

В.Р. Хонов, А.П. Кукареко

**РАЗРАБОТКА НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ АНАЛИЗА ОТДЕЛЬНЫХ
ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ИНВАЗИВНОЙ ПРОТОКОВОЙ
КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Т.А. Бич,
канд. мед. наук, доц. В.С. Гайдук*

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, кафедра патологической анатомии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

V.R. Khonov, A.P. Kukareko

**CREATING A NEURAL NETWORK MODEL FOR ANALYSIS
OF THE INDIVIDUAL PATHOHISTOLOGICAL SIGNS OF INVASIVE DUCTAL
BREAST CARCINOMA**

*Tutors: associate professor T.A. Bich,
associate professor V.S. Gayduk*

*Department of Histology, Cytology and Embryology,
Department of Pathological Anatomy
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В этой работе мы представляем систему для автоматизированной сегментации отдельных патогистологических признаков инвазивной протоковой карциномы молочной железы, основанную на глубоком обучении, с использованием гистопатологических полнослайдовых изображений, окрашенных гематоксилином и эозином.

Ключевые слова: инвазивная протоковая карцинома молочной железы.

Resume. In this paper, we present a system for automated segmentation of individual pathohistological signs of invasive ductal breast carcinoma, based on deep learning, using histopathological full-slide images stained with hematoxylin and eosin.

Keywords: invasive ductal breast carcinoma.

Актуальность. Искусственный интеллект широко применяется в медицине, в том числе и в патоморфологии. Внедрение элементов компьютерного зрения в диагностический процесс системы здравоохранения позволяет значительно снизить рабочую нагрузку на врача, получить «второе мнение», уменьшить процент постановки ошибочных диагнозов, а также имеет экономическую эффективность.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в мире среди всех онкологических заболеваний у женщин и встречается во всех возрастных группах. Ежегодно в Беларуси РМЖ выявляется более чем у 4000 женщин, оставаясь одной из самых частых причин смерти от рака. Диагностика РМЖ и его лечение на ранних стадиях позволяет остановить прогрессирование болезни и изменить варианты исхода заболевания. Ведущие позиции по частоте встречаемости среди морфологических вариантов РМЖ занимает неспецифицированная инвазивная карцинома молочной железы (инвазивная протоковая карцинома, ИПК). Методы компьютерного анализа могут стать дополнительным вспомогательным инструментом в практической работе врачей-патологоанатомов в выявлении опухолевой патологии при гистологическом исследовании. В дальнейшем, данные компьютерного анализа возможно использовать для построения прогностических моделей.

Цель: используя подходы компьютерного анализа изображений и машинного обучения создать нейросетевую модель для выявления отдельных морфологических признаков инвазивной протоковой карциномы.

Задачи:

1. Сформировать три целевых датасета для обучения, тестирования и внутреннего контроля работы нейросетевой модели
2. Подобрать наиболее оптимальную архитектуру и обучить нейросетевую модель
3. Оценить чувствительность, эффективность и специфичность модели.

Материалы и методы. Данные в виде полнослайдовых изображений (WSI) гистологических препаратов (окраска гематоксилином и эозином) ИПК молочной железы от 43 пациентов для обучения нейросетевой модели и ее тестирования были взяты из открытого информационного ресурса Национального института онкологии США и платформы Kaggle [1]. Все изображения были нормализованы в цвете, увеличении и нарезаны размером 250x250 пикселей. Из 15000 изображений было сформировано три датасета: обучающий (5000 плиток), тестовый (5000 плиток), контрольный (5000 плиток) [2]. Для написания программного кода модели использовался язык программирования Python, библиотека PyTorch.

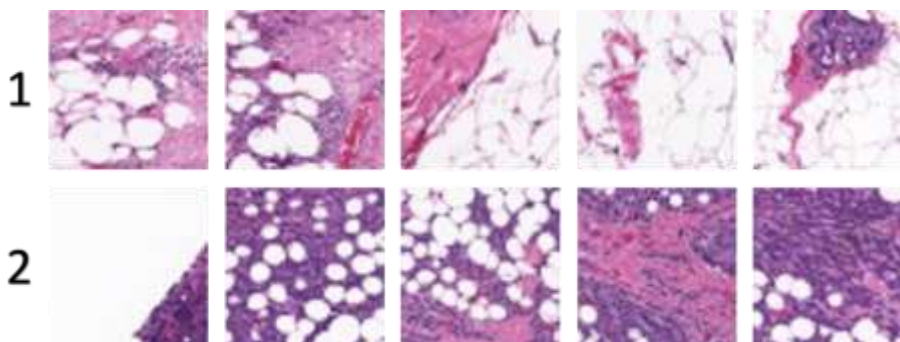


Рис. 1 – Примеры гистологических изображений с инвазивным раком молочной железы без особого типа (2-й ряд) и без него (1-й ряд)

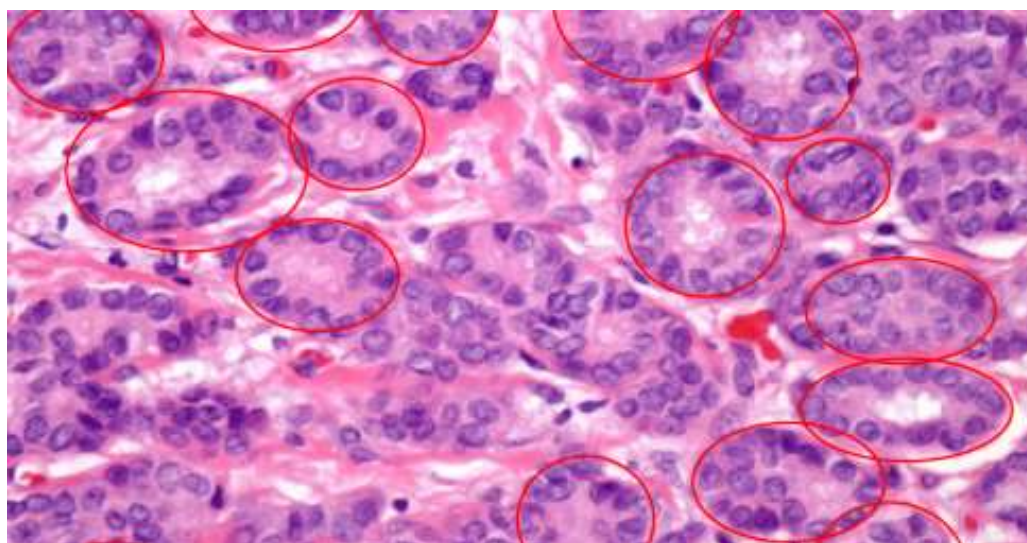


Рис. 2 – Автоматическая оценка степени образования тубулярных структур по системе Ноттингема. Наличие канальцев в > 75% опухоли (оценка 1)

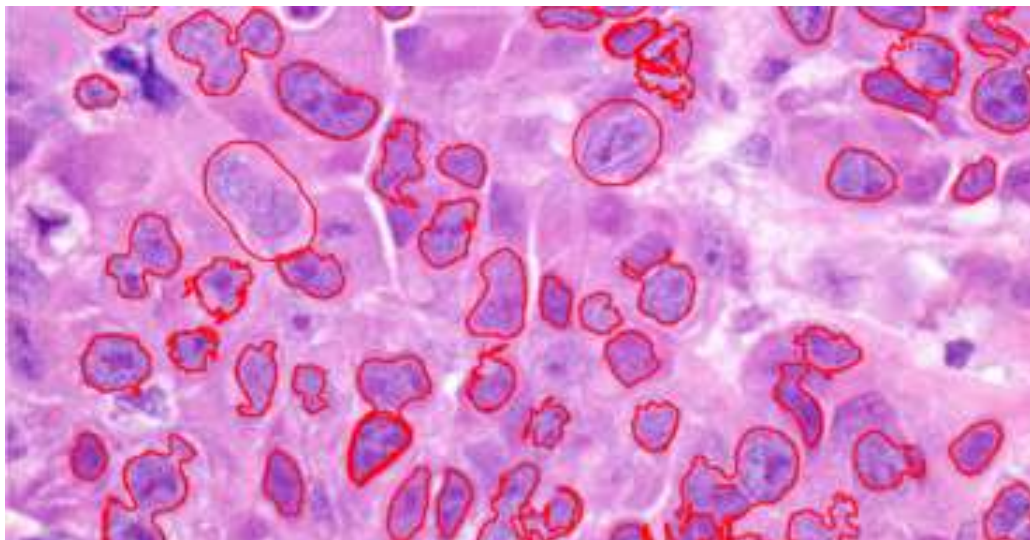


Рис. 3 – Сильно плеоморфные ядра (оценка 3) с одним или несколькими эозинофильными макро-
нуклеолами

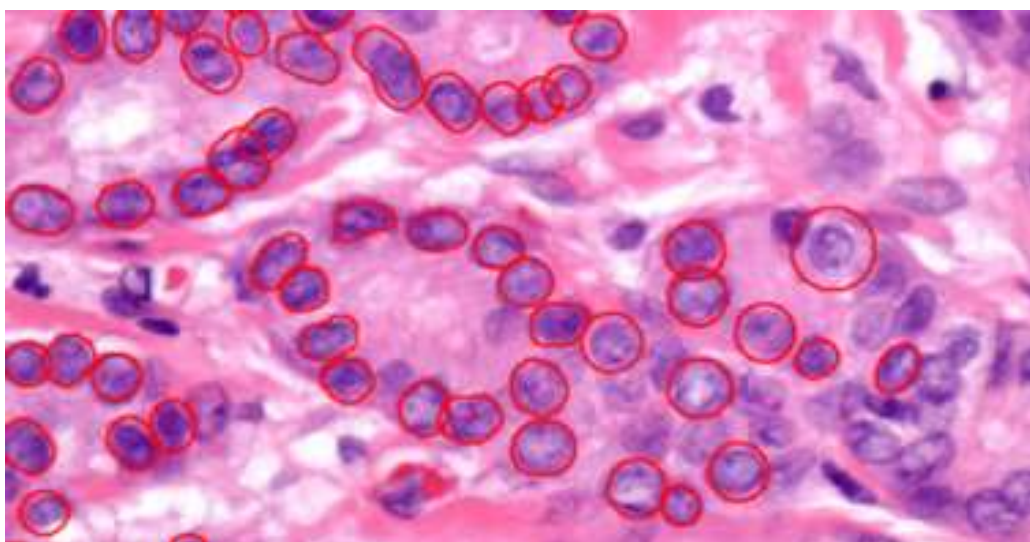
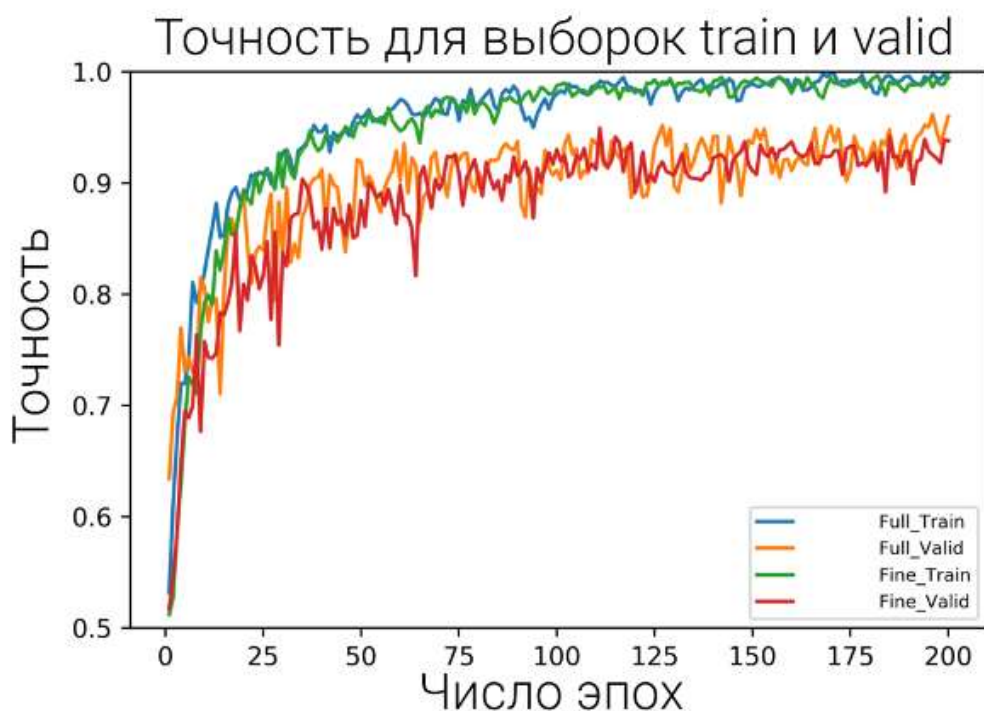
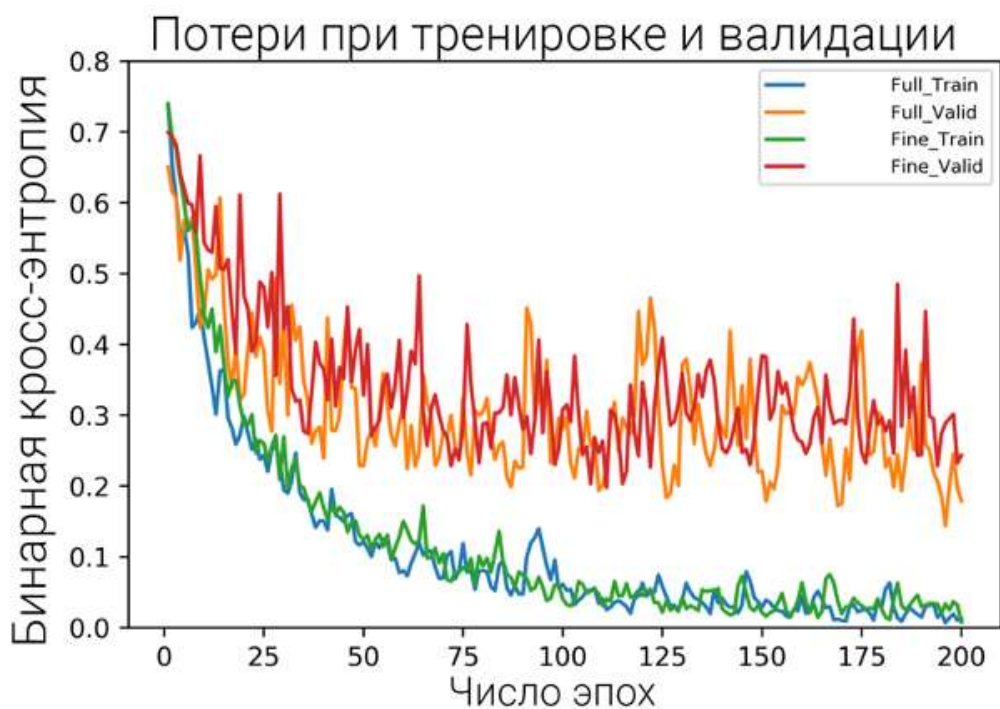


Рис. 4 – Ядра низкой степени злокачественности (1 балл) маленькие, однородные. Хроматин рав-
номерно распределен, ядрышки незаметны

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования была разработана нейросетевая модель (архитектура AlexNet) с возможностью анализа следующих патогистологических признаков ИПК молочной железы: образование тубулярных структур опухолевыми клетками, количество митозов (по методу hotspot, выражали как среднее значение в 10 полях), ядерный плеоморфизм (определялся по степени неравномерности размеров, формы и окраски ядер, увеличение эквивалентное 40× объективу) [3]. При уровне специфичности 71%, чувствительность разработанной модели нейронной сети составила 90%, диагностическая эффективность – 88% [4].



Граф. 1 – Точность в тренировочной и валидационной выборке



Граф. 2 – Потери в тренировочной и валидационной выборке

Заключение. Создана и обучена нейросетевая модель для количественной и качественной оценки следующих патогистологических признаков ИПК молочной железы: образование тубулярных структур клетками опухоли, митотическая активность и ядерный плеоморфизм.

Полученная модель глубокого обучения эффективна для сегментации рака молочной железы на полнослайдовых изображениях, окрашенных гематоксилином и

эозином. Экспериментальные результаты показывают, что предложенный метод значительно превосходит базовые подходы для сегментации инвазивной протоковой карциномы молочной железы (p -значение $<0,001$) [5].

Разработанная модель продемонстрировала диагностическую специфичность и чувствительность 71% и 90% соответственно, диагностическая эффективность составила 88%. Таким образом, аппарат искусственных нейронных моделей позволяет распознавать отдельные морфологические признаки в гистологических изображениях ИПК молочной железы [6].

Литература

1. Alzubaidi, L.; Al-Amidie, M.; Al-Asadi, A.; Humaidi, A.J.; Al-Shamma, O.; Fadhel, M.A.; Zhang, J.; Santamaría, J.; Duan, Y. Novel transfer learning approach for medical imaging with limited labeled data. *Cancers* 2021, 13, 1590
2. Becker, C.; Christoudias, C.M.; Fua, P. Domain adaptation for microscopy imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2014, 34, 1125-1139.
3. Wang, D.; Khosla, A.; Gargeya, R.; Irshad, H.; Beck, A.H. Deep learning for identifying metastatic breast cancer. *arXiv* 2016, arXiv:1606.05718.
4. Spanhol, F.A.; Oliveira, L.S.; Cavalin, P.R.; Petitjean, C.; Heutte, L. Deep features for breast cancer histopathological image classification. In *Proceedings of the 2017 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), Banff, AB, Canada, 5-8 October 2017*; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 2017; pp. 1868-1873.
5. Litjens, G.; Bandi, P.; Bejnori, B.E.; Geessink, O.; Balkenhol, M.; Bult, P.; Halilovic, A.; Hermsen, M.; van de Loo, R.; Vogels, R.; et al. 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: The CAMELYON dataset. *GigaScience* 2018, 7, giy065.
6. Li, Z.; Zhang, J.; Tan, T.; Teng, X.; Sun, X.; Zhao, H.; Liu, L.; Xiao, Y.; Lee, B.; Li, Y.; et al. Deep Learning Methods for Lung Cancer Segmentation in Whole-slide Histopathology Images-the ACDC@ LungHP Challenge 2019. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2020, 25, 429-440