

Clasificarea imaginilor histopatologice utilizând Deep Learning

Liviu BADEA, Emil STĂNESCU

Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Informatică – ICI București

liviu.badea@ici.ro, emil.stanescu@ici.ro

Rezumat: În această lucrare prezentăm o aplicație originală de clasificare a imaginilor histopatologice utilizând Deep Learning. Descriem pentru început, pe scurt, domeniul histopatologiei digitale. Prezentăm apoi modul în care am utilizat diverse arhitecturi neuronale convoluționale pentru clasificarea țesuturilor pe baza imaginilor histopatologice de tip WSI din setul de date GTEx, obținând valori ale acurateții de clasificare de ordinul 93-94%.

Cuvinte cheie: imagistică medicală, histopatologie digitală, Deep Learning.

Classification of histopathological images using Deep Learning

Abstract: In this paper we present an original application dealing with the classification of histopathological images using Deep Learning. We first describe, briefly, the field of digital histopathology. We then present the use of various convolutional neural architectures for tissue classification based on WSI histopathological images from the GTEx dataset, obtaining classification accuracies around 93-94%.

Keywords: medical imaging, digital histopathology, Deep Learning.

1. Introducere

Inteligența artificială (IA), cu subramurile sale învățarea automată (Machine Learning – ML) și respectiv, Deep Learning (DL), au dobândit o importanță din ce în ce mai mare în domeniul imagisticii medicale, inclusiv în histopatologia digitală.

Imagistica medicală se referă la captarea, înregistrarea, transmiterea, procesarea, analiza și stocarea de imagini ale organelor și țesuturilor, utilizând diferite tehnici specifice, în scopul de a fi folosite pentru diagnosticarea bolilor și pentru a scoate în evidență aspectele structurale și funcționale normale sau patologice ale organismelor vii. În prezent, există o mare varietate de examinări imagistice care se bazează pe diferite tipuri de aparatură: ecografie, radiografie, tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (RMN), angiografie, scintigrafie, tomografie cu emisie de pozitroni (PET) și multe altele.

Inițial, inteligența artificială (IA) a fost utilizată mai ales pentru diagnoza în radiologie și cardiologie. Însă, în ultimii ani, utilizarea tehnologiilor machine learning (ML) și în special Deep Learning (DL) au permis dezvoltarea de aplicații performante și în domeniul histopatologiei.

2. Histopatologia digitală – metode de procesare și analiză

Histopatologia digitală este tehnica de procesare a imaginilor histologice scanate digital la o rezoluție foarte mare, imagini digitale care pot fi apoi vizualizate și analizate în detaliu pe calculator. Într-o primă fază, se scanează întregul fragment de țesut de pe o lamă histologică cu ajutorul unui scanner de înaltă rezoluție. Astfel de sisteme WSI (“whole slide imaging”) pot scana lame de țesut la magnificări de până la 20x, 40x sau chiar 100x. O magnificare de 20x este, de obicei, acceptabilă pentru o vizualizare și interpretare standard, incluzând analiza de rutină a imaginilor lamelor de țesut colorate cu hematoxilină și eozină (H&E) și, respectiv, prin imunohistochimie (IHC).

Scanerile de mare performanță pot avea unități de încărcare care pot manipula până la 400 de lame de țesut. Timpul de scanare pentru o lamă de țesut poate varia de la 30 de secunde și până la câteva minute. În cazul scanărilor la rezoluție mai mare (de exemplu, 40x în loc de 20x), digitizarea unor secțiuni de țesut mai mari poate crește semnificativ timpii de scanare și dimensiunile fișierelor rezultate. Chiar dacă fișierele sunt comprimate, o singură imagine WSI depășește adesea 1 GB, ceea ce provoacă dificultăți la încărcarea ei în memorie sau la transmiterea ei în cadrul rețelelor de calculatoare. Volumul de date generat de histopatologia digitală este foarte mare. Chiar și un simplu laborator de anatomopatologie cu un singur scanner care procesează 200 de secțiuni pe zi va genera mai mult de 15 TB de date pe an. Astfel, printre factorii favorizanți ai dezvoltării histopatologiei digitale și ai utilizării imaginilor de tip “whole-slide imaging” (WSI) trebuie incluși cei referitori la existența rețelelor de viteză mare și a soluțiilor de stocare mai ieftine.

Formatul cel mai utilizat pentru stocarea imaginilor WSI este formatul SVS, utilizat de o serie de scanere, precum Aperio. Acesta se bazează pe formatul TIFF și stochează imaginile sub formă de fragmente (tiles). Prima imagine dintr-un fișier SVS este întotdeauna imaginea de bază (la rezoluția completă). Această imagine este împărțită în fragmente mai mici, de obicei cu o dimensiune de 240x240 pixeli. A doua imagine este o miniatură („thumbnail”), cu dimensiuni de aproximativ 1024x768 pixeli. După imaginea miniatură pot exista una sau mai multe imagini la rezoluții intermediare, organizate într-o structură piramidală. Acestea sunt comprimate cu același tip de compresie ca imaginea de bază și au aceeași organizare pe bază de fragmente. În mod opțional la sfârșitul fișierului SVS se poate regăsi fie o imagine a etichetei imaginii, fie o fotografie la o rezoluție mică a întregii imagini.

Histopatologia digitală permite ca probele biologice, care anterior erau examinate cu ajutorul microscopiei convenționale, să fie transpuse în fișiere digitale la care au acces simultan mai mulți specialiști, ceea ce facilitează colaborări în timp real pentru stabilirea unui diagnostic precis și rapid, sau pentru activități de cercetare științifică.

În ciuda progreselor recente în genomică, imaginile histopatologice reprezintă de multe ori baza celor mai precise diagnostice oncologice, informația despre structura microscopică a țesuturilor fiind pierdută în datele de genomică.

Analiza imaginilor histopatologice ridică mai multe probleme:

- este nevoie de histopatologi experimentați pentru interpretarea imaginilor
- fiecare imagine necesită un timp destul de îndelungat de analiză.

Pentru a rezolva aceste probleme, în ultima vreme au apărut sisteme de diagnoză histopatologică cu ajutorul calculatorului, bazate pe Deep Learning.

Histopatologia presupune o înaltă calificare de specialitate și o extinsă experiență a specialiștilor în domeniu, care nu au putut fi replicate pe calculator înaintea revoluției din Deep Learning. Chiar după rezultatele spectaculoase ale Deep Learning în domeniul Computer Vision obținute după 2012 (inițial în competiția ImageNet ILSVRC 2012 [Krizhevsky, 2012]), transferul metodelor de analiză a imaginilor de la scene naturale la imagini de histopatologie s-a dovedit netrivială. În primul rând, imaginile de histopatologie sunt mult mai mari (până la zeci de miliarde de pixeli), iar etichetele mult mai rare. Astfel de imagini histopatologice foarte mari și de înaltă rezoluție trebuie divizate în fragmente de dimensiuni suficient de mici (de exemplu, 224x224 sau 512x512) pentru a încăpea în memoria GPU. Însă de cele mai multe ori etichetele sunt, de obicei, atașate imaginilor întregi, neprecizându-se zona/fragmentul corespunzător (de exemplu, în cazul unei imagini de țesut tumoral, nu toate fragmentele conțin celule tumorale). De asemenea, există mult mai puține imagini histopatologice decât imagini cu scene naturale, acuratețea modelelor învățate depinzând în mod crucial de dimensiunea setului de date.

Un alt aspect important în cazul imaginilor histopatologice este rezoluția și respectiv magnificarea cea mai potrivită pentru obținerea de rezultate optime. Deși imaginile respective pot avea magnificări de până la 40x, este posibil ca magnificări mai mici să conțină încă informații structurale importante, care să nu fie surprinse integral în fragmentele mult prea mici rezultate din imagini la rezoluții mai mari.

Deși numărul de seturi de imagini histopatologice nu se compară cu cele reprezentând obiecte și scene naturale precum ImageNet, există totuși un număr de astfel de baze de date mari, precum The Cancer Genome Atlas (TCGA), care conține și imagini de histopatologie (peste 10.000), pe lângă modificări genomice într-un număr foarte mare de tipuri de cancer, pentru zeci de mii de pacienți. De asemenea, în cadrul competițiilor Camelyon16 și 17, care își propun evaluarea unor noi algoritmi pentru detecția automată de metastaze în imagini de histopatologie, s-au utilizat 1.000 de imagini de la 200 de pacienți. Pe de altă parte, baza de date GTEx (Genotype-Tissue Expression) conține peste 20.000 de imagini din peste 40 de țesuturi normale.

Cel mai activ domeniu de cercetare în analiza imaginilor de histopatologie este diagnoza asistată de calculator, însă cercetările în acest domeniu sunt abia la început [Caie, 2014; Chen, 2016; Shah, 2017; Sheikhzadeh, 2016; Spanhol, 2016; Wang, 2016].

2.1. Utilizarea inteligenței artificiale în histopatologia digitală

[Tizhoosh, 2018] identifică următoarele provocări în utilizarea Inteligenței artificiale (IA), incluzând învățarea automată și Deep Learning, în histopatologia computațională bazată pe adoptarea pe scară largă a imaginilor WSI (“whole slide images”):

- lipsa seturilor mari de date etichetate
- seturile de date cu imagini histopatologice sunt în general mici și dezechilibrate, ceea ce îngreunează utilizarea tehnicilor Deep Learning
- variabilitatea mare a țesuturilor și a structurilor acestora
- necesitatea unei abordări non-booleene a problemelor de diagnoză
- obstacolul dimensionalității imaginilor digitale histopatologice
- inteligența artificială nu este suficient de dezvoltată pentru a prelua, în totalitate, sarcinile histopatologului, astfel că acesta din urmă este cel care stabilește dacă și în ce mod o soluție de inteligență artificială este aplicată în fluxul de decizie clinică
- costurile computaționale necesare procesării Deep Learning sunt mari
- atacurile adversariale și nesiguranța în privința deciziilor Deep Learning. (În anumite cazuri, deciziile rețelelor neuronale sunt afectate chiar și de schimbarea câtorva pixeli în cadrul unei imagini, în cazul unui atac adversarial. Un asemenea comportament este îngrijorător în domeniul medical.)
- lipsa transparenței și interpretabilității în cazul deciziilor de clasificare Deep Learning.

2.2. Seturi de date în domeniul histopatologic

Dintre seturile de date cu imagini histopatologice etichetate menționăm următoarele [Bizzego, 2019; Komura, 2018]:

- imagini histopatologice digitale cu tumori cerebrale utilizate în competiția de patologie digitală din cadrul MICCAI 2014 (“Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention Society” din anul 2014). În cadrul acestei competiții, se urmărește clasificarea tumorilor cerebrale în două grupe: “glioblastoma multiforme” (GBM) și respectiv “low-grade glioma” (LGG). Setul de antrenare a avut 22 imagini LGG și 23 imagini GBM, iar cel de test (validare) - 40 de imagini
- setul de date Camelyon conține multe imagini digitale ale secțiunilor ganglionilor limfatici, adnotate la nivel de pixel, pentru detectarea automată a metastazelor carcinomului mamar în imagini WSI colorate cu hematoxilina și eozina (H&E)
- portalul Cancer Genome Atlas (TCGA) conține peste 10.000 imagini digitale WSI pentru un număr mare de tipuri de cancer

- Genotype-Tissue Expression (GTEx) conține peste 20.000 imagini digitale WSI din diferite țesuturi normale.

3. Dezvoltarea unei aplicații Deep Learning pentru analiza imaginilor histopatologice

Am dezvoltat și descriem în continuare o aplicație de analiză a imaginilor histopatologice, utilizând metode specifice Deep Learning. Mai precis, am realizat antrenarea și testarea unor clasificatoare de țesuturi pe baza imaginilor histopatologice colorate cu hematoxilină și eozină (H&E).

Imagistica medicală reprezintă unul dintre cele mai importante domenii de aplicație ale învățării automate bazate pe rețele neuronale adânci. Înainte de revoluția Deep Learning, diagnosticul imagistic era exclusiv de competența specialistului în domeniul medical, depinzând în mod crucial de expertiza acestuia. Având în vedere numărul mic de astfel de specialiști de top, a căror calificare se bazează pe experiența a zeci de ani de practică, ar fi extrem de utilă dezvoltarea unor instrumente automate care să asiste diagnosticianul uman, măbind acuratețea și viteza diagnosticelor, precum și reproductibilitatea acestora. Abia o dată cu apariția tehnicilor de învățare automată a reprezentărilor bazate pe Deep Learning a devenit posibilă dezvoltarea unor sisteme automate de diagnostic histopatologic de mare acuratețe.

În această lucrare, ne-am propus aplicarea tehnicilor de Deep Learning pentru dezvoltarea unui astfel de sistem de diagnostic histopatologic.

După cum am menționat și mai sus, deși Deep Learning a obținut rezultate de acuratețe super-umană în clasificarea imaginilor naturale (precum în competiția ImageNet) [Krizhevsky, 2012; Vrejoiu, 2019], transferul acestor rezultate în domeniul medical este îngreunat de dimensiunile mult mai mari ale imaginilor medicale, care trebuie segmentate în fragmente de imagini mai mici pentru a putea încăpea în memoria GPU a celor mai performante sisteme de Deep Learning. De asemenea, tehnicile curente de clasificare necesită numere uriașe de imagini etichetate, în domeniul biomedical neexistând încă seturi de date etichetate comparabile ca dimensiuni cu seturile de imagini naturale (precum ImageNet). Mai mult, în imagistica medicală etichetele sunt asociate întregii imagini și nu fragmentelor destinate algoritmilor de învățare, necesitând algoritmi care să trateze astfel de probleme de învățare din instanțe multiple sau învățare semi-supervizată.

Pentru început, pentru a evita problema învățării din instanțe multiple, ne-am concentrat asupra problemei discriminării pe baza imaginilor histopatologice a tipului de țesut (normal) din care provine proba respectivă. În viitor, avem însă în vedere și analiza imaginilor de histopatologie pentru diagnosticul oncologic.

În cazul imaginilor histopatologice, o problemă adițională a fost și stabilirea magnificării/rezoluției celei mai potrivite la care pot fi obținute rezultate optime. Datele utilizate au provenit din baza de date GTEx (Genotype-Tissue Expression [GTEx, 2018]).

Din punct de vedere tehnic, am dezvoltat rețele convoluționale implementate în Python3 și PyTorch. Principalele etape parcurse au fost următoarele:

- achiziția seturilor de date GTEx (imagini histopatologice) și procesarea acestora
- dezvoltarea, antrenarea și testarea mai multor arhitecturi Deep Learning convoluționale pentru clasificarea imaginilor histopatologice
- dezvoltarea unor metode de vizualizare a reprezentărilor imagistice generate în procesul de antrenare a rețelelor convoluționale.

3.1. Setul de date GTEx

În cadrul proiectului GTEx [GTEx, 2018] au fost colectate probe din 53 de tipuri de țesuturi normale, de la aproape 1.000 de subiecți, în principal pentru analize moleculare incluzând

secvențierea întregului genom (WGS), a întregului exom (WES), a expresiei genice (RNA-Seq), fiind achiziționate și stocate inclusiv imagini histologice corespunzătoare acestor probe.

În cazul aplicației de față, am utilizat deocamdată doar imaginile histologice, selectând 1.336 dintre acestea. Aceste imagini histologice au fost împărțite în două seturi distincte:

- setul de antrenare (1.006 de imagini, reprezentând aproximativ 75% din imagini)
- setul de validare (330 de imagini, aproximativ 25% din imagini).

Rezoluția maximă de achiziție a imaginilor din fișierele SVS corespunde unei magnificări de 20x.

Figurile 1 și 2 prezintă o astfel de imagine histologică WSI și un detaliu al unei probe de tiroidă.

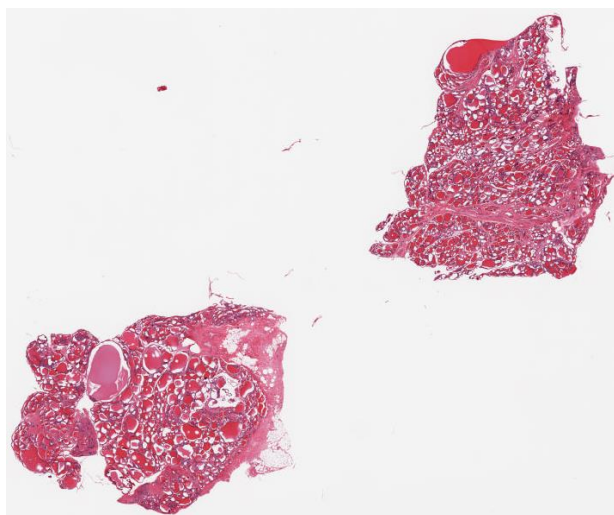


Figura 1. Imaginea histologică a unei probe de tiroidă (GTEX-11NSD-0126)

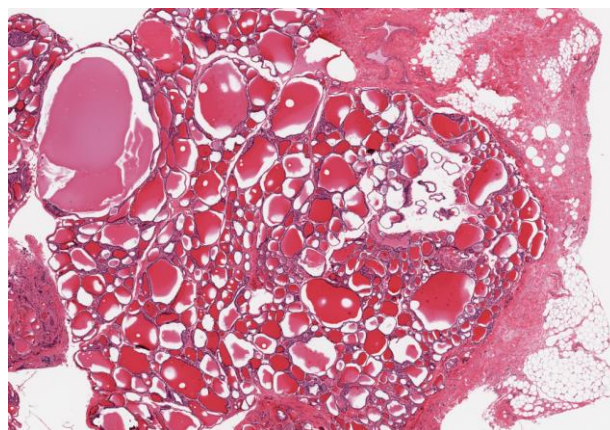


Figura 2. Imaginea histologică a unei probe de tiroidă – detaliu (GTEX-11NSD-0126)

În cazul subsetului de date utilizat de noi există 39 de clase diferite reprezentând tipuri de țesut normal. Tabelul 1 prezintă numărul de imagini din cele două seturi de date (de antrenare și, respectiv, de validare) pentru fiecare dintre cele 39 de tipuri de țesuturi.

În cele ce urmează, am optat pentru utilizarea imaginilor la magnificarea 10x, pentru a asigura simultan o rezoluție suficientă pentru a putea decela detaliile celulare, precum și fragmente 512x512 suficient de cuprinzătoare pentru a surprinde compoziția celulară a țesuturilor analizate. Memoria GPU de 11GB a permis utilizarea unor mini-loturi (mini-batches) de câte 40 astfel de fragmente de imagine 512x512, rescalate la rezoluția 224x224.

Tabelul 1. Număr de imagini și respectiv fragmente de imagini per țesut și set de date

Țesut	Imagini			Fragmente de imagini (tiles)		
	antrenare	validare	total	antrenare	validare	total
Adipose - Subcutaneous	22	7	29	6915	2203	9118
Adipose - Visceral (Omentum)	12	5	17	3374	1668	5042
Adrenal Gland	29	9	38	10007	3382	13389
Artery - Aorta	25	8	33	7346	2203	9549
Artery - Coronary	30	10	40	1559	816	2375
Artery - Tibial	27	9	36	1581	687	2268
Bladder	7	2	9	4472	1066	5538
Brain - Cerebellum	29	10	39	7449	2848	10297
Brain - Cortex	30	9	39	8793	2495	11288
Breast - Mammary Tissue	25	9	34	7417	3739	11156
Cervix - Ectocervix	3	2	5	1161	908	2069
Cervix - Endocervix	3	1	4	1375	221	1596
Colon - Sigmoid	30	10	40	12413	3078	15491
Colon - Transverse	28	9	37	9754	3698	13452
Esophagus - Gastroesophageal Junction	28	10	38	13195	5032	18227
Esophagus - Mucosa	28	10	38	6225	2086	8311
Esophagus - Muscularis	28	8	36	12076	3246	15322
Fallopian Tube	4	1	5	638	214	852
Heart - Atrial Appendage	30	10	40	10691	3833	14524
Heart - Left Ventricle	29	9	38	10861	3021	13882
Kidney - Cortex	27	9	36	10139	3227	13366
Liver	30	10	40	13229	4111	17340
Lung	30	10	40	10314	3181	13495
Minor Salivary Gland	30	10	40	4426	1527	5953
Muscle - Skeletal	30	10	40	12499	3732	16231
Nerve - Tibial	29	9	38	3359	1365	4724
Ovary	29	10	39	12178	3475	15653
Uterus	29	10	39	12229	4281	16510
Vagina	30	10	40	16274	5171	21445
Pancreas	29	9	38	12863	3965	16828
Pituitary	30	10	40	4940	1598	6538
Prostate	29	9	38	13939	3718	17657
Skin - Not Sun Exposed	30	10	40	13990	4644	18634
Skin - Sun Exposed (Lower leg)	30	10	40	11582	4911	16493
Small Intestine - Terminal Ileum	29	10	39	10455	3158	13613
Spleen	30	9	39	12747	4595	17342
Stomach	30	10	40	16753	4689	21442
Testis	30	8	38	9556	2891	12447
Thyroid	28	9	37	10566	3440	14006
Total	1006	330	1336	349340	114123	463463

În plus, fragmentele cu mai puțin de 50% țesut, precum și cele cu factor de formă diferit de 1 (cu forma diferită de cea a unui pătrat provenind din margini) au fost eliminate pentru a nu distorsiona procesul de antrenare, iar restul fragmentelor păstrate au fost etichetate cu identificatorul țesutului de proveniență al probei. Țesutul a fost separat de fundal împărțind fiecare fragment de imagine în 16x16 sub-fragmente, sub-fragmentele cu devierea standard sub 5 fiind considerate fundal. Un astfel de fragment (tile) 512x512 din Figura 1 poate fi văzut în Figura 3.

Setul de date de fragmente de imagini conține astfel 579.488 de fragmente, ocupând 58 GB spațiu pe disc. Prin comparație, setul de date ImageNet (din competiția ILSVRC 2012) avea 1,2 milioane de imagini și 1000 de clase (față de 39 de clase din setul de date GTEx).

Seturile de date de antrenare și, respectiv, de validare conțin:

- 349.340 fragmente pentru setul de antrenare, ocupând 44 GB spațiu pe disc
- 114.123 fragmente pentru setul de validare, ocupând 14 GB spațiu pe disc.

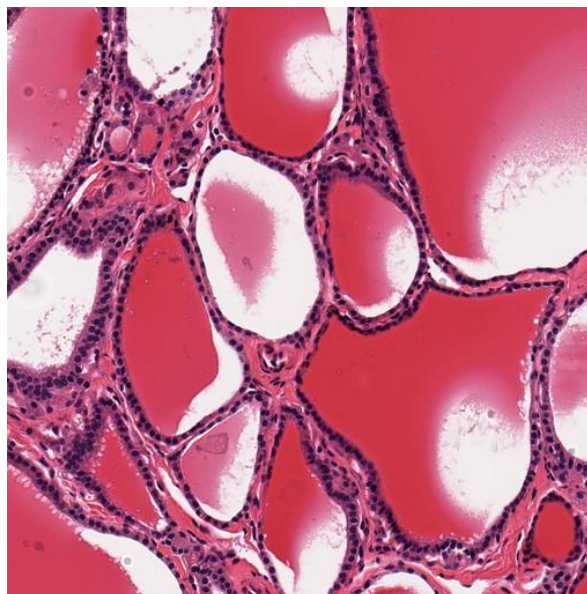


Figura 3. Fragment 512x512 din imaginea histologică a unei probe de tiroidă (GTEx-11NSD-0126)

Ultimele trei coloane din Tabelul 1 prezintă mai detaliat numerele de fragmente de imagini per țesut și, respectiv, set de date.

3.2. Antrenarea și testarea unor clasificatoare de țesuturi

Utilizând fragmentele menționate mai sus, am executat un număr foarte mare de rulări cu arhitecturi Deep Learning diferite și diverși (hiper)parametri. Din cauza mini-loturilor prea mici permise de imaginile 512x512, fragmentele au fost rescalate la dimensiunile standard pentru arhitecturile neuronale clasice utilizate în cazul imaginilor naturale (de 224x224 pixeli).

Raportăm, în cele ce urmează, acuratețea clasificatoarelor pe setul de date de validare, după antrenarea timp de 90 de epoci pe setul de date de antrenare, cu rata de învățare inițială de 0,01 și reducerea acesteia de 10 ori la fiecare 30 de epoci (Tabelul 2). Numărul de mini-loturi a fost ales în funcție de memoria GPU: 256 pentru Alexnet și respectiv 40 pentru celelalte modele. Modelul VGG16_1FC este o modificare a modelului VGG16, în care cele trei niveluri complet conectate finale au fost înlocuite de un singur nivel complet conectat, precedat de un nivel de dropout. Astfel, a fost redus semnificativ numărul foarte mare de parametri ai arhitecturii VGG16. De asemenea, a fost avută în vedere încercarea de obținere a unor reprezentări mai intuitive pe ultimul nivel convoluțional. Arhitecturile cu sufixul „bn” utilizează „batch normalization”.

Rezultatele preliminare indică superioritatea rețelelor cu mai mulți parametri (VGG19 > VGG16 > Alexnet), precum și importanța „batch normalization”.

Tabelul 2. Acuratețea de clasificare a fragmentelor de imagini pentru diferitele arhitecturi testate (pe setul de validare)

Arhitectură	Acuratețea de clasificare a fragmentelor de imagine (%)
AlexNet	77.02
VGG11	80.18
VGG11_bn	83.24
VGG13	80.77
VGG13_bn	83.94
VGG16	80.35
VGG16_bn	84.24
VGG19	79.61
VGG19_bn	84.44
ResNet34	82.51
VGG16_1FC	82.66

Astfel, am obținut o acuratețe a identificării țesutului corect (din 39 de tipuri de țesut diferite) de aproximativ 84%, utilizând un singur fragment de imagine.

Cum însă imaginile conțin multiple fragmente, am determinat acuratețea de clasificare a țesuturilor utilizând votul majoritar pentru clasificatorul aplicat pe setul de fragmente (Tabelul 3).

Tabelul 3. Acuratețea de clasificare a imaginilor integrale

Arhitectură	Acuratețea de clasificare a imaginilor integrale (%)
AlexNet	91.82
VGG11	93.33
VGG11_bn	93.94
VGG13	93.94
VGG13_bn	93.03
VGG16	92.73
VGG16_bn	93.64
VGG19	93.33
VGG19_bn	93.94
ResNet34	93.33
VGG16_1FC	93.33

Se observă că acuratețea de clasificare a imaginilor integrale este de 93-94% pentru majoritatea arhitecturilor testate.

4. Concluzii

Inteligența artificială a cunoscut un reviriment remarcabil prin rezultatele spectaculoase din domeniile Machine Learning și Deep Learning, cu aplicații în domenii diverse, precum recunoașterea imaginilor, traducerea automată etc. În imagistica medicală și în particular în histopatologia digitală, Deep Learning este utilizat pentru clasificarea, segmentarea și respectiv recunoașterea structurilor microscopice ale țesuturilor normale sau patologice.

În această lucrare, am prezentat o aplicație de analiză a imaginilor histopatologice, utilizând metode specifice Deep Learning. Mai precis, am dezvoltat un clasificator de țesuturi pe baza imaginilor histopatologice colorate cu hematoxilina și eozină (H&E), capabil să determine tipul de țesut cu o acuratețe de 93-94%.

Setul de date GTEx a mai fost utilizat pentru obținerea de clasificatoare de țesuturi în lucrarea [Bizzego, 2019], care însă raportează valori ale acurateții de clasificare a fragmentelor de

imagine mai slabe (de 61.8%, pentru doar 30 de clase de țesuturi, față de 84% pentru 39 de țesuturi în lucrarea de față) utilizând metode hibride (rețea neuronală pentru inferența de caracteristici relevante în combinație cu clasificatoare clasice, precum rețea neuronală complet conectată, SVM și respectiv Random Forest). Setul de date din [Bizzego, 2019] conține 53.000 de fragmente (tile-uri) obținute din 787 imagini WSI din GTEX, pentru 30 de țesuturi.

În final, menționăm că avem în vedere continuarea cercetărilor în direcția analizei prin metode sofisticate de vizualizare a reprezentărilor convoluționale, precum și corelarea acestora cu diverse alte măsurători moleculare.

Mențiuni

Prezenta lucrare are la bază o parte din activitățile de cercetare și rezultatele proiectului PN 1937-0601, derulat la Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Informatică - ICI București în cadrul Programului Nucleu „SMARTIC”, finanțat de Ministerul Cercetării și Inovării.

În privința terminologiei utilizate în lucrarea de față, menționăm că noutatea domeniului face ca termeni precum „Deep Learning” să nu aibă încă o traducere naturală sau unanim recunoscută în limba română. Astfel, am preferat să utilizăm termenii respectivi în limba engleză pentru a evita eventuale confuzii.

BIBLIOGRAFIE

1. Bizzego, A., Bussola, N., Chierici, M., Maggio, V., Francescato M., Cima L. et al. (2019). *Evaluating reproducibility of AI algorithms in digital pathology with DAPPER*. PLoS Computing Biology, 15(3):e1006269.
2. Caie, P. D., Turnbull, A. K., Farrington, S. M., Oniscu, A. & Harrison, D. J. (2014). *Quantification of tumour budding, lymphatic vessel density and invasion through image analysis in colorectal cancer*. Journal of translational medicine, 12(1), p.156.
3. Chen, H., Qi, X., Yu, L., Heng, P.A. (2016). *DCAN: deep contour-aware networks for accurate gland segmentation*. In Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition - CVPR, 2487-2496.
4. GTEX. (2018). *The Genotype-Tissue Expression (GTEX) project*. (<https://gtexportal.org/home/>)
5. Komura, D., Ishikawa, S. (2018). *Machine Learning Methods for Histopathological Image Analysis*. Computational and structural biotechnology journal, 16, 34–42.
6. Krizhevsky, A., Sutskever, I., Hinton, G. E. (2012). *ImageNet classification with deep convolutional neural networks*. NIPS'12 Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems, vol. 1, 1097-1105.
7. Shah, M., Wang, D., Rubadue, C., Suster, D., Beck, A. (2017). *Deep learning assessment of tumor proliferation in breast cancer histological images*. In Proc. of 2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine - BIBM, 600-603.
8. Sheikhzadeh, F., Guillaud, M., Ward, R. K. (2016). *Automatic labeling of molecular biomarkers of whole slide immunohistochemistry images using fully convolutional networks*. arXiv:1612.09420.
9. Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C., Heutte, L. (2016). *Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks*. In Proc. of IEEE 2016 International Joint Conference on Neural Networks - IJCNN 2016, 2560-2567.
10. Tizhoosh, H. R., Pantanowitz, L. (2018). *Artificial intelligence and digital pathology: Challenges and opportunities*. J Pathol Inform; 9:38.

11. Vrejoiu, M. H. (2019). *Rețele neuronale convoluționale, Big Data și Deep Learning în analiza automată de imagini*. Romanian Journal of Information Technology and Automatic Control, Vol. 29, No. 1, 91-114, 2019.
12. Wang, C., Yang, H., Bartz, C., Meinel, C. (2016). *Image captioning with deep bidirectional LSTMs*. Proc. of ACM on Multimedia Conference – ACM2016, 988–997.



Liviu BADEA este cercetător științific gradul I în Departamentul „Sisteme inteligente distribuite intensive ca date” din ICI București. Domeniile sale principale de expertiză și interes cuprind: inteligență artificială (învățare automată, Deep Learning, reprezentarea cunoștințelor), bioinformatică și neuroinformatică.

Liviu BADEA is first degree scientific researcher in the „Data Intensive and Distributed Intelligent Systems” Department of ICI Bucharest. His main domains of expertise and interest include: artificial intelligence (machine learning, deep learning, knowledge representation), bioinformatics and neuroinformatics.



Emil STĂNESCU este cercetător științific gradul III în Departamentul „Sisteme inteligente distribuite intensive ca date” din ICI București. Domeniile și subiectele sale principale de expertiză și interes cuprind: inteligență artificială (învățare automată și învățare profundă) cu aplicații în domeniul medical, internetul lucrurilor, rețele de calculatoare, procesarea evenimentelor și comunicații mobile de date.

Emil STĂNESCU is scientific researcher 3rd grade in the „Data Intensive and Distributed Intelligent Systems” Department of ICI Bucharest. His main areas of expertise and interest cover: Artificial Intelligence (Machine Learning and Deep Learning) with applications in the medical field, Internet of Things, Computer Networks, Event Processing and Mobile Data Communications.