

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



**ESTUDIO DE ATIPIA CELULAR UTILIZANDO REDES NEURONALES
CONVOLUCIONALES: APLICACIÓN EN TEJIDOS DE CÁNCER DE MAMA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE BACHILLER
EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA

Karla Lucía Yacolca Huamán

ASESOR: Gabriel Alejandro Jiménez Garay, M. Sc.

COASESOR: Daniel Racoceanu, Ph. D.

Lima, 2020

Resumen

La escala de Nottingham (NGS) se emplea para poder determinar el grado del cáncer de mama, y tiene 3 criterios a considerar: formación tubular, atipia nuclear y conteo de mitosis. A partir de los puntajes parciales de cada criterio se obtiene el grado del cáncer.

Para poder asignar cada puntaje, el patólogo analiza, de forma manual, cada una de las muestras de tejido. La patología computacional surge como una alternativa para simplificar la tarea de análisis de tejido, pues integra la tecnología WSI (Whole Slide Imaging), la cual permite obtener imágenes de tejido en formato digital, con herramientas de análisis de imágenes.

El procesamiento de imágenes se realiza de dos formas: por medio de algoritmos de procesamiento clásico y algoritmos de aprendizaje profundo. Estos últimos emplean redes neuronales, las cuales automatizan el proceso de análisis de imágenes, y permiten generalizar el modelo ante variantes en las imágenes de entrada.

En el presente trabajo se muestra el estudio del criterio de atipia nuclear empleando redes neuronales convolucionales, las cuales son un tipo de arquitectura de aprendizaje profundo, aplicado a tejidos de cáncer de mama. Además, se presenta el modelo de solución para poder asignar el puntaje al tejido según el criterio mencionado.

Índice General

Introducción	1
1. Marco problemático de diagnóstico de patología	2
1.1. Declaración de la problemática	2
1.1.1. Cáncer de mama	2
1.1.2. Histología del cáncer de mama	3
1.2. Análisis de imágenes digitales de histopatología	5
1.2.1. Patología digital	5
1.2.2. Patología computacional	6
1.3. Estado del arte	7
1.3.1. Algoritmos de procesamiento clásico	7
1.3.2. Algoritmos de aprendizaje profundo	8
1.4. Justificación	11
1.5. Objetivos de la investigación	12
1.5.1. Objetivo general	12
1.5.2. Objetivos específicos	12
2. Marco teórico	13
2.1. Aplicaciones de aprendizaje profundo en el análisis de imágenes	13
2.1.1. Clasificación de imágenes	13
2.1.2. Detección de objetos	14
2.1.3. Segmentación semántica	14
2.1.4. Segmentación por Instancias	15
2.2. Redes neuronales convolucionales (CNN)	15
2.2.1. Neurona	15
2.2.2. Red neuronal artificial	16
2.2.3. Arquitectura de las CNN	16

2.3. <i>U-net</i>	18
2.4. <i>EfficientNet-B0</i>	19
2.5. Datasets	20
2.6. Métricas	21
2.7. Modelo de Solución	22
Conclusiones	24
Recomendaciones	25
Bibliografía	26



Índice de Figuras

1.1. Tejido puntuado de acuerdo a NAS (a) Puntaje de 3 (b) Puntaje de 2 (c) Puntaje de 1 [1].	5
1.2. Organización en mosaicos de la imagen [2].	6
1.3. Organización piramidal de las WSI [2].	6
2.1. Clasificación de tejido mamario según el tipo de cáncer predominante [3]	13
2.2. Detección de neutrófilos [4]	14
2.3. Segmentación en dos clases: estructuras glandulares y fondo [5]	14
2.4. Segmentación por instancias [5]	15
2.5. Modelo artificial de una neurona [6]	16
2.6. Red neuronal artificial multicapa [7]	16
2.7. Izquierda: Arquitectura de una red convencional Derecha: Arquitectura tridimensional de una CNN [6]	17
2.8. Capas de la CNN [8]	17
2.9. Operación de convolución [7]	18
2.10. Arquitectura de U-net [9]	19
2.11. Arquitectura de EfficientNet-B0 [10]	20
2.12. Imagen del dataset de BreCaHAD (a) Imagen (b) <i>Ground truth</i> [11]	21
2.13. Imagen del dataset de MITOS-ATYPIA 2014 con su respectivo puntaje [12]	21
2.14. Diagrama de bloques del modelo de solución	23

Índice de Tablas

1.1. Criterios de la escala de Nottingham. Tabla adaptada de [1]	4
1.2. Puntuación de atipia nuclear	4
1.3. Algoritmos de procesamiento clásico por etapas donde se aplica el NAS	8
1.4. Ventajas y desventajas de los algoritmos de aprendizaje profundo. Tabla adaptada de [13]	11



Introducción

El cáncer de mama requiere de un proceso de detección y diagnóstico. Si bien, existen técnicas de detección como lo son la mamografía y la resonancia magnética. El análisis histopatológico de los tejidos es el que brinda un diagnóstico más preciso. Este análisis es realizado por los patólogos manualmente, requiere una amplia capacitación y experiencia, además de que toma tiempo debido a que se siguen una serie de pasos. Ante esto, la patología computacional aparece como una alternativa de solución, por medio del uso de imágenes digitales como las WSI (Whole Slide Imaging), a partir de las cuales se pueden desarrollar algoritmos para su procesamiento con el fin de que automatizar el proceso de diagnóstico.

El grado del cáncer de mama se determina según la escala de Nottingham (NGS), cuyos criterios son los siguientes: formación tubular, atipia nuclear y conteo de mitosis. El grado del cáncer se obtiene partir de los puntajes parciales de cada criterio. El cual, por lo ya mencionado, se puede determinar de forma automatizada por medio de la patología computacional.

En el presente trabajo se muestra el estudio del criterio de atipia nuclear empleando redes neuronales convolucionales (CNN por sus siglas en inglés), las cuales son un tipo de arquitectura de aprendizaje profundo, para poder asignar un puntaje según este criterio. En el capítulo 1 se presenta el marco problemático, justificación y objetivos del estudio. En el capítulo 2, se muestran las aplicaciones del análisis de imágenes, fundamentos del aprendizaje profundo, así como, las arquitecturas de red que se emplearán en el modelo de solución y la métricas necesarias para validar la robustez de los algoritmos. Finalmente, se presentan las conclusiones y recomendaciones.

Capítulo 1

Marco problemático de diagnóstico de patología

En este capítulo se presentará el contexto que engloba el proceso de puntuación del cáncer de mama de acuerdo a la escala de Nottingham. Además, se explicarán los alcances de la patología computacional, así como, los diferentes algoritmos que pueden ser empleados en el procesamiento de imágenes digitales histopatológicas. Finalmente, se mostrarán los objetivos general y específicos del trabajo.

1.1. Declaración de la problemática

1.1.1. Cáncer de mama

La incidencia de cáncer durante los últimos años ha estado en aumento; de acuerdo a los reportes realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015 murieron aproximadamente 8.8 millones de personas alrededor del mundo [14]. Entre los tipos de cáncer más frecuentes entre las mujeres se encuentra el cáncer de mama. Se estima que 627,000 mujeres murieron de cáncer de mama en el 2018 [15]. Esta situación no es ajena a los países de América Latina en donde el cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres y es el segundo en mortalidad [16]. En el Perú se reportaron 1373 nuevos casos en el 2018 según el último informe emitido por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [17].

1.1.2. Histología del cáncer de mama

Entre las pruebas que se realizan para poder detectar el cáncer de mama se encuentran la mamografía, resonancia magnética (MRI), entre otras. Para poder descartar la presencia de tumores pequeños se pasa a analizar el tejido para realizar el diagnóstico respectivo [18]. Los tipos de cáncer son determinados por la clase de células afectadas. Los tumores llamados carcinomas, que se originan en las células epiteliales que revisten los órganos y los tejidos que se encuentran en todo el cuerpo son el tipo de cáncer más común. Hay dos tipos de carcinoma, el carcinoma “in situ” y el invasivo, se diferencian en que el primero solo se ha desarrollado en los conductos de leche, mientras que el segundo llega hasta el tejido mamario. Estos a su vez se clasifican según donde se originaron, si es en los conductos será ductal y si se origina en los lóbulos será lobular. Se tienen así el carcinoma ductal “in situ” (CDIS), el Carcinoma ductal invasivo (CDI), y el carcinoma lobular invasivo (CLI) [19, 20].

■ Proceso de análisis del tejido

La histopatología se encarga del estudio de los tejidos enfermos y es el patólogo quien realiza el diagnóstico del tejido. Para esto, primero se tiene que obtener una muestra de tejido por medio de una biopsia. Luego, esta es seccionada con un micrótopo y para poder preservar el tejido; es decir, conservar las características morfológicas y moleculares que poseía en su estado vivo, se pasa por un proceso de fijación. Después se pasa a teñir el tejido para poder mejorar el contraste. Entre los métodos de tinción que existen, los más usados son la tinción con hematoxilina-eosina (H&E) y la inmunohistoquímica. La hematoxilina tiñe estructuras ácidas (basófilas) como los núcleos celulares en un tono azul-púrpura, mientras que la eosina tiñe componentes básicas (acidófilas) como el citoplasma y el estroma en tonos que va de rojizos a rosados y colágeno en un tono rosa [21]. Finalmente, el patólogo procede a realizar el análisis del tejido, observando la distribución y la morfología de las células para determinar la gravedad de la enfermedad.

■ Escala de Nottingham (NGS)

Para determinar el grado del cáncer, se utiliza la escala de Nottingham, la cual es la forma modificada de la escala Scarf Bloom Richardson (SBR), y es el estándar adoptado para clasificar el cáncer [22]. Los criterios que se emplean para esta escala se encuentran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1: Criterios de la escala de Nottingham. Tabla adaptada de [1]

Criterios	Puntuación
Formación tubular	
Área del tumor con estructuras tubulares $\geq 75\%$	1
Área del tumor con estructuras tubulares de 10 % a 75 %	2
Área del tumor con estructuras tubulares $\leq 10\%$	3
Atipia nuclear	
Células pequeñas, regulares y uniformes	1
Incremento moderado en tamaño	2
Variaciones notables	3
Conteo de mitosis (para el área de ampliación de 0.152 mm ²)	
5-6	1
6-10	2
>10	3

La suma de los puntajes de cada criterio determina el grado del cancer

Grado 1: Células bien diferenciadas (3-5 puntos)

Grado 2: Células moderadamente diferenciadas (6-7 puntos)

Grado 3: Células pobremente diferenciadas (8-9 puntos)

■ **Atipia nuclear (NAS)**

La atipia nuclear es el término que se emplea en histopatología para indicar que los núcleos celulares tienen una apariencia anormal. Este criterio también puede ser referido como pleomorfismo nuclear que indica la variabilidad en el tamaño y forma del núcleo. En la Tabla 1.2 se describe a detalle las características de cada puntaje. La Figura 1.1 muestra tres imágenes para diferentes puntajes de atipia nuclear.

Tabla 1.2: Puntuación de atipia nuclear

Criterios	Puntuación
1	- Núcleos pequeños - Contornos regulares - Uniformidad de la cromatina nuclear
2	- Núcleos con apariencia más grande de lo normal - Núcleos vesiculosos abiertos con nucleolos visibles - Variación moderada tanto en tamaño como en forma
3	- Núcleos grandes y de apariencia extraña - Presencia de núcleo vesiculoso y múltiples nucleolos - Variación marcada en tamaño y forma

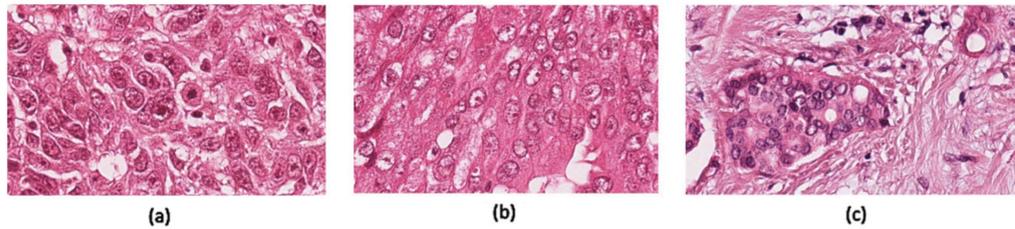


Figura 1.1: Tejido puntuado de acuerdo a NAS (a) Puntaje de 3 (b) Puntaje de 2 (c) Puntaje de 1 [1].

1.2. Análisis de imágenes digitales de histopatología

1.2.1. Patología digital

El proceso no digital que realiza el patólogo para emitir su diagnóstico demanda tiempo debido a que el análisis del tejido se realiza con un microscopio lo cual implica un trabajo manual que sigue una serie de pasos [23]. Además, se necesita de una segunda opinión en caso de que no se llegue a un consenso, para lo cual es necesario enviar las muestras a un segundo especialista. Es así que el uso de imágenes digitales empezó con la inclusión de cámaras en los microscopios; sin embargo, las imágenes obtenidas solo capturaban una región de toda la muestra y la reconstrucción de la imagen completa era una tarea que podía demorar incluso más que el análisis [24]. Es así que, los escáneres WSI (Whole Slide Imaging) surgen como una mejor alternativa pues permiten obtener imágenes de la muestra completa, llamadas WSI, tomando capturas de cada región de la misma moviendo la cámara a lo largo de todo el portaobjetos entre cada toma.

- **Whole Slide Imaging (WSI)**

Estas imágenes se organizan en forma de mosaicos. Para acceder a la región a procesar (rectángulo de color verde oscuro), las regiones que necesitan ser cargadas solo son las de color verde claro, como se puede observar en la Figura 1.2. Es decir, el desplazamiento es rápido; sin embargo, acceder a diferentes magnificaciones puede ser un problema, ya que para acceder a bajas resoluciones, es necesario aplicar un submuestreo el cual demanda un alto tiempo computacional. Por esto, las bajas resoluciones son precomputadas y se organizan de forma piramidal como muestra la Figura 1.3, donde se tiene la resolución más baja de la imagen en la parte superior y la de mayor resolución en la base [2]. Es así que, esta configuración piramidal permite acceder fácilmente a datos de cualquier ubicación con cualquier aumento [25].

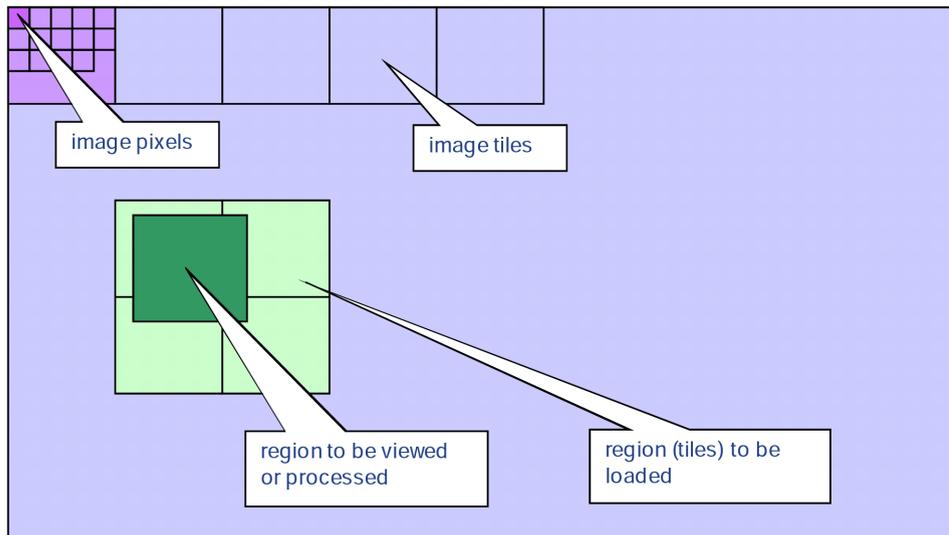


Figura 1.2: Organización en mosaicos de la imagen [2].

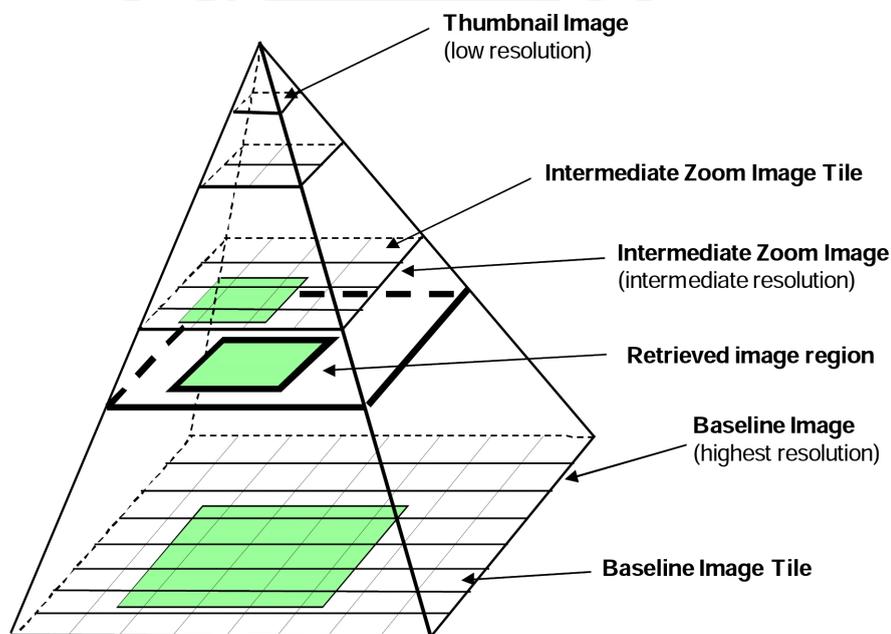


Figura 1.3: Organización piramidal de las WSI [2].

1.2.2. Patología computacional

Consiste en la integración de la tecnología WSI con las herramientas de análisis de imágenes para realizar tareas que eran demasiado engorrosas para ser realizadas manualmente. Los algoritmos de procesamiento de imágenes han evolucionado a tal punto de tener suficiente precisión para ser considerados en aplicaciones clínicas [24]. Además, se reduce el error que se pueda producir en el diagnóstico ya que se puede acceder a una segunda opinión de forma sencilla al tener la muestra digitalizada.

1.3. Estado del arte

El procesamiento de imágenes digitales es una herramienta importante en el campo de la histopatología. Los algoritmos de análisis de las mismas se pueden clasificar en dos categorías: algoritmos de procesamiento clásico y en algoritmos de aprendizaje profundo. Los primeros requieren que las características de la imagen se extraigan explícitamente mientras que en los segundos se extraen directamente de las imágenes sin intervención del usuario.

1.3.1. Algoritmos de procesamiento clásico

Estos algoritmos requieren que las características de imagen se extraigan explícitamente y consisten principalmente en preprocesamiento de imagen, segmentación de núcleos, extracción y selección de características, y clasificación [13].

La etapa de preprocesamiento permite la mejora de las imágenes para poder obtener las características que son importantes para la extracción posterior de las mismas, así como para eliminar las distorsiones no deseadas. En [26] se emplea la normalización de la tinción y la separación de colores para tener las imágenes teñidas con hematoxilina y eosina normalizadas, de las cuales se usarán la primeras pues es en estas en donde se tiñen los núcleos. La deconvolución en color es aplicada en [27], donde se mapea la imagen de color RGB a un espacio de densidad óptica (Od) para obtener el mapa de contribución de hematoxilina que se utilizará para la detección de núcleos y procesamiento posterior. En [28] se realiza una separación de los canales de color H&E para pasar por un filtro de difusión anisotrópica que mejora el contraste de las imágenes. En [29] se cambia el tamaño de la imagen de entrada y se convierte a escala de grises. En [30] se emplea la normalización de la tinción y la deconvolución del color.

La segmentación de los núcleos es importante pues aspectos como forma, tamaño y estructura son vitales para evaluar la gravedad del cáncer. Los algoritmos de segmentación de núcleos pueden clasificarse en técnicas basadas en umbrales (*thresholding*) [27], [29], [30], en límites (*boundary*) [31], [28] y en detección de regiones mediante agrupación de píxeles vecinos con características similares (*Region Growing Methods*) [32], [26], [28]. En [33] se emplean las 2 primeras técnicas mencionadas.

La extracción y selección de características es relevante pues a través de estas se puede identificar los diversos grados de cáncer, ya que proporcionan medidas cuantitativas distintivas

para el diagnóstico automático en la etapa de clasificación. Estas características se pueden separar en morfológicas donde se incluyen el tamaño y la forma [13],[32],[29]. En textura, las cuales se suelen extraer mediante métodos estadísticos, espectrales y estructurales [34], [27]. En [26] y [30] se extraen características tanto morfológicas como de textura para la clasificación nuclear. Finalmente, las que están basadas en gráficos que brindan información sobre la estructura y la disposición espacial de los núcleos en un tejido tumoral [35].

La clasificación se realiza en base a las características extraídas de la etapa anterior. La clasificación usualmente se da en dos pasos: la fase de aprendizaje y la fase de prueba. En la primera, las características extraídas de las imágenes digitales con anotaciones se utilizan para entrenar al clasificador. Luego, estos clasificadores se prueban con *data* nueva [13]. En [31], [28], [26] y [27] se emplea el clasificador SVM (*Support Vector Machines*). En [36] se usa SVM y el clasificador de Bayes. En [34] se emplea k-nearest neighborhood algorithm (kNN). En [29] se aplicaron *Decision trees* y en [30] se usaron *Multiple regression trees*. En la Tabla 1.3 se resumen solo los algoritmos según las etapas del procesamiento de imágenes en los que se aplica el criterio de atipia nuclear para la clasificación del cáncer de mama.

Tabla 1.3: Algoritmos de procesamiento clásico por etapas donde se aplica el NAS

Autor	Preprocesamiento	Segmentación	Extracción de características	Clasificación
Khan et al. [34]	-	-	Descriptor de covarianza de la media geodésica de la región	<i>k-nearest neighbor</i>
Lu et al. [26]	Normalización de la tinción y la separación de colores	Se aplica LoG (<i>Laplacian of Gaussian</i>) después de aplicar la blue-ratio image transformation	Características morfológicas y de textura	SVM
Moncayo et al. [27]	Mapeo la imagen de color RGB a la de Espacio de densidad óptica (Od)	<i>Maximally Stable Extreme Regions (MSER)</i>	BoF (<i>Bag of Features</i>)	SVM
Faridi et al. [28]	Separación de canales de color H&E	Se aplicó el filtro DOG y el algoritmo DRLSE (<i>Distance Regularized Level Set Evolution</i>)	Área, intensidad media y redondez de los núcleos	SVM
Mane et al. [29]	Cambio del tamaño de la imagen de entrada y conversión a escala de grises	<i>Color thresholding</i> y <i>Maximum Entropy Thresholding</i>	Características para cada criterio de la escala de Nottingham	<i>Decision trees</i>
Gandomkar et al. [30]	Normalización de la tinción y deconvolución del color	Operaciones morfológicas	Híbrido entre características morfológicas y de textura	<i>Multiple regression trees</i>

1.3.2. Algoritmos de aprendizaje profundo

Para poder extraer las características de las imágenes, lo cual es necesario para la clasificación, es importante que la segmentación sea precisa, lo cual es una tarea ardua debido a la

complejidad y la alta densidad de los datos histológicos. Es así que las técnicas de aprendizaje profundo surgen como una alternativa pues pueden extraer y organizar información particular sobre los datos. Los algoritmos se pueden dividir en CNN (*Convolutional Neural Network*), *Deep Learning* y variantes de CNN.

Para el caso de las CNN se tiene lo propuesto en [37], que consiste en una técnica de reconocimiento con CSDCNN (*Class Structure- based Deep Convolutional Neural Network*). Esta red aprende características jerárquicas y semánticas eficientemente gracias a una restricción de distancia eficiente del espacio de características para poder realizar una clasificación binaria (benigno o maligno) y múltiple (tumores de mama benignos: adenosis, fibroadenoma, tumor filodes y adenoma tubular; y tumores malignos: carcinoma ductal, carcinoma lobular, carcinoma mucinoso y carcinoma papilar) para el cáncer de mama. Al emplear imágenes WSI se evita las limitaciones de los métodos de extracción de secciones de la imagen completa. En [38] se plantea el uso de la arquitectura CNN para extraer detalles a varias escalas en el núcleo y el nivel de tejido. Las imágenes se clasifican como tejido normal, lesión benigna, carcinoma in situ y carcinoma invasivo o como carcinoma y no carcinoma. Se propone una red *3-layer CNN* en la que cada capa convolucional está seguida de una ReLU (*Rectified Linear Unit*) y una capa de *maxpooling*, en la primera capa convolucional se aplican 16 filtros a las imágenes de entrada, la segunda capa contiene 32 filtros y la última 64 filtros en [39]. Se obtiene el puntaje de acuerdo a la atipia nuclear.

En el caso de *Deep Learning* se tiene que en [40] se utiliza una arquitectura CNN ya existente llamada AlexNet, la cual está modificada para lograr la clasificación del cáncer de mama. Las imágenes de alta resolución del *BreaKHis dataset* se utilizan para entrenar las redes y se adopta una integración de estas para la clasificación final. La propuesta de [41] implicó descriptores *CNN-derived semantic-level* con características basadas en píxeles y en objetos para la puntuación de la atipia nuclear. El modelo *3-layer CNN* consta de dos capas sucesivas convolucionales y de *maxpooling* y una capa de clasificación *fully connected*. En [42] se planteó la MR-CN (*Multi-Resolution Convolutional Network*) con votación de pluralidad (MR-CN-PV) para la puntuación de atipia nuclear. Se combinan tres SR-CN-MV (*Single-Resolution Convolutional Network*) basadas en AlexNet, cada una de las cuales realiza una calificación independiente basada en el voto en tres resoluciones diferentes de imágenes. Los puntajes de estas tres SR-CN-MV se integran para obtener la puntuación final de atipia.

Finalmente entre las redes que son variantes de CNN se tiene la red DBN-DNN (*Deep belief network*) propuesta en [1] para la clasificación del cáncer de mama. Cada capa de la estructura DBN-DNN consta de RBM (*Restricted Boltzmann Machines*), se entrenan a través de un algoritmo CD (*Contra Divergence*) aplicado de manera no supervisada. Se emplea un algoritmo de *back-propagation* aplicado de forma supervisada para ajustar la DBN-DNN construida. Las imágenes histológicas se segmentan automáticamente por medio de la técnica de *convex grouping* y se extraen 20 características de ellas, las cuales sirven para entrenar al clasificador DBN-DNN. En [43] se propuso un modelo BiCNN, para la clasificación del cáncer de mama en benigno y maligno. La estructura consiste de capa de entrada, capa de convolución, capa de *pooling* y un clasificador *softmax*. Se emplea *data augmentation* en el conjunto de datos sin procesar de BreakHis mediante rotación, escalado y duplicación. Se emplean dos estrategias de entrenamiento, BiCNN desde cero y el método de *transfer-fine-tuning training* para mejorar la precisión de la clasificación de imágenes. En [44] se utilizó *transfer learning* para la clasificación del cáncer de mama. Se empleo el *dataset* de BACH 2018 con anotaciones de carcinoma normal, benigno, in situ o carcinoma invasivo. Utilizaron las redes ResNet50 e Inception-V3 de Google las cuales se entrenaron previamente en ImageNet.

Las ventajas y desventajas de los algoritmos presentados se resumen en la Tabla 1.4, si bien las técnicas que se emplearon para desarrollar estos algoritmos de aprendizaje profundo para poder clasificar tejido son de utilidad, el criterio de atipia nuclear solo fue aplicado en [1], [39], [41] y [42].

Tabla 1.4: Ventajas y desventajas de los algoritmos de aprendizaje profundo. Tabla adaptada de [13]

Algoritmo	Autor	Descripción	Ventajas	Desventajas
CNN	Han et al. [37]	CSDCNN	Aprendizaje de características por medio de una restricción de distancia eficiente del espacio de las mismas, se usan imágenes WSI	Requiere <i>data augmentation</i>
	Araújo et al. [38]	CNN que extrae detalles a varias escalas en el núcleo y el nivel de tejido	Se puede extender a la clasificación de imágenes WSI pues la red está diseñada para considerar múltiples escalas biológicas	Algunas secciones de imagen usadas para el entrenamiento y prueba pueden no contener información relevante para la clasificación
	Jafarbiglo et al. [39]	3-layer CNN consta de dos capas sucesivas convolucionales y una capa de clasificación <i>fully connected</i>	Exactitud mayor en comparación con ciertos algoritmos de procesamiento clásico	Requiere preprocesamiento de las imágenes
Deep Learning	Spanhol et al. [40]	Modificación de red AlexNet	Uso de un amplio <i>dataset</i> para tener un conjunto de entrenamiento significativamente más grande	Se usa la misma arquitectura CNN para diferentes aplicaciones, siendo necesario aprender un mayor número de características para aumentos más bajos
	Wan et al. [41]	Descriptores <i>CNN-derived semantic-level</i>	Extracción de características a 3 niveles: píxel, objeto y semántico	Necesita de un método de segmentación basado en <i>hybrid active contour model</i>
	Xu et al. [42]	MR-CN (<i>Multi-Resolution Convolutional Network</i>) con votación de pluralidad (MR-CN-PV)		Se tienen características de múltiples campos de visión de las imágenes
Variantes de CNN	Maqlin et al. [1]	DBN-DNN	Rapidez y precisión gracias al empleo de RBM en redes neuronales	Requiere extracción de características por medio de <i>convex grouping</i>
	Wei et al. [43]	Modelo BiCNN	Empleo del método de <i>transfer-fine-tuning training</i> para mejorar la precisión de la clasificación de imágenes	Requiere <i>data augmentation</i> y presenta complejidad computacional
	Vesal et al. [44]	Redes ResNet50 e Inception-V3	Se utilizó la técnica de <i>transfer learning</i> para la clasificación	Es necesario realizar <i>fine tuning</i> a los parámetros de red

1.4. Justificación

Los diagnósticos realizados por los patólogos manualmente requieren una amplia capacitación y experiencia, además de consistir de varios pasos. Además, la subjetividad en la clasificación es otro punto a tomar en cuenta; es así que, una segunda opinión es necesaria en caso no se llegue a un consenso, para lo cual la muestra de tejido debe ser trasladada y esto implica que el diagnóstico tome más tiempo en ser elaborado. Por ello, la patología

computacional aparece como una alternativa de solución ya que el uso de imágenes digitales como las WSI permite que se puedan desarrollar algoritmos para su procesamiento para lograr que la clasificación del cáncer de mama se realice de forma automática. Particularmente se han realizado pocos trabajos en el campo de la atipia nuclear, donde la puntuación se evalúa según el tamaño, la forma y la distribución de cromatina de los núcleos. Por este motivo, se plantea realizar sistema de clasificación de atipia nuclear automático basado en CNN para imágenes histopatológicas tomando como referencia la literatura revisada, pues además de ser un proceso automático se presentan mejores resultados según [39] y [1]. La mayoría de artículos se centran en clasificar una imagen histopatológica según la escala de Nottingham. Sin embargo, es importante para los patólogos discernir las regiones donde se encuentran las células atípicas. Es por esto que resulta necesario realizar una segmentación semántica la cual ha demostrado ser útil en el campo médico según lo obtenido en [45] y [46].

1.5. Objetivos de la investigación

1.5.1. Objetivo general

- Proponer un algoritmo *end-to-end* que logre clasificar el tejido mamario según el criterio de atipia nuclear para integrarlo como un módulo en un sistema de clasificación según la escala de Nottingham asistido por computadora

1.5.2. Objetivos específicos

- Escoger y analizar los datasets de tejido mamario publicados en diferentes *challenges*, los cuales contengan anotaciones relacionadas a la atipia nuclear para generar una gran base de datos de imágenes de HPF (campos de alta potencia).
- Integrar la clasificación y segmentación en el análisis de imágenes de tejido mamario
- Definir la arquitecturas de red que se emplearán en la clasificación y segmentación
- Establecer las métricas que evalúen la robustez del algoritmo en ambas etapas

Capítulo 2

Marco teórico

En este capítulo se explicarán las aplicaciones más importantes de *Deep Learning* en el análisis de imágenes. Así mismo, se presentará una breve descripción de las redes neuronales convolucionales, como también las arquitecturas de red U-net y EfficientNet-B0. Finalmente, se presentará el modelo solución de la problemática.

2.1. Aplicaciones de aprendizaje profundo en el análisis de imágenes

2.1.1. Clasificación de imágenes

La clasificación consiste en asignar una etiqueta a una imagen completa dada la probabilidad de que la imagen sea una clase en particular, aunque existan varios objetos en la imagen, la etiqueta asignada a la misma será solo una. En la Figura 2.1 se puede observar que cada uno de los 4 *patches* ha sido clasificado según el tipo de cáncer predominante en cada imagen ya sea carcinoma in situ normal, benigno o carcinoma invasivo. El proceso de clasificación puede verse afectado por problemas de iluminación, deformación del objeto, oclusión, *Background clutter*, *Intraclass variation*, entre otros [6].

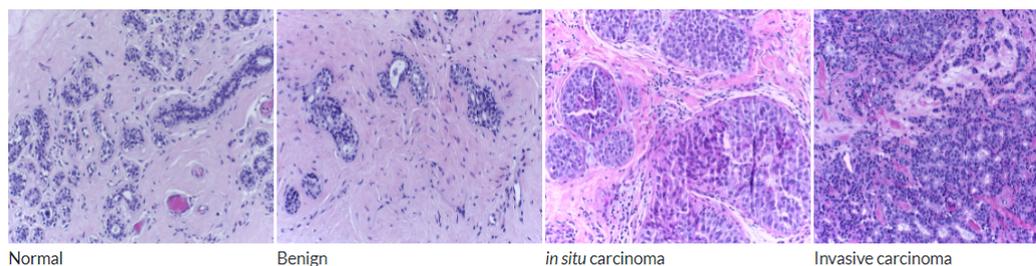


Figura 2.1: Clasificación de tejido mamario según el tipo de cáncer predominante [3]

2.1.2. Detección de objetos

La detección combina la clasificación de imágenes con la localización cuando hay múltiples objetos en la imagen de diferentes tipos. Se etiqueta mediante un cuadro delimitador. Un problema identificado en la detección de objetos consiste en que cuando los objetos pequeños se encuentran cerca de objetos de dimensiones mayores pueden ser considerados como una parte de estos [6]. En la Figura 2.2 se detectan neutrófilos, los cuales son un tipo de glóbulos blancos [4].

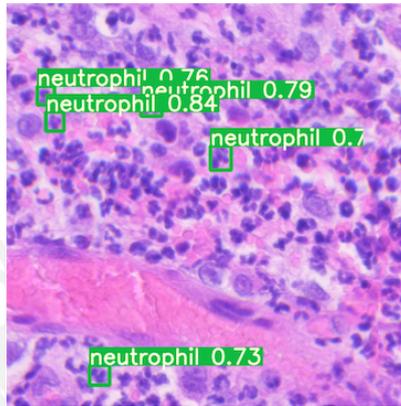


Figura 2.2: Detección de neutrófilos [4]

2.1.3. Segmentación semántica

Este tipo de segmentación tiene como finalidad asignar una etiqueta a cada uno de los píxeles de una imagen y agruparlos en clases significativas de objetos, es decir que se requiere tanto de segmentación como de clasificación. En la Figura 2.3 se puede apreciar que los píxeles de la imagen de tejido de colon se etiquetan como glándulas y como fondo. Esto pues el adenocarcinoma colorrectal se origina en las estructuras glandulares intestinales. Las redes neuronales convolucionales que más se emplean para realizar esta segmentación son la SegNet [45], *Fully Convolutional Network* (FCN) [46] y la U-net [9], de las cuales la última es para segmentación de imágenes biomédicas.

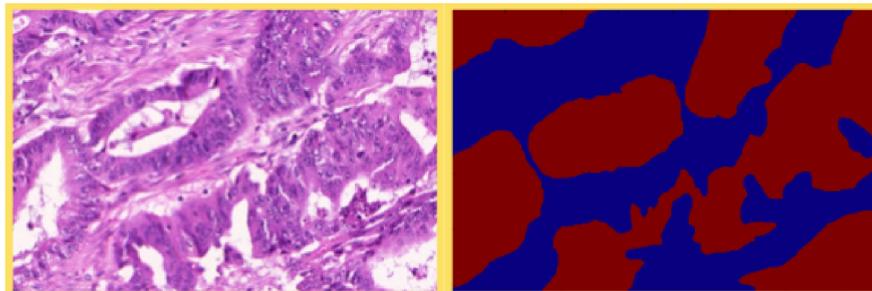


Figura 2.3: Segmentación en dos clases: estructuras glandulares y fondo [5]

2.1.4. Segmentación por Instancias

Esta segmentación se puede tomar como la combinación de detección de objetos más segmentación semántica, pues se detecta cada objeto perteneciente a la imagen y además se clasifica cada píxel de cada instancia. Entonces, a diferencia de la segmentación semántica se puede saber cuantas instancias hay por cada clase, es decir, se trata a los objetos múltiples de la misma clase como objetos individuales. En la Figura 2.4 Se observa que no solo se etiquetan a todas las glándulas como una sino cada una como una instancia. Entre las redes más utilizadas para este tipo de segmentación se encuentra la Mask R-CNN [47].

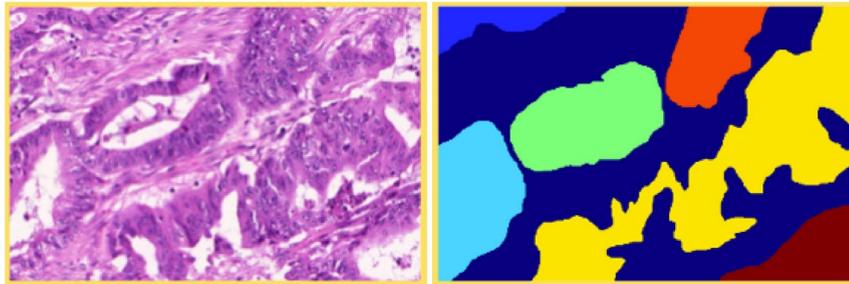


Figura 2.4: Segmentación por instancias [5]

2.2. Redes neuronales convolucionales (CNN)

Estas redes se emplean en imágenes bidimensionales, pues que estas presentan fuertes dependencias espaciales en las regiones locales de la cuadrícula [7]. Se usan para el reconocimiento o clasificación de imágenes. Para poder entender que son las CNN se definirán los conceptos de neurona y red neuronal.

2.2.1. Neurona

El modelo de una neurona artificial es una función cuyas entradas son denominadas x_i , las cuales pueden ser los píxeles de una imagen, estas junto con los pesos w_i forman una suma ponderada, a la cual se le añade un término de sesgo o *bias* denotado por b . Finalmente la suma ponderada pasa por una una función de activación que da como resultado la salida y de la neurona. En la Figura 2.5 se puede observar el modelo explicado.

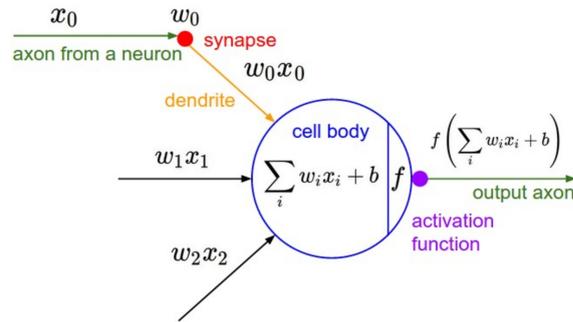


Figura 2.5: Modelo artificial de una neurona [6]

2.2.2. Red neuronal artificial

Una red es el conjunto de neuronas artificiales (nodos) que se encuentran conectadas para producir una salida y . Estas redes cuentan con una capa de entrada y una de salida, además pueden tener capas ocultas como se muestra en la Figura 2.6.

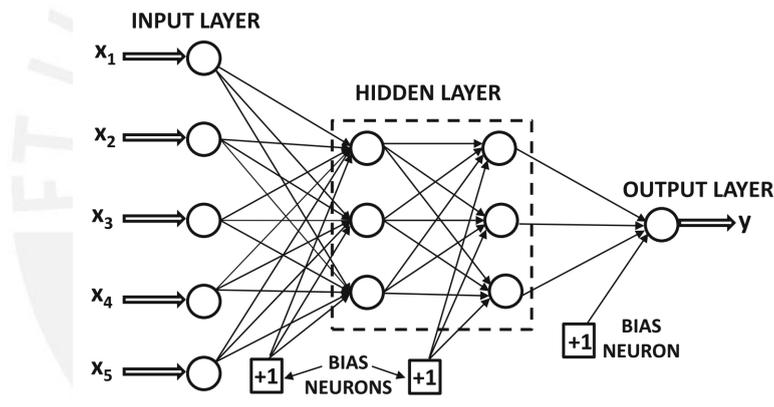


Figura 2.6: Red neuronal artificial multicapa [7]

2.2.3. Arquitectura de las CNN

A diferencia de la red neuronal convencional la cual tiene capas totalmente conectadas, es decir, todos los nodos se conectan entre sí; la CNN utiliza una estructura tridimensional compuesta por ancho, alto, profundidad. Esta última se refiere al número de canales en cada capa, ya sean los canales de colores en la imagen de entrada o la cantidad de mapas de características en las capas ocultas. En la Figura 2.7 se puede ver la diferencia entre las arquitecturas mencionadas.

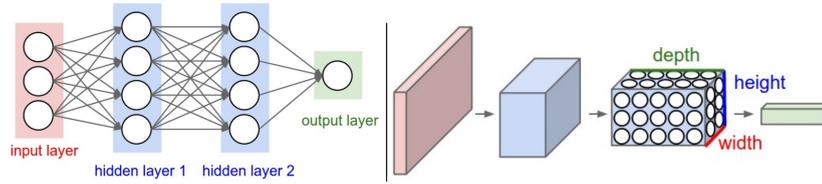


Figura 2.7: Izquierda: Arquitectura de una red convencional Derecha: Arquitectura tridimensional de una CNN [6]

Las principales capas de esta red son la de convolución, ReLu, *pooling* y *fully connected*. Se muestran gráficamente en la Figura 2.8:

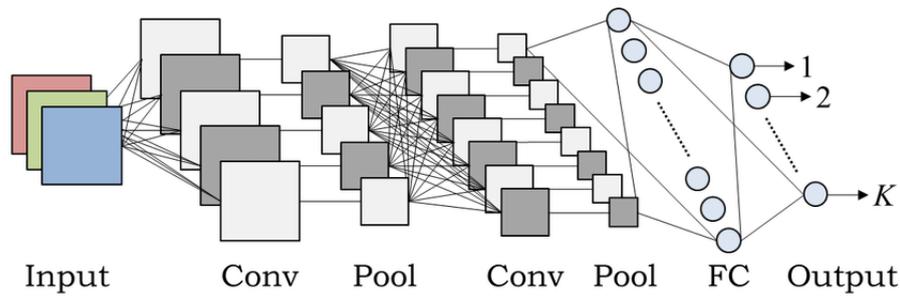


Figura 2.8: Capas de la CNN [8]

- **Convolución:** En esta capa se extraen las características de la imagen de entrada por medio de la aplicación de filtros o kernels. Esta operación está definida en la Ecuación 2.1, donde se obtiene la salida denominada *feature map* a través de la convolución de una entrada con el kernel. Esta ecuación puede ser reescrita como se observa en la Ecuación 2.2 para facilitar su implementación en *Machine Learning* y consiste en el producto de punto de la imagen con el filtro para así obtener una salida como se puede observar en la Figura 2.9.

$$s[t] = (x * t)[t] \quad (2.1)$$

$$S(i, j) = (I * K)(i, j) = \sum_m \sum_n I(m, n)K(i - m, j - n) \quad (2.2)$$

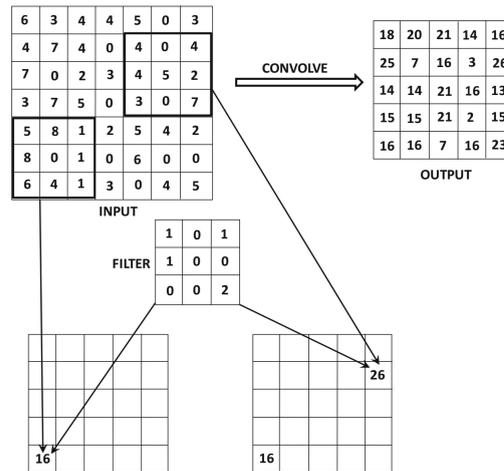


Figura 2.9: Operación de convolución [7]

- **ReLU:** Es un tipo la función de activación que se usa comúnmente en las CNN, la cual se encarga de darle el carácter no lineal a la red. El aplicar esta función de activación no modifica las dimensiones de las capas. Su ecuación es $f(x) = \max(0, x)$.
- **Pooling:** Esta capa tiene como función reducir el tamaño del *feature map* rectificado para que se tengan menos parámetros en la red mediante un submuestreo. Por ejemplo, el tamaño de una imagen antes de aplicar *Pooling* es de 4x4 y después es 2x2. Es decir, se convierte una imagen de alta resolución en una imagen de baja resolución.
- **Fully Connected:** Después de convertir de matriz a vector se pueden formar capas totalmente conectadas como en el modelo convencional de una red. Si se aplica una función de activación, como sigmoide o Softmax se tendrá a la salida una cantidad de neuronas correspondiente a las clases.

2.3. U-net

Esta arquitectura está diseñada para la segmentación de imágenes biomédicas, además, es computacionalmente eficiente y a diferencia de la SegNet y la FCN se puede entrenar con una limitada cantidad de datos. Esta red consta de dos partes, las cuales permiten realizar la segmentación. La primera es la contracción (codificación), que es similar a una CNN por lo que se accede a una resolución más baja. La segunda es la expansión simétrica (decodificación) la cual permite la localización precisa, mediante convoluciones transpuestas, ya que se accede a una mayor resolución. Es así como se logra la segmentación semántica identificando en la contracción lo que se ha estado buscando y localizando donde se encuentra por medio de la

principio y el final de un bloque convolucional. En la Figura 2.11 se puede observar la estructura de la red, dicha conformación permite disminuir el número total de operaciones necesarias, así como el tamaño del modelo. Esta arquitectura alcanzó una precisión del 77.3 % en ImageNet con solo 5.3 millones de parámetros [10].

Stage i	Operator $\hat{\mathcal{F}}_i$	Resolution $\hat{H}_i \times \hat{W}_i$	#Channels \hat{C}_i	#Layers \hat{L}_i
1	Conv3x3	224×224	32	1
2	MBCConv1, k3x3	112×112	16	1
3	MBCConv6, k3x3	112×112	24	2
4	MBCConv6, k5x5	56×56	40	2
5	MBCConv6, k3x3	28×28	80	3
6	MBCConv6, k5x5	14×14	112	3
7	MBCConv6, k5x5	14×14	192	4
8	MBCConv6, k3x3	7×7	320	1
9	Conv1x1 & Pooling & FC	7×7	1280	1

Figura 2.11: Arquitectura de EfficientNet-B0 [10]

2.5. Datasets

El primer dataset que se empleará será el de BreCaHAD [11], el cual contiene imágenes correspondientes a una magnificación de 40x seleccionadas de una WSI. Se tienen 162 imágenes histopatológicas del cáncer de mama, cada una con una dimensión de 1360×1024 píxeles, las cuales tienen las siguientes anotaciones: mitosis, apoptosis, núcleos tumorales, núcleos no tumorales, túbulos y no túbulos. Las anotaciones de núcleos tumorales son las que se emplearán para el propósito de esta tesis. Estas anotaciones sirven para poder realizar la puntuación según la escala de Nottingham. En la Figura 2.12 se puede observar una de las imágenes del dataset con su respectivo *ground truth*, donde los puntos azules son los correspondientes a núcleos tumorales. A partir de este se obtendrán, por medio de la segmentación manual, las máscaras necesarias para la segmentación.

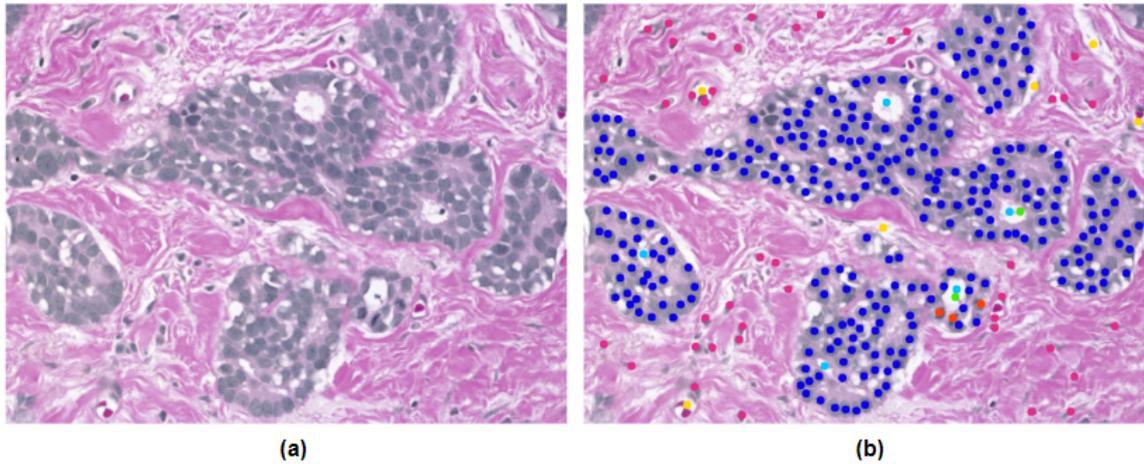
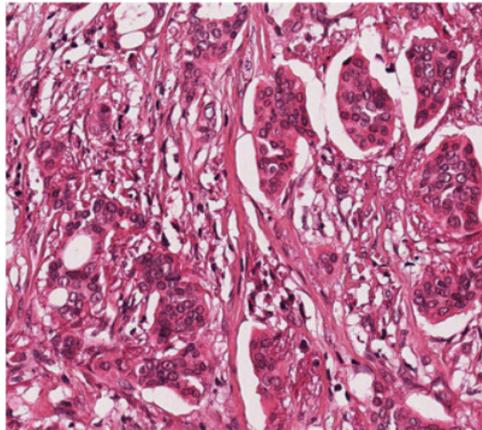


Figura 2.12: Imagen del dataset de BreCaHAD (a) Imagen (b) *Ground truth* [11]

El segundo dataset que se utilizará será el de MITOS-ATYPIA 2014 [12], el cual contiene imágenes correspondientes a HPF en magnificaciones de 20x y 40x de tejido mamario, con anotaciones de los puntajes encontrados para el conteo de mitosis y la atipia nuclear. Se evaluarán las imágenes tomadas por el escáner Aperio Scanscope XT y de magnificación de 20x. Entonces, se tienen 284 imágenes para el entrenamiento y 124 para la el testeo, las cuales tienen un tamaño de 1539×1376 píxeles. Este dataset ha sido empleado en [34], [26], [27], [28], [29], [30], [39], [42] y [1]. En la Figura 2.13 se puede observar una de las imágenes del dataset con la anotación correspondiente al puntaje correspondiente a atipia nuclear.



2

Figura 2.13: Imagen del dataset de MITOS-ATYPIA 2014 con su respectivo puntaje [12]

2.6. Métricas

Para medir el desempeño de las metodologías propuestas, se emplearán las siguientes métricas.

■ Coeficiente de Dice

Es dos veces el área de superposición entre la segmentación predicha, A, y el *ground truth*, B dividida por el número total de píxeles en ambas imágenes.

$$\text{Coeficiente de Dice} = \frac{2 \times |A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (2.3)$$

■ IoU

Es el área de superposición dividida entre el área de unión entre la segmentación predicha y el *ground truth*. [49]

$$\text{IoU}(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (2.4)$$

■ Precisión

La precisión se puede definir como el porcentaje de instancias correctamente clasificadas, TP, FN, FP y TN representan el número de verdaderos positivos, falsos negativos, falsos positivos y verdaderos negativos, respectivamente.

$$\text{Precisión} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (2.5)$$

2.7. Modelo de Solución

En el procesamiento de imágenes hispatológicas es importante obtener una etiqueta de clase para cada pixel de la imagen, pues así no solo se identificaría la presencia de atipia nuclear sino también la localización de esta. Es así que en base a lo descrito se ha planteado el modelo que se puede observar en la Figura 2.14.

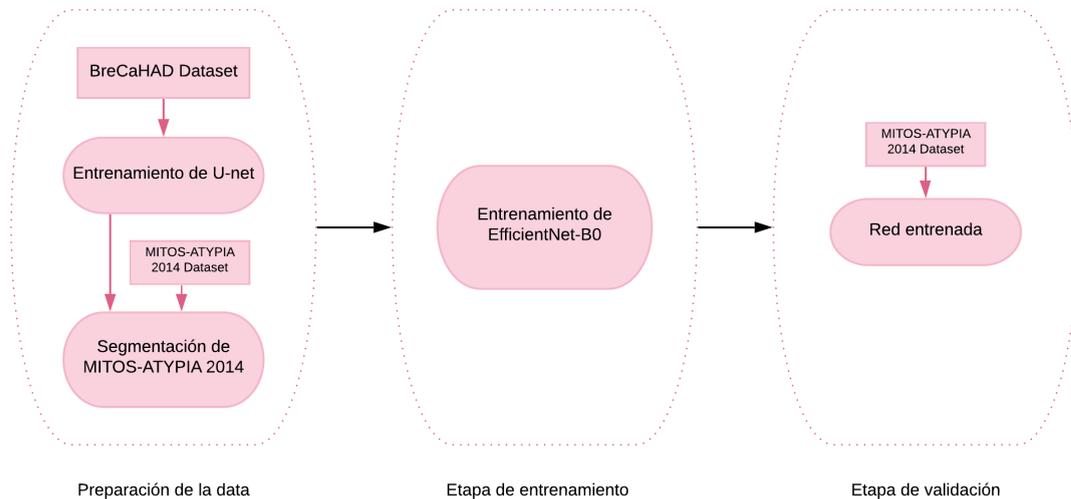


Figura 2.14: Diagrama de bloques del modelo de solución

Primero, para la preparación de la data se entrenará a la U-net con el dataset BreCaHAD con las máscaras obtenidas manualmente. Esto se realizará con el objetivo de segmentar las imágenes del dataset de MITOS-ATYPIA 2014, así se tendrá la máscara donde se indicará si los núcleos son tumorales. A partir de esta se seleccionarán solo las regiones tumorales para la clasificación. Luego, para poder asignar un puntaje de acuerdo a la escala de Nottingham, las imágenes de regiones tumorales se emplearán para entrenar la red EfficientNet-B0, por medio de la cual se realizará la clasificación de solo de la región de interés que es donde hay presencia de atipia nuclear. Finalmente, la red entrenada será validada usando el dataset de MITOS-ATYPIA 2014 con el fin de ajustar los hiperparámetros.

Conclusiones

- Se concluye que es necesaria la aplicación del aprendizaje profundo por medio de redes neuronales convolucionales para poder analizar el tejido mamario a fin de automatizar el trabajo que realiza el patólogo y brindar una herramienta de consulta para facilitar el diagnóstico emitido.
- Se logró formar una base de datos con anotaciones basadas en el criterio de atipia nuclear para el desarrollo de la propuesta.
- Se definió que para poder tener un mejor resultado en la clasificación de tejido mamario según el criterio de atipia nuclear es necesario que se aplique la segmentación semántica a fin de que la red de clasificación aprenda de forma eficiente, ya que solo se va a centrar en partes de la imagen que abarquen núcleos.
- Se definieron las métricas, tanto para la segmentación como clasificación, que determinarán la robustez del algoritmo propuesto.

Recomendaciones

- Para la implementación del algoritmo se recomienda usar Google Colab, pues permite tener hasta 12 horas de ejecución con GPU para poder entrenar las redes neuronales propuestas. Sin embargo, si el entrenamiento supera las 12 horas se recomienda optar por una GPU física.
- Emplear más *datasets* en caso las arquitecturas de aprendizaje profundo no puedan generalizar el modelo en base a la data de entrenamiento. Aplicar a estos datos rotaciones, translaciones y otras técnicas de *data augmentation* para tener mayor cantidad de datos y normalización del color a fin de tener uniformidad entre los mismos.
- Considerar modificar la arquitecturas de segmentación o clasificación propuestas, por ejemplo, en el caso de segmentación se puede modificar la U-net empleando otra arquitectura como la MobileNetV2 como decodificador.

Bibliografía

- [1] P. Maqlin, R. Thamburaj, J. J. Mammen, and M. T. Manipadam, “Automated nuclear pleomorphism scoring in breast cancer histopathology images using deep neural networks,” in *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 9468. Springer Verlag, 2015, pp. 269–276.
- [2] DICOM Standards Committee, “Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM): Supplement 145: Whole Slide Microscopic Image IOD and SOP Classes,” Tech. Rep., 2010. [Online]. Available: ftp://medical.nema.org/MEDICAL/Dicom/Final/sup145_ft.pdf
- [3] G. Aresta, T. Araújo, S. Kwok, S. S. Chennamsetty, M. Safwan, V. Alex, B. Marami, M. Prastawa, M. Chan, M. Donovan, G. Fernandez, J. Zeineh, M. Kohl, C. Walz, F. Ludwig, S. Braunewell, M. Baust, Q. D. Vu, M. N. N. To, E. Kim, J. T. Kwak, S. Galal, V. Sanchez-Freire, N. Brancati, M. Frucci, D. Riccio, Y. Wang, L. Sun, K. Ma, J. Fang, I. Kone, L. Boulmane, A. Campilho, C. Eloy, A. Polónia, and P. Aguiar, “BACH: Grand challenge on breast cancer histology images,” *Med. Image Anal.*, vol. 56, pp. 122–139, aug 2019.
- [4] M. Sokac, “Improving Cancer Research with Computer Vision.” [Online]. Available: <https://blog.roboflow.com/cancer-research-computer-vision/>
- [5] L. Jin, Z. Chen, and Z. Tu, “Object Detection Free Instance Segmentation With Labeling Transformations,” nov 2016. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1611.08991>
- [6] S. University, “CS231n Convolutional Neural Networks for Visual Recognition.” [Online]. Available: <https://cs231n.github.io/convolutional-networks/>
- [7] C. C. Aggarwal, *Neural Networks and Deep Learning*. Springer International Publishing, 2018.

- [8] A. Hidaka and T. Kurita, “Consecutive Dimensionality Reduction by Canonical Correlation Analysis for Visualization of Convolutional Neural Networks,” *Proc. Int. Symp. Stoch. Syst. Theory its Appl.*, vol. 2017, no. 0, pp. 160–167, 2017.
- [9] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation,” in *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 9351. Springer Verlag, may 2015, pp. 234–241. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1505.04597v1>
- [10] M. Tan and Q. V. Le, “EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks,” *36th Int. Conf. Mach. Learn. ICML 2019*, vol. 2019-June, pp. 10 691–10 700, may 2019. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1905.11946>
- [11] A. Aksac, D. J. Demetrick, T. Ozyer, and R. Alhadj, “BreCaHAD: A dataset for breast cancer histopathological annotation and diagnosis,” *BMC Res. Notes*, vol. 12, no. 1, p. 82, feb 2019. [Online]. Available: <https://bmcrnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-019-4121-7>
- [12] L. Roux, F. Capron, J. Calvo, E. Attieh, G. Le Naour, A. Gloaguen and D. A. Racoceanu, “MITOS ATYPIA 14 Contest.” [Online]. Available: <https://mitos-atypia-14.grand-challenge.org/Dataset/>
- [13] A. Das, M. S. Nair, and S. D. Peter, “Computer-Aided Histopathological Image Analysis Techniques for Automated Nuclear Atypia Scoring of Breast Cancer: a Review,” pp. 1–31, jan 2020.
- [14] World Health Organization, “Cancer,” 2018. [Online]. Available: <http://new.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/cancer>
- [15] W. H. Organization, “WHO — Breast cancer,” 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- [16] O. P. de la Salud, “OPS/OMS — Cáncer de mama.” [Online]. Available: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es
- [17] INEM, “Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.” [Online]. Available: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

- [18] Breastcancer.org U.S., “Breast Cancer Tests: Screening, Diagnosis, Monitoring — Breastcancer.org.” [Online]. Available: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types>
- [19] American Cancer Society, “Types of Breast Cancer — Different Breast Cancer Types.” [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>
- [20] J. Makki, “Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance,” *Clin. Med. Insights Pathol.*, vol. 8, no. 1, pp. 23–31, 2015.
- [21] M. A. Aswathy and M. Jagannath, “Detection of breast cancer on digital histopathology images: Present status and future possibilities,” *Informatics Med. Unlocked*, vol. 8, pp. 74–79, jan 2017.
- [22] G. C, Z. B, A. B, F. A, R. S, V. P, V.-S. A, and S.-G. X, “Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems.” *Anticancer Res.*, vol. 18, no. 1B, pp. 571–576, jan 1998.
- [23] A. V. Parwani, “Next generation diagnostic pathology: Use of digital pathology and artificial intelligence tools to augment a pathological diagnosis,” p. 138, dec 2019. [Online]. Available: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-019-0921-2>
- [24] G. Jiménez and D. Racoceanu, “Deep learning for semantic segmentation vs. classification in computational pathology: Application to mitosis analysis in breast cancer grading,” *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 7, no. JUN, 2019.
- [25] B. Ben Cheikh, “Morphologie mathématique sur les graphes pour la caractérisation de l’organisation spatiale des structures histologiques dans les images haut-contenu : application au microenvironnement tumoral dans le cancer du sein,” Ph.D. dissertation, Université Pierre et Marie Curie, 2017.
- [26] C. LU, M. JI, Z. MA, and M. MANDAL, “Automated image analysis of nuclear atypia in high-power field histopathological image,” *J. Microsc.*, vol. 258, no. 3, pp. 233–240, jun 2015. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1111/jmi.12237>
- [27] R. Moncayo, D. Romo-Bucheli, and E. Romero, “A grading strategy for nuclear pleomorphism in histopathological breast cancer images using a bag of features (BOF),”

- in *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 9423. Springer Verlag, 2015, pp. 75–82.
- [28] P. Faridi, H. Danyali, M. S. Helfroush, and M. A. Jahromi, “Cancerous Nuclei Detection and Scoring in Breast Cancer Histopathological Images,” dec 2016. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1612.01237>
- [29] V. M. Mane and N. Tagalpallewar, “Breast cancer grading of HE stained histopathology images,” *ICTACT J. Image Video Process.*, p. 1, 2018.
- [30] Z. Gandomkar, P. C. Brennan, and C. Mello-Thoms, “Computer-Assisted Nuclear Atypia Scoring of Breast Cancer: a Preliminary Study,” *J. Digit. Imaging*, vol. 32, no. 5, pp. 702–712, oct 2019.
- [31] E. Cosatto, M. Miller, H. P. Graf, and J. S. Meyer, “Grading nuclear pleomorphism on histological micrographs,” in *Proc. - Int. Conf. Pattern Recognit.*, 2008.
- [32] J. R. Dalle, W. K. Leow, D. Racoceanu, A. E. Tutac, and T. C. Putti, “Automatic breast cancer grading of histopathological images,” in *Proc. 30th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS’08 - "Personalized Healthc. through Technol.* IEEE Computer Society, 2008, pp. 3052–3055.
- [33] P. Faridi, H. Danyali, M. S. Helfroush, and M. A. Jahromi, “An automatic system for cell nuclei pleomorphism segmentation in histopathological images of breast cancer,” in *2016 IEEE Signal Process. Med. Biol. Symp. SPMB 2016 - Proc.* Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., feb 2017.
- [34] A. M. Khan, K. Sirinukunwattana, and N. Rajpoot, “A Global Covariance Descriptor for Nuclear Atypia Scoring in Breast Histopathology Images,” *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 19, no. 5, pp. 1637–1647, sep 2015.
- [35] S. Naik, S. Doyle, S. Agner, A. Madabhushi, M. Feldman, and J. Tomaszewski, “Automated gland and nuclei segmentation for grading of prostate and breast cancer histopathology,” in *2008 5th IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging From Nano to Macro, Proceedings, ISBI*, 2008, pp. 284–287.
- [36] T. Salahuddin, F. Haouari, F. Islam, R. Ali, S. Al-Rasbi, N. Aboueata, E. Rezk, and A. Jaoua, “Breast cancer image classification using pattern-based Hyper Conceptual Sampling method,” *Informatics Med. Unlocked*, vol. 13, pp. 176–185, jan 2018.

- [37] Z. Han, B. Wei, Y. Zheng, Y. Yin, K. Li, and S. Li, "Breast Cancer Multi-classification from Histopathological Images with Structured Deep Learning Model," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, dec 2017.
- [38] T. Araujo, G. Aresta, E. Castro, J. Rouco, P. Aguiar, C. Eloy, A. Polonia, and A. Campilho, "Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks," *PLoS One*, vol. 12, no. 6, jun 2017.
- [39] S. K. Jafarbiglo, H. Danyali, and M. S. Helfroush, "Nuclear Atypia Grading in Histopathological Images of Breast Cancer Using Convolutional Neural Networks," *Proc. - 2018 4th Iran. Conf. Signal Process. Intell. Syst. ICSPIS 2018*, pp. 89–93, 2018.
- [40] F. A. Spanhol, L. S. Oliveira, C. Petitjean, and L. Heutte, "Breast cancer histopathological image classification using Convolutional Neural Networks," in *Proc. Int. Jt. Conf. Neural Networks*, vol. 2016-October. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., oct 2016, pp. 2560–2567.
- [41] T. Wan, J. Cao, J. Chen, and Z. Qin, "Automated grading of breast cancer histopathology using cascaded ensemble with combination of multi-level image features," *Neurocomputing*, vol. 229, pp. 34–44, mar 2017. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231216305471>
- [42] J. Xu, C. Zhou, B. Lang, and Q. Liu, "Deep learning for histopathological image analysis: Towards computerized diagnosis on cancers," in *Adv. Comput. Vis. Pattern Recognit.* Springer London, 2017, no. 9783319429984, pp. 73–95.
- [43] B. Wei, Z. Han, X. He, and Y. Yin, "Deep learning model based breast cancer histopathological image classification," in *2017 2nd IEEE Int. Conf. Cloud Comput. Big Data Anal. ICCCBDA 2017*. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., jun 2017, pp. 348–353.
- [44] S. Vesal, N. Ravikumar, A. Davari, S. Ellmann, and A. Maier, "Classification of breast cancer histology images using transfer learning," *Proc. 2019 16th Int. Bhurban Conf. Appl. Sci. Technol. IBCAST 2019*, pp. 328–332, feb 2018. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1802.09424>
- [45] V. Badrinarayanan, A. Kendall, and R. Cipolla, "SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 39, no. 12, pp. 2481–2495, dec 2017.

- [46] E. Shelhamer, J. Long, and T. Darrell, “Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation,” may 2016. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1605.06211>
- [47] K. He, G. Gkioxari, P. Dollár, and R. Girshick, “Mask R-CNN,” mar 2017. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1703.06870v3>
- [48] Y. Huang, Y. Cheng, A. Bapna, O. Firat, M. X. Chen, D. Chen, H. J. Lee, J. Ngiam, Q. V. Le, Y. Wu, and Z. Chen, “GPipe: Efficient training of giant neural networks using pipeline parallelism,” in *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 32. Neural information processing systems foundation, nov 2019. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1811.06965v5>
- [49] D. Jha, P. H. Smedsrud, M. A. Riegler, P. Halvorsen, T. de Lange, D. Johansen, and H. D. Johansen, “Kvasir-seg: A segmented polyp dataset,” in *International Conference on Multimedia Modeling*. Springer, 2020, pp. 451–462.

