

ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ОНКОУРОЛОГИИ

Карнаухов Н.С., Максименко А.В., Согомонян М.Г.

ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

В данной статье приведен обзор литературы о применении искусственного интеллекта в морфологической диагностике онкологических заболеваний мочевыделительной системы. Рассмотрены различные алгоритмы глубокого обучения для диагностики, классификации, стадирования и определения прогноза опухолей почки, мочевого пузыря, предстательной железы. Поиск литературы проводился с использованием таких электронных онлайн-баз данных, как PubMed, Google Scholar, Web of Science (WoS), eLIBRARY.RU и CyberLeninka за период с 2003 по 2023 г. с использованием терминов «искусственный интеллект», или «машинное обучение», или «цифровая патология» в сочетании с «уропатология», или «рак простаты», или «рак мочевого пузыря», или «рак почки». Было проанализировано 59 источников литературы, из которых отобран 31. Отобранные источники были разделены на три основные группы согласно их тематике: применение искусственного интеллекта в диагностике новообразований почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Представлена информация о недостатках применения искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний и их вероятных причинах. Приведены данные о сравнении разработчиками диагностической точности искусственного интеллекта с точностью результатов врачей-патологоанатомов общего профиля на основании мнения экспертов. Сформулированы выводы о дальнейшей перспективе применения нейронных сетей в рутинной работе врача-патологоанатома в области диагностики опухолевых заболеваний почки, мочевого пузыря и предстательной железы.

Ключевые слова: искусственный интеллект, глубокое обучение, рак, шкала Глисона, предстательная железа, мочевой пузырь, почка.

POSSIBILITIES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ONCOUROLOGY.

Karnaukhov N.S., Maksimenko A.V., Sogomonyan M.G.

Moscow Clinical Research Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department, Moscow, e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

This article provides a review of the literature on the application of artificial intelligence in the morphologic diagnosis of urinary system neoplasms. Various deep learning algorithms for diagnosis, classification, staging and prognosis determination of kidney, bladder, prostate tumours are considered. The literature search was conducted using such electronic online databases as PubMed, Google Scholar, Web of Science (WoS), eLIBRARY.RU and CyberLeninka for the period from 2003 to 2023 using the terms "artificial intelligence" or "machine learning" or "digital pathology" combined with "uropathology" or "prostate cancer" or "bladder cancer" or "kidney cancer". 59 sources were analyzed, of which 31 were selected. Selected sources were divided into 3 main groups according to their subject: the use of artificial intelligence in the diagnosis of kidney, bladder and prostate neoplasms. Information is presented on the drawbacks of applying artificial intelligence in cancer diagnosis and their probable causes. The data on comparison of diagnostic accuracy of artificial intelligence with the accuracy of results of general pathologists by developers are presented. Conclusions about the further prospect of application of neural networks in the routine work of a pathologist for diagnosing tumor diseases of the kidney, bladder and prostate are formulated.

Keywords: artificial intelligence, deep learning, cancer, Gleason score, prostate, bladder, kidney.

Введение

В современном мире, несмотря на достижения в медицине и фармацевтике, онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смерти населения, среди которых опухоли мочевыделительной системы занимают далеко не последнее место, входя в десятку самых распространенных онкологических заболеваний.

По статистическим данным в 2020 г. было выявлено 19,3 млн новых случаев заболеваний раком и около 10,0 млн случаев смерти от данного заболевания во всем мире, среди которых рак предстательной железы (РПЖ) стал вторым по распространенности раком и пятым по причине смертности от злокачественных новообразований среди мужчин во всем мире. Опухоли мочевого пузыря встречаются чуть реже, оказавшись на десятом месте по встречаемости среди обоих полов и на шестом среди мужского населения [1]. Почечно-клеточный рак занимает седьмое место по распространенности среди злокачественных новообразований во всем мире, на его долю приходится около 2 % диагнозов рака и случаев летальных исходов [2].

Наивысший уровень заболеваемости опухолями мочевыделительной системы наблюдается в развитых странах. В таблице представлены данные о впервые выявленных случаях заболеваемости РПЖ, мочевого пузыря и почки, а также случаи смерти, вызванные этими заболеваниями по данным мировой статистики в 2020 г. [1].

Новые случаи заболеваемости и смертей от рака предстательной железы, мочевого пузыря и почки в 2020 г.

Локализация	Заболеваемость (% от всех случаев заболеваемости раком)	Смертность (% от всех случаев смерти по причине рака)
Предстательная железа	1,414, 259 (7,3)	375,304 (3,8)
Мочевой пузырь	573,278 (3,0)	212,536 (2,1)
Почка	431,288 (2,2)	179,368 (1,8)
Всего	2,418,825 (12,5)	767,208 (7,7)

В диагностике онкологических заболеваний ключевую роль играет патологическая анатомия. Врач-патологоанатом в своей рутинной практике проводит гистологическое и в ряде случаев иммуногистохимическое исследование для постановки диагноза. Однако ввиду роста онкологических заболеваний, их многообразия, а также нехватки узконаправленных специалистов врачи-патологоанатомы зачастую сталкиваются с диагностическими сложностями. На этом фоне возникает необходимость разработки алгоритмов на основе ИИ, которые могли бы оказать значительную помощь врачам-патологоанатомам.

Развитие цифровой патологии и современных алгоритмов компьютерного зрения привели к увеличению интереса к использованию искусственного интеллекта (ИИ) на основе

глубокого обучения опухолевой патологии. ИИ описывает способность компьютерной системы воспроизводить интеллектуальное поведение человека. Для этого используются методы машинного обучения, включающие компьютерные алгоритмы, обладающие способностью улучшаться по мере приобретения опыта и генерировать искусственные знания [3]. Алгоритмы на основе глубокого обучения были разработаны для выполнения различных работ, связанных с онкологическими заболеваниями, которые включают диагностику новообразований, определение их подтипов, классификацию, стадирование и прогноз течения заболевания [4, 5]. Диагностика опухолей имеет множество вариантов реализации: ставим ли мы задачу НС научиться отличать злокачественные опухоли от, например, нормальной ткани или доброкачественных опухолей, интересует ли нас определение степени злокачественности или конкретного гистологического типа опухоли, идет ли речь о редких и поэтому сложных для диагностики опухолях или о широко распространенных [6]. Были опубликованы исследования, в которых система глубокого обучения была протестирована в диагностике карцином желудка [7], метастатического поражения лимфатических узлов при раке молочной железы [8, 9] и меланомы [10].

Цель исследования – провести обзор литературы и оценка на современном этапе возможностей использования ИИ в рутинной патологоанатомической практике при диагностике заболеваний предстательной железы и органов мочевыделительной системы.

Материалы и методы исследования

Поиск литературы проводился с использованием электронных баз данных PubMed, Google Scholar, Web of Science (WoS), eLIBRARY.RU и CyberLeninka за период с 2003 по 2023 г. с использованием терминов «искусственный интеллект», или «машинное обучение», или «цифровая патология» в сочетании с «уропатология», или «рак простаты», или «рак мочевого пузыря», или «рак почки». Было проанализировано 59 источников литературы, из которых был отобран 31. В анализ вошли преимущественно публикации зарубежных авторов, среди которых преобладали статьи о применении ИИ в диагностике рака предстательной железы. Это позволяет сделать вывод о том, что применение ИИ среди опухолевых поражений в онкоурологии наиболее изучено для аденокарцином предстательной железы, ввиду морфологических особенностей строения данной опухоли.

Среди отечественной литературы были отобраны две статьи – обзора литературы [3, 6], что, вероятно, связано с тем, что интерес к применению искусственного интеллекта в патологоанатомической службе в нашей стране стал расти в последние годы.

Отобранные источники были разделены на три основные группы согласно их тематике: применение ИИ в диагностике новообразований почки, мочевого пузыря и предстательной железы.

Применение искусственного интеллекта в диагностике новообразований почки

По классификации ВОЗ почечно-клеточный рак делится на несколько подтипов, которые имеют характерные морфологические и иммуногистохимические особенности, отличающие их друг от друга [11]. Были проведены исследования по идентификации подтипов почечно-клеточного рака посредством обучения сверточных нейронных сетей (НС), демонстрирующих многообещающие результаты. ИИ с высокой чувствительностью и специфичностью не только дифференцировал опухолевые структуры от нормальной паренхимы почки, но и отличал такие подтипы почечно-клеточного рака, как светлоклеточный, папиллярный и хромофобный, производя с высокой точностью оценку по шкале Фурман [12, 13].

Другое исследование D.D. Gondim, Kh. Al-Obaidy, M.T. Idrees и соавт., включающее в себя не только злокачественные, но и доброкачественные новообразования почек, также продемонстрировало положительные результаты. Посредством семантической НС с высокой точностью были определены 6 типов новообразований, включающих онкоцитому и метанефральную аденому [14].

Еще одним видом почечно-клеточного рака является рак, ассоциированный с Хр11-транслокацией гена TFE3 (TFE3-RCC). Данный подтип диагностируется достаточно редко, однако в сравнении с другими подтипами характеризуется более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Его достаточно сложно отличить от других подтипов рака при морфологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином. Был выделен ряд морфологических критериев, на основе которых проводилось обучение ИИ дифференцировать данный подтип почечно-клеточного рака от светлоклеточного. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность применения моделей машинного обучения, основанных на морфологических характеристиках, для дифференциальной диагностики TFE3-RCC и светлоклеточного почечно-клеточного рака с впечатляющей точностью (AUC 0,894) на внешнем наборе проверки. Данное исследование подтверждает гипотезу о том, что гистологический фенотип опухоли коррелирует с некоторыми транслокациями генов [15]. Внедрение этого метода в патологоанатомическую практику могло бы сократить необходимость проведения молекулярно-генетических исследований для выявления данного подтипа почечно-клеточного рака.

Применение искусственного интеллекта в диагностике новообразований мочевого пузыря

Основное клиническое значение гистологического исследования рака мочевого пузыря заключается в его стадировании по уровню инвазии опухоли, что в дальнейшем определяет тактику лечения пациентов. Однако в отдельных случаях определить наличие инвазии бывает

затруднительно даже для опытных уропатологов. Проводился ряд исследований по внедрению ИИ в рутинную патологоанатомическую практику с целью повышения качества диагностики онкологических заболеваний мочевого пузыря. Для упрощения процесса стадирования был разработан метод глубокого обучения для автоматического распознавания мышечной оболочки, собственной пластинки и уротелия в биоптатах ткани мочевого пузыря, окрашенных гематоксилином и эозином при помощи семантической сегментации на основе сверточной НС «U-net». Метод хорошо себя зарекомендовал, поскольку слои мочевого пузыря идентифицировались с высокой точностью в нескольких экспериментальных установках. Однако возникли сложности, связанные с определением коагулированной ткани и участков с наличием воспалительной инфильтрации, которые исследователи связывают с ограниченностью обучающих выборок [16].

С использованием программного обеспечения для анализа изображений «ImageJ» [17] и «CellProfiler» [18] были выделены основные признаки, характерные для инвазивной уротелиальной карциномы мочевого пузыря. В исследовании принимали участие лишь случаи с неинвазивной уротелиальной карциномой и инвазивной, соответствующие стадии T1. Из исследования были исключены случаи мышечно-инвазивного уротелиального рака (T2), а также материал, вызвавший какие-либо затруднения в диагностике у врачей. В ходе исследования были выделены следующие признаки: десмопластическая реакция, артефакт ретракции и обильная розовая цитоплазма. В процессе анализа было отмечено, что наиболее значимым признаком по сравнению с другими является десмопластическая реакция, характеризующаяся плотным фиброзом вокруг опухолевых клеток. Эта диагностическая система на базе машинного обучения, по мнению исследователей, легко интерпретируема и может быть применена к другим типам рака [19].

Применение искусственного интеллекта в диагностике рака предстательной железы

Гистологическая классификация карцином предстательной железы также достаточно однородная, но подходы в определении степени злокачественности (grade) в этой локализации наиболее стандартизованы. Используется шкала Глисон, по результатам которой лечащим врачом подбирается тактика ведения пациента. Несмотря на то, что оценка по шкале Глисон основывается на четко определенных архитектурных критериях, таких как слияние желез, наличие крибриформных структур, а также отдельных опухолевых клеток, проблема вариабельности результатов среди разных врачей-патологоанатомов остается актуальной ввиду субъективности оценки [20]. Были проведены исследования, которые показали, что ИИ способен проводить оценку биоптатов предстательной железы на уровне уропатологов [21, 22].

Исследования F. Marginean, I. Arvidsson, A. Simoulis и соавт. на системе «DeepDX Prostate» продемонстрировали положительные результаты в обнаружении опухоли, а также в оценке ее протяженности в столбике. Система глубокого обучения получала результат сегментации для каждого участка по пяти видам поражения предстательной железы: неопухолевые, аденокарцинома соответствующая 3, 4 и 5 баллам, оцениваемым по шкале Глисон, а также интрадуктальная карцинома. «DeepDX Prostate» показал наилучшие результаты при выставлении паттерна, соответствующего Gleason score 4 и 5. В других исследованиях алгоритм показал высокую точность обнаружения участков с опухолью, соответствующих паттернам 3 и 4 по шкале Глисон и в меньшей степени Глисон 5 [23].

Еще одним показавшим перспективный результат алгоритмом машинного обучения является Paige Prostate. Алгоритм предназначен для разделения биопсий простат на «подозрительные» и «неподозрительные» в отношении опухолевого роста. Paige Prostate был создан на основе архива цифровых слайдов New York's Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). В проведенном исследовании Paige Prostate отмечал биопсии подозрительными в случае обнаружения аденокарциномы и атипичической мелкоацинарной пролиферации. В противном случае биопсии относились к группе «неподозрительных». Алгоритм продемонстрировал высокую чувствительность (97,7 %) и специфичность (99,3 %). Результаты исследования показали, что данный алгоритм может быть полезен для врачей-патологоанатомов, не являющихся узкими специалистами в уропатологии [24].

Было также проведено мероприятие в формате соревнования «Оценка степени рака простаты» (PANDA – the Prostate cANcer graDe Assessment), задачей которого было ускорение разработки воспроизводимых алгоритмов на основе ИИ для оценки аденокарцином простат по шкале Глисон с использованием 10616 оцифрованных биопсий простат, в котором приняли участие 1290 разработчиков из США и Европы. Набор представленных алгоритмов по выбранным критериям достиг эффективности уровня патологоанатома: на наборах внешней проверки в США и Европе алгоритмы достигли согласия 0,862 и 0,868 с опытными уропатологами [25].

Кроме оценки степени злокачественности аденокарциномы в биоптатах предстательной железы оценивается такой признак, как перинеуральная инвазия. Был предложен алгоритм, который определяет перинеуральную инвазию в биопсиях простаты с высокой точностью. Однако были зарегистрированы случаи, когда ИИ давал ложноположительные или ложноотрицательные результаты. Причинами ложноположительного результата было принятие за нервные пучки муцинозной фиброплазии, реактивной стромы и гладкомышечных пучков. Причинами ложноотрицательных –

сложности, возникающие с идентификацией мелких нервных пучков в реактивной строме, а также мелких защемленных нервов, принимаемых ИИ за строму, и инвазия в ганглии [26].

К. Nagral и соавт. сравнили точность ИИ при определении архитектурных паттернов, соответствующих 3 и 4 по шкале Глисон с точностью результатов патологоанатомов общего профиля, по результатам которых ИИ было допущено меньшее количество ошибок на 4–6 %. Эталонном для оценки в данном случае являлись заключения врачей-патологоанатомов, специализирующихся на патологии мочевыделительной системы. Таким образом, система глубокого обучения показала более высокую диагностическую точность – 0,70, по сравнению с патологоанатомами (0,61) [27].

Еще одним перспективным алгоритмом, который был разработан в Израиле, является Galen Prostate. Он был внедрен в качестве приложения для контроля качества оценки по шкале Глисон в Pathology Institute at Maccabi Healthcare Services' centralised laboratory (MegaLab) с марта 2018 г. в качестве системы второго считывания, задачей которого является просмотр отсканированных гистологических препаратов всех тонкоигольных биопсий предстательных желез. Алгоритмы работали параллельно с врачами-патологоанатомами, и в случае несоответствия заключений система оповещала врачей. Специалисты имели возможность провести пересмотр и обратить особое внимание на наиболее подозрительные участки, вызвавшие данное предупреждение [28].

Иные сложности при диагностике рака в тонкоигольных биопсиях предстательной железы с ложноположительными результатами были связаны со сходством клеток воспалительного инфильтрата и клеток аденокарциномы. В материале трансуретральной резекции диагностическая сложность была вызвана коагуляционными изменениями ткани, которые затрудняли определение опухолевых структур ввиду артифициальных изменений [29].

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на то, что опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы объединены в одну группу и их диагностикой, как правило, занимается один врач-патологоанатом, задачи для применения ИИ в рутинной патологоанатомической практике для этих локализаций весьма различны. Поэтому задачи для обучения ИИ для этих локализаций различные.

Согласно анализу представленного материала, на сегодняшний день применение ИИ наиболее проработано в диагностике РПЖ. Доказательством тому является система Paige Prostate, одобренная для практического применения в США в качестве помощника принятия врачебного решения. Это в первую очередь связано с использованием во всем мире шкалы Глисон, основанной на четко определенных архитектурных критериях, что значительно

упрощает обучение ИИ. Paige Prostate и другие алгоритмы в целом продемонстрировали многообещающие результаты в морфологической диагностике РПЖ, определяя опухоль не хуже опытных патологоанатомов, специализирующихся на патологии мочевыделительной системы.

Однако стоит признать, что системы все еще далеки от совершенства и нуждаются в многочисленных тестированиях и валидации, но, несомненно, в ближайшем будущем позволят ИИ стать неотъемлемой частью в рутинной работе врача-патологоанатома. В этих условиях ИИ мог бы использоваться в качестве второго мнения, а также контроля качества в патологоанатомической диагностике. Использование ИИ в рутинной практике патологоанатома могло бы значительно сократить время, затрачиваемое на диагностику, а также свести к минимуму вероятность ошибки при постановке диагноза.

Внедрение подобной технологии в рутинный рабочий процесс патологоанатомической службы призвано не заменить врача, а обеспечить помощь специалистам и повысить эффективность диагностики за счет лучшего распределения ресурсов [30, 31]. Особенно актуально это было бы для тех стран, где патологоанатомическая служба менее развита. Таким образом, для улучшения диагностики и воспроизводимости необходимо стремиться к стандартизации, без которой обучение ИИ невозможно.

Заключение

В представленном обзоре были приведены актуальные исследования по применению ИИ в патоморфологической диагностике в онкоурологии. Несмотря на то, что представленные алгоритмы все еще далеки от совершенства, данное направление является перспективным и в скором времени можно ожидать его внедрение в рутинную патоморфологическую практику.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, Is. 3. P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
2. Padala S., Barsouk A., Thandra K., Saginala K., Mohammed A., Vakiti A., Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma // *World Journal of Oncology*. 2020. Vol. 11, Is. 3. P. 79–87. DOI: 10.14740/wjon1279.
3. Шелехова К.В. Возможности и перспективы искусственного интеллекта в патоморфологической диагностике рака // *Практическая онкология*. 2022. Т. 23. № 4. С. 234–238. DOI: 10.31917/2304234.

4. Shafi S., Parwani A.V. Artificial intelligence in diagnostic pathology // *Diagnostic Pathology*. 2023. Vol. 18, Is. 1. URL: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-023-01375-z> (date of access: 03.0.2023). DOI: 10.1186/s13000-023-01375-z.
5. Jiang Y., Yang M., Wang Sh., Li X., Sun Y. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology // *Cancer Communications*. 2020. Vol. 40, Is. 4. P. 154–166. DOI: 10.1002/cac2.12012.
6. Борбат А.М. Нейронные сети в морфологической диагностике // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020. Т. 9. № 2. С. 11–15. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.11-15.
7. Sharma H., Zerbe N., Klempert I., Hellwich O., Hufnagl P. Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology // *Computerized Medical Imaging Graphics*. 2017. Vol. 61. P. 2–13. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2017.06.001.
8. Liu Y., Kohlberger T., Norouzi M., Dahl G., Smith J., Mohtashamian A., Olson N., Peng L., Hipp J., Stumpe M. Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Nodal Metastasis Detection: Insights Into the Black Box for Pathologists // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 143, Is. 7. P. 859–868. DOI: 10.5858/arpa.2018-0147-OA.
9. Bejnordi B., Veta M., Diest P., Ginneken B., Karssemeijer N., Litjens G., van der Laak J.; the CAMELYON16 Consortium; Hermsen M., Manson Q., Balkenhol M., Geessink O., Stathonikos N., Dijk M., Bult P., Beca F., Beck A., Wang D., Khosla A., Gargeya R., Irshad H., Zhong A., Dou Q., Li Q., Chen H., Lin H., Heng Ph., Haß Ch., Bruni E., Wong Q., Halici U., Ümit Öner M., Cetin-Atalay R., Berseth M., Khvatkov V., Vylegzhanin A., Kraus O., Shaban M., Rajpoot N., Awan R., Sirinukunwattana K., Qaiser T., Tsang Y., Tellez D., Annuschein J., Hufnagl P., Valkonen M., Kartasalo K., Latonen L., Ruusuvoori P., Liimatainen K., Albarqouni Sh., Mungal Bh., George A., Demirci St., Navab N., Watanabe S., Seno Sh., Takenaka Y., Matsuda H., Phoulady H., Kovalev V., Kalinovsky A., Liauchuk V., Bueno G., Fernandez-Carrobles M., Serrano I., Deniz O., Racoceanu D., Venâncio R. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer // *JAMA*. 2017. Vol. 318, Is. 22. P. 2199–2210. DOI: 10.1001/jama.2017.14585.
10. Hekler A., Utikal J.S., Enk A.H., et al. Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images // *European Journal of Cancer*. 2019. № 118. P. 91–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.06.012.
11. Rajen Goyal, Elizabeth Gersbach, Ximing J Yang, et al. Differential diagnosis of renal tumors with clear cytoplasm: clinical relevance of renal tumor subclassification in the era of targeted therapies and personalized medicine // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2013. Vol. 137, Is. 4. P. 467–480. DOI: 10.5858/arpa.2012-0085-RA.

12. Fenstermaker M., Tomlins Sc., Singh K., Wiens J., Morgan T. Development and Validation of a Deep-learning Model to Assist With Renal Cell Carcinoma Histopathologic Interpretation // *Urology*. 2020. Vol. 144. P. 152–157. DOI: 10.1016/j.urology.2020.05.094.
13. Tabibu S., Vinod P.K., Jawahar C.V. Pan-Renal. Cell Carcinoma classification and survival prediction from histopathology images using deep learning // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, Is. 1. DOI: 10.1038/s41598-019-46718-3.
14. Gondim D., Al-Obaidy Kh., Idrees M., Eble J., Cheng L. Artificial intelligence-based multi-class histopathologic classification of kidney neoplasms // *Journal of Pathology Informatics*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.1016/j.jpi.2023.100299.
15. Cheng J., Han Zh., Mehra R., Shao W., Cheng M., Feng Q., Ni D., Huang K., Cheng L., Zhang J. Computational analysis of pathological images enables a better diagnosis of TFE3 Xp11.2 translocation renal cell carcinoma // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11, Is. 1. DOI: 10.1038/s41467-020-15671-5.
16. Niazi M., Yazgan E., Tavolara Th., Li W., Lee Ch., Parwani A., Gurcan M. Semantic segmentation to identify bladder layers from H&E Images // *Diagnostic Pathology*. 2020. Vol. 15, Is. 1. DOI: 10.1186/s13000-020-01002-1.
17. Carpentre A., Jones Th., Lamprecht M., Clarke C., Kang I., Friman O., Guertin D., Chang J., Lindquist R., Moffat J., Golland P., Sabatini D. CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes // *Genome Biology*. 2006. Vol. 7, Is. 10. DOI: 10.1186/gb-2006-7-10-r100.
18. Rueden C., Schindelin J., Hiner M., DeZonia B., Walter A., Arena E., Eliceiri K. ImageJ2: ImageJ for the next generation of scientific image data // *BMC Bioinformatics*. 2017. Vol. 18, Is. 1. DOI: 10.1186/s12859-017-1934-z.
19. Yin P., Kishan Kc., Wei Sh., Yu Q., Li R., Haake A., Miyamoto H., Cui F. Histopathological distinction of non-invasive and invasive bladder cancers using machine learning approaches // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2020. Vol. 20, Is. 1. DOI: 10.1186/s12911-020-01185-z.
20. Egevad L., Swanberg D., Delahunt B., Ström P., Kartasalo K., Olsson H., Berney D., Bostwick D., Evans A., Humphrey A. 8, Iczkowski K., Kench J., Kristiansen G., Leite K., McKenney J., Oxley J., Pan Ch., Samarasinghe H., Srigley J. 17, Takahashi H., Tsuzuki T., Kwast Th., Varma M., Zhou M., Clements M., Eklund M. Identification of areas of grading difficulties in prostate cancer and comparison with artificial intelligence assisted grading // *Virchows Archiv*. 2020. Vol. 477, Is. 6. P. 777–786. DOI: 10.1007/s00428-020-02858-w.
21. Jung M., Jin M., Kim Ch., Lee Ch., Nikas I., Hwan Park J., Ryu H. Artificial intelligence system shows performance at the level of uropathologists for the detection and grading of prostate

- cancer in core needle biopsy: an independent external validation study // *Modern Pathology*. 2022. Vol. 35, Is. 10. P. 1449–1457. DOI: 10.1038/s41379-022-01077-9.
22. Huang W., Randhawa R., Jain P., Iczkowski K., Hu R., Hubbard S., Eickhoff J., Basu H., Roy R. Development and Validation of an Artificial Intelligence-Powered Platform for Prostate Cancer Grading and Quantification // *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4, Is. 11. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.32554.
23. Marginean F., Arvidsson I., Simoulis A., Overgaard N., Åström K., Heyden A., Bjartell A., Krzyzanowska A. An Artificial Intelligence-based Support Tool for Automation and Standardisation of Gleason Grading in Prostate Biopsies // *European Urology Focus*. 2021 Vol. 7, Is. 5. P. 995–1001. DOI: 10.1016/j.euf.2020.11.001.
24. Perincheri S., Wolf Levi A., Celli R., Gershkovich P., Rimm D., Stanley Morrow J., Rothrock B., Raciti P., Klimstra D., Sinard J. An independent assessment of an artificial intelligence system for prostate cancer detection shows strong diagnostic accuracy // *Modern Pathology*. 2021. Vol. 34, Is. 8. P. 1588–1595. DOI: 10.1038/s41379-021-00794-x.
25. Bulten W., Kartasalo K., Chen C., Ström P., Pinckaers H., Nagpal K., Cai Y., Steiner D., Boven H., Vink R., Hulsbergen-van de Kaa C., Laak J., Amin M., Evans A., Kwast T., Allan R., Humphrey P., Grönberg H., Samaratunga H., Delahunt B., Tsuzuki T., Häkkinen T., Egevad L., Demkin M., Dane S., Tan F., Valkonen M., Corrado G., Peng L., Mermel C., Ruusuvaori P., Litjens G., Eklund M. PANDA challenge consortium. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge // *Nature Medicine*. 2022. Vol. 28, Is. 1. P. 154–163. DOI: 10.1038/s41591-021-01620-2.
26. Kartasalo K., Ström P., Ruusuvaori P., Samaratunga H., Delahunt B., Tsuzuki T., Eklund M., Egevad L. Detection of perineural invasion in prostate needle biopsies with deep neural networks // *Virchows Archiv*. 2022. Vol. 481. P. 73–82. DOI: 10.1007/s00428-022-03326-3.
27. Nagpal K., Foote D., Liu Y., Chen P., Wulczyn E., Tan F., Olson N., Smith J., Mohtashamian A., Wren J., Corrado G., MacDonald R., Peng L., Amin M., Evans A., Sangoi A., Mermel C., Hipp J., Stumpe M. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer // *Virchows Archiv*. 2022. Vol. 481. P. 73–82. DOI: 10.1038/s41746-019-0112-2.
28. Liron Pantanowitz, Gabriela M. Quiroga-Garza, Lilach Bien, et al. An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study. *Lancet Digital Health*. 2020. Vol. 2, Is. 3. P. 407–416. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30159-X.

29. Tsuneki M., Abe M., Kanavati F. A Deep Learning Model for Prostate Adenocarcinoma Classification in Needle Biopsy Whole-Slide Images Using Transfer Learning. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, Is. 3. DOI: 10.3390/diagnostics12030768.
30. Parwani A. Next generation diagnostic pathology: use of digital pathology and artificial intelligence tools to augment a pathological diagnosis // *Diagnostic Pathology*. 2019. № 138. DOI: 10.1186/s13000-019-0921-2.
31. Hipp J., Flotte T., Monaco J., Cheng J., Madabhushi A., Yagi Y., Rodriguez-Canales J., Emmert-Buck M., Dugan M., Hewitt S., Toner M., Tompkins R., Lucas D., Gilbertson J., Balis U. Computer aided diagnostic tools aim to empower rather than replace pathologists: Lessons learned from computational chess // *Journal of Pathology Informatics*. 2011. Vol. 2, Is. 1. DOI: 10.4103/2153-3539.82050.