

## ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Волкова Л.В.<sup>1</sup>, Пашов А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский финансово-промышленный университет «Синергия», медицинский факультет, кафедра медико-биологических дисциплин, Москва, ORCID 0000-0003-0938-8577, e-mail: volkova16@gmail.com;

<sup>2</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, ОНК «Институт медицины и наук о жизни», Высшая школа медицины, Калининград, ORCID 0000-0001-5346-9185, e-mail: pachov@mail.ru

В данном научном обзоре приведены результаты исследований злокачественных новообразований женской репродуктивной системы с помощью методов искусственного интеллекта, основанных на результатах цитологических, гистологических и иммуногистохимических исследований карцином шейки матки, рака эндометрия и яичников. Цель исследования – анализ 125 публикаций с применением методов искусственного интеллекта, основанных на использовании изображений морфологических препаратов карцином шейки матки, эндометрия, яичников, представленных в литературных источниках в электронной базе данных PubMed. Проведенный анализ продемонстрировал, что в настоящее время для исследования карцином женской репродуктивной системы применяются системы искусственного интеллекта, чаще всего основанные на глубоком обучении, используются различные алгоритмы, чувствительность и специфичность распознавания в отдельных случаях приближаются к 100%. Разработанные модели направлены на раннюю диагностику, скрининг, классификацию онкопатологии, верификацию различных этапов морфогенеза злокачественных новообразований, выявление метастазирования, оценку прогностических и предиктивных факторов, т.е. на реализацию персонализированного лечения, а также на использование гистологических изображений для предварительного определения мутационной нагрузки опухоли, что позволяет снизить стоимость исследований, создать экономически эффективные методики, уменьшить трудоемкость выполнения исследований и трудозатрат врача, увеличить точность диагностики. Несмотря на относительно короткий период применения искусственного интеллекта в исследованиях онкопатологии женской репродуктивной системы, можно заключить, что данный подход является перспективным для решения теоретических и практических задач, можно предполагать реальные возможности его внедрения в клиническую практику в будущем.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников, глубокое обучение, гистопатология, патогистологическое изображение.

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TUMOR PROCESSES OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Volkova L.V.<sup>1</sup>, Pashov A.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow University for Industry and Finance «Synergy», Faculty of Medicine, Department of Biomedical Disciplines, Moscow, ORCID 0000-0003-0938-8577, e-mail: volkova16@gmail.com;

<sup>2</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences, Higher School of Medicine, ORCID 0000-0001-5346-9185, Kaliningrad, e-mail: pachov@mail.ru

This scientific review presents the results of studies of malignant neoplasms of the female reproductive system using artificial intelligence methods based on the results of cytological, histological and immunohistochemical studies of cervical carcinomas, endometrial cancer and ovarian cancer. The purpose of the study is to analyze 125 publications using artificial intelligence methods based on the use of images of morphological preparations of cervical, endometrium and ovarian carcinomas presented in literary sources in the PubMed electronic database. The analysis demonstrated that at present, artificial intelligence systems are used to study carcinomas of the female reproductive system, most often based on deep learning, various algorithms are used, the sensitivity and specificity of recognition in some cases approaches 100%. The developed models are aimed at early diagnosis, screening, classification of oncopathology, verification of various stages of morphogenesis of malignant neoplasms, detection of metastasis, assessment of prognostic and predictive factors, i.e. for the implementation of personalized treatment, as well as for the use of histological images for preliminary determination of the mutational load of a tumor, which allows to reduce the cost of research, create cost-effective methods, reduce the labor intensity of research and the doctor's labor costs, and increase the accuracy of diagnostics. Despite the relatively short period of artificial intelligence application in research on the oncopathology of the female reproductive system, it can be concluded that this approach is promising for solving theoretical and practical problems, and one can assume real possibilities for its implementation in clinical practice in the future.

Keywords: cervix cancer, endometrium cancer, ovary cancer, deep learning, histopathology, pathological image.

## **Введение**

Первые места в структуре заболеваемости злокачественными онкологическими заболеваниями (ЗНО) женского населения России занимают рак молочной железы (22,4%), кожи (кроме меланомы) (14,6%), тела матки (8,2%), ободочной кишки (7,2%), шейки матки (4,7%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (4,4%), лимфатической и кроветворной тканей (4,2%), яичника (4,1%), желудка (4,0%), трахеи, бронхов, легкого (4,0%). В структуре онкологической заболеваемости частота ЗНО органов репродуктивной системы у женщин составляет 40,1%, а опухолей половых органов – 17,7%. В структуре ЗНО у женщин в возрасте 30–59 лет преобладают опухоли молочной железы (29,2%), шейки матки (9,9%), тела матки (8,8%), кожи (кроме меланомы) (7,6%), яичника (6,1%) [1].

Для многих ЗНО женской репродуктивной системы характерны фоновые и предопухолевые процессы, развивающиеся в течение ряда лет, предшествующие развитию карцином, что указывает на актуальность и практическую значимость ранней диагностики фоновых и предопухолевых процессов, предшествующих развитию онкопатологии. Исследование механизмов канцерогенеза, поиск биомаркеров различных этапов канцеро- и морфогенеза опухолей молочной железы, матки и яичников, предиктивных и прогностических факторов имеют важное практическое значение и высокую теоретическую значимость. В последние годы для решения указанных задач применяются комплекс морфологических, молекулярно-генетических подходов, а также методы искусственного интеллекта (ИИ), направленные на решение проблем скрининга, диагностики, определение прогноза и тактики лечения при неоплазиях различной локализации [2]. Разрабатываются различные модели ИИ, во многих случаях основанные на глубоком обучении на базе цифровых изображений гистологических и цитологических объектов; количество таких исследований динамично растет, особенно в зарубежной литературе.

В последние годы появляются и отечественные публикации, чаще всего это статьи типа review, посвященные применению методов ИИ в морфологии. И.А. Соловьевым освещаются концепции и мировые разработки в области искусственного интеллекта, применяемые в патологической анатомии, рассматриваются два типа ИИ – слабый и сильный, экспериментальные алгоритмы, использующие глубокое машинное обучение, технологии компьютерного зрения для работы с WSI-изображениями препаратов, диагностики и определения прогноза различных злокачественных новообразований [3]. Рассматриваются возможности использования цифровых технологий в решении задач патологической анатомии, характеристики нового направления – «цифровой патоморфологии», перевода на

цифровую платформу всего процесса прижизненного патологоанатомического исследования с акцентом на сближение с клиническими дисциплинами [4]. Имеются публикации, посвященные применению ИИ в области онкологических новообразований кожи. Указанные методы являются вспомогательными при диагностике меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков [5], нейронная сеть показала лучший результат в диагностике меланомы по сравнению с 58 врачами-дерматологами при дерматоскопии [6]. Предложен первый набор размеченных гистологических изображений патологических процессов в молочной железе с аннотацией с морфологическими типами, характером патологических процессов, степенью дифференцировки опухоли, характеристикой по классификации TNM и возрастом пациентов. Набор может быть использован для исследовательских и образовательных целей, доступен на странице репозитория GitHub [7]. Представлен анализ эволюции цитологической диагностики для выявления предрака и рака шейки матки. С оцифровкой и накоплением базы изображений началась разработка программ машинного обучения математическим параметрам клетки с классификацией клеточной патологии шейки матки по системе Bethesda. Использование ИИ в цервикальной цитологической диагностике является перспективным направлением для автоматического анализа Пап-мазков [8]. Рассмотрены примеры использования машинного обучения в патоморфологии и вспомогательных репродуктивных технологиях. Ограничения и сложности при обучении нейронных сетей, создание алгоритмов, применимых на практике, требуют принципиально новых подходов [9].

**Цель исследования.** Изучение и анализ научной литературы по базе данных PubMed на основе следующих ключевых слов: cervix cancer; endometrium cancer; ovary cancer; deep learning; histopathology; pathological image, посвященной исследованиям карцином шейки, тела матки и яичников с помощью методов искусственного интеллекта.

**Материал и методы исследования.** Проанализированы статьи, представленные в PubMed и посвященные исследованиям рака шейки матки с применением моделей ИИ (67 статей, 2014–2024 гг.), рака эндометрия (23 публикации, 2019–2024 гг.), рака яичников (35 статей, 2018–2024 гг.).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Исследования рака шейки матки (РШМ) с применением моделей ИИ отражены в 67 публикациях в PubMed за период 2014–2024 гг., что в 10 раз меньше по сравнению с раком молочной железы. Исследования посвящены важнейшим аспектам диагностики РШМ – скринингу РШМ при окраске по Папаниколау, оценке результатов жидкостной цитологии, классификации гистологических изображений, прогностическим факторам. Предложена модель ИИ для улучшения классификации РШМ на изображениях PAP-мазков с помощью

улучшенной сегментации и методов глубокого прогрессивного обучения. При ручном скрининге вследствие ошибок диагностики имеет место высокий уровень ложноположительных результатов. Система ИИ, основанная на глубоком обучении ResNet-50 для классификации клеток РШМ, продемонстрировала высокую эффективность для анализа мазков по Папаниколау (точность – 97,4%, каппа-оценка – 98%) [10]. Р.В. Shanti и соавторы разработали нейронную сеть глубокой свертки для обнаружения и классификации злокачественных новообразований на микроскопических изображениях клеток шейки матки (ШМ). Нейронная сеть CNN на основе глубокого обучения продемонстрировала эффективную классификацию различных степеней неопластического процесса на основе изображений клеток PAP-мазка [11]. Разработана модель ИИ для исследования мазков ШМ по Папаниколау для диагностики рака шейки матки. Автоматизированная сегментация и классификация ядер шейки матки могут помочь диагностировать РШМ на более ранних стадиях. Авторы предложили методологию, включающую в себя три модели: модель сегментации на основе модуля остаточного сжатия и возбуждения, модель извлечения признаков на основе слияния и модель классификации многослойного перцептрона [12].

Другими авторами был разработан эффективный метод автоматической классификации изображений цитологических препаратов шейки матки, полученных с помощью жидкостной цитологии с использованием модели VGG-19, которая, по их мнению, лучше всего подходит для классификации данных с точностью 95% [13]. Предложен метод прямой классификации клеток шейки матки без предварительной сегментации с использованием сверточных нейронных сетей ConvNets. Модель ConvNet предварительно обучается на наборе данных изображений, подвергается точной настройке на наборе данных клеток шейки матки, метод оценивается как на наборах данных мазка по Папаниколау, так и на наборах данных жидкостной цитологии. ConvNet превосходит предыдущие алгоритмы по точности классификации (98,3%), значениям площади под кривой (0,99) и, особенно, по специфичности (98,3%), данный подход перспективен для разработки систем автоматического считывания при первичном скрининге шейки матки [14].

В 2024 г. разработана и предложена модель ИИ для улучшения выявления РШМ и надежной классификации за счет объединения моделей глубокого обучения. Новаторская методология использует предварительно обученные модели глубоких нейронных сетей: Alexnet, Resnet-101, Resnet-152 и InceptionV3 – для извлечения признаков. Точная настройка этих моделей сопровождается интеграцией различных алгоритмов машинного обучения, при этом ResNet152 демонстрирует исключительную производительность и впечатляющую точность – 98,08%. Предлагаемая гибридная методология сочетает в себе аспекты глубокого и машинного обучения для классификации РШМ. Набор данных, который использовали для

этого исследования, доступен по ссылке: <https://www.cs.uoi.gr/~marina/sipakmed.html> [15]. Х. Тао и соавторы разработали систему на основе ИИ для оценки цитологии ASC-US и цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2+ (CIN2+). Для обучения было использовано более 60 000 изображений. Модель, основанная на глубоком обучении de novo, может сортировать цитологические исследования ASC-US на CIN2+ с производительностью, превосходящей тестирование на ВПЧ, без дополнительных затрат [16].

ИИ применяется не только в области цитологической диагностики патологии ШМ, но и при исследовании гистологических изображений. Найдено исследование, где авторы разработали модель на основе сверточных нейронных сетей (CNN), которая идентифицирует злокачественные новообразования ШМ. AlexNet, VGG-19, Xception и ResNet-50 с пятикратной перекрестной проверкой созданы для того, чтобы отличать изображения РШМ от доброкачественных процессов. CNN эффективна для классификации гистологических изображений, позволяющих отличить ЗНО ШМ, может выделить конкретные проблемные области [17]. Предложен комплексный подход к автоматизированной диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) по участкам эпителия, извлеченным из цифровых гистологических изображений [18]. При этом авторы использовали ансамбль моделей, комбинированный классификатор CNN и наиболее эффективный метод слияния. Достигнута точность распознавания 94,57%, продемонстрировано значительное улучшение по сравнению с современными классификаторами гистологических изображений РШМ, предполагается возможность дальнейшего совершенствования автоматизированной диагностики CIN].

В одной из работ авторы проверили возможность классификации на основе глубокого обучения (DL) подтипов РШМ и рака эндометрия (РЭ), а также локализации первичной аденокарциномы на основе изображений целых препаратов [19]. РШМ и РЭ имеют разные подтипы с различными клиническими исходами, определение подтипа рака имеет важное значение для принятия правильного решения о лечении. Помимо этого, необходимо различать эндометриальное и эндоцервикальное происхождение аденокарциномы. Площадь под кривыми рабочих характеристик приемника (AUROC) для классификаторов РШМ и РЭ составила 0,977 и 0,944 соответственно. Классификатор происхождения аденокарциномы дал значение AUROC 0,939. Результаты продемонстрировали возможность использования классификаторов на основе глубокого обучения для распознавания РШМ и РЭ. Описана модель глубокого обучения (Silva3-AI) для исследования эндоцервикальных карцином шейки матки на основе препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином [20]. Система автоматически анализирует изображения на основе всего слайда с целью количественной

оценки характера роста и инвазии опухолей. Эффективность Silva3-AI соответствовала эффективности профессиональных патологов с 10-летним диагностическим опытом.

В настоящее время известны и широко изучаются различные биомаркеры карцином шейки матки [21]. F. Sheikhzadeh и соавторы предложили метод, основанный на глубоком обучении, который может автоматически локализовать и количественно характеризовать области, экспрессирующие биомаркеры (p16 и Ki-67) [22]. Сеть глубокого обучения Whole Image (WI)-Net представляет собой полностью сверточную сеть, входные данные которой представляют собой истинное цветное RGB-изображение ткани, а выходные – карту, показывающую расположение каждого биомаркера. WI-Net опирается на другую сеть – Nuclei (N)-Net, которая представляет собой сверточную нейронную сеть, классифицирующую каждое ядро отдельно в соответствии с биомаркерами, которые оно экспрессирует. Авторы провели иммуногистохимический анализ цервикального эпителия и показали, что метод может использоваться патологами для дифференциации различных степеней цервикальной интраэпителиальной неоплазии путем количественной оценки процента пролиферирующих клеток.

Модели ИИ применялись и для оценки прогностических факторов при РШМ. Так, авторами была разработана модель ИИ для оценки шкалы патологического риска на основе глубокого обучения с целью прогноза у пациентов с РШМ [23]. На основе клинических характеристик и изображений целого слайда РШМ после хирургического вмешательства без предоперационного лечения данными авторами создана эффективная модель для прогноза, оценки общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Предложена система глубокого обучения для точного прогнозирования состояния лимфатических узлов у пациентов с РШМ на основе гистологических срезов первичной опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином [24]. При прогнозировании возникновения метастазов в лимфатических узлах модель достигла площади под рабочей характеристической кривой приемника 0,87 в наборе перекрестной проверки, 0,84 – во внутреннем независимом тестовом наборе когорты FUSCC и 0,75 – во внешнем тестовом наборе. Анализ глубокого обучения, основанный на гистологических изображениях первичной опухоли, вероятно, может быть основой для новых идей с целью предоперационной оценки состояния лимфатических узлов при РШМ. Q. Liu и соавт. разработали модель ИИ глубокого обучения с использованием структур Vision Transformer (ViT) и рекуррентной нейронной сети (RNN) для прогнозирования метастазирования в лимфатические узлы [25]. Во внутреннем наборе тестов модель достигла площади под кривой (AUC) 0,919 со значениями чувствительности и специфичности 0,923 и 0,905 соответственно и точностью (ACC) 0,909, при проспективном исследовании AUC составляла 0,91, а ACC – 0,895. Продемонстрирована эффективность прогнозирования

метастазов в лимфатические узлы при раннем операбельном РШМ, что может улучшить принятие терапевтических решений.

При сравнении с РШМ методы ИИ для исследования рака эндометрия и карцином яичника применялись значительно реже. При РЭ модели ИИ описаны всего в 23 публикациях за период 2019–2024 гг. К предраковым процессам в эндометрии относят гиперпластические изменения. Воспроизводимость диагностики атипической гиперплазии эндометрия (ГЭ) в настоящее время является актуальной проблемой. Группой авторов охарактеризованы самые последние тенденции в различиях между наблюдателями, определены возможные подходы к улучшению диагностической конкордантности при ГЭ [26]. Оценка степени ядерной атипии, включение объективных методов диагностики, таких как компьютерная визуализация и модели ИИ глубокого обучения, увеличили воспроизводимость диагнозов. Была предложена глобально-локальная многомасштабная сверточная нейронная сеть (G2LNet) для диагностики вариантов гиперплазий эндометрия (ГЭ) и скрининга интраэпителиальной неоплазии эндометрия (ЭИН) на гистологических изображениях эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином [27]. В пятикратной перекрестной проверке на 7812 изображениях из 467 образцов эндометрия G2LNet достигла точности 97,01% для диагностики ГЭ и площади под кривой (AUC) 0,9902 для скрининга ЭИН. При внешней проверке нейросеть G2LNet достигла точности 95,34% при диагностике ГЭ.

Апробирована система ИИ глубокого обучения для прогнозирования четырех молекулярных классов при раке эндометрия (РЭ) на основе всего среза (im4MEC), выявления морфомолекулярных коррелятов и уточнения прогноза [28]. Комбинированный анализ включал препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, а также молекулярные и клиничко-патологические данные от пациенток с РЭ. S. Fremont и соавт. установили, что РЭ можно классифицировать по молекулярным особенностям на подгруппы POLE<sup>mut</sup>, с дефицитом репарации (MMRd), с аномальным p53 (p53abn) и без специфического молекулярного профиля (NSMP), представили первую модель глубокого обучения im4MEC для предсказания молекулярной классификации РЭ на основе препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Разработана система глубокого обучения NaroNet, которая моделирует микроокружение опухоли на основе мультиплексно-окрашенных изображений опухолевой ткани и обеспечивает прогноз заболевания. NaroNet включает несколько новых и современных методов глубокого обучения: контрастное обучение на уровне патчей, встраивание многоуровневых графов, новую операцию объединения максимальной суммы или метрику. Согласно полученным данным, понимание пространственных взаимодействий между опухолевыми клетками и элементами микроокружения опухоли: фибробластами, иммунными

клетками, связи этих взаимодействий с диагностикой или прогнозом – является одной из целей компьютерной патологии [29].

Другие исследователи применили модели глубокого обучения для прогнозирования подтипов РЭ и их молекулярных особенностей на основе гистологических изображений. Определение гистологических подтипов РЭ, молекулярных подтипов и мутационного статуса имеет решающее значение для диагностики и определяет прогноз и лечение пациентов. Авторы предложили глубокую сверточную нейронную сеть Panoptes, которая предсказывает не только гистологические подтипы, но и молекулярные подтипы и 18 распространенных генных мутаций на основе оцифрованных гистологических изображений, окрашенных гематоксилином и эозином. Panoptes обеспечивает высокую точность, а при дальнейшей доработке может иметь клиническое применение для определения молекулярных подтипов и мутаций РЭ без секвенирования [30].

Предложена новая сеть KimiaNet, которая использует топологию DenseNet с четырьмя плотными блоками, точно настроенными и обученными гистологическими изображениями в различных конфигурациях [31]. Авторы указанной статьи реализовали точную настройку и обучение Densnet для представления гистологических изображений с использованием диагностических слайдов Атласа генома рака TCGA, протестировали KimiaNet с использованием трех общедоступных наборов данных, разработали и обучили несколько сверточных, пакетно-нормализованных сетей ReLU (CBR). Установили, что KimiaNet обеспечивает превосходные результаты по сравнению с исходной DenseNet и меньшими сетями CBR.

Н. Sun и соавторы разработали подход HENet, основанный на сверточной нейронной сети (CNN) и механизмах внимания, на основе использования гистологических изображений эндометрия [32]. Модель HENet обеспечивала точность диагностики  $76,91 \pm 1,17\%$  для четырех классов образцов эндометрия – нормального эндометрия, полипа, гиперплазии эндометрия и аденокарциномы. HENet достигала следующих показателей: 1) площадь под кривой (AUC)  $0,9579 \pm 0,0103$  с чувствительностью  $81,04 \pm 3,87\%$  и специфичностью  $94,78 \pm 0,87\%$  в задаче бинарной классификации, которая выявляла эндометриоидную аденокарциному; 2) при внешней проверке HENet достигала точности  $84,50\%$  в задаче классификации четырех классов, высокой чувствительности и специфичности; 3) предлагаемый алгоритм превзошел трех экспертов и пять классификаторов на основе CNN по общей эффективности классификации.

В 2024 г. опубликована работа, посвященная разработке DSFF-GAN – новой сети для создания виртуальных иммуногистохимических (ИГХ) изображений РЭ. По сравнению с окрашиванием гематоксилином и эозином ИГХ позволяет исследовать экспрессию и



локализацию белков в тканях, что важно для диагностики РЭ, лечения и оценки прогноза. ИГХ включает в себя несколько этапов окрашивания, требует много времени и стоит дорого. Одним из потенциальных решений является использование нейронных сетей глубокого обучения для создания соответствующих виртуальных изображений ИГХ-слайдов на основе изображений при окраске гематоксилином и эозином. Авторы предложили генеративно-состязательную сеть двухмасштабного слияния функций (DSFF) под названием DSFF-GAN, которая включает в себя циклическую потерю сходства структуры и цвета, а также блок DSFF для ограничения процесса обучения модели и повышения ее способности передачи пятен. Модель ИИ обучена и протестирована на основе использования общедоступных наборов данных ИГХ при раке эндометрия и раке молочной железы. Предлагаемый алгоритм улучшает качество генерации изображений и имеет потенциальную ценность для будущего клинического применения виртуальных ИГХ-изображений [33].

Также были разработаны методы глубокого обучения для классификации микросателлитной нестабильности при РЭ по гистологическим изображениям, окрашенным гематоксилином и эозином. Микросателлитная нестабильность (MSI) является одним из важнейших предиктивных и прогностических биомаркеров при раке. Более значительная экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток при РЭ с MSI свидетельствует о том, что MSI может быть многообещающим биомаркером для иммунотерапии против PD-1/PD-L1, однако традиционные методы тестирования являются трудоемкими и дорогими. Данной группой авторов предложена новая архитектура классификации MSI, основанная на модуле внимания, для извлечения признаков из гистологических изображений целых препаратов эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, из Атласа генома рака. Предложенная модель достигла точности 0,80, чувствительности 0,857, показателя F1 0,826 и AUROC 0,799. Указанный алгоритм позволяет прогнозировать MSI в случаях РЭ на основе использования методов глубокого обучения при исследовании целых слайдов, окрашенных гематоксилином и эозином, создает удобный инструмент скрининга для быстрого автоматизированного тестирования пациентов и, возможно, способна стать клиническим методом определения микросателлитного статуса рака эндометрия [34].

Исследованиям рака яичников (РЯ) с помощью методов ИИ посвящено небольшое количество публикаций – 35 за период 2018–2024 гг. РЯ характеризуется самой высокой смертностью среди всех видов рака женской репродуктивной системы и включает 5 основных гистотипов, на основе диагностики которых назначается лечение, однако нередко определение гистотипа врачом-патологом является непростой задачей. Авторы одной из работ обучили четыре различных алгоритма ИИ, основанных на глубоких сверточных нейронных сетях, для автоматической классификации целых изображений слайдов, окрашенных гематоксилином и

эозином. Наиболее эффективная модель достигла диагностического соответствия 81,38% в обучающем наборе и соответствия 80,97% во внешнем наборе данных. Разработанные системы указывают на возможность улучшения диагностики гистотипов РЯ при их использовании в качестве дополнения к традиционной гистологии [35].

Исследована возможность предсказания статуса соматических генов BRCA1/2 с использованием компьютерной патологии на основе стандартных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Мутации генов BRCA 1/2 указывают на возможную тактику лечения больных серозным раком яичников высокой степени злокачественности. Авторы статьи внедрили общедоступный метод со слабым контролем, основанный на глубоком обучении, который использует обучение на основе внимания для автоматического определения подобластей, имеющих высокую диагностическую ценность, для точной классификации всего слайда, использовали подход, основанный на многоэкземплярном обучении с кластеризацией и ограниченным вниманием. Установлено, что разработанные модели пока еще не соответствовали необходимому уровню для использования в клинической практике, тем не менее, потенциал ИИ в качестве инструмента скрининга для персонализации и оптимизации геномного тестирования требует дальнейшего изучения [36].

Разработаны подходы глубокого обучения со слабым контролем для точного прогнозирования терапевтического эффекта бевацизумаба у пациентов с раком яичников на основе гистологических изображений целых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, без каких-либо локально аннотированных областей [37]. Бевацизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует передачу сигналов VEGF при раке, ингибирует ангиогенез, вызывает уменьшение опухоли. Авторы продемонстрировали, что предлагаемый метод обеспечивает высокоэффективные показатели и превосходит два других современных метода глубокого обучения. D. Sengupta и соавт. предложили новую модель ИИ глубокого гибридного обучения на основе классических алгоритмов машинного обучения и стандартной CNN. Авторы выполнили визуализацию РЯ по сравнению с нормальной тканью и разработали архитектуру с двойным конвейером, которая сочетает в себе матрицы морфометрических параметров с методами глубокого обучения автоматического извлечения признаков из предварительно обработанных изображений. При РЯ степень изменения формы и морфологии ядра способна модулировать генетические изменения, что можно использовать для прогнозирования исхода серозной карциномы. Разработанная модель продемонстрировала показатель AUC для обучения и проверки – 0,99, тогда как показатель AUC для теста оказался равным 1,00. Улучшенная разработка функций позволила авторам успешно различать нормальные и опухолевые образцы [38].

Исследователи одной из работ использовали тщательно стратифицированную когорту пациентов с серозной карциномой яичников высокой степени злокачественности на основе целых изображений срезов для обучения сверточной нейронной сети [7]. Нейронная сеть была обучена в три этапа для выявления морфологических областей (цифровых биомаркеров), которые тесно связаны с той или иной группой ответа на лечение. Установили, что система ИИ может различать крайние реакции пациентов на первичную химиотерапию на основе платины с высокой чувствительностью (73%) и специфичностью (91%), впервые продемонстрировали, что проспективная прогностическая информация идентифицируется в морфологии серозной карциномы яичников, то есть анализ изображений на основе ИИ может предсказать исход серозной карциномы высокой степени злокачественности только с помощью оценки гистологии опухоли [39].

Разработана модель ИИ для мониторинга экспрессии опухолевого антигена недогликозилированного муцина 1 (uMUC1), биомаркера прогрессирования рака яичников и ответа на терапию, с использованием визуализации *in vivo* с контрастным усилением. Это было сделано с использованием двухмодального (магнитный резонанс и оптическая визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне) специфичного для uMUC1 зонда (названного MN-EPPT), состоящего из магнитных наночастиц оксида железа (MN), конъюгированных со специфичным для uMUC1 пептидом (EPPT) и помеченных флуоресцентным красителем. Данные исследованы с применением ИИ. Используемые алгоритмы, как считают авторы модели, могут улучшить изучение и мониторинг прогрессирования рака [40].

ИИ применили для прогнозирования диагноза опухолей яичников на основе информации о пациентке и данных предоперационных обследований [41]. Авторы использовали 5 классификаторов машинного обучения: машину опорных векторов, случайный лес, наивный Байес, логистическую регрессию и XGBoost. Получены диагностические результаты на основе 16 функций, обычно доступных на основе анализов крови, биографических данных пациентов и визуализирующих тестов, самая высокая точность составила 0,80 в алгоритме машинного обучения XGBoost. Другие авторы предложили самоконтролируемое обучение обнаружению антигенов (SANDI) для точного фенотипирования клеток и уменьшения нагрузки на аннотации [42]. Модель ИИ сначала изучает внутренние парные сходства в немаркированных изображениях, после этого имеет место этап классификации для сопоставления изученных функций с метками с использованием небольшого набора аннотированных ссылок. При 1% аннотаций SANDI достиг взвешенных показателей F1 в диапазоне от 0,82 до 0,98 по пяти наборам данных, что сопоставимо с полностью контролируемым классификатором. Система представляет собой

самоконтролируемый конвейер для эффективной классификации клеток по меткам в мультиплексных иммуногистохимических и масс-цитометрических изображениях.

Предложены система ИИ – графическая модель глубокого обучения, индекс цифровой патологии РЯ (OCDPI) для прогноза и оценки ответа на адьювантную терапию с использованием целых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином [43]. OCDPI разработан с использованием целых срезов из когорты TCGA-OV, прошел внешнюю валидацию в двух независимых когортах в рамках исследования по скринингу рака простаты, легких, колоректального рака и яичников.

Авторами одной из работ был также представлен классификатор глубокого обучения для прогнозирования мутационного статуса BRCA на основе целых изображений срезов РЯ, окрашенных гематоксилином-эозином-сафраном. Установлено, что соматические мутации BRCA производят заметный фенотипический эффект, который можно обнаружить с помощью глубокого обучения и использовать в качестве инструмента предварительного скрининга в будущем [44]. Обучена точная модель сегментации РЯ с помощью предварительно обученной модели сегментации РМЖ [45]. С помощью автоматически извлеченных участков серозного рака яичников высокой степени злокачественности попытались обучить модель ИИ глубокого обучения для прогнозирования мутации BRCA. Модель сегментации и код опубликованы по адресу: <https://github.com/MSKCC-Computational-Pathology/DMMN-ovary>. В настоящее время нет доступных биомаркеров, которые могут быстро предсказать реакцию на лечение препаратами платины при серозном РЯ. Для решения этой проблемы разработан классификатор глубокого обучения PathoRiCH на основе гистологических изображений для прогнозирования реакции на лечение препаратами платины при серозном РЯ высокой степени злокачественности [46]. PathoRiCH была проверена на двух независимых внешних когортах, продемонстрирована лучшая прогностическая эффективность, чем у существующих молекулярных биомаркеров.

C.W. Wang и соавторы разработали 2 улучшенных метода глубокого обучения, которые устраняют необходимость в трудоемких подробных аннотациях изображений, сравнили их с тремя современными методами, чтобы прогнозировать не только эффективность бевацизумаба у пациентов с РЯ, но и микросателлитную нестабильность по гистологическим изображениям. При прогнозировании терапевтических результатов два предложенных метода достигли превосходной эффективности, получив наивысший средний балл чувствительности и специфичности с использованием маркеров MSH2 или MSH6 [47]. Помимо этого, эти же авторы исследовали закономерности экспрессии белков на ИГХ-изображениях целых срезов, трех белков, связанных с ангиогенезом, включая фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин 2 и изоформу пируваткиназы, и разработали

интерпретируемую и не требующую аннотаций структуру ансамбля глубокого обучения для прогнозирования терапевтического эффекта бевацизумаба у пациентов с РЯ или серозно-папиллярной карциномой брюшины с использованием тканевых микрочипов (ТМА). Предложенная ансамблевая модель может помочь в планировании таргетной терапии бевацизумабом для пациентов с раком яичников [48].

Таким образом, можно полностью согласиться с утверждением некоторых авторов о том, что прогнозирование молекулярных биомаркеров рака на основе глубокого обучения по гистологическим и иммуногистохимическим изображениям – это новый инструмент для точной онкологии [49]. Молекулярные тесты необходимы в целях стратификации онкологических больных для таргетной терапии, однако высокая стоимость и технические барьеры ограничивают применение этих тестов, препятствуя оптимальному лечению. Модели ИИ глубокого обучения применили для прогнозирования результатов молекулярных тестов на основе оцифрованных изображений срезов тканей, оценки реакции на лечение и прогнозирования генетических мутаций, микросателлитной нестабильности, мутационной нагрузки опухоли, молекулярных подтипов, экспрессии генов, ответа на лечение и прогноза при исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Авторы предполагают, что глубокое обучение сможет предоставить экономически эффективные альтернативные инструменты для стратификации пациентов в эпоху прецизионной онкологии.

### **Заключение**

В последние годы сформировался новый подход для диагностики, прогноза, определения тактики лечения при онкологических и некоторых других заболеваниях человека, основанный на применении подходов глубокого обучения различных моделей искусственного интеллекта при использовании оцифрованных цитологических и гистологических изображений на целых препаратах и фрагментах областей с патологическими изменениями при традиционной окраске гематоксилином и эозином, а также при иммуногистохимическом окрашивании. Разрабатываются и применяются различные системы ИИ, чаще всего основанные на глубоком обучении, используются различные алгоритмы, чувствительность и специфичность распознавания в отдельных случаях сравнимы с результатами диагностики опытных патологоанатомов и приближается к 100%.

Проведенный анализ применения моделей ИИ на основе изображений рака шейки матки, карциномы эндометрия и рака яичников свидетельствует о том, что разработанные системы направлены на раннюю диагностику, скрининг, классификацию онкопатологии, верификацию различных этапов морфогенеза злокачественных новообразований, выявление метастазирования, оценку прогностических и предиктивных факторов, т.е. на реализацию

персонализированного лечения, а также – на использование гистологических изображений для предварительного определения мутационной нагрузки опухоли, что позволяет снизить стоимость лабораторных исследований, создать экономически эффективные методики, уменьшить трудоемкость исследований и трудозатраты врача, увеличить точность диагностики. Несмотря на относительно короткий период применения ИИ в исследованиях ЗНО женской репродуктивной системы, можно заключить, что данный подход является перспективным для решения как теоретических, так и практических задач; можно предполагать реальные возможности его внедрения в клиническую практику в будущем.

### Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
2. Алексахин А.Н., Алыменко М.А., Анисимов А.Ю., Артамонов А.А., Балобанова Н.П., Батищев А.В., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Вершинина Н.М., Волков А.В., Волкова Л.В., Волкова С.Н., Данилин А.Н., Дорофеев О.В., Жудина В.М., Зайцев А.И., Захаров А.В., Коломиец В.М., Кондратенко Н.А., Корепанова В.С. и др. Прикладные аспекты применения искусственного интеллекта и нейросетевых технологий. Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Русайнс", 2024. С. 166-175.
3. Соловьев И.А. Искусственный интеллект в патологической анатомии // Архив патологии. 2024. Т. 86. № 2. С. 65-71. DOI: 10.17116/patol20248602165.
4. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Тертычный А.С., Шадеркина А.И., Анциферова Е.О., Лебедева Н.А. Цифровая трансформация патологоанатомической службы как путь повышения качества медицинской помощи // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2022. Т. 8. № 1. С. 16-40. DOI: 10.29188/2712-9217-2022-8-1-16-40.
5. Хабарова Р.И., Кулева С.А. Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68. № 6. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-820-826.
6. Краюшкин П.В. Возможности искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний кожи // Косметика и медицина. 2018. № 3. С. 90-99.
7. Борбат М., Лищук С.В. Первый российский набор данных гистологических изображений патологических процессов молочной железы // Искусственный интеллект в здравоохранении. 2020. № 3. DOI: 10.37690/1811-0193-2020-3-25-30.

8. Баяндина Н.Н., Славнова Е.Н. Цитологический метод в ранней диагностике рака шейки матки: эволюция, принципы, технологии, перспективы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023. Т. 12. № 2. С. 49-55. DOI: 10.17116/onkolog20231202149.
9. Вишнякова П.А., Капрулевич Е.А., Кириллова А.О., Ананьев В.В., Наумов А.Ю., Фатхудинов Т.Х. Применение алгоритмов машинного обучения в патоморфологии и вспомогательных репродуктивных технологиях // Акушерство и гинекология. 2021. Т. 10. С. 38-46. DOI: 10.18565/aig.2021.10.38-46.
10. Mahajan P., Kaur P. Improving cervical cancer classification in PAP smear images with enhanced segmentation and deep progressive learning-based techniques // Diagn. Cytopathol. 2024. Vol. 52. Is. 6. P. 313-324. DOI: 10.1002/dc.25295.
11. Shanti P.B., Faruqi F., Hareesha K.S., Kudva R. Deep convolution neural network for malignancy detection and classification in microscopic uterine cervix cell images // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2019. Vol. 20. Is. 11. P. 3447-3456. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.11.3447.
12. Chowdary G.J., Suganya G., Premalatha M., Yogarajah P. Nucleus segmentation and classification using residual SE-UNet and feature concatenation approach in cervical cytopathology cell images // Technol. Cancer Res Treat. 2023. Vol. 22. DOI: 10.1177/15330338221134833.
13. Sornapudi S., Brown G.T., Xue Z., Long R., Allen L., Antani S. Comparing deep learning models for multi-cell classification in liquid- based cervical cytology image // AMIA Annu. Symp. Proc. 2020. Vol. 2019. P. 820-827.
14. Zhang L., Le Lu., Nogues I., Summers R.M., Liu S., Yao J. DeepPap: deep convolutional networks for cervical cell classification // IEEE J. Biomed. Health Inform. 2017. Vol. 21. Is. 6. P. 1633-1643. DOI: 10.1109/JBHI.2017.2705583.
15. Mathivanan S.K., Francis D, Srinivasan S., Khatavkar V., Karthikeyan P., Shah M.A. Enhancing cervical cancer detection and robust classification through a fusion of deep learning models // Sci. Rep. 2024. Vol. 14. Is. 1. P. 10812. DOI: 10.1038/s41598-024-61063-w.
16. Tao X., Chu X., Guo B., Pan Q., Ji S., Lou W., Lv C., Xie G., Hua K. Scrutinizing high-risk patients from ASC-US cytology via a deep learning model // Cancer Cytopathol. 2022. Vol. 130. Is. 6. P. 407-414. DOI: 10.1002/ency.22560.
17. Li Y.X., Chen F., Shi J.J., Huang Y.L., Wang M. Convolutional neural networks for classifying cervical cancer types using histological images // J. Digit. Imaging. 2023. Vol. 36. Is. 2. P. 441-449. DOI: 10.1007/s10278-022-00722-8.
18. Brosnan B., Skarga-Bandurova I., Biloborodova T., Skarha-Bandurov I. An integrated approach to automated diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in digital histology images // Stud. Health Technol. Inform. 2023. Vol. 302. P. 615-616. DOI: 10.3233/SHTI230220.

19. Song J., Im S., Lee S.H., Jang H.J. Deep learning-based classification of uterine cervical and endometrial cancer subtypes from whole-slide histopathology images // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12. Is.11. P. 2623. DOI: 10.3390/diagnostics12112623.
20. Liu Q., Zhang X., Jiang X., Zhang C., Li J., Zhang X., Yang J., Yu N., Zhu Y., Liu J., Xie F., Li Y., Hao Y., Feng Y., Wang Q., Gao Q., Zhang W., Zhang T., Dong T., Cui B. A histopathologic image analysis for the classification of endocervical adenocarcinoma silva patterns depend on weakly supervised deep learning // *Am. J. Pathol.* 2024. Vol. 194. Is. 5. P. 735-746. DOI: 10.1016/j.ajpath.2024.01.016.
21. Volkova L.V. A.I. Pashov, N.N. Omelchuk. Cervical carcinoma: oncobiology and biomarkers // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 12571. DOI: 10.3390/ijms222212571.
22. Sheikhzadeh F., Ward R.K., van Niekerk D., Guillaud M. Automatic labeling of molecular biomarkers of immunohistochemistry images using fully convolutional networks // *PLoS One*. 2018. Vol. 19. Is. 13(1). P. e0190783. DOI: 10.1371/journal.pone.0190783.
23. Chen C., Cao Y., Li W., Liu Z., Liu P., Tian X., Sun C., Wang W., Gao H., Kang S., Wang S., Jiang J., Chen C., Tian J. The pathological risk score: A new deep learning-based signature for predicting survival in cervical cancer // *Cancer Med.* 2023. Vol. 12. Is. 2. P. 1051-1063. DOI: 10.1002/cam4.4953.
24. Guo Q., Qu L., Zhu J., Li H., Wu Y., Wang S., Yu M., Wu J., Wen H., Ju X., Wang X., Bi R., Shi Y., Wu X. Predicting lymph node metastasis from primary cervical squamous cell carcinoma based on deep learning in histopathologic images // *Mod. Pathol.* 2023. Vol. 36. Is. 12. 100316. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100316.
25. Liu Q., Jiang N., Hao Y., Hao C., Wang W., Bian T., Wang X., Li H., Zhang Y., Kang Y., Xie F., Li Y., Jiang X., Feng Y., Mao Z., Wang Q., Gao Q., Zhang W., Cui B., Dong T. Identification of lymph node metastasis in pre-operation cervical cancer patients by weakly supervised deep learning from histopathological whole-slide biopsy images // *Cancer Med.* 2023. Vol. 12. Is. 17. P. 17952-17966. DOI: 10.1002/cam4.6437.
26. McCoy C.A., Coleman H.G., McShane C.M., McCluggage W.G., Wylie J., Quinn D., McMenamin Ú.C. Factors associated with interobserver variation amongst pathologists in the diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review // *PLoS One*. 2024. Vol. 19. Is. 4. P. e0302252. DOI: 10.1371/journal.pone.0302252.
27. Zhao F., Dong D., Du H., Guo Y., Su X., Wang Z., Xie X., Wang M., Zhang H., Cao X., He X. Diagnosis of endometrium hyperplasia and screening of endometrial intraepithelial neoplasia in histopathological images using a global-to-local multi-scale convolutional neural network // *Comput. Methods Programs Biomed.* 2022. Vol. 221. P. 106906. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.106906.



28. Fremond S., Andani S., Barkey Wolf J., Dijkstra J., Melsbach S., Jobsen J.J., Brinkhuis M., Roothaan S., Jurgenliemk-Schulz I., Lutgens LCHW, Nout R.A., van der Steen-Banasik E.M., de Boer S.M., Powell M.E., Singh N., Mileschkin L.R., Mackay H.J., Leary A., Nijman H.W., Smit VTHBM, Creutzberg C.L., Horeweg N., Koelzer V.H., Bosse T. Interpretable deep learning model to predict the molecular classification of endometrial cancer from haematoxylin and eosin-stained whole-slide images: a combined analysis of the PORTEC randomised trials and clinical cohorts // *Lancet Digit Health*. 2023. Vol. 5. Is. 2. P. e71-e82. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00210-2.
29. Jiménez-Sánchez D., Ariz M., Chang H., Matias-Guiu X., de Andrea C.E., Ortiz-de-Solórzano C. NaroNet: discovery of tumor microenvironment elements from highly multiplexed images // *Med. Image Anal*. 2022. Vol. 78. P. 102384. DOI: 10.1016/j.media.2022.102384.
30. Hong R., Liu W., DeLair D., Razavian N., Fenyö D. Predicting endometrial cancer subtypes and molecular features from histopathology images using multi-resolution deep learning models. *Cell Rep. Med*. 2021. Vol. 2. Is. 9. P. 100400. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100400.
31. Riasatian A., Babaie M., Maleki D., Kalra S., Valipour M., Hemati S., Zaveri M, Safarpour A., Shafiei S., Afshari M., Rasoolijaberi M., Sikaroudi M., Adnan M., Shah S, Choi C., Damaskinos S., Campbell C.J., Diamandis P., Pantanowitz L., Kashani H., Ghodsi A., Tizhoosh H.R. Fine-Tuning and training of densenet for histopathology image representation using TCGA diagnostic slides // *Med. Image Anal*. 2021. Vol. 70. P. 102032. DOI: 10.1016/j.media.2021.102032.
32. Sun H., Zeng X., Xu T., Peng G, Ma Y. Computer-aided diagnosis in histopathological images of the endometrium using a convolutional neural network and attention mechanisms // *IEEE J. Biomed. Health Inform*. 2020. Vol. 24. Is. 6. P. 1664-1676. DOI: 10.1109/JBHI.2019.2944977.
33. Ma Y., Zhang Y., Wang Z., Li J., Miao Y., Yang F., Pan W. DSFF-GAN: A novel stain transfer network for generating immunohistochemical image of endometrial cancer // *Comput. Biol. Med*. 2024. Vol. 170. P. 108046. DOI: 10.1016/j.combiomed.2024.108046.
34. Zhang Y., Chen S., Wang Y., Li J., Xu K, Chen J., Zhao J. Deep learning-based methods for classification of microsatellite instability in endometrial cancer from HE-stained pathological images // *J. Cancer Res. Clin Oncol*. 2023. Vol. 149. Is. 11. P. 8877-8888. DOI: 10.1007/s00432-023-04838-4.
35. Farahani H., Boschman J., Farnell D., Darbandsari A., Zhang A., Ahmadvand P, Jones SJM, Huntsman D., Köbel M., Gilks C.B., Singh N., Bashashati A. Deep learning-based histotype diagnosis of ovarian carcinoma whole-slide pathology images // *Mod. Pathol*. 2022. Vol. 35. Is. 12. P. 1983-1990. DOI: 10.1038/s41379-022-01146-z.
36. Nero C., Boldrini L., Lenkowicz J., Giudice M.T., Piermattei A., Inzani F., Pasciuto T., Minucci A., Fagotti A., Zannoni G., Valentini V., Scambia G. Deep-learning to predict BRCA

- mutation and survival from digital H&E slides of epithelial ovarian cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. Is. 19. P. 11326. DOI: 10.3390/ijms231911326.
37. Wang C.W., Chang C.C., Lee Y.C., Lin Y.J., Lo S.C., Hsu P.C., Liou Y.A., Wang C.H., Chao T.K. Weakly supervised deep learning for prediction of treatment effectiveness on ovarian cancer from histopathology images // *Comput. Med. Imaging Graph.* 2022. Vol. 99. P. 102093. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2022.102093.
38. Sengupta D., Ali S.N., Bhattacharya A., Mustafi J., Mukhopadhyay A., Sengupta K. A deep hybrid learning pipeline for accurate diagnosis of ovarian cancer based on nuclear morphology // *PLoS One.* 2022. Vol. 17. Is. 1. P. e0261181. DOI: 10.1371/journal.pone.0261181.
39. Laury A.R., Blom S., Ropponen T., Virtanen A., Carpén O.M. Artificial intelligence-based image analysis can predict outcome in high-grade serous carcinoma via histology alone // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11. Is. 1. P. 19165. DOI: 10.1038/s41598-021-98480-0.
40. Zhao H., Hayat H., Ma X., Fan D., Wang P., Moore A. Molecular imaging and deep learning analysis of uMUC1 expression in response to chemotherapy in an orthotopic model of ovarian cancer // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10. Is. 1. P. 14942. DOI: 10.1038/s41598-020-71890-2.
41. Akazawa M., Hashimoto K. Artificial intelligence in ovarian cancer diagnosis // *Anticancer Res.* 2020. Vol. 40. Is. 8. P. 4795-4800. DOI: 10.21873/anticancer.14482.
42. Zhang H., AbdulJabbar K., Grunewald T., Akarca A.U., Hagos Y., Sobhani F., Lecat CSY, Patel D., Lee L., Rodriguez-Justo M., Yong K., Ledermann J.A., Le Quesne J., Hwang E.S., Marafioti T., Yuan Y. Self-supervised deep learning for highly efficient spatial immunophenotyping // *EBioMedicine.* 2023. Vol. 95. P. 104769. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104769.
43. Yang Z., Zhang Y., Zhuo L., Sun K., Meng F., Zhou M., Sun J. Prediction of prognosis and treatment response in ovarian cancer patients from histopathology images using graph deep learning: a multicenter retrospective study // *Eur. J. Cancer.* 2024. Vol. 199. P. 113532. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113532.
44. Bourgade R., Rabilloud N., Perennec T., Pécot T., Garrec C., Guédon A.F., Delnatte C., Bézieau S., Lespagnol A., de Tayrac M., Henno S., Sagan C., Toquet C., Mosnier J.F., Kammerer-Jacquet S.F., Loussouarn D. Deep learning for detecting BRCA mutations in high-grade ovarian cancer based on an innovative tumor segmentation method from whole slide images // *Mod. Pathol.* 2023. Vol. 36. Is. 11. P. 100304. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100304.
45. Ho D.J., Chui M.H., Vanderbilt C.M., Jung J., Robson M.E., Park C.S., Roh J., Fuchs T.J. Deep interactive learning-based ovarian cancer segmentation of H&E-stained whole slide images to study morphological patterns of BRCA mutation // *J. Pathol. Inform.* 2022. Vol. 14. P. 100160. DOI: 10.1016/j.jpi.2022.100160.

46. Ahn B., Moon D., Kim H.S., Lee C., Cho N.H., Choi H.K., Kim D., Lee J.Y., Nam E.J., Won D., An H.J., Kwon S.Y., Shin S.J., Jung H.R., Kwon D., Park H., Kim M., Cha Y.J., Park H., Lee Y., Noh S., Lee Y.M., Choi S.E., Kim J.M., Sung S.H., Park E. Histopathologic image-based deep learning classifier for predicting platinum-based treatment responses in high-grade serous ovarian cancer // *Nat. Commun.* 2024. Vol. 15. Is. 1. P. 4253. DOI: 10.1038/s41467-024-48667-6.
47. Wang C.W., Lee Y.C., Lin Y.J., Firdi N.P., Muzakky H., Liu T.C., Lai P.J., Wang C.H., Wang Y.C., Yu M.H., Wu C.H., Chao T.K. Deep learning can predict bevacizumab therapeutic effect and microsatellite instability directly from histology in epithelial ovarian cancer // *Lab. Invest.* 2023. Vol. 103. Is. 11. P. 100247. DOI: 10.1016/j.labinv.2023.100247.
48. Wang C.W., Lee Y.C., Lin Y.J., Chang C.C., Sai A.K., Wang C.H., Chao T.K. Interpretable attention-based deep learning ensemble for personalized ovarian cancer treatment without manual annotations // *Comput. Med. Imaging Graph.* 2023. Vol. 107. P. 102233. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2023.102233.
49. Lee S.H., Jang H.J. Deep learning-based prediction of molecular cancer biomarkers from tissue slides: a new tool for precision oncology // *Clin. Mol. Hepatol.* 2022. Vol. 28. Is. 4. P. 754-772. DOI: 10.3350/cmh.2021.0394.