantiate the diagnosis and make a prognosis. Deep learning (DL) is a special ML approach, developed due to the improvement of artificial neural networks, in-

troduced in the 1980s as artificial ideas about human neural architecture (Table 2).

The DL network usually consists of several layers of artificial neural networks and includes an input layer, an output layer and several hidden layers. Interestingly, hidden layers are also used to generate new images and, with a sufficient number of training materials, can be used to identify images that best distinguish categories of interest. The study of Mukhopadhyay and co-authors [22] was the first large-scale multicentre research aimed at comparing diagnostic indicators with the use of digital pathology and microscopy and the involvement of the pathologists. This study showed that the quality of primary diagnosis with digitized WSI is not inferior to that achieved with traditional approaches to microscopy.

Introducing digital scanners of histological specimens enabled to develop approaches to quantitative histomorphometry with standard hematoxylin and eosin staining. The latter allows for conducting a detailed spatial analysis (e.g., determining the orientation of the nuclei, assessing heterogeneity degree of their texture, shape, architecture) of the entire morphological landscape of the tumour. However, a mandatory condition for the identification of these features in quantitative histomorphometry is the need to identify and segment histological elements (e.g., nuclei, glands). This problem is quite complex and requires thorough research. For example, Irshad with co-authors (2014) analysed numerous works on nuclear segmentation for histological analysis over the past 20 years [12]. Xu and co-authors (2011) applied the idea of active contours to segment individual glands within histological images of prostate cancer [38]. Sirinukunwattana and co-authors

Таблиця 2

Термінологія та моделі глибокого навчання, що використовуються у сфері цифрової патології

Штучний інтелект (ШІ)	Розділ інформатики, спрямований на відтворення машинами того, що може зробити людський інтелект у аналогічній ситуації.
Машинне навчання (МН)	Клас методів ШІ, де машини навчаються на великих масивах даних та використовують їх для прогнозу.
Глибоке навчання (ГН)	Технологія МН, заснована на використанні штучного представлення нейронної архітектури людини, відомої як штучна нейронна мережа.
Нейронні мережі (НМ)	Штучне представлення нейронної архітектури людини, що характеризується наявністю декількох шарів, включаючи вхід і вихід, розділені кількома прихованими шарами.
Згортовка (конволюційні) нейронна мережа (<i>Convolutional Neural Network, CNN</i>)	Модель ГН, що характеризується наявністю кількох згорткових шарів, які не повністю пов'язані один з іншим не повністю а лише в певних ділянках специфічних шарів; вони в основному використовуються для узагальнення інформації для глобального прогнозування.
Повністю згортовка мережа (<i>Fully Convolutional Network, FCN</i>)	Модель ГН що характеризується ієрархічною комунікацією між різними шарами; такі моделі використовуються для виділення інформації, отриманої з кожного пікселя.
Рекурентна нейронна мережі (<i>Recurrent Neural Networks, RNN</i>)	Модель ГН, яка на відміну від CNN та FCN може враховувати вхідні дані в різні моменти часу. Такі мережі використовують для вивчення завдання, яке може отримати вигоду від динамічного внесення інформації.
Генеративно-змагальна мережа (<i>Generative Adversarial Networks; GAN</i>)	Модель ГН, яка використовує одночасно дві нейронні мережі: перша генерує дані з входу, друга перевіряє узгодження між оригінальними і згенерованими даними; вони використовуються для зменшення кількості помилок.

просторовий аналіз (наприклад, визначення орієнтації ядер, оцінка ступеня гетерогенності їхньої текстури, форми, архітектури) всього морфологічного ландшафту пухлини. Однак обов'язковою умовою для ідентифікації цих ознак при кількісній гістоморфометрії є необхідність визначити і сегментувати гістологічні елементи (наприклад, ядра, залози). Ця проблема досить складна і потребує кропітких досліджень. Так, наприклад Іршад та співавтори (2014) проаналізували велику кількість робіт з сегментації ядер для гістологічного аналізу за останні 20 років [12]. Сюй та співавтори (2011) застосували ідею активних контурів для сегментації окремих залоз в межах гістологічних зображень раку простати [38]. Сірінукунваттана та співавтори (2021) представили нову стохастичну модель для залозистих структур на зображеннях гістологічних препаратів [32]. Підхід розглядає кожну залозисту структуру на зображенні як багатокутник, складений із випадкової кількості вершин, де вершини представляють приблизні місця розташування ядер епітелію. Цей підхід був успішно застосований для виявлення та вилучення залозистих елементів на гістологічних зображеннях нормальної тканини товстої кишки [32]. Однак до теперішнього часу проблема не має остаточного вирішення.

Автоматизований аналіз зображення: етапи та виклики

Системи автоматизованої діагностики відіграють важливу роль у дослідженні гістологічних зображень та діагностиці. При цьому використовуються різні методи обробки зображень та комп'ютерного зору (КЗ) для процесу сегментації гістологічних елементів (залоз, ядер), розпізнавання виду клітин та класифікації тканин з метою отримання кількісних характеристик, автоматизованої оцінки гістологічних зображень та визначення наявності чи відсутності захворювання [39]. При цьому машинне навчання передбачає кілька кроків.

Попередня обробка зображень. Цей етап включає нормалізацію за кольором та забарвленням. Це дозволяє нівелювати варіабельність зображення, викликану особливостями процесингу матеріалу та забарвлення гістологічних препаратів. При цьому машина автоматично визначає маркери з різними кольорами й типами і для візуального порівняння їхніх позицій вирівнює суміжні зрізи тканини, адаптуючи їх до візуалізації з точними кольорами з гістологічних зображень [20; 23].

Наступним кроком є розпізнавання та **сегментація структур**. Сегментація зображень у цілому, подібно до кластеризації, є непротим завданням внаслідок гетерогенності та

Table 2

Terminology and deep learning models used in digital pathology

Artificial Intelligence (AI)	A branch of computer science in which the machines attempt to emulate what human intelligence might do in the same situation.
Machine Learning (ML)	A category of AI methods where machines learn by large data sets and use them for making a prognosis.
Deep Learning (DL)	ML technology is based on the use of artificial representation of human neural architecture, known as artificial neural networks.
Neural Networks (NN)	An artificial representation of human neural architecture, characterized by the presence of several layers, including an input and an output separated by several hidden layers.
Convolutional Neural Network (CNN)	A DL model, characterized by the presence of several convolutional layers which are not fully connected to each other but only with certain parts of specific layers; they are mostly used to aggregate information for a global prediction.
Fully Convolutional Network, FCN	A DL model is characterized by hierarchical communication among different layers; they are used to highlight information obtained from each pixel.
Recurrent Neural Networks (RNN)	A DL model, unlike CNN and FCN, can take into account inputs at different time points; They are used to learn tasks that might benefit from a dynamic contribution of information.
Generative Adversarial Network (GAN)	A DL model uses two NN simultaneously: the first generating data from input, the second checking the agreement between original and generated data; they are used to decrease the degree of mistakes.

(2021) presented a new stochastic model for glandular structures in histological images [32]. According to this approach, each glandular structure in the image is considered as a polygon composed of a random number of vertices, where the vertices represent the approximate locations of the epithelial nuclei. This approach was successfully used to detect and remove glandular elements in histological images of normal colon tissue [32]. However, the issue is not finally resolved so far.

Automated image analysis: stages and challenges

Automated diagnostic systems play an important role in researching histological images and diagnoses. In this context, various methods of image processing and computer vision (CV) are used for the segmentation process of histological elements (glands, nuclei), cell type recognition and tissue classification to obtain quantitative characteristics, automated evaluation of histological images and determine the presence or absence of disease [39]. In this case, machine learning involves several steps.

Image pre-processing. This stage involves normalization by colour and stain. This enables to eliminate the variability of the image caused by the peculiarities of material processing and staining histological specimens. In this case, the machine automatically identifies markers with different colours and types

and for visual comparison of their positions aligns adjacent tissue areas, adapting them to visualization with accurate colours from histological images [20; 23].

The next step is the recognition and **segmentation of structures**. Segmentation of images in general, like clustering, is a complicated task due to the heterogeneity and variability of structural elements within a single tissue, and all the more in different organs. For this purpose, the domain of applications must have segmentation algorithms, using their own functions and/or algorithmic methods or learning from large amounts of data [16; 17].

For a number of diseases, especially for malignant neoplasms, one of the main differences caused by the molecular mechanisms of pathogenesis is a change in histoarchitectonics and morphology of nuclei. Therefore, an important element of the analysis is the nuclei of cells, since they store genetic information and are most susceptible to changes under pathological processes. Evaluating the structure of nuclei, in addition to determining their size and shape, involves the need to analyse the texture, which varies due to the chromatin's granularity. Several methods for nuclear texture analysis have been proposed, including methods covered by the analysis of the Euclidean distance graph, Hough transform (recognition of granularity coefficient for

варіабельності структурних елементів у межах однієї тканини, а тим більше — в різних органах. Для цього домен додатків має мати алгоритми сегментації, використовуючи власні функції та / чи алгоритмічні методи або навчаючись на великих обсягах даних [16; 17].

Для низки захворювань, особливо для злоякісних новоутворень, однією з основних відмінностей, зумовлених молекулярними механізмами патогенезу, є зміна гістоархітектоники та морфології ядер. Тому важливим елементом аналізу є ядра клітин, оскільки вони зберігають генетичну інформацію і найбільше піддаються змінам за умов патологічних процесів. Оцінювання структури ядер, окрім визначення їхнього розміру та форми, передбачає необхідність проведення аналізу текстури, яка варіює за рахунок зернистості хроматину. Запропоновано кілька методів для аналізу текстури ядер, у тому числі методи, передбачені аналізом діаграми Евклідового діапазону, зміни Хафа (розпізнавання коефіцієнтів зернистості для текстур круглої форми, що вимагає великих обчислень), фільтри Лапласіана Гаусса, і радіальну симетрію. Крім того, використовують оцінку градієнтів у полярних та графічних скороченнях, аналіз графіків регуляризації тощо [18].

Аналогічно значні виклики були і в сегментації залоз, оскільки останні варіюють за формою, розміром, елонгацією і значно змінюються при зниженні ступеня диференціювання пухлин [30]. В основі алгоритмів аналізу залози лежить визначення ядер та просвіту залозистих структур.

Визначення ознак. Наступним кроком автоматизованої обробки зображень є екстракція особливих ознак (фічей), або біомаркерів. Зрозуміло, що розвиток патологічних процесів супроводжується зміною структур і ці структурні атрибути є важливими для діагностики захворювань. Наприклад, карцинома характеризується аномальним ростом, що приводить до зростання щільності ядер, зміни їхніх розмірів та структури або великої кількості мітотичних клітин на невеликій ділянці, які можуть бути визначені автоматизованими методами. Початковий перелік ознак формується на основі дескрипторів (описів) експертів різних галузей патології [28]. Ці ознаки, або критерії діагностики, разом з біомаркера-

ми є основними інструментами у практиці патогістологічної діагностики. В межах персоналізованої медицини біомаркером вважається будь-яка інформація, яка використовується для розпізнавання певної підгрупи більшої сукупності з діагностичними, прогностичними та / або предиктивними. Яскравими прикладами біомаркерів є рецептори до естрогену та прогестерону, Ki67 та HER2/неу, які дозволяють визначити молекулярний підтип раку молочної залози. Експресія цих фенотипових показників дозволяє правильно підібрати лікування та передбачити результат пацієнтів, хворих на рак молочної залози.

За останні два десятиліття було виявлено значну кількість інших біомаркерів (клітинних, субклітинних, молекулярних) у певних різновидах раку (пухлинні клітини, асоційовані з раком імунні клітини тощо) [14; 31]. Визначення біомаркерів на основі ШІ передбачає завантаження даних (великої за обсягом колекції клінічних даних та цифрових зображень) [20]. ШІ модель вивчає оптимальні ознаки для найкращого розподілу категорії інтересу без передіснюючих припущень. На виході класифікатор повертає інформацію щодо значущого клінічного впливу, прогнозу та предикції відповіді на лікування [5].

Важливо, що алгоритми ШІ дозволяють виявляти інформацію, яку ігнорує людський зір, та використовувати ці дані для прогнозування. Застосування ШІ дозволяє не тільки поліпшити діагностику, а й передбачити реакцію на лікування, наявність соматичних мутацій [8] та спрогнозувати виживаність пацієнтів [33; 37].

Класифікація структур. Важливим елементом цифрової патології є також розробка алгоритмів та функціональних підходів для автоматизованої класифікації тканин і структур. Класифікацію структур можна покращити, вибравши відповідні ділянки — зони інтересу, причому їхній вибір першочергово ґрунтується на завданнях патогістологічної діагностики, що включають визначення розміру пухлини, гістологічного типу та підтипу, характерних ознаки, ступеня диференціації, а також наявність лімфоваскулярної інвазії чи залучення лімфатичних вузлів [36]. Крім того, стан країв резекції та лімфоцитарна інфільтрація також можуть бути прогностично важливими чинниками [6; 54]. Врахування

round-shaped textures requiring large calculations), Laplacian of Gaussian Filters, and radial symmetry. In addition, evaluation of gradients in polar and graphic abbreviations and analysis of regularization graphs are used, etc. [18].

Significant challenges were similarly faced in the segmentation of glands, as the latter vary in shape, size, elongation and change significantly with decreasing the differentiation degree of tumours [30]. The gland analysis algorithms are based on the determination of nuclei and lumen of glandular structures.

Identification of features. The next step of automated image processing is the extraction of special signs (features) or biomarkers. It is clear that the development of pathological processes is accompanied by a change of structures, and these structural attributes are important for the diagnosis of diseases. For example, carcinoma is characterized by abnormal growth, leading to an increase in the density of nuclei, changes in their size and structure, or a large number of mitotic cells on a small area that can be determined by automated methods. The initial list of features is formed based on descriptors (description) by experts of various pathology branches [28]. These features or diagnostic criteria, together with biomarkers are the main tools in the practice of histopathological diagnosis. Within personalized medicine, a biomarker is considered to be any information used to identify a particular subgroup of a larger set of diagnostic, prognostic and/or predictive biomarkers. Bright examples of biomarkers are oestrogen and progesterone receptors, Ki67 and HER2/neu, enabling to determine the molecular subtype of breast cancer. The expression of these phenotypic parameters allows choosing the right treatment and predicting the outcome for patients with breast cancer.

Over the last two decades, a significant number of other biomarkers (cellular, subcellular, molecular) have been detected in certain cancer types (tumour cells, cancer-associated immune cells, etc.) [14; 31]. Determining AI-based biomarkers involves data loading (a large-volume collection of clinical data and digital images) [20]. The AI model studies the optimal features for the best distribution

of the interest category without preconceived assumptions. At the output, the classifier returns information on the significant clinical impact, prognosis and prediction of response to treatment [5].

AI algorithms must allow detecting information ignored by human vision and use this data for prediction. Not only does the use of AI help improve the diagnosis, but also predict the response to treatment, the presence of somatic mutations [8] and foresee the survival rate of patients [33; 37].

Classification of structures. The development of algorithms and functional approaches to automated classification of tissues and structures is also an important element of digital pathology. The classification of structures can be improved by selecting appropriate areas — ranges of interest; along with this, their choice is primarily based on the tasks of histopathological diagnosis, including determination of tumour size, histological type and subtype, characteristic features, differentiation degree, and the presence of lymphovascular invasion or lymph node involvement. In addition, the condition of the resection edges and lymphocytic infiltration can also be important factors in terms of prognosis [6; 54]. Taking into account these numerous features allows for multifactor image analysis, affecting ultimately the results' accuracy [5].

Quantitative trait modelling works for tissue classification in the context of digital pathology can be classified into two general categories — manual trait identification and approaches based on uncontrolled trait selection [30]. In general, man-made functions are those that can be associated with specific measurable attributes in an image and have some degree of interpretation. Uncontrolled approaches to functions, such as deep learning methods, are less intuitive and rely on filter responses requiring a large selection of training cases to characterize and model the appearance of the image [18].

Both categories (manual and uncontrolled approaches) have strong and weak points. Man-made functions usually ensure greater transparency, therefore, they can be more intuitively grounded for the end-user — a pathologist or

цих численних ознак дозволяє провести багатофакторний аналіз зображень, що в підсумку впливає на точність результатів [5].

Роботи з кількісного моделювання ознак для класифікації тканин у контексті цифрової патології можна класифікувати на дві загальні категорії — ручне визначення ознак та підходи на основі неконтрольованого відбору ознак [30]. Загалом рукотворні функції належать до тих, які можуть бути пов'язані з конкретними вимірюваними атрибутами на зображенні та мають певний ступінь інтерпретації. Непідконтрольні підходи до функцій, як-от методи глибинного навчання, менш інтуїтивні та покладаються на відповіді фільтрів, що вимагають великої вибірки навчальних кейсів для характеристики та моделювання зовнішнього вигляду зображення [18].

Зрозуміло, що в обох категоріях (ручних та неконтрольованих підходів) є сильні та слабкі сторони. Рукотворні функції зазвичай забезпечують більшу прозорість, отже, можуть бути більш інтуїтивно-обґрунтованими для кінцевого користувача — патолога або клініциста, залежно від обставин. З іншого боку, функції, неконтрольовано визначені доменом, можуть здаватися складнішими для розуміння, оскільки вони включають більш фундаментальні, проте не завжди видимі ознаки, пов'язані з природою захворювання та його морфологічними проявами у тканинах [17]. Використання методів глибокого навчання на основі генерування функцій означає, що їх можна швидко та ефективно застосовувати до будь-якої сфери або проблеми. Проте при цьому є складнощі з їхньою інтерпретацією. На сьогодні докладно багато зусиль, щоб знайти способи пов'язати трансформовані параметри об'єктів (такі, які можна отримати за допомогою глибинного навчання) з атрибутами ручної роботи [10; 40]. Пошук шляхів синергії двох груп підходів до моделювання ознак може надати ідеальне поєднання узагальнення та інтерпретабельності для характеристики та моделювання захворювань при цифровій патології.

У будь-якому разі, досягнення у сфері цифрової патології дозволяють вирішувати низку завдань, актуальних і для патологів, і для клініцистів. До них належать:

- оцінка діагностичних ознак;
- визначення ймовірності захворювання;

- оцінка ступеня диференціювання пухлин (грейдинг);
- диференціюванні гістологічних типів раку;
- ідентифікація нових особливостей / ознак захворювання;
- прогнозування результату;
- передбачення рецидиву;
- предикція статусу генних мутацій.

Глибоке навчання: види нейронних мереж та їхнє застосування у цифровій патології

Глибоке навчання належить до набору комп'ютерних моделей, які нещодавно стали використовуватися для досягнення безпрецедентного прогресу в аналізі зображень. На сьогодні алгоритми ГН досягли ефективності на рівні експертів у виявленні метастазів раку молочної залози в лімфатичні вузли, колоректальних карциномах та продемонстрували високу точність при скринінгу раку простати, оцінці раку грудної залози, сечового міхура, шлунка, щитовидної залози та ін. [4; 7; 11]. Методи глибокого навчання ґрунтуються на використанні різних варіантів нейронних мереж (рис. 2).

Конволюційні (згорткові) нейронні мережі.

На сьогодні найбільш поширеним методом ГН в цифровій патології є згорткові нейронні мережі (англ. convolutional neural network, CNN). CNN призначені для аналізу необроблених даних у вигляді безлічі масивів, як-от кольорові зображення. Їхня архітектура була розроблена на основі структури зорової кори мозку людини [17]. Для досягнення цілей класифікації зображень (наприклад, пухлина це чи ні) або ідентифікації об'єктів, CNN проходять навчання на наборах даних з попередньо відомим результатом [26]. Навчання якісних CNN вимагає великих наборів даних для навчання, тестування та перевірки [21]. Для контрольованого навчання, такого, як класифікація зображень, ці дані потрібно маркувати відповідно до бажаного результату. Багато CNN, що використовуються для глибокого навчання в цифровій патології, спочатку були розроблені для виявлення об'єктів та класифікації зображень в межах завдання ImageNet [17]. ImageNet — це анотована база даних, що містить понад мільйон немедичних зображень, на основі яких розроблялися все ефективніші мережі CNN для різноманітних завдань класифікації та розпізнавання зображень. Аналогічні CNN сьогодні активно застосовують до задач

a clinician, depending on the circumstances. On the other hand, functions, uncontrollably determined by the domain, may seem more difficult to comprehend because they include more fundamental, however not always visible, features related to the nature of the disease and its morphological manifestations in tissues [17]. The use of deep learning methods based on function generation means that they can be applied quickly and efficiently to any sphere or problem. However, difficulties with their interpretation exist. To date, many efforts have been made to find ways to associate the transformed parameters of objects (those that can be obtained through deep learning) with manual work attributes [10; 40]. Searching for ways of the synergy of two groups of approaches to modelling features can provide an ideal combination of generalization and interpretability to characterize and model diseases in the event of digital pathology.

In any case, achievements in digital pathology allow us to address a number of problems relevant to both pathologists and clinicians. They include:

- assessment of diagnostic features;
- determining the probability of the disease;
- assessment of the differentiation degree of tumours (grading);
- differentiation of histological cancer types;
- identification of new features/signs of the disease;
- prediction of the outcome;
- prediction of recurrence;
- prediction of the gene mutations status.

Deep learning: types of neural networks and their application in digital pathology

Deep learning belongs to a set of computer models that have recently been used to make unprecedented progress in image analysis. To date, DL algorithms have reached efficiency at the expert level in detecting metastases of breast cancer to lymph nodes, colorectal carcinomas, and have demonstrated high accuracy in screening prostate cancer, breast cancer, bladder, stomach, thyroid cancer and others. [4; 7; 11]. Deep learning methods are based on the use of different neural networks' variants (fig. 2).

Convolutional neural networks. Today, the most widely used method of DL in digital pa-

thology is convolutional neural networks (CNN). CNN are designed to analyse unprocessed data in the form of multiple arrays, such as colour images. Their architecture was developed based on the structure of the visual cortex of the human brain [17]. For image classification (for example, to determine whether it is a tumour or not) or the identification of objects, CNN are trained on data sets with a previously known outcome [26]. Quality CNN training requires large data sets for learning, testing, and validation. For controlled learning, such as image classification, these data need to be labelled according to the desired outcome. Many CNNs used for deep learning in digital pathology were originally developed to detect objects and classify images within the ImageNet task [17]. ImageNet is an annotated database with over a million nonmedical images, based on which increasingly efficient CNN networks were developed for a variety of image classification and recognition tasks. Similar CNNs are now actively used to solve digital pathology tasks, as well as to develop new algorithms [3].

Another advantage of using CNN for new tasks is the ability to use transfer learning based on previously learnt CNNs to perform a new task. This means that not all CNN levels need retraining and adequate performance can be achieved with smaller data sets.

The availability of digital sets of histological images in combination with clinical and molecular data has led to an increase in the number of studies evaluating the effectiveness of CNN on digitized slides. Such data sets include the Cancer Genome Atlas (TCGA) and the Genox-Tissue Expression (GTEx) project. The tasks assigned to CNN were multiple, including prediction of clinical outcome and response to therapy, identifying molecular features, etc [3], and showed optimistic results. Although all CNNs have similar characteristics, they differ from each other in their architecture, including size, sequence, number of layers and filters, number of parameters, and connections between CNN layers [33]. Consequently, there are significant divergences between different CNNs in terms of computational efficiency and performance parameters [3].

To date, most published works used CNNs with relatively shallow architectures (2 to 8



Рисунок 2. Варіанти моделей та архітектури нейронних мереж які використовуються для рішення різних завдань цифрової патології (адаптовано за джерелом [33])

цифрової патології, в тому числі й для розробки нових алгоритмів [3].

Ще однією перевагою застосування CNN для нових завдань є можливість використовувати трансферне навчання, спираючись на раніше навчені CNN для виконання нового завдання. Це означає, що не всі рівні CNN потребують повторного навчання, а адекватна продуктивність може бути досягнута за допомогою менших наборів даних.

Наявність цифрових наборів гістологічних зображень у поєднанні з клінічними та молекулярними даними призвели до зростання кількості досліджень з оцінки ефективності CNN на оцифрованих слайдах. Такі набори даних включають Атлас геному раку (TCGA) та проект «Genox-Tissue Expression» (GTEx). Завдання, призначені CNN, були різноманітними, включаючи прогнозування клінічного результату та відповідь на терапію, виявлення молекулярних особливостей та інші [3], і надали оптимістичні результати. Хоча всі CNN мають схожі характеристики, вони відрізняються одна від одної своєю архітектурою, включаючи розмір, послідовність, кількість шарів та фільтрів, чисельність параметрів та зв'язки між шарами CNN [33]. Внаслідок цього є суттєві розбіжності між різними CNN за параметрами обчислювальної ефективності та продуктивності [3].

На сьогодні, у більшості опублікованих праць були використані CNN з відносно неглибокими архітектурами (від 2-х до 8-ми шарів). Їх

використовували при аналізі гістологічних елементів (наприклад, ядра та локалізація клітин, класифікація клітин). У багатьох працях були прийняті архітектури LeNet та AlexNet з незначними модифікаціями розміру передостаннього шару виходу. Обидві ці мережі відносно неглибокі, складаються з двох і п'яти згорткових шарів відповідно і використовують згорткові ядра з великими рецепторними полями на ранніх шарах з меншими ядрами ближче до виходу. Головною відмінністю архітектури AlexNet є використання випрямлених лінійних одиниць замість гіперболічної дотичної як функції активації. На відміну від цього, переважна кількість моделей, що використовують для прогнозування та класифікації раку, покладаються на більш глибокі архітектури мережі (тобто від 8-ми до 150-ти шарів). Зазвичай ці архітектури адаптовані до моделей VGG-16, Inception та ResNet, що побудовані на невеликих ядрах фіксованого розміру у кожному шарі. Ці архітектури CNN представили нові елементи, які, за отриманими даними, покращують ефективність навчання при зменшенні загальної кількості навчальних параметрів. Ця стратегія надає можливість багаторівневого вилучення ознак [35], що підвищує її діагностичну ефективність.

Рекурентні нейронні мережі. Ще однією категорією нейронних мереж, які часто використовуються в цифровій патології, є повторювані, або рекурентні, нейронні мережі (англ. *Recurrent neural network, RNN*), які зазвичай

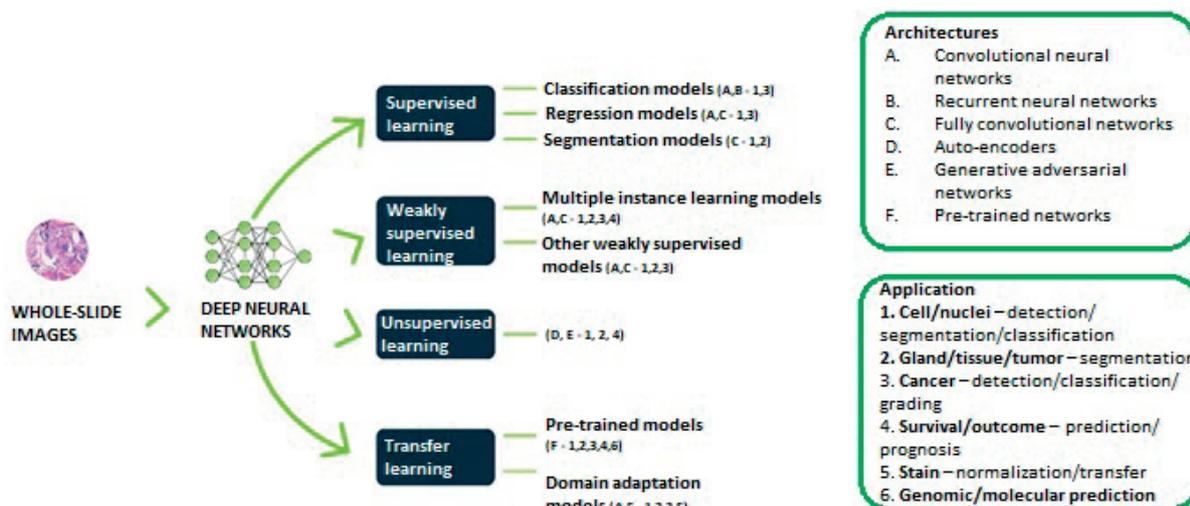


Figure 2. Variants of models and architecture of neural networks used to solve various tasks of digital pathology (adapted from the source [33])

layers). They were used when conducting the analysis of histological elements (e.g., nuclei and cell localization, cell classification). Many works have adopted LeNet and AlexNet architectures with minor modifications to the size of the penultimate output layer. Both of these networks are relatively shallow, consist of two and five convolutional layers, respectively, and use convolutional nuclei with large receptive fields on early layers with smaller nuclei closer to the output. The main difference of the AlexNet architecture is the use of rectified linear units instead of the hyperbolic tangent as an activation function. In contrast, the vast majority of models used to predict and classify cancer rely on deeper network architectures (i.e., 8 to 150 layers). Usually, these architectures are adapted to the VGG-16, Inception, and ResNet models, based on small, fixed-size nuclei in each layer. These CNN architectures introduced new elements that, according to the data obtained, improve learning efficiency while reducing the total number of learning parameters. This strategy gives the possibility of multi-level extraction of features [35], increasing its diagnostic efficiency.

Recurrent neural networks. Another category of neural networks that are widely used in digital pathology involves repetitive, or recurrent, neural networks, (RNN), which are commonly used to model serial data, where the input and output parameters (as in direct transmission neural networks) can be of different lengths. Different RNN variants were

proposed. In digital pathology, controlled recurrent RNN models and long short-term memory networks (LSTMs), which use additional gates (i.e., learning nonlinear functions) to accumulate and forget information over time, are most widely used [34]. LSTMs, unlike controlled RNNs, include internal loops that are associated with current settings and context. These automatic loops are introduced primarily to facilitate learning through modelling long-term dependencies and preventing the disappearance of gradients through successive time steps. RNNs and LSTMs were originally used to solve segmentation tasks [6; 29]. Today, recurrent models are often integrated into the CNN model to obtain representative characteristics of the input images and do not work with them directly. In digital pathology, the majority of available recurrent networks are trained by backpropagation and are optimized by cross-entropy reduction.

Undirected (uncontrolled) models have been used only in a few works in pathology for digital image processing. Of these, automatic encoders (or their variants) and generative-competitive networks were used in uncontrolled circumstances [17].

Autoencoders (AE) are direct communication neural networks formed of fully connected or convoluted layers with nonlinear functions used to calculate the activation of each layer. AEs ensure compression of the input data to represent them in a latent space and restore

застосовуються для моделювання послідовних даних, де вхідні та вихідні параметри (як у нейронних мережах прямої передачі) можуть мати різну довжину. Запропоновано різні варіанти RNN. У цифровій патології найбільш часто застосовують керовані рекурентні моделі RNN та мережі довгої короткочасної пам'яті (англ. long short-term memory, LSTM), які використовують додаткові ворота (тобто навчаються нелінійні функції) для накопичення та забуття інформації протягом тривалого часу [34]. LSTM, на відміну від керованих RNN, включають внутрішні петлі, які асоційовані з поточними умовами та контекстом. Ці автоматичні петлі вводяться насамперед для полегшення навчання через моделювання довготривалих залежностей та запобігання зникненню градієнтів через послідовні часові кроки. RNNs і LSTMs первинно використовувалися для вирішення завдань сегментації [6; 29]. На сьогодні досить часто рекурентні моделі інтегровані в моделі CNN для отримання репрезентативних характеристик вхідних зображень і не працюють з ними безпосередньо. У цифровій патології більшість наявних рекурентних мереж проходять навчання за допомогою зворотного поширення та оптимізуються за рахунок перехресного зменшення ентропії.

Некеровані (неконтрольовані) моделі було використано в патології лише у нечисленних роботах для обробки цифрових зображень. З них використовували автоматичні кодери (або їхні варіанти) та генеративно-змагальні мережі за неконтрольованих обставин [17].

Автокодери (autoencoders, AE) — це нейронні мережі прямого зв'язку, які утворені з повністю зв'язаних або згорткових шарів з нелінійними функціями, що використовуються для обчислення активації кожного шару. AE забезпечують звуження вхідних даних для представлення їх у прихованому просторі, а за цим відновлюють їх через зростаючу дискретизацію задля отримання на виході відгук, близький до вхідного сигналу [18].

Розріджений (Sparse) автокодер (SAE) — різновид AE, який реагує на унікальні характеристики набору даних, на яких він навчався, а не просто діє як ідентифікатор. Після навчання SAE можна отримати модель, яка може узагальнити діагностично корисні особливості (ознаки). Додана

функція обмеження на втрати дозволяє автокодеру вивчати розріджені представлення даних. Додавання у прихований шар регулятора активності, що накладає пенальті на функції втрат під час оптимізації, дозволяє отримати більш унікальний результат [40].

Складені розріджені автокодери (SSAE) формуються шляхом нашарування автокодуювальників один на інший з формуванням більш глибоких мереж. У цифровій патології SSAE використовують для отримання уявлення про ознаки при одночасному використанні наборів даних за некерованих умов (тобто без анотацій). Ця стратегія навчання виявилася успішною в кількох додатках для ідентифікації ядер та детекції раку. Нещодавно інший варіант AE, названий варіаційний автокодер (VAE), був використаний для генерації чорно-білих гістологічних зображень. VAE представляє ймовірнісну модель, що використовується як генеративна модель, спрямована на вивчення розподілу вірогідностей відповідно до заданого набору навчальних даних. Для цього VAE використовує нижню межу логарифмічної вірогідності даних. Ці моделі принципово відрізняються від звичайних AE. Проте вони мають спільну архітектуру, оскільки включають звужувальний шлях (кодер) і шлях зростаючою дискретизації (декодер) [33].

Ще одна форма генеративних моделей, що використовуються в ЦП — це генеративно-змагальні мережі (Generative adversarial network, GAN). Їхня мета полягає у вивченні розподілу генератора PG (X), який відповідає реальному розподілу даних $P_d(X)$. Мережі GAN складаються з оптимізуючої та максималізуючої гри між генератором G і дискримінаційною мережею D . Обидві ці мережі зазвичай проєктуються як CNN і використовуються при некерованому і трансферному глибокому навчанні для сегментації, детекції та класифікації елементів [30].

Отже, на сьогодні існує широке різноманіття нейронних мереж, використання яких дозволяє забезпечити структурований аналіз гістологічних зображень. На нашу думку, їхнє активне впровадження є передумовою трансформації від освітньо-консультаційного напрямку використання цифрової патології до впровадження інструментів штучного інтелекту в діагностичну практику. Це зовсім

them further through increasing discretization to obtain an output response close to the input signal [18].

Sparse Autoencoder (SAE) is a type of AE that responds to the unique characteristics of the data set based on which it was trained, rather than acts as an identifier. After training SAE, it is possible to get a model that can summarize diagnostically useful features (signs). The added loss limitation function allows the autoencoder to learn sparse data representations. Adding an activity regulator to the latent layer, which imposes penalties on the function of losses during optimization, enables to achieve a more unique result [40].

Stacked Sparse Autoencoders (SSAEs) are formed by stacking autoencoders one after another to form deeper networks. In digital pathology, SSAEs are used to get an idea of the features during simultaneous use of data sets under uncontrolled conditions (i.e., without annotations). This learning strategy has appeared to be successful in several applications for nuclear identification and cancer detection. Recently, another AE variant, called the variational autoencoder (VAE), was used to generate black and white histological images. VAE is a probabilistic model used as a generative model to study the distribution of probabilities according to a given set of training data. For this purpose, the VAE uses the lower limit of the logarithmic probability of the data. These models are markedly different from conventional AEs. However, they have a common architecture, as they include a contracting path (encoder) and a path of increasing discretization (decoder) [33].

Another form of generative models used in DP is generative adversarial networks (GANs). Their purpose is to study the distribution of the PG (X) generator, which corresponds to the real data distribution $P_d(X)$. GAN networks consist of an optimizing and maximiz-

ing game between generator G and discriminatory network D . Both of these networks are usually designed as CNN and are used in undirected and transfer deep learning to segment, detect, and classify elements [30].

Thus, today, there is a wide range of neural networks, the use of which enables to ensure structured analysis of histological images. In our opinion, their active implementation is a prerequisite for the transformation from the educational and consulting in digital pathology use to the introduction of artificial intelligence tools in diagnostic practice. This does not mean replacing pathologists with artificial intelligence. Instead, introducing machine learning tools in the working processes of the pathomorphology laboratory will accelerate and improve the implementation of a number of labour-consuming tasks, increase diagnostic efficiency, improve the integration of clinical and morphological data with molecular diagnostic results, promote personalized medical care

Conclusion. Therefore, to date, a wide range of deep learning strategies have been developed, which are actively used in digital pathology, and demonstrated excellent diagnostic accuracy. Automated analysis of multiple visual and subvisual morphological features integrated with radiological, genomic and proteomic parameters is a prerequisite for a more objective, multidimensional and functionally relevant diagnostic result. In addition to diagnostic solutions, the integration of artificial intelligence into the practice of pathomorphological laboratory provides new tools for assessing the prognosis and prediction of sensitivity to different treatments. Within the modern paradigm, the combination of artificial intelligence and digital pathology is a key tool to improve the accuracy of diagnosis, prediction and implementation of the personalized medicine concept.

не означає заміну лікарів-патологоанатомів штучним інтелектом. Натомість впровадження інструментів машинного навчання в робочі процеси патоморфологічної лабораторії дозволить прискорити та покращити реалізацію низки трудомістких завдань, підвищити ефективність діагностики, посилювати інтеграцію клініко-морфологічних даних з результатами молекулярної діагностики, сприяючи розвитку персоналізованої медичної допомоги.

Висновок. Таким чином на сьогодні розроблено широкий спектр стратегій глибокого навчання, які активно застосовуються в цифровій патології і мають відмінні показники діагностичної точності. Автоматизований

аналіз множинних візуальних та субвізуальних морфологічних ознак інтегрований з радіологічними, геномними та протеомічними параметрами є передумовою більш об'єктивного, багатовимірного та функціонально відповідного діагностичного результату. Окрім діагностичних рішень, інтеграція штучного інтелекту у практику патоморфологічної лабораторії надає нові інструменти щодо оцінки прогнозу та предикції чутливості до різних варіантів лікування. В межах сучасної парадигми поєднання штучного інтелекту та цифрової патології є ключовим інструментом підвищення точності діагностики, прогнозування та реалізації концепції персоналізованої медицини.

References

1. Acs B, Rantalainen M, Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *J Intern Med.* 2020;288(1):62-81. DOI: 10.1111/joim.13030.
2. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(11):703-715. DOI:10.1038/s41571-019-0252-y
3. Bizzego A, Bussola N, Chierici M, Maggio V, Francescato M, Cima L, Cristoforetti M, Jurman G, Furlanello C. Evaluating reproducibility of AI algorithms in digital pathology with DAPPER. *PLoS Comput Biol.* 2019; 15(3):e1006269. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006269.
4. Bychkov D, Linder N, Turkki R, Nordling S, Kovanen PE, Verrill C, Walliander M, Lundin M, Haglund C, Lundin J. Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 3395. DOI: 10.1038/s41598-018-21758-3.
5. Calderaro J., Kather J.N. Artificial intelligence-based pathology for gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *Gut.* 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322880.
6. Chen PC, Liu Y, Peng L. How to develop machine learning models for healthcare. *Nat Mater.* 2019; 18(5):410-414. DOI: 10.1038/s41563-019-0345-0.
7. Cheng J, Liu Y, Huang W, Hong W, Wang L, Zhan X, Han Z, Ni D, Huang K, Zhang J. Computational Image Analysis Identifies Histopathological Image Features Associated With Somatic Mutations and Patient Survival in Gastric Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2021; 11:623382. DOI: 10.3389/fonc.2021.623382.
8. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, Moreira AL, Razavian N, Tsirikos A. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* 2018; 24(10): 1559-1567. DOI: 10.1038/s41591-018-0177-5.
9. Cui M, Zhang DY. Artificial intelligence and computational pathology. *Lab Invest.* 2021; 101(4): 412-422. DOI:10.1038/s41374-020-00514-0
10. Ginsburg SB, Lee G, Ali S, Madabhushi A. Feature importance in nonlinear embeddings (FINE): applications in digital pathology. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016; 35: 76-88. DOI: 10.1109/TMI.2015.2456188.
11. Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R, Abdelsamea MM, Mermel CH, Chen PC, Rakha EA. Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications. *Breast.* 2020; 49: 267-273. DOI: 10.1016/j.breast.2019.12.007.
12. Irshad H, Veillard A, Roux L, Racoceanu D. Methods for nuclei detection, segmentation, and classification in digital histopathology: a review—current status and future potential. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2014; 7: 97-114. DOI: 10.1109/RBME.2013.2295804.
13. Kanavati F, Toyokawa G, Momosaki S, Takeoka H, Okamoto M, Yamazaki K, Takeo S, Iizuka O, Tsuneki M. A deep learning model for the classification of indeterminate lung carcinoma in biopsy whole slide images. *Sci Rep.* 2021; 11(1):8110. DOI: 10.1038/s41598-021-87644-7.
14. Kather J.N., Krisam J., Charoentong P., Luedde T., Herpel E., Weis C.A., Gaiser T., Marx A., Valous N.A., Ferber D., et al. Predicting survival from colorectal cancer histology slides using deep learning: A retrospective multicenter study. *PLoS Med.* 2019;16:e1002730. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002730;
15. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Commun. ACM.* 2017; 60:84-90. DOI: 10.1145/3065386.

16. Lancellotti C, Cancian P, Savevski V, et al. Artificial Intelligence & Tissue Biomarkers: Advantages, Risks and Perspectives for Pathology. *Cells*. 2021; 10(4):787. DOI:10.3390/cells10040787
17. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015; 521(7553):436–444. DOI: 10.1038/nature14539.
18. Levine AB, Schlosser C, Grewal J, Coope R, Jones SJM, Yip S. Rise of the Machines: Advances in Deep Learning for Cancer Diagnosis. *Trends Cancer*. 2019;5(3):157-169. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.02.002.
19. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Med Image Anal*. 2016; 33:170–175. DOI: 10.1016/j.media.2016.06.037.
20. Mills A.M., Gradecki S.E., Horton B.J. Diagnostic efficiency in digital pathology: a comparison of optical versus digital assessment in 510 surgical pathology cases. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42(1): 53–59.
21. Mobadersany P, Yousefi S., Amgad M. et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115:e2970–e2979. DOI: 10.1073/pnas.1717139115.
22. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E. et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol*. 2018; 42(1): 39–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000948.
23. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol*. 2019; 20(5):e253–e261. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30154-8.
24. Prewitt JMS. *Picture Processing and Psychopictorics*. Academic Press; New York: 1970. Object enhancement and extraction; pp. 75–149.
25. Purushotham S, Meng C, Che Z, Liu Y. Benchmarking deep learning models on large healthcare datasets. *J Biomed Inform*. 2018 Jul; 83:112–134. DOI: 10.1016/j.jbi.2018.04.007.
26. Rashidi H.H., Tran N.K., Betts E.V., Howell L.P., Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad. Pathol*. 2019; 6:2374289519873088. DOI: 10.1177/2374289519873088.)
27. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, Del Moral RG. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diagnosis in a Multicenter Hospital Network. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 144(2): 221–228. DOI: 10.5858/arpa.2018-0541-OA.
28. Santo BA, Rosenberg AZ, Sarder P. Artificial intelligence driven next-generation renal histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020; 29(3): 265–272. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000598.
29. Schmitt M, Maron RC, Hekler A, et al. Hidden Variables in Deep Learning Digital Pathology and Their Potential to Cause Batch Effects: Prediction Model Study. *J Med Internet Res*. 2021; 23(2):e23436. DOI:10.2196/23436
30. Simonyan K., Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. arXiv. 20141409.1556;
31. Sirinukunwattana K, Domingo E, Richman SD. et al. Image-based consensus molecular subtype (imCMS) classification of colorectal cancer using deep learning. *Gut*. 2021; 70(3): 544–554. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319866.
32. Skrede O.J., De Raedt S., Kleppe A., Hveem T.S., Liestøl K., Maddison J., Askautrud H.A., Pradhan M., Nesheim J.A., Albregtsen F., et al. Deep learning for prediction of colorectal cancer out-come: A discovery and validation study. *Lancet*. 2020; 395: 350–360. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32998-8).
33. Srinidhi CL, Ciga O, Martel AL. Deep neural network models for computational histopathology: A survey. *Med Image Anal*. 2021; 67:101813. DOI: 10.1016/j.media.2020.101813.
34. Terranova N, Venkatakrisnan K, Benincosa LJ. Application of Machine Learning in Translational Medicine: Current Status and Future Opportunities. *AAPS J*. 2021; 23(4):74. Published 2021 May 18. DOI:10.1208/s12248-021-00593-x
35. Van Herck Y, Antoranz A, Andhari MD et al. Multiplexed Immunohistochemistry and Digital Pathology as the Foundation for Next-Generation Pathology in Melanoma: Methodological Comparison and Future Clinical Applications. *Front Oncol*. 2021; 11: 636681. DOI: 10.3389/fonc.2021.636681.
36. Woerl AC, Eckstein M, Geiger J et al. Deep Learning Predicts Molecular Subtype of Muscle-invasive Bladder Cancer from Conventional Histopathological Slides. *Eur Urol*. 2020; 78(2): 256–264. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.023.
37. Wulczyn E., Steiner D.F., Xu Z., Sadhwani A., Wang H., Flament-Auvigne I., Mermel C.H., Chen P.H., Liu Y., Stumpe M.C. Deep learning-based survival prediction for multiple cancer types using histopathology images. *PLoS ONE*. 2020; 15:e0233678. DOI: 10.1371/journal.pone.0233678;
38. Xu J, Janowczyk A, Chandran S, Madabhushi A. A high-throughput active contour scheme for segmentation of histopathological imagery. *Med Image Anal*. 2011; 15: 851–862. DOI: 10.1016/j.media.2011.04.002.
39. Zarella MD, Bowman D, Aeffner F et al. A Practical Guide to Whole Slide Imaging: A White Paper From the Digital Pathology Association. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(2): 222–234. DOI: 10.5858/arpa.2018-0343-RA.
40. Zhu W, Xie L, Han J, Guo X. The Application of Deep Learning in Cancer Prognosis Prediction. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(3): 603. DOI: 10.3390/cancers12030603.