

УДК 616.65; 616.62-008.22, 61:007, 004.931; 004.932, 004.891  
УКПП  
№ держреєстрації № 0122U000773  
Інв. №

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Сумський державний університет (СумДУ)  
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2  
тел. (0542) 33-35-39 факс. (0542) 33-40-58  
e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Проректор з наукової роботи  
д-р фіз.-мат. наук, професор

\_\_\_\_\_ А.М. Черноус

**ЗВІТ  
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ  
ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ  
АВТОМАТИЗАЦІЇ І СТАНДАРТИЗАЦІЇ СИСТЕМИ ГЛІСОНА ПРИ  
ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

(остаточний)

Науковий керівник  
проф., д-р мед. наук

А. М. РОМАНЮК

2023

Рукопис закінчено \_\_ грудня 2023 р.

Результати роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол №\_\_ від \_ грудня 2023р.

## СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР, гол. наук. співроб., д.мед. наук	_____ (підпис) _____ (дата)	А.М. Романюк (реферат, вступ, висновки, розділи 1,2)
Відповідальний виконавець наук. співроб.	_____ (підпис) _____ (дата)	Р.А. Москаленко (розділи 1,2,3)
Ст. наук співроб., к.мед.наук	_____ (підпис) _____ (дата)	А.Г. Коробов (розділ 2,3, 4,5)
М.н.с.	_____ (підпис) _____ (дата)	А.П. Денисенко (розділ 1,2)
Лаборант	_____ (підпис) _____ (дата)	Р.А. Чижма (розділ 1)
Лаборант	_____ (підпис) _____ (дата)	Т.Р. Савченко (вступ, висновки, розділи 2,3,4,5)
Лаборант	_____ (підпис) _____ (дата)	Н.В. Казбан (розділ 1)
Лаборант	_____ (підпис) _____ (дата)	В.О. Єфіменко (розділ 1)

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 79 с., 35 рис., 58 джерел.

*Об'єкт дослідження* – процес діагностування онкологічної патології.

*Предмет досліджень* – застосування засобів штучного інтелекту для діагностики раку передміхурової залози.

Мета роботи – розробка нового програмного забезпечення для покращення стандартизації градації пухлин передміхурової залози за шкалою Глісона з високою відтворюваністю результатів.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- 1) створення бази даних референтних зображень гістологічних препаратів з різними діагностичними патернами шкали Глісона;
- 2) розробка математичного апарату автоматизованої діагностичної програми;
- 3) класифікація діагностичних паттернів різних ступенів раку передміхурової залози згідно оновленої шкали Глісона;
- 4) розробка експертної системи підтримки рішень автоматизованої діагностичної програми;
- 5) створення програми та її інтерфейсу;
- 6) розробка технічної документації програми та захист авторських прав.

*Методи дослідження* – детерміновано-статистичні методи розпізнавання зображень, математичний аналіз вхідних даних, інформаційно-екстремальна інтелектуальна технологія, графічні методи обробки зображення.

Ключові слова: штучний інтелект, рак передміхурової залози, шкала Глісона, система підтримки прийняття рішень, біоінформатика, персоналізоване діагностування раку, комп'ютерний зір.

## ЗМІСТ

ВСТУП-----	5
1. СУЧАСНИЙ СТАН ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИХ СИСТЕМ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ОНКОПАТОЛОГІЙ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ -----	9
2. СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ОНКОПАТОЛОГІЙ ЗА ГІСТОЛОГІЧНИМИ ЗОБРАЖЕННЯМИ (ОГЛЯД РЕЗУЛЬТАТІВ 1 ЕТАПУ)-----	22
3. ФОРМУВАННЯ ВХІДНОГО ІНФОРМАЦІЙНОГО ОПИСУ СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ГІСТОЛОГІЧНИМИ ЗОБРАЖЕННЯМИ -----	44
4 ІНФОРМАЦІЙНО-ЕКСТРЕМАЛЬНЕ МАШИННЕ НАВЧАННЯ СИСТЕМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ЗА ІЄРАРХІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ ДАНИХ -----	54
ВИСНОВКИ-----	69
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ -----	71

## ВСТУП

Рак передміхурової залози (РПЗ) займає чільне місце за поширеністю і смертністю серед онкопатології чоловіків і ця ситуація має тенденцію до зростання. Велике навантаження на спеціалістів-патологів та їх дефіцит, інтенсивність патогістологічної лабораторної діагностики на сучасному етапі та виникнення діагностичних помилок зумовлюють необхідність пошуку зваженого рішення цих проблем. Для оцінки стадійності розвитку та клінічного прогнозу РПЗ використовується гістопатологічна шкала Глісона, яка є «золотим стандартом» діагностики при цій патології. Точне застосування цієї шкали вимагає значного досвіду від патолога, часто виникають розбіжності у оцінці ступеню диференціації пухлин різними патологами. Це зумовлене складною гетерогенністю тканини раку передміхурової залози, деякою часткою суб'єктивізму та людським фактором. Застосування штучного інтелекту (ШІ) потенційно може допомогти вирішити проблему діагностики та градації РПЗ, підвищити точність діагностики та її відтворюваність.

Для досягнення мети проєкту застосований міждисциплінарний підхід, який дозволить поєднати напрацювання кафедри комп'ютерних наук з сучасним рівнем знань про проблему діагностики РПЗ кафедри патологічної анатомії СумДУ. У ході виконання проєкту будуть поєднані технології інформаційно-екстремального методу компараторного розпізнавання зображень з додатковими модулями, які допоможуть підвищити надійність роботи математичного апарату. У математичний апарат діагностичної програми будуть інтегровані модулі, які будуть відповідати за стандартизацію зображень патології та матимуть ефект системи підтримки рішення через залучення даних біохімічних результатів дослідження простат-специфічного антигену пацієнтів. Такий підхід є інноваційним для подібних математичних алгоритмів, оскільки будуть використовуватися не тільки дані гістології, але й біохімічні показники органоспецифічних маркерів. Цей підхід дозволить підвищити точність та достовірність отримуваних результатів. Новизною

створюваної діагностичної системи буде можливість її самонавчатися і таким чином покращувати свою діагностичну ефективність.

Наукова робота ґрунтується на технології інформаційно-екстремального методу компараторного розпізнавання зображень, за яким вхідний математичний опис системи діагностування РПЗ складається із: словника ознак розпізнавання, потужність якого визначається розміром кадра цифрового зображення та алфавіту класів розпізнавання. Під час машинного навчання, згідно принципів ІЕІ-технології, формується система контрольних допусків. При цьому обирається базовий клас, на основі якого буде створюватися система контрольних допусків (СКД). Від цього етапу залежить подальша точність створених вирішальних правил. Оптимальна, в інформаційному розумінні, СКД повинна описувати як найбільше ознак обраних класів. Тому, було прийнято рішення, щоб обирати базовий клас за дисперсією.

Для оптимізації роботи з гістологічними зображеннями було застосовано повнослайдове сканування мікропрепаратів з метою покращення і прискорення роботи з цими зображеннями, оптимізацією пошуку гістологічних ознак для вхідного опису.

Робота виконана у два етапи. На першому етапі було проведено дослідження з розробки алгоритму автоматизованої програми діагностики. Розробка базувалася на технології інформаційно-екстремального методу компараторного розпізнавання зображень. Вхідний математичний опис системи діагностування РПЗ складався із: словника ознак розпізнавання, потужність якого визначається розміром кадра цифрового зображення; алфавіту класів розпізнавання, потужність якого визначається кількістю об'єктів розпізнавання; вхідної тривимірної навчальної матриці яскравості пікселів рецепторного поля кадру зображення; робочої бінарної навчальної матриці, яка в процесі машинного навчання адаптувалася до максимальної повної ймовірності прийняття правильних класифікаційних рішень. При розв'язанні задачі ідентифікації кадрів зображення тканин нами

досліджувалася функціональна ефективність машинного навчання системи діагностування онкопатологій при формуванні вхідної навчальної матриці двома способами: шляхом формування із класів лінійного класифікатору, що на практиці використовується для не великої кількості алфавіту класів та ієрархічний класифікатор, призначенням якого є боротьба з багатовимірністю алфавіту класів.

На другому етапі робота алгоритму автоматизованої програми була покращена через поєднання інформаційно-екстремальної технології, яка використовувалася для локалізації зони ураження тканини, та графічних методів обробки, які допомогли відтворити початкову форму залоз в бінарному просторі. Результуюче зображення містило інформацію про площу ураження, центри залоз та візуально демонструє щільність їх скупчення з приблизними межами поширення патології. Інтелектуальна компонента, на основі інформаційно-екстремальної технології, була реалізована через ієрархічний класифікатор. Це дозволило підвищити точність розпізнавання шляхом реорганізації алфавіту класів в більш оптимізовану структуру. При цьому вдалося збільшити точність прийняття класифікаційних рішень. У свою чергу це означає, що розроблена система має властивість узагальнення інформації і здатна ідентифікувати абстракції при малій кількості навчальної вибірки.

Сучасна цифрова мікроскопія передбачає наявність в онкологічних лабораторіях програмно-алгоритмічного забезпечення, яке спрощує частину роботи лікаря при аналізі гістологічних знімків. Найчастіше - це виконання локалізації ділянок зразка тканини, які мають підозру на рак.

У сучасній світовій цифровій патології головним підходом до розпізнавання і аналізу зображень є застосування методів машинного навчання та нейронних мереж. Методи машинного навчання досліджувались для різних прогнозів гістопатології. Нейронні мережі або штучні нейронні зв'язки - це статистичний алгоритм навчання за допомогою біологічних нейронних зв'язків, таких як нейронна архітектура людини в машинному

навчанні. Даний метод відноситься до загальної моделі штучних нейронів, які утворюють мережу шляхом зв'язування синапсів і мають здатність вирішувати проблеми, змінюючи силу синапсу через навчання. Згорткові нейронні зв'язки - це тип глибокого, прямого передавання даних, який використовується для аналізу візуальних зображень. У нашій програмній реалізації застосовується рішення, яке передбачає комплексне використання як алгоритмів графічного аналізу так і моделей, методів машинного навчання. Для повноцінного аналізу вивчається необхідність комплексно оцінити усі наявні патоморфологічні ознаки, які при цьому можуть змінюватися під дією індивідуальних біомаркерів конкретного організму. Щоб підвищити достовірність класифікаційних рішень системи необхідно наділити її властивістю персоналізації. Реалізація система персоналізованого діагностування онкологій передміхурової залози відбувається за допомогою поєднання двох мов програмування. Python для графічної обробки зображень та C# для інформаційно-екстремальної технології.

# 1 СУЧАСНИЙ СТАН ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИХ СИСТЕМ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ОНКОПАТОЛОГІЙ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

На сьогодні існує декілька принципово різних підходів для реалізації інтелектуальної системи в рамках автоматизованої діагностики онкологій. Так класифікацію зображення тканини можна розглядати як процес локалізації ділянок, які вражені злякисними новоутвореннями. Більшість інтелектуальних систем діагностування (ІСД), які описані в сучасній науковій літературі, можна розділити на три абстрактних класи:

## *Системи напіваавтоматизованої підтримки рішень*

По своїй суті алгоритми цієї групи здатні спрощувати роботу оператора, але самостійно вони не приймають класифікаційні рішення. Таким чином сюди можна віднести більшість методів обробки зображення, які сегментують його, знаходять контури, тощо. Фактично ці системи не є інтелектуальними, адже в них відсутній етап прийняття рішень й очевидним недоліком цього підходу є повна залежність від оператора, який повинен виконувати налаштування, перетворення зображення та оцінювати отриманий результат. Окрім цього ці системи характеризуються високою вірогідністю прийняття помилки першого роду, що обумовлює невиправдане лікування, або помилки другого роду - пропуск злякисного новоутворення на ранній стадії його розвитку.

## *Системи підтримки прийняття рішень з автоматизованими компонентами*

Це реалізації, які базуються на методах не глибокого машинного навчання, які при цьому здатні автономно приймати класифікаційні рішення в межах чітко поставленої підзадачі. Як приклад можна привести первинну локалізацію новоутворення на знімку МРТ. Тобто система визначає зону інтересу, але подальшу ідентифікацію та верифікацію вже виконує оператор.

Алгоритми цього класу, такі як: випадковий ліс, метод опорних векторів, найпростіші нейронні мережі і т.д., можуть приймати в якості вхідних даних геометричні параметри попередньо сегментованих об'єктів методами графічної обробки зображення.

### *Системи автоматизованого діагностування*

У ідеалістичному вигляді – це програмне забезпечення, яке передбачає автономне діагностування пацієнта. Звісно, що в повноцінному вигляді, поки що, це не можливо реалізувати по ряду науково-методологічних причин, але передбачається, що така система буде використовувати алгоритми глибокого машинного навчання. При цьому обробка вхідних даних повинна проводитися максимально комплексно, щоб наблизити цей процес до когнітивних здібностей людини.

В незалежності від типу ІСД для подібних систем є характерною попередня обробка інформації для виокремлення найбільш інформативних ознак вхідного зображення. Видалення фону, візуального зашумлення та підвищення контрастності об'єкту інтересу є ключовими процесами, які варто враховувати при роботі з гістопатологічними зображеннями.

Одним із розповсюджених методів бінеризації та вилучення фону з WSI зображень [1, 2] є метод Оцу [3]. Ідея якого полягає у розділенні гістограми яскравості на два кластери з пороговим значенням, яке визначається за рахунок мінімізації зваженої дисперсії цих класів:

$$\sigma_w^2(t) = \omega_1(t)\sigma_1^2(t) + \omega_2(t)\sigma_2^2(t),$$

де

$\omega_1(t), \omega_2(t)$  – вірогідності класів, які розділені порогом  $t \in [0, 250]$ ;

$\sigma_1^2(t), \sigma_2^2(t)$  – дисперсії класів, які розділені порогом  $t \in [0, 250]$ ;

У своїй роботі [3] автор аргументує існування двох варіантів знаходження порогу між кластерами. Перший – це мінімізація  $\sigma_w^2(t)$ . Другий – це максимізація дисперсії між класами:

$$\sigma_b^2(t) = \omega_1(t)\omega_2(t)[\mu_1(t) - \mu_2(t)]^2,$$

$$\mu_b(t) = \sum_{i=1}^t \mu_i \frac{iP(i)}{\omega_b(t)},$$

$$\sigma_b^2(t) = \sum_{i=1}^t [i - \mu_b(t)]^2 \frac{P(i)}{\omega_b(t)}$$

Тобто у своїй основі ідея достатньо проста. Необхідно знайти розбиття між шумом та інформативними об'єктами на зображенні. У рамках патоморфології [2] це може використовуватися для виокремлення залоз в сполучній тканині. Тобто локалізації можливого осередку онкології.

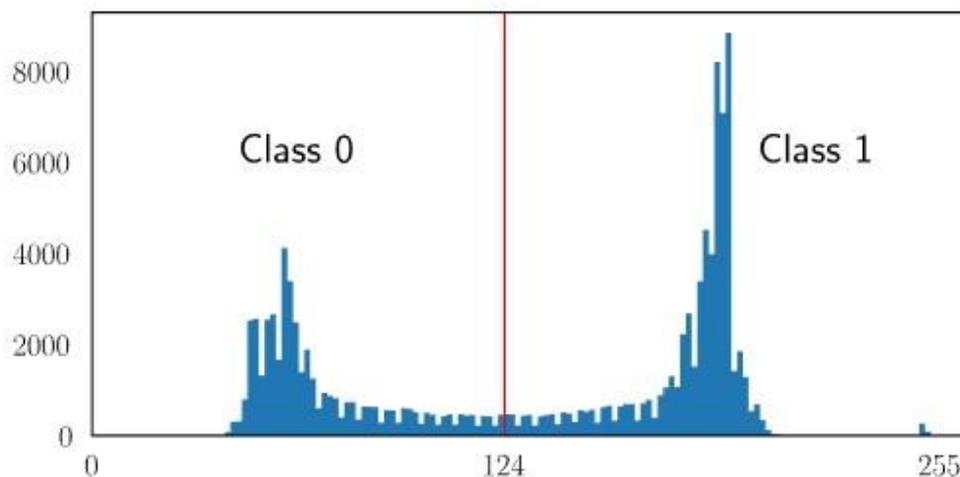


Рисунок 1.1 – Гістограма яскравості розбита на два класи за методом Оцу

Взагалі проблема локалізації зони інтересу на WSI зображеннях є надактуальною. По-перше, цей процес сам по собі допомагає у роботі патогістолога виділяючи підозрілі на рак ділянки. По-друге, для навчання

будької інтелектуальної системи необхідна апостеріорна інформація. У WSI це зони з найбільш інформативними для нас візуальними ознаками.

Статистично приблизно 80% WSI зображень не містить корисної візуальної інформації про стан тканини. Обумовлено це специфікою отримання цих знімків, де більшу частину займає предметне скло, а в самому зразку осередки онкології мають мультицентричну природу у вигляді невеликих вкраплень в сполучній тканині. Звісно, якщо це не пізня стадія раку, коли вражена вже вся тканина. Один із варіантів визначення зони інтересу патоморфологічних ознак - це метод Blue Ratio [4]. У цифровій патології цей алгоритм використовується для локалізації ядер в клітинах, які приймають синє забарвлення при додаванні до зразка тканини препарату гематоксиліну та еозину (H&E), тоді як сполучна тканина набуває рожевого або червоного кольору. Blue Ratio зображення розраховується за наступною формулою:

$$BR = \frac{100 * B}{1 + R + G} \cdot \frac{256}{1 + B + R + G}, \text{ де}$$

R, G, B – це червоний, зелений і синій канал RGB;

На практиці Blue Ratio використовується як маска для основного зображення, адже якщо придивитися до формули BR, то перша частина там відповідає за відтінок, а друга інтенсивність знімку. Результуюче зображення можна допрацювати графічними операціями по типу ерозія чи дилатація.

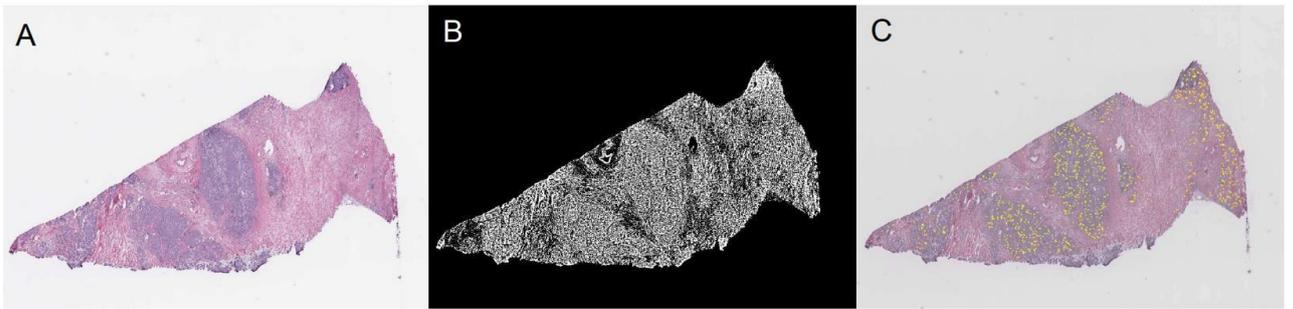


Рисунок 1.2 – Приклад використання Blue Ratio: а) початкове WSI; б) бінеризація тканини за допомогою Blue Ratio; в) зона інтересу локалізована жовтим кольором.

Також для виділення зони інтересу у вигляді гіперхромних ядер на гістологічному зображенні використовується метод невід’ємної матричної факторизації (NMF) [5]. Цей алгоритм базується на припущенні, що зображення можна розкласти на інформативні частини. Нехай, вхідна матриця  $V$  форми  $m \times n$  буде розкладена на  $W$  і  $H$  з розмірністю  $m \times k$  і  $k \times n$  відповідно, а елементи  $W$  і  $H$  є додатними лише коли  $V$  додатна.

$$\begin{array}{|c|} \hline W \\ \hline \begin{array}{|c|c|c|} \hline \square & \square & \square \\ \hline \square & \square & \square \\ \hline \square & \square & \square \\ \hline \end{array} \\ \hline \end{array} \times \begin{array}{|c|} \hline H \\ \hline \begin{array}{|c|c|c|c|c|c|} \hline \square & \square & \square & \square & \square & \square \\ \hline \square & \square & \square & \square & \square & \square \\ \hline \end{array} \\ \hline \end{array} \approx \begin{array}{|c|} \hline V \\ \hline \begin{array}{|c|c|c|c|c|c|} \hline \square & \square & \square & \square & \square & \square \\ \hline \square & \square & \square & \square & \square & \square \\ \hline \square & \square & \square & \square & \square & \square \\ \hline \end{array} \\ \hline \end{array}$$

Рисунок 1.3 – Приклад матриці NMF

У деякому сенсі NMF можна вважати алгоритмом машинного навчання без учителя. Оскільки метод передбачає, що результуюча матриця  $W$  буде містити в собі ознаки вхідного зображення, а  $H$  найбільш інформативні з них, на думку системи. Для цього необхідні метрики, які допоможуть обчислити відстань між елементами.

Один із розповсюджених інформаційних критеріїв, що зустрічаються в практиці машинного навчання, є узагальнена дивергенція Кульбака–Лейблера [6]. По своїй суті це статистична міра, яка надає кількісну оцінку

того наскільки один розподіл відрізняється від іншого. По мірі наближення значення розбіжності Кульбака – Лейблера до нуля, близькість відповідних ознак збільшується.

$$D_{KL}(x, y) = \begin{cases} x \log \left( \frac{x}{y} \right) - x + y & x > 0, y > 0 \\ y & x = 0, y \geq 0 \\ \infty & \text{otherwise} \end{cases}$$

Також можна зустріти реалізації NMF в поєднанні з нормою Фробеніуса. Більше відомою під назвою; евклідова норма. Це квадратний корінь із суми абсолютних квадратів його елементів. Можна вважати це достатньо популярним способом визначення наскільки вдалою є апроксимація.

$$\|A\|_F^2 \equiv \sqrt{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n |a_{i,j}|^2}$$

Враховуючи усю надану теоретичну інформацію про NMF необхідно формалізувати її в одну цільову функцію, яка здатна знайти оптимальні ознаки для матриць  $W$  і  $H$ . Нам потрібно обчислити помилку апроксимації:

$$\frac{1}{2} \|A - WH\|_F^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m (A_{ij} - (WH)_{ij})^2$$

У процесі оптимізації ми будемо знаходити оптимальні, в інформаційному розумінні, матриці  $W$  і  $H$ , які на кожному кроці ітерації будуть змінюватися за наступними правилами:

$$\begin{array}{ccccccc} & & (AH)_{ic} & & (WA)_{cj} & & \\ & W_{ic} & & ic & & cj & \longrightarrow \\ W, & & & & & & \\ H & (WHH)_{ic} & & & (WWH)_{cj} & & \longrightarrow \end{array}$$

Тобто процес підбору оптимальних матриць  $W$  і  $H$  полягає в паралельному оновленні їх елементів. Простіше кажучи, метод буде змінювати початкове наближення до тих пір, доки добуток  $W$  і  $H$  не наблизиться до  $A$ . У свою чергу це можливо лише або при сходженні помилки апроксимації, або при досягненні максимальної кількості ітерацій.

Взагалі запропонована реалізація NMF є далеко не єдиною. Можна, наприклад, ініціалізувати матриці  $W$  і  $H$  випадковим чином, але тоді початкове наближення буде не передбачуване так само як і час сходження цільової функції. У таких випадках пропонується виконувати початкову кластеризацію вхідних даних, для спрощення процесу навчання. Або додати додатковий квантор оптимізації, наприклад, сингулярний розклад матриці (SVD).

Розглянемо NMF на прикладі. Припустимо необхідно визначити ознаки деякого зображення з обличчям, яке складається з  $p$  пікселів. Групуємо дані в один вектор, таким чином, щоб  $i$ -й запис відповідав  $i$ -му пікселю. Тоді  $X \in R^{pn}$  представляє  $p$  пікселів, а кожен із  $n$  стовпчиків є представленням свого зображення-ознаки.

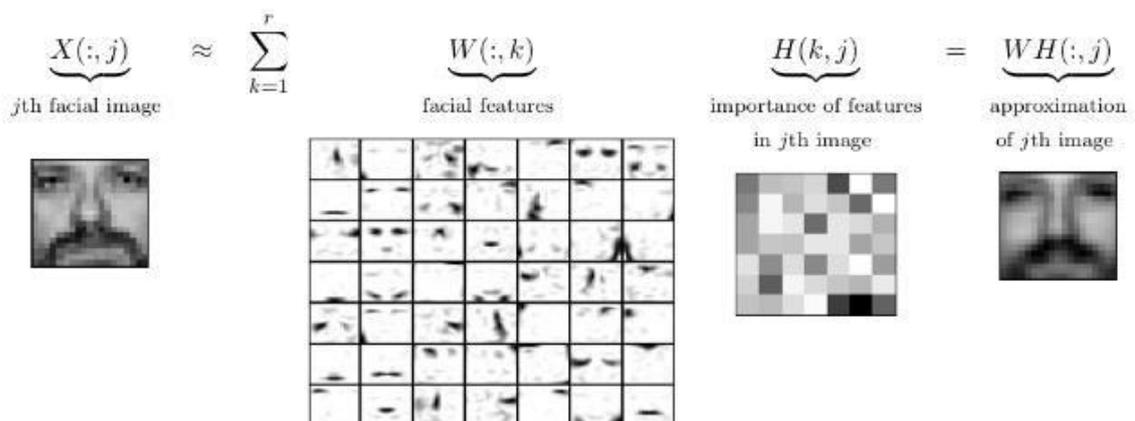


Рисунок 1.4 – Приклад декомпозиції зображення за допомогою NMF

Взагалі графічних алгоритмів локалізації об'єкту інтересу є неймовірна велика кількість. Кожен з них працює у власному кольоровому діапазоні й з різною ефективністю підходить для своїх специфічних умов використання.

У рамках патоморфології однією з найпомітніших візуальних ознак - є гіперхромні ядра, які мають темно синій колір й виділяються на фоні сполучної тканини. На рисунку 1.5 зображено приклад попередньої обробки гістологічних зображень різними методами деконвуляції, які можуть бути використані для локалізації інформативних патоморфологічних ознак. Тим не менш вибір правильного графічного методу залежить від конкретних вхідних даних, а отже повинен обиратися експертом самостійно.

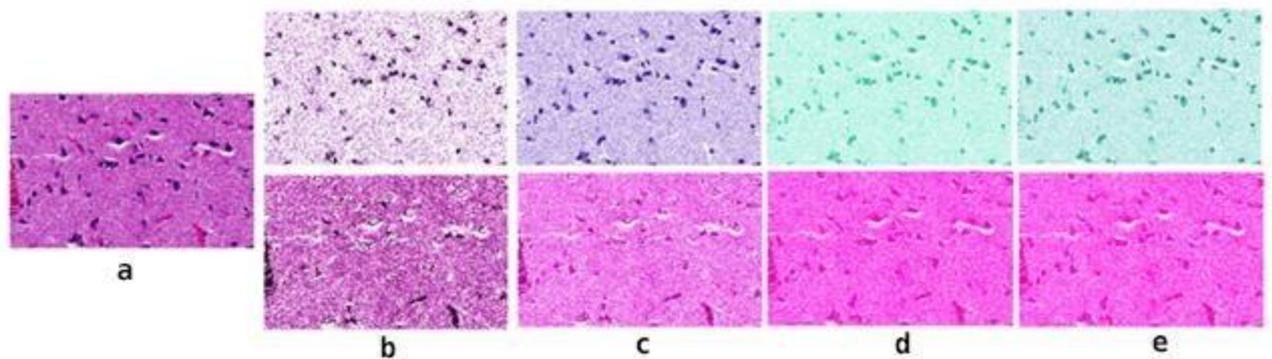


Рисунок 1.5 – Приклад визначення гістологічної зони інтересу за допомогою графічних методів: а) початкове зображення; б) Khan [7]; с) Masenko [8]; д) SNMF [9]; е) NMF

Незважаючи на те, що методи локалізації зони інтересу, які були вже розглянуті, самі по собі можуть спростити роботу патоморфолога. Шляхом знаходження ділянок тканини, які мають підозри на рак. Тим не менш, це все ще не досконала система підтримки прийняття рішень лікаря, адже фактично ці алгоритми не виконують класифікацію даних. Для реалізації повноцінної інтелектуальної компоненти, необхідні більш продвинуті алгоритми машинного навчання. Такі як згорткові нейромережі (CNN). Їх головною перевагою є використання математичної згортки зображення, що дозволяє перетворювати його в форму, яку легше опрацювати, без втрати інформативності та інших параметрів початкового об'єкту, які можуть мати ключове значення при ідентифікації.

Згорткові нейронні мережі складаються із довільної кількості шарів штучних нейронів. Таким чином, намагаються структурно повторити будову біологічного мозку, а отже і його когнітивні процеси. Кожен штучний нейрон – це математична функція, яка обчислює зважену суму вхідних сигналів і передає результат, у вигляді відповідної активації, далі. Наприклад, при розпізнаванні зображення перший шар CNN відповідає за основні параметри вхідного математичного опису, такі як горизонтальні або діагональні межі. Цей вивід подається далі, де вже знаходять більш специфічні ознаки, кути або контури. Власне глибина нейромережі буде обумовлена типом задачі та об'єктом безпосереднього інтересу. Тим не менш, останній шар, у всіх реалізація CNN, на основі усіх попередніх активацій, надає результат класифікації.

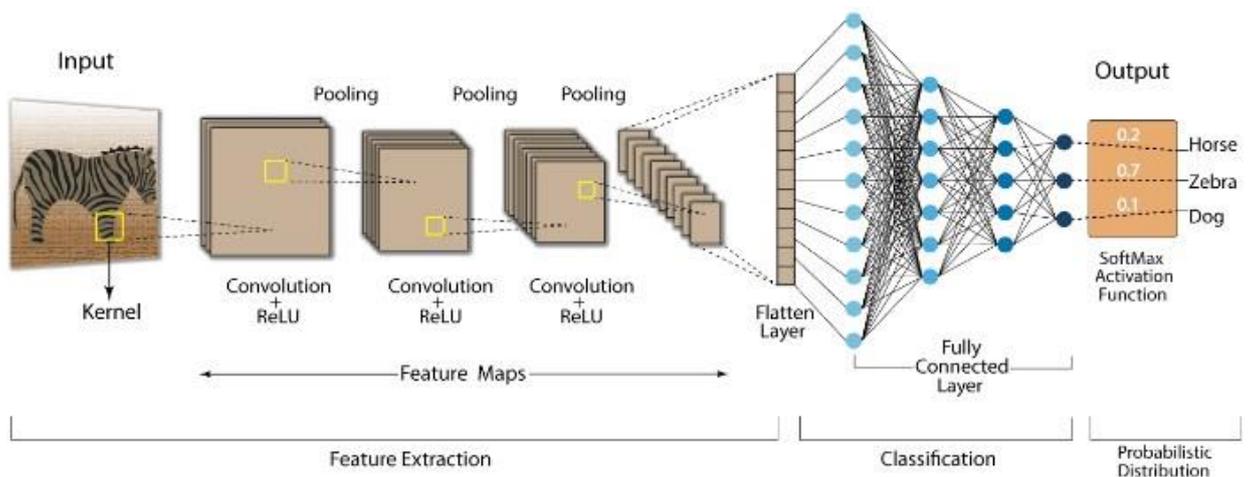


Рисунок 1.6 – Приклад роботи згорткової нейромережі

Для покращення роботи нейромереж використовується алгоритм ковзного вікна, який дозволяє спростити обчислювальні задачі які мають складність  $O(n^2)$  до  $O(n)$ . Робиться це за рахунок швидкого обчислення тих елементів, які мають фіксоване «вікно». Це дозволяє повторно використовувати результат попереднього «вікна» для розрахунків наступного. З інженерної точки зору такий підхід дає можливість позбутися

вкладених циклів, а з практичної це призводить до підвищення швидкодії системи.

Спільним недоліком більшості сучасних архітектур нейромереж є, так званий, *overfitting*. Це поняття стосується систем, які занадто добре моделюють навчальні дані. Тобто алгоритм настільки досконало вивчає деталі та шум, що це призводить до пониження ефективності при роботі з новими даними.

Проблема полягає у тому, що для масштабування нейромережі глибокого навчання є необхідним збільшувати навчальний датасет, але це якраз і спричиняє *overfitting* системи. Для CNN як перенасичення так й недонавчання призводить до зниження ефективності.

У загалом є два шляхи вирішення *overfitting*-у. Найпопулярніший з них – це метод повторної вибірки, який передбачає  $k$ -кратну перевірку навчальної множини. Відбувається це шляхом виконання операцій навчання-тестування на  $k$  різних підмножинах одного датасету. Більш універсальний, але далеко не такий ефективний метод – це використання перевірочних даних. По своїй суті це окрема підвибірка навчальної множини, яка не приймає участь безпосередньо у навчанні системи, але вже після його завершення перевіряє, на етапі тестування, наскільки гарно модель ідентифікує об'єкти, які ще ніколи не бачила.

Незважаючи на потужність та неймовірну популярність нейромереж, у сучасній культурі, вони все ще далекі від поняття «штучний інтелект». Хоч в основі CNN покладено просте розпізнавання ознак, проте для їх коректної роботи необхідна чи мала кількість навчальних даних, а єдиний адекватний спосіб підвищення вірогідності прийняття правильних класифікаційних рішень пов'язаний з масштабуванням нейромережі. Додаванням додаткових шарів в її структуру, яке призводить до підвищення обчислювального навантаження, що завжди пов'язано з лінійним, а іноді і експоненційним, зростанням часу навчання та перенавчання CNN.

Окрім цього хоч нейромережі і здатні класифікувати предмет інтересу, але вони все ще не спроможні повноцінно розрізняти контекст. Насамперед для цього необхідне розуміння метопараметрів, які далеко не завжди присутні в вхідному математичному описі, але які повинні бути частиною загальної бази знань будь-якої інтелектуальної компоненти. Наприклад, людина дивлячись на зображення здатна не лише класифікувати предмети на ньому, а й надати метайнформацію. Зробити деякі висновки з наявних засновків. Власне в цьому і полягає глобальна задача діагностування онкології. Не лише констатація самих фактів про наявність чи відсутність деяких ознак раку, а й припущення стосовно його природи, оцінки інтенсивності поширення та прогнозування майбутнього перебігу хвороби.

Так у роботі [4] був використаний алгоритм локалізації зони інтересу NMF, але це було необхідно лише для того, щоб створити навчальний датасет для розроблювальної інтелектуальної системи. Розпізнавання ж самої онкології виконується за допомогою класифікатору на основі CNN. Як базову гістологічну ознаку автори обрали гіперхромні ядра. Проте це достатньо специфічна онкоособливість, яка може візуально відрізнитися в залежності від лабораторії або фенотипу самих ядер, які можуть бути наслідком як аномальної архітектури так й поганого фарбування зразка тканини. А нейромережі, при обмеженості навчальної вибірки або поганого її анотування, можуть бути дуже чутливими до такого роду невизначеності. Для подолання цієї проблеми автори [4] запропонували створити два класифікатори CNN з однаковою архітектурою, але один з них буде навчатися на везикулярних пробах, а інший на невезикулярних. Потім ці дві нейромережі об'єднуються в одну шляхом додавання карт результуючих ймовірностей.

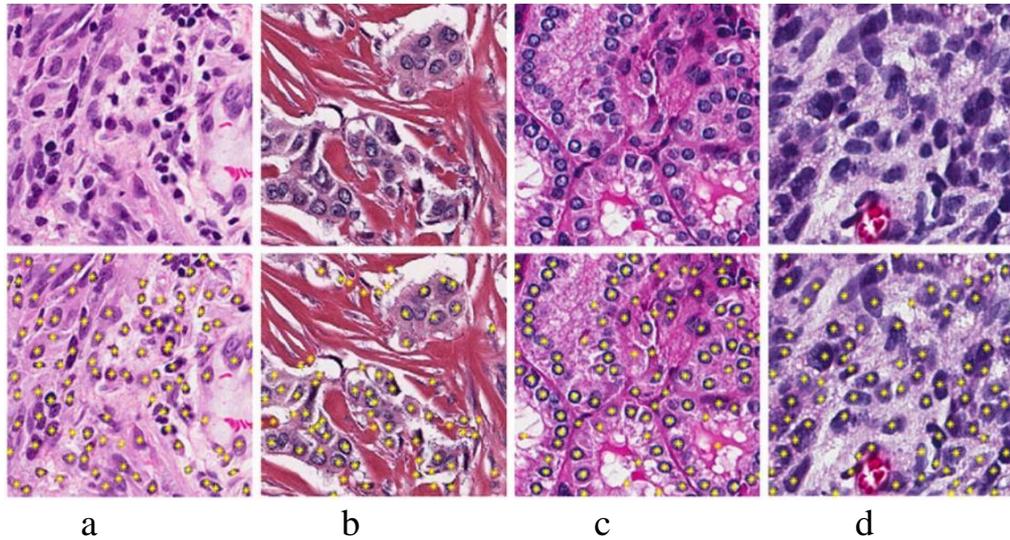


Рисунок 1.7 – Результат виявлення гіперхромних ядер для різних тканин [39]: а) інфільтруючі лімфоцити в мультиформній гліобластомі; b-c) онкологія молочної залози; d) проліферуючі та плеоморфні пухлинні клітини

Хоч гіперхромні ядра є дуже розповсюдженою гістологічною ознакою онкології, але при цьому вона є не над надійною при діагностуванні. Для більш комплексного аналізу природи і стану захворювання необхідно дещо більше ніж просте розпізнавання зображення. Зокрема бажано визначати форми скупчення та їх щільність у межах зразка. По декуди ці параметри напряму впливають на результат діагностування, адже дозволяють розрізнити аденому або гіперплазію від злоякісних новоутворень. У роботі [10] представлений достатньо цікавий підхід розпізнавання таких ознак за допомогою графів.

Автори локалізують зону інтересу, знаходять в середині неї об'єкт розпізнавання, а далі об'єднують їх в одну спільну структуру. Взагалі це достатньо специфічний підхід, але при цьому ефективний для визначення метопараметрів осередку раку, як то щільність скупчення.

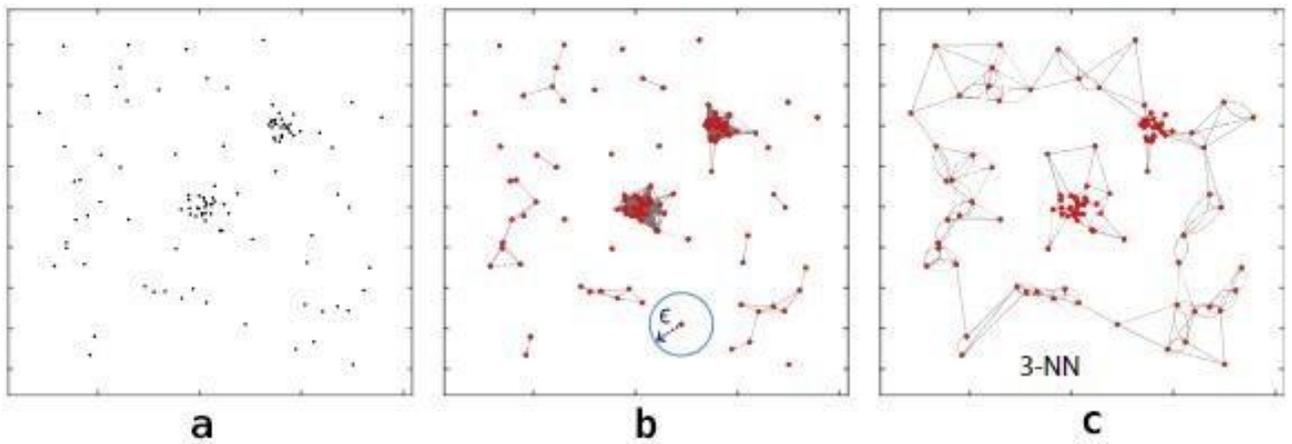


Рисунок 1.8 – Графовий метод для аналізу онкології: а) початкова молекулярна локалізація; б)  $\epsilon$ -граф, використаний для побудови мережі, де кожен вузол з'єднаний з усіма іншими не-*des* в межах відстані  $\epsilon$ ; в) Графік  $kNN$ , використаний для побудови мережі, де кожен вузол з'єднаний лише з  $k$  найближчим сусідні вузли

Більшість сучасних ІСД намагаються використовувати максимальну кількість інформації на знімку тканини. Враховуючи структурні ознаки ураження, адже не достатньо локалізувати патологію, потрібно ще визначити її природу. У деяких випадках розрізнити рак від доброякісного новоутворення, адже візуально вони можуть бути схожими.

## 2. СИСТЕМА ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ОНКОПАТОЛОГІЙ ЗА ГІСТОЛОГІЧНИМИ ЗОБРАЖЕННЯМИ

Застосування повно слайдової оптичної мікроскопії при гістологічних дослідженнях все ще залишається основним високо достовірним методом діагностування онкопатологій різного генезу. Основна перевага цього методу полягає в можливості отримати великий обсяг візуальної діагностичної інформації, але при цьому достовірність діагнозу суттєво залежить від рівня професійної підготовки та досвіду лікаря-гістолога.

Тому створення системи підтримки прийняття рішень (СППР) для діагностування онкопатологій за гістологічними зображеннями є актуальною задачею, оскільки дозволяє створити автоматизоване робоче місце лікаря-гістолога. Основним шляхом розв'язання цієї задачі є застосування для інформаційного синтезу діагностичної сппр ідей і методів машинного навчання. В дослідженні розглядається метод машинного навчання, який на відміну від існуючих методів інтелектуального аналізу даних дозволяє надати діагностичній СППР властивості адаптивності вирішальних правил до довільних умов формування гістологічних зображень і гнучкості при перенавчанні системи через розширення алфавіту класів розпізнавання, які характеризують різні структури тканини.

Моделювання когнітивних процесів, притаманних людині при формуванні та прийнятті класифікаційних рішень, є однією із найскладніших задач сучасності. Для вирішення цієї проблеми широко використовуються методи машинного навчання та розпізнавання образів [11, 12]. У праці [13] наведено приклад комп'ютеризованої системи діагностування раку молочної залози. У цій системі для двох класів розпізнавання (доброякісна та злоякісна пухлина) вхідними даними для машинного навчання і тестування були результати цитологічного дослідження тканини молочної залози. При цьому структурований вектор діагностичних ознак складався всього з дев'яти

характеристик клітин тканини молочної залози. Оскільки машинне навчання СППР здійснювалося за різними методами, то найбільшу достовірність для алфавіту із двох класів було отримано при реалізації методу опорних векторів [14]. Але варто зазначити, що у випадку збільшення потужності алфавіту класів розпізнавання при незмінному просторі діагностичних ознак збіжність методу опорних векторів не гарантується.

У праці [15] вхідними даними для машинного навчання та тестування багатошарової штучної мережи (ШНМ) був набір повно слайдових зображень, який складався із 400 мікроскопічних знімків тканин лімфовузлів. У результаті найкращий варіант машинного навчання ШНМ правильно розпізнавав 92,5% пухлин на тестовому наборі слайдів, а лікар-патологоанатом тільки 73,3%. Але основним недоліком ШНМ є чутливість до багатовимірності простору діагностичних ознак і алфавіту класів розпізнавання. У праці [16] для зменшення впливу багато вимірності пропонується використовувати побудовані на ШНМ екстрактори вхідних даних, але такий підхід неодмінно призводить до втрати інформації.

Таким чином, застосування традиційних методів інтелектуального аналізу даних Data Mining, включаючи багатозгорткові ШНМ [18, 19], для інформаційного синтезу СППР для діагностування онкопатологій за гістологічними зображеннями, не завжди забезпечує високу функціональну ефективність машинного навчання через ряд науково-методологічних обмежень:

- 1) довільні умови формування гістологічних зображень;
- 2) суттєвий перетин класів розпізнавання в просторі діагностичних ознак;
- 3) багатовимірність простору діагностичних ознак повно слайдових гістологічних зображень;
- 4) вплив неконтрольованих збурюючих факторів.

Одним із перспективних підходів до інформаційного синтезу

діагностичних СППР є використання ідей та методів так званої інформаційно-екстремальної інтелектуальної технології (ІЕІТ) аналізу даних, яка базується на максимізації інформаційної спроможності системи в процесі машинного навчання [17 – 19]. Ідея методів ІЕІТ як і в ШНМ полягає в адаптації в процесі машинного навчання вхідного математичного опису до максимальної повної ймовірності прийняття правильних діагностичних рішень. Але основна перевага методів інформаційно-екстремального машинного навчання полягає в тому, що вони на відміну від нейроподібних структур розробляються в рамках функціонального підходу до моделювання когнітивних процесів, притаманних людині при формуванні та прийнятті класифікаційних рішень.

Такий підхід на відміну від структурних методів дозволяє методам інформаційно-екстремального машинного навчання надати гнучкість при перенавчанні системи через розширення алфавіту класів розпізнавання. Крім того, побудовані в рамках геометричного підходу вирішальні правила практично вирішують проблему багато вимірності словника ознак розпізнавання. При цьому варто підкреслити, що методи інформаційно-екстремального машинного навчання здійснюються не в інтерактивному режимі, як це відбувається в ШНМ, а в автоматичному і потребують для формування навчальної матриці на порядок менше зразків зображень. В праці [23] наведено приклад інформаційного синтезу в рамках ІЕІТ діагностичної СППР для чотирьох класів розпізнавання. Але оскільки було реалізовано лінійний алгоритм інформаційно-екстремального машинного навчання, то не вдалося побудувати високо достовірні вирішальні правила.

Метою дослідження є підвищення функціональної ефективності СППР для діагностування онкопатологій за гістологічними зображеннями шляхом інформаційно-екстремального машинного навчання за ієрархічною структурою даних.

Розглянемо формалізовану постановку задачі ієрархічного інформаційно-екстремального машинного навчання СППР для діагностування онкопатологій за гістологічними зображеннями. При цьому будемо розглядати

ієрархічну структуру даних у вигляді так званого декурсивного бінарного дерева. Структуру даних у вигляді бінарного дерева будемо називати декурсивною, в якій атрибут з вершини верхнього ярусу передається у вершину своєї страти нижнього ярусу. У нашому випадку як атрибути вершин розглядаються навчальні матриці відповідних класів розпізнавання. Кінцеві страти, з яких атрибути не передаються, будемо називати фінальними. Таким чином, при збільшенні потужності алфавіту класів розпізнавання декурсивна ієрархічна структура розбивається на страти, кожна з яких складається із двох найближчих в бінарному просторі ознак Хеммінга класів розпізнавання. Це дозволяє для їх класифікації застосовувати лінійний алгоритм інформаційно-екстремального машинного навчання необхідної глибини. При цьому на відміну від нейроподібних структур глибина інформаційно-екстремального машинного навчання визначається не кількістю схованих шарів, а кількістю параметрів машинного навчання, що оптимізуються за інформаційним критерієм.

Нехай задано алфавіт класів розпізнавання у вигляді декурсивної ієрархічної структури  $\{X_{h,s,m}^o | h = \overline{1, H}; s = \overline{1, S}; m = \overline{1, 2}\}$ , де  $H$  – кількість ярусів ієрархічної структури;  $S$  – кількість страт на  $h$ -му ярусі. При цьому два класи розпізнавання кожної страти характеризують гістологічні зразки тканини з різними морфологічними структурами молочної залози. Для кожного класу розпізнавання шляхом оброблення гістологічних зображень сформовано вхідну навчальну матрицю яскравості  $\|y_{h,s,m,i}^{(j)} | i = \overline{1, N}, j = \overline{1, n}\|$ , де  $N$  – кількість діагностичних ознак в структурованому векторі класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ ;  $n$  – кількість структурованих векторів діагностичних ознак класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ , які утворюють навчальну матрицю.

Відомо, що концепція ІЕІТ полягає в перетворенні вхідної навчальної матриці типу «об'єкт – властивість» в задану в бінарному просторі Хеммінга робочу навчальну матрицю, яка в процесі машинного навчання шляхом допустимих перетворень адаптується до максимально повної ймовірності

прийняття правильних класифікаційних рішень. Нехай в просторі Хеммінга задано множину  $\{g_m\}$  структурованих векторів параметрів машинного навчання, які впливають на функціональну ефективність діагностичної СППР.

Обмежимося глибиною машинного навчання СППР другого рівня, яка дозволяє оптимізувати геометричні параметри гіперсферичних контейнерів і класів розпізнавання і систему контрольних допусків на діагностичні ознаки. У цьому випадку вектор параметрів машинного навчання для побудови вирішальних правил розпізнавання векторів діагностичних ознак, наприклад, класу  $X_{h,s,m}^o$  представимо у вигляді структури

$$g_{h,s} = \langle x_{h,s,m}, d_{h,s,m}, \delta_{h,s} \rangle \quad (1)$$

де  $x_{h,s,m}$  – двійковий усереднений вектор діагностичних ознак, вершина якого визначає геометричний центр контейнера класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ ,  $d_{h,s,m}$  – кодова відстань, яка визначає радіус гіперсферичного контейнера класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ ;  $\delta_{h,s}$  – параметр s-ї страти h-го ярусу декурсивного дерева, який дорівнює половині симетричного поля контрольних допусків на діагностичну ознаку.

При цьому задано обмеження на параметри машинного навчання:

1) областю значень радіуса контейнера класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$  є:

$$d_{h,s,m} \in [0; d(x_{h,s,m} \oplus x_{h,s,c}) - 1],$$

де  $d(x_{h,s,m} \oplus x_{h,s,c})$  – кодова відстань Хеммінга між вектором діагностичних ознак  $x_{h,s,m}$  класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$  і аналогічним вектором  $x_{h,s,c}$  найближчого сусіднього класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ ;

2) для двобічного симетричного поля допусків діагностичної ознаки має місце:

$$\delta_{h,s} \in [0; \delta_H / 2],$$

де  $\delta_H$  – поле нормованих допусків на діагностичні ознаки, яке визначає

область значень відповідних контрольних допусків

На етапі машинного навчання необхідно:

1) оптимізувати параметри вектора (1) за усередненим за алфавітом класів розпізнавання інформаційним критерієм, який обчислюється на  $k$ -му кроці машинного навчання для  $s$ -ї страти  $h$ -го ярусу декурсивного дерева:

$$\bar{E}_{h,s}^{(k)} = \frac{1}{2} \sum_{m=1}^2 \max_{G_E \cap \{k\}} E_{h,s,m}^{(k)}, \quad (2)$$

де  $E_{h,s,m}^{(k)}$  – обчислений на  $k$ -му кроці машинного навчання критерій інформаційної спроможності СППР розпізнавати структуровані вектори діагностичних ознак класу  $X_{h,s,m}^o$ ;  $G_E$  – робоча (допустима) область визначення функції інформаційного критерію оптимізації параметрів машинного навчання;  $(k)$  – впорядкована множина кроків машинного навчання СППР.

2) за отриманими в процесі машинного навчання оптимальними геометричними параметрами контейнерів класів розпізнавання побудувати для кожної страти ієрархічної структури вирішальні правила, які гарантують високу повну ймовірність прийняття правильних діагностичних рішень.

3) на етапі екзамену необхідно прийняти класифікаційне рішення про належність вектора ознак до одного із класів розпізнавання відповідної фінальної страти.

У рамках ІЕІТ вхідний інформаційний опис діагностичної СППР складається із:

1) словника ознак розпізнавання, потужність якого визначається розміром кадру повно слайдового гістологічного зображення;

2) алфавіту класів розпізнавання, які характеризують різні морфологічні структури тканини молочної залози;

3) вхідної навчальної матриці яскравості пікселів кадру гістологічного зображення;

4) робочої бінарної навчальної матриці, яка в процесі машинного

навчання адаптується до максимальної повної ймовірності прийняття правильних діагностичних рішень.

Гістологічне зображення морфології тканин із злякисними новоутвореннями молочної залози було отримано за допомогою оптичної мікроскопії в кафедрі патологічної анатомії НН Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, Україна). Зображення мало розмір 1728x923 пікселів і розбивалося на 1400 кадрів розміром 54x54 пікселя, з яких шляхом експертної оцінки було сформовано алфавіт із чотирьох класів розпізнавання: клас  $X_1^o$  – гіперхромні ядра; клас  $X_2^o$  – інвазивний ріст клітин; клас  $X_3^o$  – скляні ядра і клас  $X_4^o$  – сполучна тканина. Представники цих класів розпізнавання показано на рисунку 2.1.

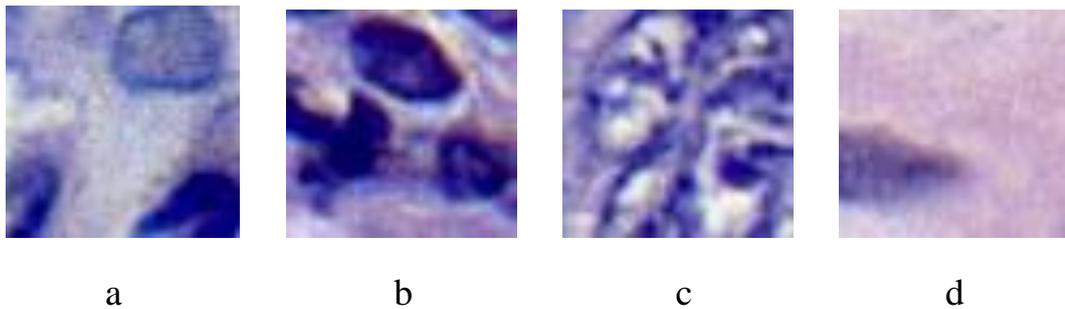


Рис. 2.1. Зображення кадрів зон інтересу: а – клас  $X_1^o$ ; б – клас  $X_2^o$ ; с – клас  $X_3^o$ ; d – клас  $X_4^o$

Вхідний інформаційний опис діагностичної СППР представимо у вигляді структури:

$$I_B = \langle G, T, \Omega, Z, H, Y^{|S|}, X^{|S|}; g, f_1, f_2 \rangle$$

де  $G$  – множина факторів, які впливають на діагностування;  $T$  – множина моментів часу зчитування інформації з гістологічного зображення;  $\Omega$  – простір діагностичних ознак;  $Z$  – алфавіт класів розпізнавання;  $H$  – ієрархічна структура даних у вигляді бінарного ієрархічного дерева;  $Y^{|S|}$  – множина вхідних (євклідових) навчальних матриць яскравості пікселів кадру гістологічного зображення для всіх страт декурсивного дерева;  $X^{|S|}$  – робоча бінарна навчальна матриця, трансформована в простір діагностичних ознак

Хеммінга;  $g$  – оператор побудови декурсивного дерева;  $f_1$  – оператор формування множини  $Y^{|S|}$  навчальних матриць страт декурсивного дерева;  $f_2$  – оператор перетворення матриць  $Y^{|S|}$  в робочі бінарні матриці  $X^{|S|}$ . Декартовий добуток множин  $G \times T \times \Omega \times Z$  задає джерело інформації.

Категорійну функціональну модель для другого рівня глибини інформаційно-екстремального машинного навчання діагностичної СППР за декурсивною ієрархічною структурою даних показано на рисунку 2.2.

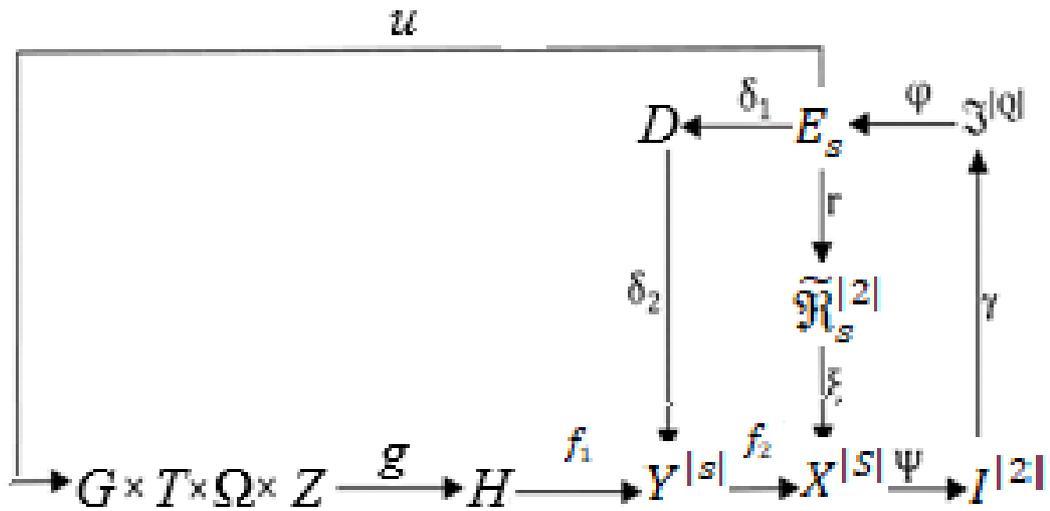


Рис. 2.2. Категорійна модель машинного навчання діагностичної СППР

Показаний на рисунку 6 оператор  $g$  з джерела інформації утворює декурсивне бінарне дерево  $H$ , а оператор  $f_1$  формує входні (євклідові) нечіткі навчальні матриці  $Y^{|S|}$  для всіх страт декурсивного дерева. Оператор  $f_2$  шляхом порівняння ознак розпізнавання із заданими контрольними допусками формує для всіх страт відповідно множину  $X^{|S|}$  бінарних робочих матриць, які в процесі машинного навчання адаптуються до максимальної повної ймовірності прийняття правильних класифікаційних рішень. Терм-множина  $E_s$ , елементами якої є обчислені на кожному кроці машинного навчання значення інформаційного критерію для кожної страти, є загальною для всіх контурів оптимізації параметрів навчання. Оператор  $r: E \rightarrow \tilde{\mathcal{R}}_s^{|2|}$  на кожному кроці машинного навчання відновлює в радіальному базисі Геммінгового простору діагностичних ознак контейнери класів розпізнавання, які

утворюють для кожної страти розбиття  $\tilde{\mathfrak{R}}_S^{[2]}$ . Оператор  $\xi$  відображає розбиття  $\tilde{\mathfrak{R}}_S^{[2]}$  на розподіл двійкових векторів ознак робочої матриці  $X^{\|S\|}$ . Далі оператор  $\psi: X^{\|S\|} \rightarrow I^{[2]}$  формує множину  $I^{[2]}$  двох альтернативних статистичних гіпотез шляхом перевірки основної статистичної гіпотези  $\gamma_1: x_{h,s,n}^{(j)} \in X_{h,s,m}^o$ . Оператор  $\gamma$  визначає множину  $\mathfrak{Z}^{\|Q\|}$  точнісних характеристик діагностичних рішень, де  $Q = C^2$ , а оператор  $\varphi$  обчислює множину  $E$  значень інформаційного критерію оптимізації, якій є функціоналом від точнісних характеристик. Контур оптимізації контрольних допусків замикається через терм-множину  $D$ , елементами якої є значення контрольних допусків на діагностичні ознаки. Оператор  $u_H$  регламентує процес машинного навчання.

Таким чином, інформаційно-екстремальне машинне навчання діагностичної СППР полягає в цілеспрямованому пошуку глобального максимуму інформаційного критерію (2) оптимізації геометричних параметрів контейнерів класів розпізнавання, які відновлюються в радіальному базисі Хеммінгового простору діагностичних ознак.

При збільшенні потужності алфавіту класів розпізнавання декурсивна ієрархічна структура розбивається на фінальні страти, кожна з яких складається із двох найближчих в бінарному просторі ознак класів розпізнавання. Це дозволяє для їх класифікації застосовувати лінійний алгоритм інформаційно-екстремального машинного навчання необхідної глибини для побудови високо достовірних вирішальних правил. Згідно з категорійною моделлю (рис. 2.3) інформаційно-екстремальний алгоритм машинного навчання СППР з оптимізацією параметрів машинного навчання (1), представимо у вигляді ітераційної процедури пошуку глобального максимуму усередненого за алфавітом класів розпізнавання інформаційного критерію (2) для  $s$ -ї страти  $h$ -го ярусу декурсивного дерева:

$$\delta_{h,s}^* = \arg \max_{G_\delta} \{ \max_{G_E \cap (k)} \bar{E}_{h,s}^{(k)} \} \quad (3)$$

де  $\delta_{h,s}^*$  – оптимальний ( тут і далі в інформаційному розумінні) параметр

поля контрольних допусків для класів розпізнавання  $s$ -ї страти  $h$ -го ярусу декурсивного дерева;  $G_\delta$  – допустима область значень параметра  $\delta_{h,s}$ .

Вхідною інформацією для алгоритму інформаційно-екстремального машинного навчання є масив  $\{y_{h,s,m,i}^{(j)}\}$  і система полів нормованих допусків  $\{\delta_{H,i}\}$  на діагностичні ознаки, яка задає область значень відповідних контрольних допусків. Розглянемо схему алгоритму інформаційно-екстремального машинного навчання з оптимізацією контрольних допусків на діагностичні ознаки за процедурою (3):

- 1) онулення лічильника класів розпізнавання:  $m:=0$
- 2)  $m:m+1$
- 3) онулення лічильника зміни параметра  $\delta_{h,s}$ :  $\delta_{h,s} := 0$ ;
- 4)  $\delta_{h,s} := \delta_{h,s} + 1$ ;
- 5) обчислюються нижні  $A_{H,i}$  і верхні  $A_{B,i}$  контрольні допуски на діагностичні ознак відповідно за правилами

$$A_{H,i} = y_{h,s,m,i} - \delta_{h,s}; \quad A_{B,i} = y_{h,s,m,i} + \delta_{h,s},$$

де  $y_{h,s,m,i}$  – усереднене значення  $i$ -ї діагностичної ознаки структурованого вектора ознак  $x_{h,s,m}$ ;

- б) онулення лічильника кроків зміни радіуса гіперсферичного контейнера:  $k:=0$ ;
- 7)  $k:=k+1$ ;
- 8) формується бінарна навчальна матриця  $\{x_{h,s,m}\}$ , елементи якої обчислюються за правилом

$$x_{h,s,m,i}^{(j)}[k] = \begin{cases} 1, & \text{if } A_{HK,i}[k] < y_{h,s,m,i}^{(j)} < A_{BK,i}[k]; \\ 0, & \text{if } \text{else}; \end{cases}$$

- 9) формування масиву усереднених двійкових векторів-реалізацій  $\{x_{h,s,m}\}$ , елементи яких визначаються за правилом

$$x_{h,s,m,i} = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_{h,s,m,i}^{(j)} > \rho_m; \\ 0, & \text{if } \text{else}, \end{cases}$$

де  $\rho_m$  – рівень селекції координат двійкового вектору  $\{x_{h,s,m}\}$ , який за замовчуванням дорівнює 0,5.

10) обчислюється інформаційний критерій оптимізації параметрів машинного навчання;

11) якщо  $k \leq N$ , то виконується пункт 7, інакше – пункт 12;

12) якщо  $\delta < \delta_H$ , то виконується пункт 4, інакше – пункт 13;

13) визначається максимальне значення інформаційного критерію в робочій області визначення його функції;

14) якщо  $m < M-1$ , то реалізується пункт 2, інакше – пункт 15;

15) визначається глобальний максимум усередненого інформаційного критерію  $\bar{E}_{h,s}^*$  в робочій області визначення його функції;

16) визначаються оптимальні значення параметра  $\delta_{h,s}^*$  і відповідно нижніх  $A_{H,i}^*$  і верхніх  $A_{B,i}^*$  контрольних допусків на всі діагностичні ознаки

Як критерій оптимізації параметрів машинного навчання СППР використовувалася модифікована інформаційна міра Кульбака у вигляді

$$E_{h,s,m}^{(k)} = \frac{1}{n_{\min}} \log_2 \left\{ \frac{2n_{\min} + 10^{-r} - [K_{1,h,s,m}^{(k)} + K_{2,h,s,m}^{(k)}]}{[K_{1,h,s,m}^{(k)} + K_{2,h,s,m}^{(k)}] + 10^{-r}} \right\} \\ [n_{\min} - (K_{1,h,s,m}^{(k)} + K_{2,h,s,m}^{(k)})] , \quad (4)$$

де  $K_{1,h,s,m}^{(k)}$  – кількість подій, при яких вектори ознак класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$  помилково до нього не відносяться;  $K_{2,h,s,m}^{(k)}$  – кількість подій, при яких помилково відносяться до класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$  вектори ознак сусіднього в страті класу розпізнавання;  $n_{\min}$  – мінімальний обсяг репрезентативної навчальної вибірки;  $10^{-r}$  – достатньо мале число, що вводиться для уникнення поділу на нуль.

Для підвищення функціональної ефективності діагностування на другому рівні глибини інформаційно-екстремального машинного навчання СППР було реалізовано алгоритм послідовної оптимізацією контрольних допусків. При цьому отримані на етапі паралельної оптимізації контрольні допуски приймалися як стартові при послідовній оптимізації, яка

здійснювалася за процедурою.

$$\delta_{h,s}^* = \arg \bigoplus_{l=1}^L \left\{ \max_{G_{\delta i}} \left[ \frac{1}{2} \sum_{m=1}^2 \max_{G_{Em} \cap \{k\}} E_{h,s,m}^{(k)}(l) \right] \right\} \quad i = \overline{1, N}, \quad (5)$$

де  $\bigoplus$  – символ операції повторення;  $L$  – кількість прогонів процедури послідовної оптимізації контрольних допусків, обумовлених неоптимальними стартовими величинами контрольних допусків для всіх ознак;  $E_{h,s,m}^{(k)}(l)$  – обчислений на  $k$ -му кроці  $l$ -го прогону машинного навчання інформаційний критерій.

За отриманими в процесі машинного навчання оптимальними геометричними параметрами контейнерів класів розпізнавання було побудовано вирішальні правила:

$$\begin{aligned} & (\forall X_{h,s,m}^o \in \mathfrak{R}_{h,s}^{[2]})(\forall x^{(j)} \in \mathfrak{R}_{h,s}^{[2]})[\text{if } (\mu_{h,s,m} > 0) \& (\mu_{h,s,m} = \max_{\{m\}} \{\mu_{h,s,m}\})] \\ & \text{then } x^{(j)} \in X_{h,s,m}^o \text{ else } x^{(j)} \notin X_{h,s,m}^o ], \end{aligned}$$

де  $x^{(j)}$  – вектор, що розпізнається;  $\mu_{h,s,m}$  – функція належності вектора  $x^{(j)}$  контейнеру класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ .

У виразі (6) функція належності для гіперсферичного контейнера класу розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$  визначається за формулою.

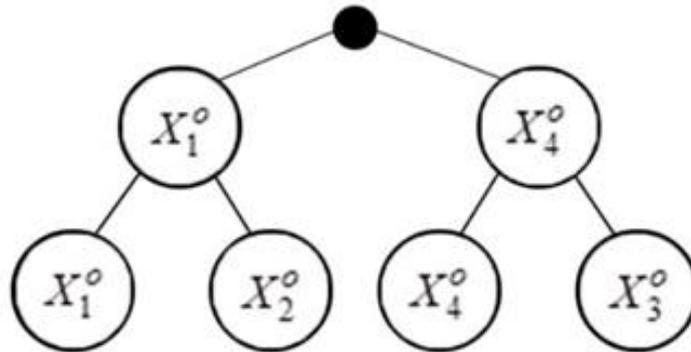
$$\mu_{h,s,m} = 1 - \frac{d(x_{h,s,m}^* \oplus x^{(j)})}{d_{h,s,m}^*},$$

де  $x_{h,s,m}^*$ ,  $d_{h,s,m}^*$  – оптимальні геометричні параметри машинного навчання: усереднена двійкова реалізація і радіус гіперсферичного контейнера відповідно.

Для автоматичної побудови ієрархічної структури у вигляді бінарного декурсивного дерева для вище наведених класів розпізнавання було сформовано варіаційний ряд за збільшенням середньої яскравості навчальних

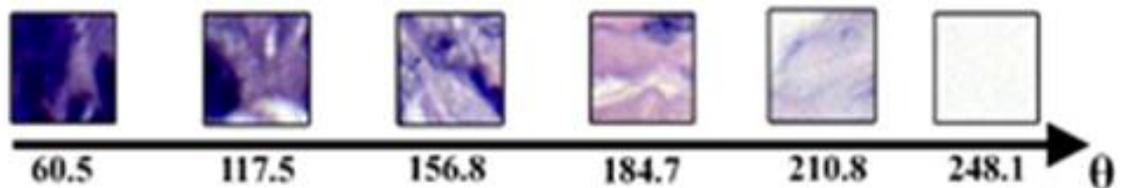
матриць кадрів зображення морфології тканини, як на рисунку 2.1. Як класи розпізнавання страти першого ярусу (за дендрологічною класифікацією таким є верхній ярус) було обрано найбільш віддалені класи  $X_1^o$  і  $X_4^o$ . Страти нижнього ярусу формувалися за принципом найближчого сусіда.

На рисунку 2.3 показана ієрархічна структура даних для чотирьох класів розпізнавання у вигляді бінарного декурсивного дерева.



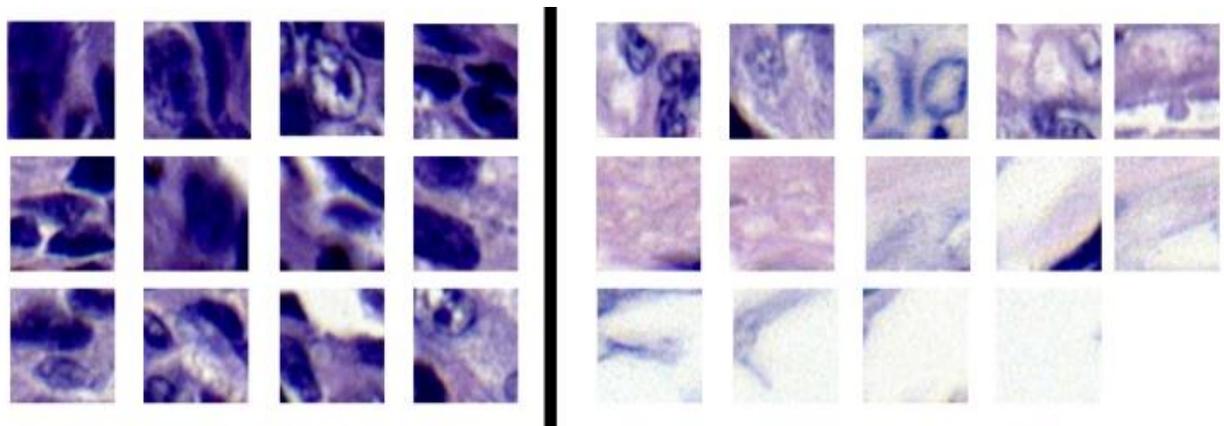
*Рис.2.3. Декурсивна структура даних*

Для досягнення високої повної ймовірності прийняття правильних діагностичних рішень необхідно надати діагностичній СППР властивість персоналізації. Тобто СППР повинна діагностувати не за усередненими даними для групи різних пацієнтів, а враховувати індивідуальні показники кожного пацієнта. З цією метою було обчислено середні значення яскравості кожного кадру, які утворили варіаційний ряд за їх зростанням. Фрагмент варіаційного ряду із представників кожного із чотирьох класів розпізнавання представлено на рисунку 2.4.



*Рис 2.4 Впорядкована послідовність кадрів*

Спочатку визначалися атрибути класів розпізнавання  $X_1^o$  і  $X_4^o$ , які входять у першу страту ієрархічної структури (рис. 8). Для їх знаходження варіаційний ряд, в якому найменше усереднене значення яскравості дорівнювало 60.5 а найбільше 248, було розбито на 26 інтервалів, кожен із яких мав розмір 7 одиниць яскравості. Наступним кроком вибиралися кадри, яскравість яких була приблизно середньою для відповідного інтервалу. У результаті була сформована вибірка із усереднених значень яскравості кадрів. Далі вибірка розбивалася на дві частини у місці найбільшої різниці між значеннями середньої яскравості кадрів (рис. 2.5).



*Рис. 2.5. Вибірка із кадрів морфології тканини і клітин*

Останнім етапом відбувається перебір усіх можливих пар з різних частин вибірки (рис. 2.5). При цьому виконується процес інформаційно-екстремального машинного навчання спр з паралельною оптимізацією системи контрольних допусків на діагностичні ознаки за процедурою (3). Пара кадрів, яка має максимальне значення інформаційного критерію оптимізації (5), тобто ці кадри мають найбільшу міжкласову відстань, поміщається в декурсивну структуру даних (рис. 2.3) відповідно як атрибути класів розпізнавання  $X_1^o$  і  $X_4^o$  (рис. 2.6).

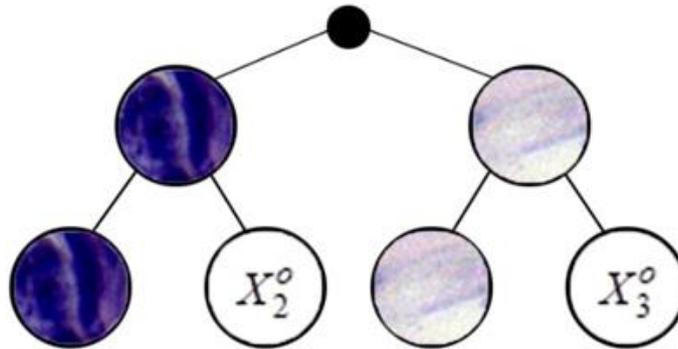
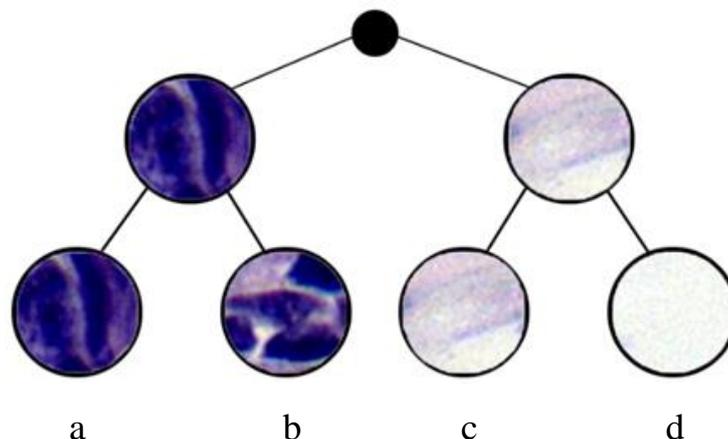


Рис. 2.6. Частково заповнена ієрархічна структура даних

Далі розглянемо визначення в ієрархічній структурі (рис. 2.3) атрибутів вершин класів розпізнавання  $X_2^o$  і  $X_3^o$ . Оскільки в декурсивному дереві атрибут вершини верхнього ярусу передається у відповідну страту нижнього ярусу, то необхідно вибирати репрезентативний атрибут вже не з 1400 кадрів, а лише з кадрів, які відносяться до цих класів. Оскільки атрибути страт нижніх ярусів обираються за принципом найближчого сусіда, то за атрибут класу розпізнавання  $X_2^o$  обирається навчальна матриця кадру за мінімальним максимальним значенням інформаційного критерію оптимізації, що свідчить про найбільшу схожість цього кадру з репрезентативним кадром класу розпізнавання  $X_1^o$ . Для другої фінальної страти відповідно обирається атрибут вершини класу розпізнавання  $X_3^o$ . У випадку розширення алфавіту класів розпізнавання за аналогічною процедурою визначаються атрибути вершин всіх страт нижніх ярусів.

На рисунку 2.7 показано кінцевий вигляд ієрархічної декурсивної структури (рис. 2.3) з атрибутами всіх класів розпізнавання.



*Рис. 2.7. Ієрархічна структура даних: a – клас  $X_1^o$ ; b – клас  $X_2^o$ ; c – клас  $X_4^o$ ; d – клас  $X_3^o$*

Таким чином, формування ієрархічної структури даних у вигляді декурсивного бінарного дерева дозволяє розбити множину класів розпізнавання на пари найближчих сусідніх класів, для яких оптимізація здійснюється за вище наведеним лінійним алгоритмом інформаційно-екстремального машинного навчання. При перенавчанні діагностичної спрр через появу нового класу розпізнавання формується новий варіаційний ряд усереднених значень яскравості кадрів розширеного алфавіту і будується ієрархічна структура даних за розглянутою схемою.

Перевірка функціональної ефективності інформаційно-екстремального машинного навчання здійснювалася при функціонуванні спрр в режимі екзамену за геометричними вирішальними правилами (6). При цьому алгоритм екзамену аналогічний алгоритму функціонування спрр безпосередньо в режимі діагностування.

Інформаційний синтез діагностичної СППР здійснювався шляхом інформаційно-екстремального машинного навчання з оптимізацією контрольних допусків на діагностичні ознаки. Вхідна навчальна матриця формувалася шляхом скринінгу в декартовій системі координат кадрів гістологічного зображення (рис. 6). Як ознаки розпізнавання розглядалися значення яскравості RGB-складових, які зчитувалися в кожному пікселі рецепторного поля кадру. При цьому навчальна матриця для кожного класу розпізнавання складалася із 54 структурованих за часом зчитування векторів, кожний з яких мав 162 діагностичні ознаки. Інформаційно-екстремальне машинне навчання здійснювалося за ієрархічною структурою даних у вигляді декурсивного дерева (рис. 2.7). Для кожної фінальної страти визначалися оптимальні параметри машинного навчання (6).

На рисунку 2.8 показано графіки залежності усередненого нормованого критерію (4) від параметра поля контрольних допусків, отримані для кожної фінальної страти нижнього ярусу при реалізації алгоритму інформаційно-

екстремального машинного навчання за процедурою (3) паралельної оптимізації контрольних допусків діагностичних ознак.

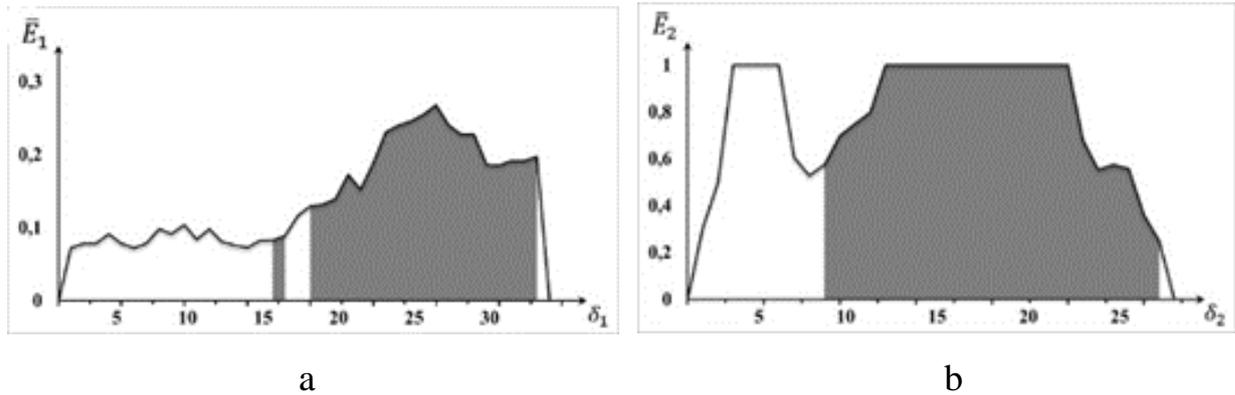


Рис. 2.8. Графіки залежності інформаційного критерію від параметра поля контрольних допусків: а – перша страта; б – друга страта

На рисунку 12 темними ділянками позначено робочі (допустимі) області визначення функції інформаційного критерію (4), в якій помилки першого та другого роду менше відповідно першої та другої достовірностей. Аналіз рисунку 2.8а показує, що в процесі інформаційно-екстремального машинного навчання за навчальними матрицями класів розпізнавання першої фінальної страти оптимальне значення параметра поля контрольних допусків: дорівнює  $\delta_1^* = 27$  (тут і далі в градаціях яскравості) при значенні усередненого за алфавітом класів розпізнавання цієї страти інформаційного критерію  $\bar{E}_1 = 0,26$ . На рисунку 12б максимальні значення інформаційного критерію належать ділянці типу плато. У цьому випадку за оптимальне береться значення параметра  $\delta_2$  при мінімальному значенню коефіцієнта  $\eta_\delta$ , який характеризує ступінь перетину двох класів розпізнавання:

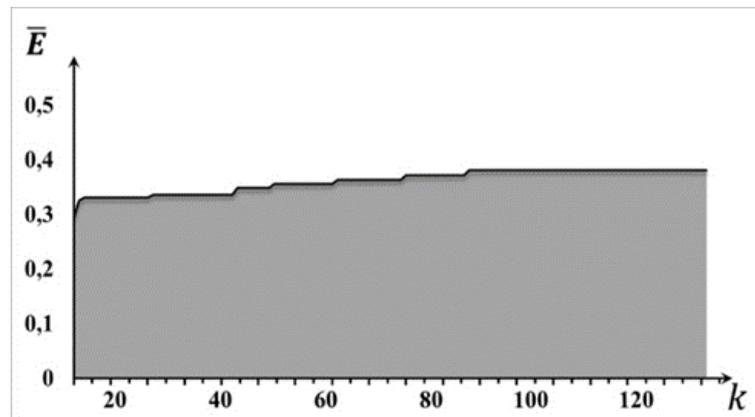
$$\eta_s = \frac{\bar{d}_s(\delta)}{d[x_{h,s,1}(\delta) \oplus x_{h,s,2}(\delta)]} \rightarrow \min_{\{\delta\}}, \quad (7)$$

де  $\bar{d}_s(\delta)$  – усереднений радіус контейнерів класів розпізнавання  $X_{h,s,m}^o$ ;  $d[x_{h,s,1}(\delta) \oplus x_{h,s,2}(\delta)]$  – кодова міжцентрова відстань класів розпізнавання  $X_{h,s,1}^o$  і  $X_{h,s,2}^o$ .

Із урахуванням умови (7) для другої страти оптимальне значення параметра поля контрольних допусків дорівнює  $\delta^* = 18$  при максимальному

граничному значенні нормованого інформаційного критерію  $\bar{E}_2 = 1$ .

Оскільки для першої фінальної страти (рис. 12.а) було досягнуто невисоке максимальне значення інформаційного критерію, то додатково було виконано послідовну оптимізацію системи контрольних допусків за процедурою (5). При цьому отримані на етапі паралельної оптимізації контрольні допуски приймалися як стартові при послідовній оптимізації. На рисунку 2.9 показано графік зміни усередненого нормованого інформаційного критерію (5) в процесі інформаційно-екстремального машинного навчання діагностичної СППР з послідовною оптимізацією системи контрольних допусків на діагностичні ознаки.



*Рис. 2.9. Графік зміни інформаційного критерію в процесі послідовної оптимізації контрольних допусків для першої фінальної страти*

Отриманий результат (рис. 2.9) показує, що інформаційний критерій оптимізації досягнув максимального значення  $\bar{E}^* = 0.38$  вже на другому прогоні процедури (5). При цьому порядковий номер прогону визначається відношенням кількості ітерацій  $k$  (кроків машинного навчання) до кількості ознак  $N$  в структурованому векторі ознак розпізнавання. Таким чином, в процесі машинного навчання з послідовною оптимізацією контрольних допусків значення інформаційного критерію все ще залишається невисоким, але воно збільшилося у порівнянні з процедурою (4) паралельної оптимізації контрольних допусків.

Для побудови вирішальних правил (6) необхідно знання геометричних параметрів контейнерів класів розпізнавання. На рисунку 2.10 показано

графіки залежності інформаційного критерію (5) від радіусів контейнерів класів розпізнавання фінальних страт декурсивного дерева.

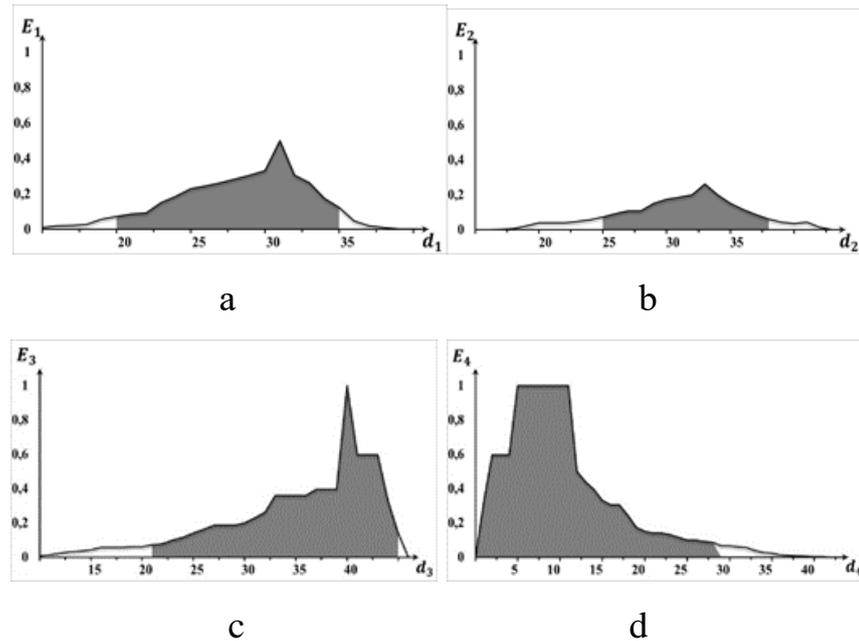
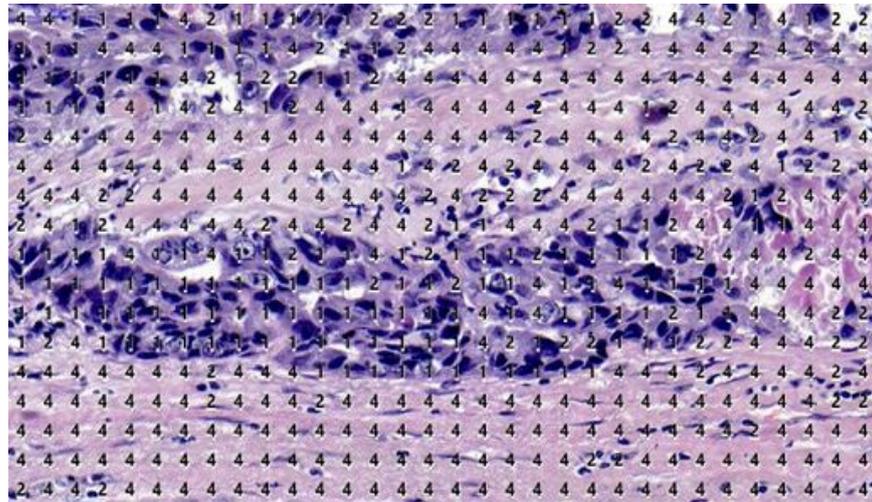


Рис.2.10. Графіки залежності інформаційного критерію оптимізації від радіусів контейнерів класів розпізнавання: а – клас  $X_1^o$ ; б – клас  $X_2^o$ ; с – клас  $X_3^o$ ; д – клас  $X_4^o$ ;

Аналіз рисунку 2.10 показує, що оптимальні радіуси контейнерів класів розпізнавання дорівнюють:  $d_1^* = 31$  (тут і далі в кодових одиницях Геммінга) для класу  $X_1^o$ ;  $d_2^* = 33$  для класу  $X_2^o$ ;  $d_3^* = 40$  для класу  $X_3^o$  і  $d_4^* = 8$  для класу  $X_4^o$ . При цьому середнє значення нормованого інформаційного критерію дорівнює  $\bar{E} = 0.7$ .

Перевірка функціональної ефективності машинного навчання СППР здійснювалася в режимі екзамену. На рисунку 2.11 показано оцифроване гістологічне зображення, отримане за вирішальними правилами (6). На рисунку цифри відповідають порядковим номерам класів розпізнавання.



*Рис. 2.11. Оцифроване гістологічне зображення результатів ідентифікації кадрів*

Візуальний аналіз рисунків 2.2 і 2.11 підтверджує достатньо високу достовірність розпізнавання кадрів гістологічного зображення.

Відсутність високостовірних СППР для діагностування онкопатологій за гістологічними зображеннями обумовлена недоліками сучасних методів машинного навчання, включаючи нейроподібні структури, що особливо проявляється при аналізі великих обсягів даних і алфавітів класів розпізнавання великої потужності. Перспективним напрямом підвищення функціональної ефективності СППР для діагностування онкопатологій за гістологічними зображеннями є застосування функціонального підходу до моделювання когнітивних процесів природнього інтелекту при формуванні та прийнятті класифікаційних рішень. У рамках такого підходу розроблено вище наведений метод інформаційно-екстремального машинного навчання СППР для діагностування онкопатологій за зображеннями морфології тканини, який є альтернативним нейроподібним структурам і усуває їх основні недоліки. Побудовані за результатами ієрархічного інформаційно-екстремального машинного навчання вирішальні правила характеризуються достатньо високою достовірністю для чотирьох класів розпізнавання. Але аналіз рисунку 10 показує, що вирішальні правила не безпомилкові за навчальною матрицею, оскільки не вдалося досягнути максимально граничного значення інформаційного критерію оптимізації параметрів машинного навчання. Цей

факт підтверджується візуальним аналізом сегментованого зображення (рис. 2.11) морфологічної структури тканини.

Тому предметом подальших досліджень є підвищення функціональної ефективності діагностичної СППР шляхом збільшення глибини інформаційно-екстремального машинного навчання. При цьому серед додаткових параметрів оптимізації важливу роль будуть відігравати параметри формування вхідного інформаційного опису діагностичної СППР. Такими параметрами машинного навчання можуть бути, наприклад, розмір кадру зображення, вагові коефіцієнти RGB-складових гістологічного зображення [19] тощо. Крім того, перспективним напрямом підвищення достовірності сегментації гістологічного зображення є оцінка інформативності діагностичних ознак за методом інформаційно-екстремального машинного навчання, запропонованим у праці авторів [20].

### ***Висновки до другого розділу***

У рамках функціонального підходу до моделювання когнітивних процесів природнього інтелекту вперше розроблено метод інформаційно-екстремального машинного навчання діагностичної СППР за ієрархічною структурою даних у вигляді декурсивного бінарного дерева. Запропонований метод дозволяє автоматично формувати вхідну навчальну матрицю, враховувати індивідуальні особливості пацієнта і перенавчати систему при розширенні алфавіту класів розпізнавання. У результаті глибоке інформаційно-екстремальне машинне навчання діагностичної СППР здійснюється для кожної пари найближчих сусідніх класів лінійним алгоритмом.

Одержані результати дозволяють створити автоматизоване робоче місце лікаря-гістолога для діагностування онкопатологій різного патогенезу. Побудовані вирішальні правила є не безпомилковими за навчальною матрицею. Тому для підвищення функціональної ефективності інформаційно-екстремального машинного навчання діагностичної СППР необхідно

збільшити глибину машинного навчання шляхом оптимізації додаткових параметрів, включаючи параметри формування вхідної навчальної матриці.

### **3 ФОРМУВАННЯ ВХІДНОГО ІНФОРМАЦІЙНОГО ОПИСУ СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ГІСТОЛОГІЧНИМИ ЗОБРАЖЕННЯМИ**

На сьогодні рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найпоширеніших видів раку у світі. У більш ніж половині країн світу він є найбільш часто діагностованим раком серед чоловіків, а у чверті країн світу є основною причиною смертності від раку серед чоловіків [21].

Загальний алгоритм діагностики РПЗ включає визначення простат-специфічного антигену (ПСА), трансректальне ультразвукове дослідження із мультифокальною біопсією та подальшим гістологічним дослідженням і магнітно-резонансну томографію (МРТ) [22].

ПСА – це білок, що виробляється в простаті, який був відкритий у 1970 році професором Річардом Абліном (США) та став причиною масштабних дебатів щодо доцільності його використання для скринінгу РПЗ [23]. Справа у тому, що ПСА може збільшуватись при простатиті, доброякісній гіперплазії передміхурової залози та РПЗ, тобто він не є специфічним для раку. До того ж не існує рівня ПСА, який би точно свідчив про РПЗ. Більш доцільним є визначення рівню ПСА в динаміці для моніторингу прогресування захворювання або рецидиву [24].

Трансректальне ультразвукове дослідження із біопсією дванадцяти ділянок передміхурової залози найчастіше рекомендується при підвищеному рівні ПСА та/або аномальному пальцевому ректальному обстеженні [25]. Однак через гетерогенність та мультифокальність РПЗ, вибраний матеріал для біопсії може бути недостатньо репрезентативним, що призводить до 30% хибнонегативних результатів [26].

Покращити даний метод діагностики може допомогти його поєднання з МРТ, коли отримані знімки використовуються для більш точної постановки

голок для біопсії. Крім того, МРТ може скоротити коло пацієнтів, які потребують біопсії, а також бути корисним для моніторингу пацієнтів з РПЗ [27].

Морфологічна класифікація РПЗ базується на особливостях архітекτονіки пухлини. Для оцінки стадії, клінічного ризику та прогнозу РПЗ Дональдом Глісоном (США) була розроблена шкала Глісона ще у 1966 р., яка і нині застосовується в клінічній практиці та постійно модифікується [28].

Оскільки РПЗ досить неоднорідний за структурою, то остаточною оцінкою за шкалою Глісона є сума двох найбільш розповсюджених патернів, хоча часто в одній пухлині зустрічається одночасно три та більше патернів [29].

Патерни нумеруються від 1 до 5, де 1 – це добре диференційовані клітини; 2 – диференційовані, проте менш однорідні та не так компактно розташовані за рахунок більшої кількості стромы; 3 – неоднорідні залози різного розміру, деформовані, проте не об'єднані; 4 – зрощені залози, решітчасті та клубочкові структури та погано сформовані залози; 5 – слабодиференційовані окремі клітини, суцільні гнізда, канатики та лінійні масиви [30].

За результатами оцінки можна визначити три групи ризику: низький (група 1), середній (групи 2 і 3) та високий ризик (група 4 і 5). Група 1 позначається як GS6 (3+3), група 2 – GS7 (3+4), група 3 – GS7 (4+3), група 4 – GS8 (4+4, 3+5, 5+3) і група 5 – GS9-10 (4+5, 5+4, 5+5) відповідно [31].

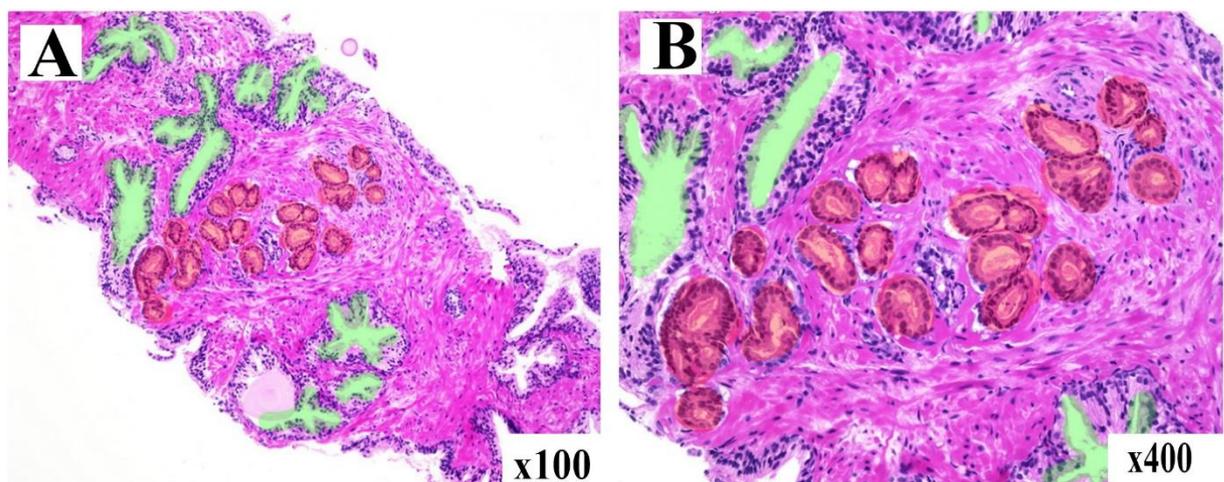
Шкала Глісона є дуже цінним інструментом в діагностиці, проте ручний та суб'єктивний характер оцінки призводить до значних відмінностей між спостерігачами. Можливість її автоматизації та стандартизації за допомогою технологій штучного інтелекту (ШІ) відкриває нові горизонти в діагностиці РПЗ [32].

Штучний інтелект вже поступово займає свою нішу у сфері охорони здоров'я. Розробляються та впроваджуються моделі ШІ, що можуть покращити рентгенологічну та морфологічну діагностики РПЗ, допомогти

зменшити навантаження на лікарів та скоротити необхідні ресурси для встановлення діагнозу [33].

Перші підходи до створення ШІ передбачали два етапи. На першому етапі люди-експерти ретельно підбирали кількісні ознаки даних, специфічні для задачі, наприклад, об'єм чи форма пухлини. На другому – створені вручну функції вводились в обчислювальні моделі, щоб дізнатись, які з них корисні та як їх можна максимально ефективно комбінувати, щоб покращити класифікацію по категоріям (наприклад, доброякісна чи злоякісна пухлина). Останні моделі глибокого навчання працюють майже повністю автоматично, що часто перевищує можливості людини, особливо в задачах, що пов'язані з аналізом зображень [34].

Розглянемо детальніше які саме ознаки можуть бути використані ШІ та які з них є більш перспективними. Первинний аналіз біопсії передміхурової залози можна проводити при малому збільшенні повнослайдового зображення. Пухлинні залози мають дещо спрощену структуру та формують скупчення овальної чи круглої форми, які досить помітно контрастують з оточенням, що можна використати як ознаку (рис. 3.1). При більшому збільшенні зображення можна помітити, що злоякісні утворення характеризуються специфічною формою та гіперхромією ядер [35].



*Рисунок 3.1 – Рак передміхурової залози. Злоякісні округлі (червоний маркер) та розгалужені доброякісні залози (зелений маркер). А – збільшення x100, В – збільшення x400. Забарвлення гематоксилін-еозином.*

Однією із ознак раку, яка характерна виключно для передміхурової залози, є периневральна інвазія. Вона відноситься до несприятливих патоморфологічних ознак та свідчить про поганий прогноз [36] (рис. 3.2).

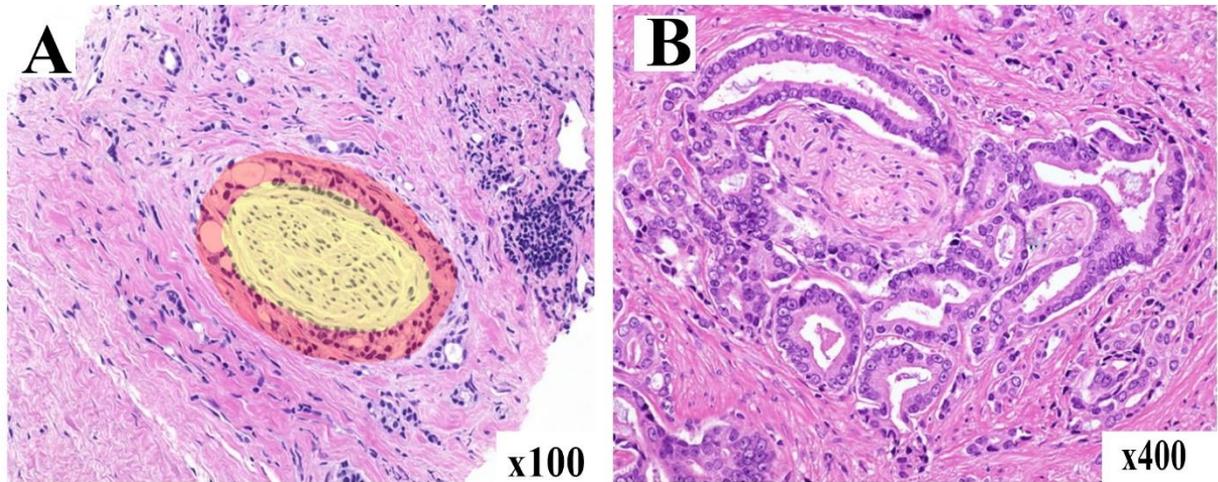
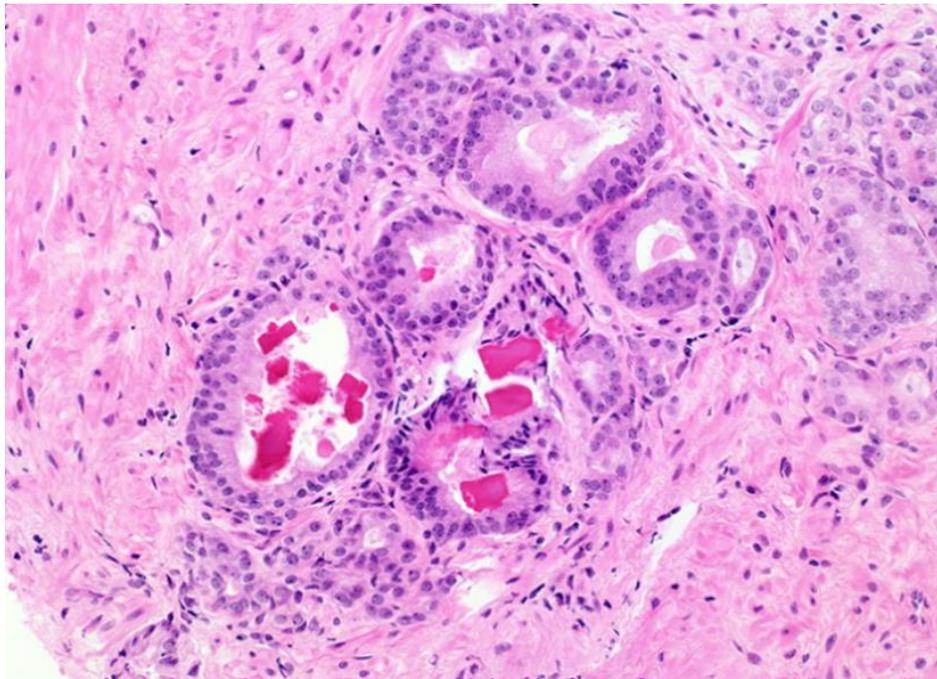


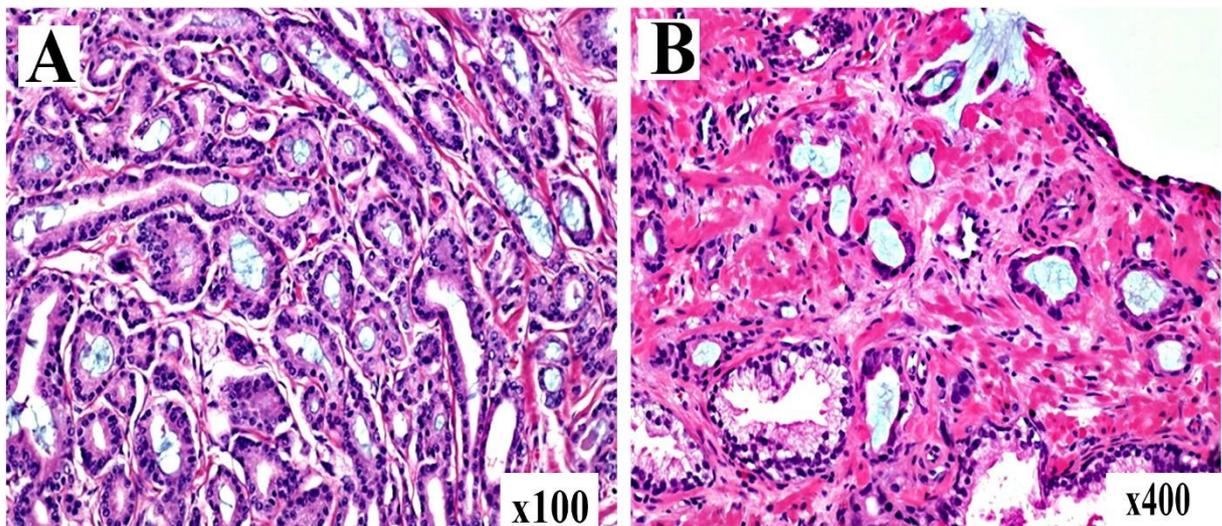
Рисунок 3.2 – Рак передміхурової залози. А – виділене червоним маркером поле периневральної інвазії, В – периневральна інвазія між пухлинними залозами. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення  $\times 100$ .

Внутрішньопросвітні кристалоїди – це еозинофільні структури різного розміру та форми (голкоподібної, багатогранної або неправильної), що часто зустрічаються при РПЗ, проте не можуть бути надійною ознакою, через те, що іноді знаходяться і в доброякісних залозах [37] (рис.3.3).

Ще однією неоднозначною ознакою є внутрішньопросвітний синій муцин (рис. 3.4). Через відмінність фарбування у різних лабораторіях він не завжди візуалізується. Крім того, як і внутрішньопросвітні кристалоїди, може зустрічатись не лише при РПЗ [38].



*Рисунок 3.3 – Тканина передміхурової залози, кристалоїди у просвіті .  
Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x100.*



*Рисунок 3.4 – Рак передміхурової залози. А, В – забарвлені синій муцин у  
просвіті пухлинних залоз. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення  
x100.*

Характерною ознакою раку передміхурової залози є колагенові мікровузлики (рис. 3.5). Це мікроскопічні еозинофільні фібрилярні

відкладення колагену невизначеного гістогенезу, що можна віднести до 3 або 4 патерну шкали Глісона [19].

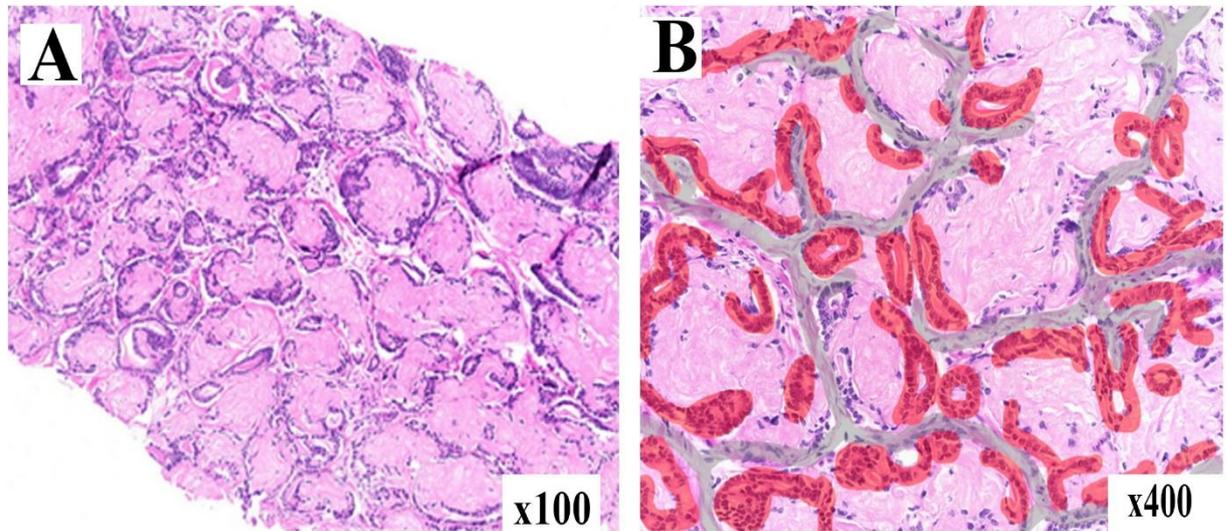
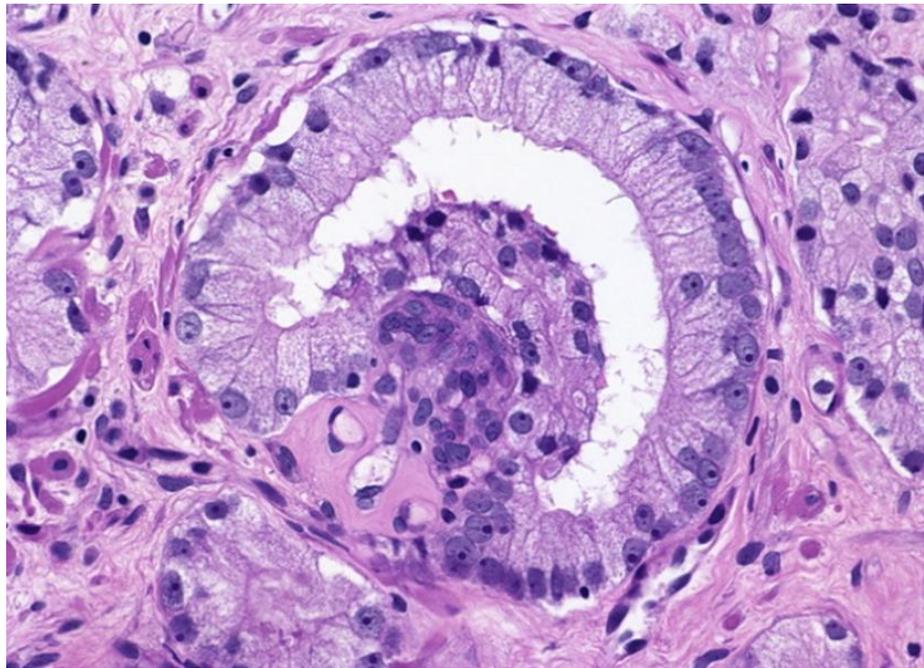
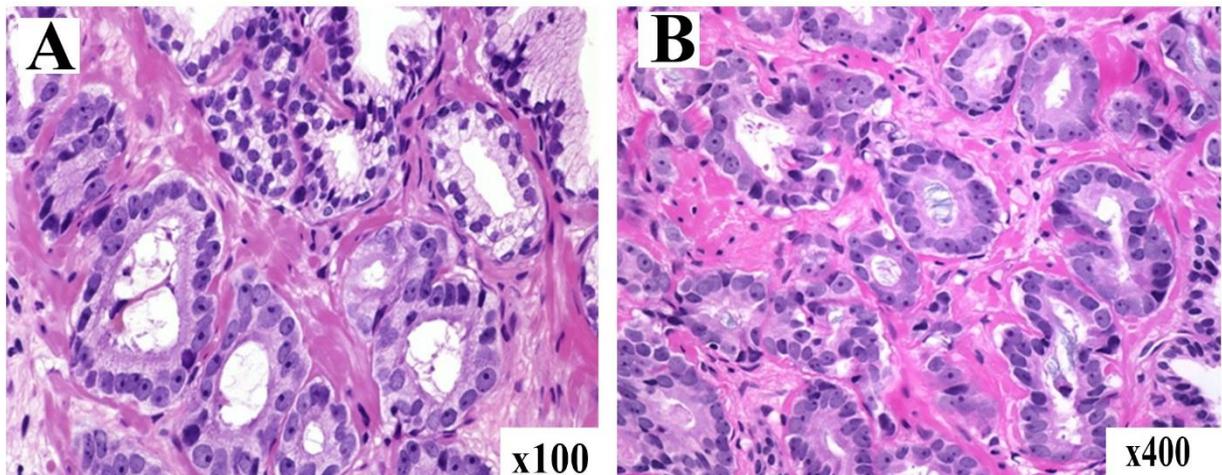


Рисунок 3.5 – Рак передміхурової залози. А - колагенові вузлики, В – виділені поля інтересу для відбору ознаки. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення  $\times 100$ .

Гломерулоїдна архітектура – це морфологічна ознака, яка характерна для 4 патерну шкали Глісона. Її просту та складну форму слід розрізняти від крибриформної, адже гломерулоїдна більш сприятлива [40]. Вона створена з сукупності ракових клітин, які на просвіт виглядають як нирка або напівмісяць (рис. 3.6).



*Рисунок 3.6 – Рак передміхурової залози, явища гломеруляції пухлинного епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x400.*



*Рисунок 3.7 – Рак передміхурової залози. А – пухлинне поле з наявністю макронуклеол, В – пухлинне поле з наявністю макронуклеол. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x400.*

Ядерця, які можна помітити в клітинах є досить важливою, але не стовідсотковою ознакою злоякісного новоутворення. Наприклад, на малюнку нижче можна побачити зліва макронуклеоли, які відсутні в клітинах в правій стороні зображення (рис.3.7). Проте на подібне може вплинути ряд факторів,

які потрібно враховувати при діагностиці, бо ядерця можуть маскуватися в злоякісних клітинах, або навпаки бути добре помітними в доброякісних.

Здатність розрізнити доброякісне та злоякісне є фундаментальною для будь-якого патолога, а тому і для ШІ. Деякі моделі вже здатні це робити з частотою помилок лише 6-14%. На даному етапі їх можна використовувати для автоматизованого скринінгу зразків на предмет злоякісності. Доброякісні зразки будуть виключені, а злоякісні відправлені на повторну експертизу патологу, що допоможе більш ефективно використовувати ресурси [41].

Завдання для ШІ не обмежується лише розподілом на доброякісне/злаякісне, не менш важливою є оцінка ступеню злоякісності за шкалою Глісона. Моделі ШІ, які використовували карти тканинних компонентів показали кращі результати у порівнянні з тими, що використовували необроблені вхідні дані. Дані моделі продемонстрували свій потенціал у виявленні та ідентифікації підозрілих структур та можуть бути корисними не лише для первинного скринінгу [42].

Патологи, що спеціалізуються на сечостатевої системі, досягають високої узгодженості в оцінці за Глісоном та представляють собою «золотий стандарт» гістопатологічної діагностики РПЗ, проте не у кожній клініці є можливість залучати до діагностики спеціалістів такого рівня. Узгодженість між загальними патологами значно нижча, проте вони володіють широкою базою знань та клінічною гнучкістю, а тому є основою більшості патологоанатомічних відділень [43].

Технологія ШІ може бути інструментом для покращення діагностичних можливостей загальних патологів. Наприклад, у дослідженні Nagpal et al. встановили, що узгодженість оцінки за шкалою Глісона між ШІ та спеціалізованими патологами досягла 71,7%, в той час як з загальними лише 58%. Тим не менш рівень узгодженості за ознакою доброякісності/злаякісності був 95% для обох груп [44].

В іншому дослідженні група Vulten et al. створила модель глибокого навчання, яка працювала на рівні патологів з 15-річним стажем, та змогла

перевершити патологів з досвідом менше 15 років. Все це демонструє потенціал ШІ для покращення та полегшення роботи лікарів-патологоанатомів, з огляду на те, що в останні роки кількість спеціалістів зменшується, а лікарське навантаження лише зростає [45].

Постає питання чи можна узагальнювати дослідження, проведені в якомусь одному академічному центрі, адже вони можуть бути упередженими через набір пацієнтів однієї популяції. The Prostate cANcer graDe Assessment (PANDA) challenge був направлений на усунення цієї проблеми. Було залучено 10 616 багатоцентрових та багатонаціональних сканів біопсій простати. Рівень узгодженості був досить високим (чутливість 98,6% та 97,7%, специфічність 75,2% та 84,3% у порівнянні зі спеціалізованими патологами з США та Європи відповідно). Основною помилкою алгоритмів була гіпердіагностика, коли доброякісна пухлинна тканина сприймалась як ISUP GG 1 cancer. Даний алгоритмічний аудит можна в подальшому застосовувати для зниженні ризику критичних помилок [46].

Опис для навчання моделей ШІ отримується зі звітів патологів або з анотацій на рівні пікселів. Оцінка зображення ШІ може здійснюватися на рівні пікселів, регіонів або слайдів. Оцінка на рівні пікселів можлива лише за наявності детальних міток, але їх створення забирає забагато часу у досвідчених патологів. У більшості випадків оцінка здійснюється на більш грубому рівні за допомогою звітів патологів [47, 48].

Дослідження Nir et al. показало, що моделі для навчання яких використовувалось декілька експертних анотацій, були більш точними, ніж навчені з однією анотацією. Крім того, перехресна перевірка на основі різних пацієнтів показала себе більш ефективною, ніж перехресна перевірка на основі різних регіонів одного зображення [49].

Paige Prostate (Paige AI, New York, USA) було схвалено Food and Drug Administration (FDA) в 2021 році як перше в історії рішення для клінічної патології на основі ШІ. Незалежні дослідження показали, що використання даної моделі ШІ значно покращує чутливість (74-97%) у неспеціалізованих на

сечостатевої системі патологів, навіть якщо вони не мали попереднього досвіду в цифровій патології. Найбільше покращення спостерігалось коли діагностика стосувалась lower-grade (Grade Groups 1, 2, and 3) пухлин [50, 51].

Методи штучного інтелекту застосовуються для розпізнавання клітинних і тканинних компонентів (епітелію, строму, судин, імунних клітин тощо), а також їх розподілу та пропорцій. Ці методи успішно використовуються для прогнозування прогресування раку, а також для пошуку прогностичних ознак, які не залежать від традиційних параметрів, таких як стадія та ступінь [52].

Шкала Глісона хоча й стандартизована, але постійно удосконалюється. Саме тому ШІ має бути навчений із урахуванням того, що в майбутньому класифікація може бути модифікована. Тим не менш, зараз важливо чітко вирізняти окремі паттерни за Глісоном, адже вони мають різне прогностичне значення, наприклад,  $3+4=7$  не те й саме, що  $4+3=7$  [53].

Окрім описаних вище проблем є ще декілька, що пов'язані з цифровою патологією. Так, наприклад, постає проблема зберігання даних, адже гістологічні скани дуже великі за розміром. Так один гістологічний зріз може мати розмір 2-4 гігабайти, а дані одного пацієнта можуть займати більше 20 гігабайт в нестиснутому вигляді та в середньому 2-3 гігабайти в стисненому [54].

Використання штучного (ШІ) для автоматизації та стандартизації гістологічної діагностики раку передміхурової залози (РПЗ) допоможе знизити варіабельність серед патологів, а також скоротити час та ресурси, які використовуються для діагностики РПЗ. Не зважаючи на те, що сьогодні існує певна кількість моделей ШІ для вирішення даної проблеми, більшість з них не готова до клінічного застосування.

#### 4 ІНФОРМАЦІЙНО-ЕКСТРЕМАЛЬНЕ МАШИННЕ НАВЧАННЯ СИСТЕМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ЗА ІЄРАРХІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ ДАНИХ

Основною перевагою інформаційно-екстремальної технології, над нейроподібними методами інтелектуального аналізу даних, є побудова класифікаційних правил у рамках геометричного підходу. Насамперед ця особливість допомагає побудувати майже інваріантні класифікаційні правила, які будуть не чутливі до довільного положення об'єкту інтересу в кадрі розпізнавання. Тим не менш залишається не вирішеною проблематика багатовимірності алфавіту класів, які в процесі функціонування системи можуть досягати довільних значень. Адже добре відомо, що при збільшенні класифікаційних ознак – збільшується ступінь перетину класів розпізнавання. Ступінь перетину характеризується відношенням повної ймовірності  $P_f$  помилкових класифікаційних рішень до повної ймовірності  $P_t$  прийняття правильних класифікаційних рішень, то в рамках збільшення потужності алфавіту статистично достовірність класифікації буде зменшуватися. Як один із можливих варіантів подолання цієї проблеми є перехід від лінійого класифікатору, до структурованого. Наприклад ієрархічного.

У рамках інформаційно-екстремальної технології структурний класифікатор прийнято будувати як дерево, де кожна наступна страта містить в собі атрибути верхніх, у нашому випадку це класи розпізнавання. Тобто ідея ідентифікації буде полягати у переході від більшої абстракції до меншої. При цьому кожен клас, який ієрархічно знаходиться вище, кожного разу повертається в свою страту більш нижнього ярусу. Оскільки цей принцип відрізняється від класичного рекурсивного дерева, то таку структуру будемо називати декурсивною (рис. 4.1).

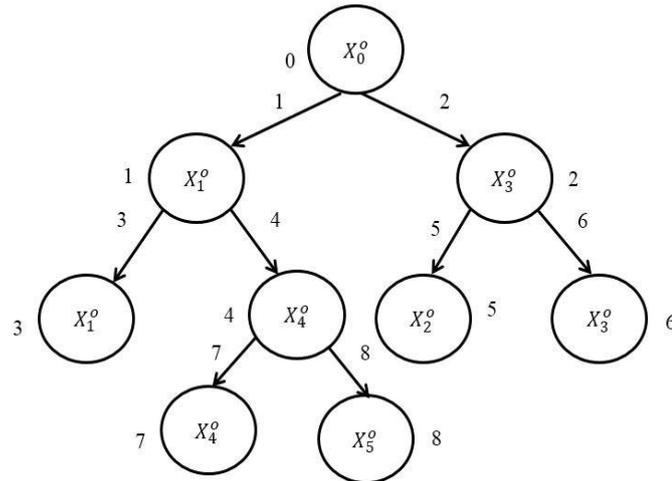


Рисунок 4.1 – Приклад декурсивної ієрархічної структури даних

Відповідно до рисунку 2.1, вершини декурсивного дерева є класи розпізнавання, які належать наступному алфавіту:  $\{X_{h^o,s,m}^o\}$ , де  $h$  - це номер ярусу дерева;  $s$  - порядковий номер страти  $h$ -го рівня;  $m$  - це порядковий номер класу в алфавіті. Таким чином верхній ярус отриманого дерева на рисунку 2.4 складається з однієї страти, в яку входять два класи:  $X_{1^o,1,1}^o$ ,  $X_{1^o,1,3}^o$ . Ярусом нижче знаходиться вже дві страти, в кожній з яких по два класи  $X_{2^o,1,1}^o$ ,  $X_{2^o,1,4}^o$  в першій і  $X_{2^o,2,2}^o$ ,  $X_{2^o,2,3}^o$  відповідно в другій. Варто помітити, що при такій організації класи  $X_{1^o,1,1}^o$  і  $X_{1^o,1,3}^o$  перенесено у відповідні страти нижнього ярусу. Таким чином запропонована структура дозволяє реорганізувати лінійний класифікатор для п'яти класів таким чином щоб класифікація виконувалася попарно. У свою чергу такий підхід дозволяє підвищити ймовірність побудови безпомилкових, за навчальними даними, класифікаційних рішень через зменшення перетину класів.

Категорійну модель машинного навчання системи діагностування з ієрархічним класифікатором представимо у вигляді орієнтованого графу. На відмінну від лінійного класифікатора (рис.4.1), ієрархічний (рис.4.2) має

додатковий контур оптимізації, який замикається через структурну множину  $H$ .

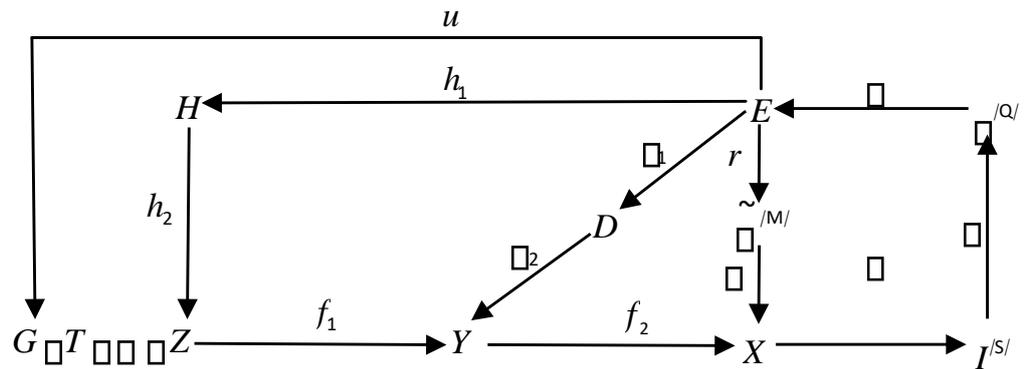


Рисунок 4.2 – Категорійна модель ієрархічного навчання

Відповідно до рисунку 4.2 оператор  $h_1$  обирає необхідний ярус і страту з множини  $H$ , ці дії задають план машинного навчання. У свою чергу  $h_2$  змінює простір можливих технічних станів об'єкти ідентифікації, що впливає на алфавіт класів розпізнавання.

Виходить, що кінцева модель ієрархічного машинного навчання, у рамках ІЕІ-технології, полягає в побудові багаторівневої структури. Кожен рівень якої складається з лінійного класифікатора, який визначає подальший рух кадрів розпізнавання. Тим не менш, при такому підході з'являється питання розташування алфавіту класів в ієрархічному дереві. Найпростіший спосіб структуризації – це експертна оцінка. Тобто деяка людина, за допомогою своїх суб'єктивних знань може розмістити класи, наприклад, за рівнем їх абстракції. Більш загальні вище, більш конкретні нижче. Проте це можна зробити і автоматично. Експериментально було підтверджено [55], що чим менша дисперсія класу розпізнавання, тим більш однозначний на ньому об'єкт. Цим принципом можна скористатися для встановлення ієрархічних зв'язків серед класів розпізнавання.

## МОДЕЛЮВАННЯ ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

Незважаючи на сформований алфавіт класів розпізнавання, у вигляді ієрархічної структури, цього не достатньо для діагностування онкології за гістологічними зображеннями тканини. Адже аналізувати ракові новоутворення необхідно комплексно, приймаючи до уваги найрізноманітніші мета-ознаки. Таким чином, враховуючи, що у межах дослідження розглядається онкологія на ранній її стадії, приблизно третій рівень за шкалою Глісона, то основна проблема для ідентифікації раку за кадрами тканини – це його візуальна подібність до аденоми або гіперплазії в передміхуровій залозі. Один із можливих способів розрізнити злоякісне новоутворення від доброякісного – це проаналізувати щільність скупчення залоз та їх розміри.

Для початку реалізуємо ієрархічний класифікатор розпізнавання гістологічних зображень, у рамках інформаційно-екстремальної технології. Для цього потрібно створити два лінійних класифікатори між  $X_1^0$  і  $X_2^0$  й  $X_2^0$  і  $X_3^0$  відповідно. Таким чином на рисунку 3.1 показано графік усередненого, за алфавітом класів розпізнавання, нормованого інформаційного критерію від параметру  $\delta$ , що відповідає половині симетричного поля контрольних допусків, при їх паралельній оптимізації. На цьому графіку і на кожному подальшому робочу область визначення функції критерію виділено темним кольором.

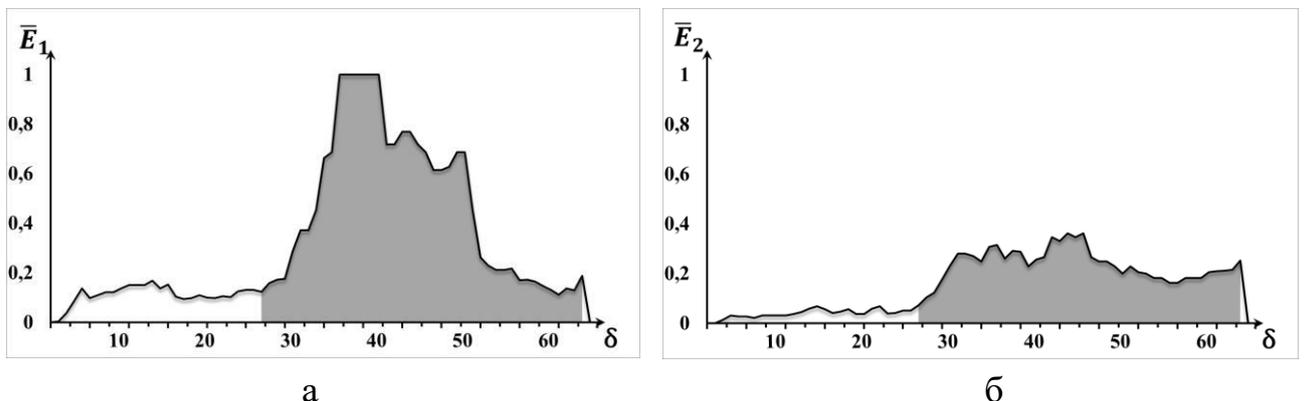
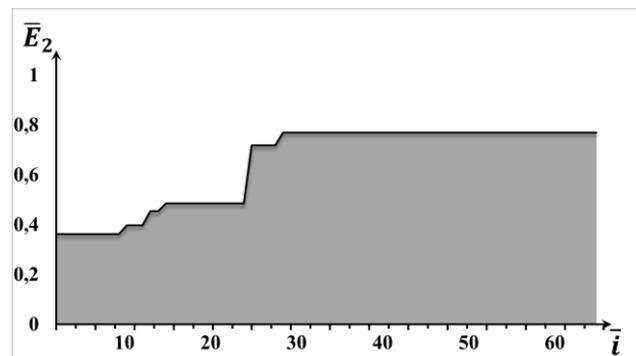


Рисунок 4.3 – Графік залежності інформаційного критерію (2.13) від параметра поля контрольних допусків між (а) класами  $X_1^0$  і  $X_2^0$  й (б) класами  $X_2^0$  і  $X_3^0$

З рисунку 4.3.а видно, що верхня страта ієрархічного класифікатору, яка складається з класів  $X_1^0$  і  $X_2^0$  набуває максимального граничного значення інформаційного критерію вже при  $\delta = 40$ . У той час як для другої страти (рис.4.2.б) критерій набуває значення лише в  $E^* = 0.31$  при  $\delta = 46$ . Тому окремо для цього випадку потрібно провести послідовну оптимізацію контрольних допусків.



*Рисунок 4.4 – Графік зміни інформаційного критерію в процесі послідовної оптимізації контрольних допусків на ознаки розпізнавання*

З рисунку 4.7 можна помітити, що значення інформаційного критерію для другої страти значно підвищилося, у порівнянні з паралельною оптимізацією і дорівнює  $E^* = 0.76$ . При цьому досягти цього вдалося вже на першому прогоні, який визначається відношенням кількості ітерацій  $i$  до кількості ознак  $N$ .

Знаючи параметри при яких класифікатори набувають своїх максимальних значень інформаційного критерію, побудуємо графіки залежності між ним та радіусів контейнерів розпізнавання (рис.4.5), бо саме вони дозволяють отримати оптимальні вирішальні правила.

Згідно отриманого результату (рис.4.8) оптимальні значення радіусів контейнерів класів розпізнавання дорівнюють:  $d_1^* = 19$  (тут і далі в кодових одиницях) – для класу  $X_1^0$ ;  $d_2^* = 8$  для класу  $X_2^0$ ;  $d_3^* = 12$  для класу  $X_3^0$ .

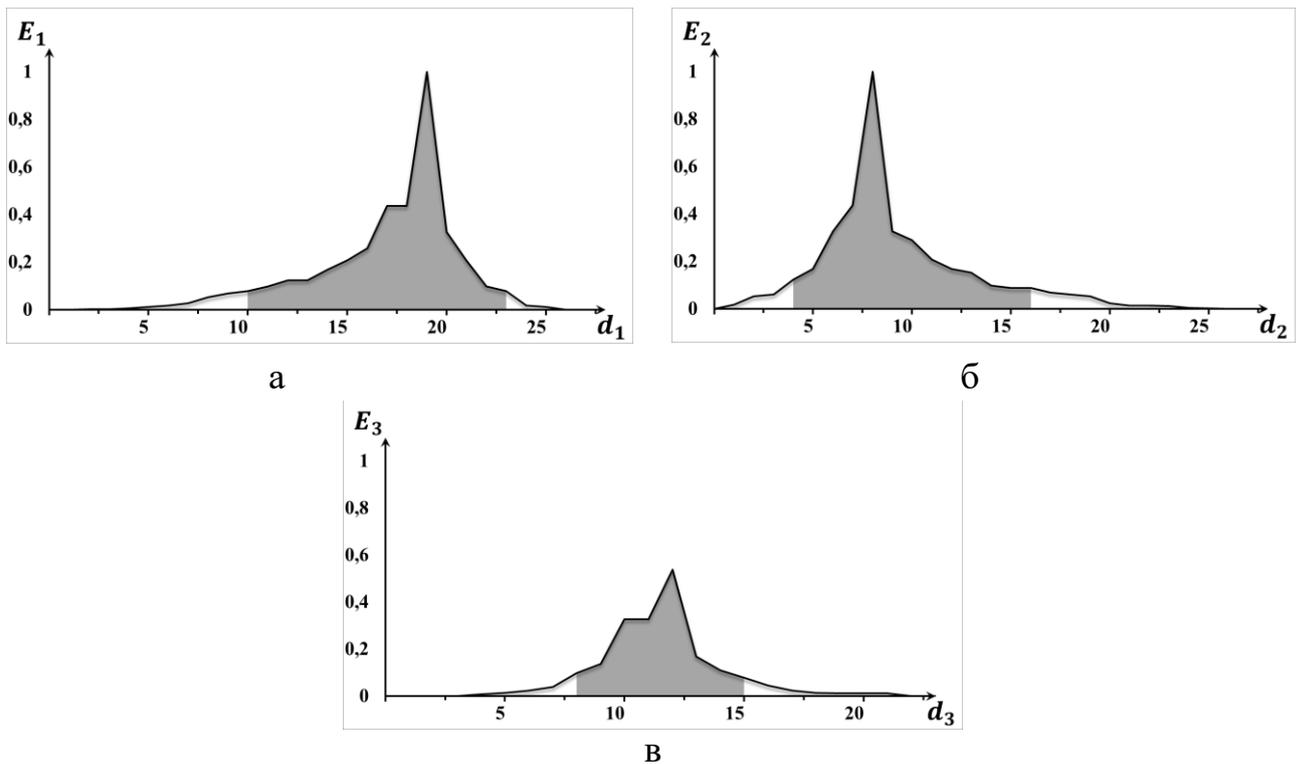
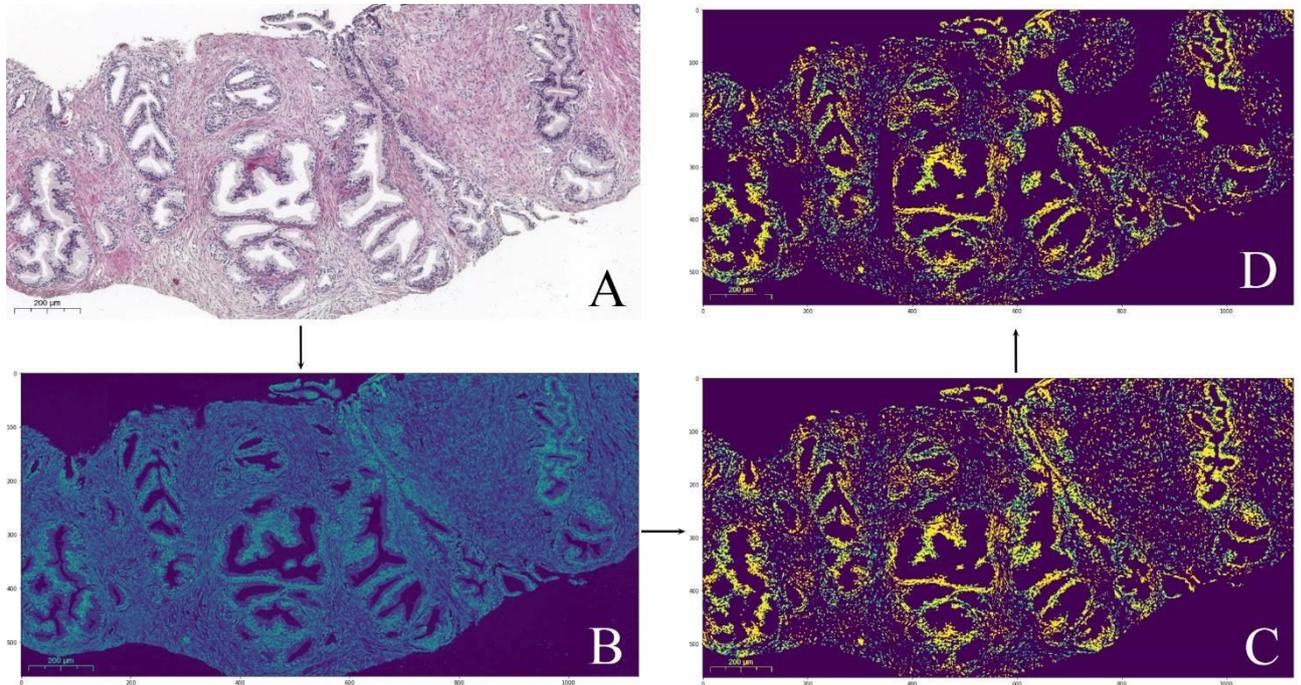


Рисунок 4.5 – Графік залежності критерію (2.13) від радіусів контейнерів класів розпізнавання: а – клас  $X_1^0$ ; б – клас  $X_2^0$ ; в – клас  $X_3^0$ .

І хоч побудований класифікатор може ідентифікувати зображення, проте цього, як зазначалося раніше, не достатньо для повноцінного діагностування гістологічних знімків. Адже результат, який подібний до того, що продемонстрований в роботі [55], у вигляді сегментованої оцифровки, не є достатньо інформативним для лікаря. Окрім цього ранні стадії раку можуть бути візуально схожі на доброякісні новоутворення і інтелектуальна компонента повинна вміти їх розрізняти. Саме тому ІЕІ класифікатор буде використаний лише як складова комплексної системи підтримки прийняття рішень, у вигляді інструменту для локалізації зони інтересу.

Дві основні мета-ознаки, які дозволять розрізнити аденому від злоякісного новоутворення є: розмір та щільність розміщення залоз. Для початку потрібно перевести RGB (рис.4.6.А) зображення в HSV (рис.4.6.В). Оскільки при такій кольоровій схемі набагато краще буде видно гіперхромні ядра, які характерні для новоутворення будь-якого генезу. Через бінаризацію

отриманого HSV-зображення (рис.4.6.C) ці ядра стануть більш помітні і вже на бінарному знімку, за допомогою інформаційно-екстремального класифікатора, визначимо зону інтересу (рис.4.6.D).

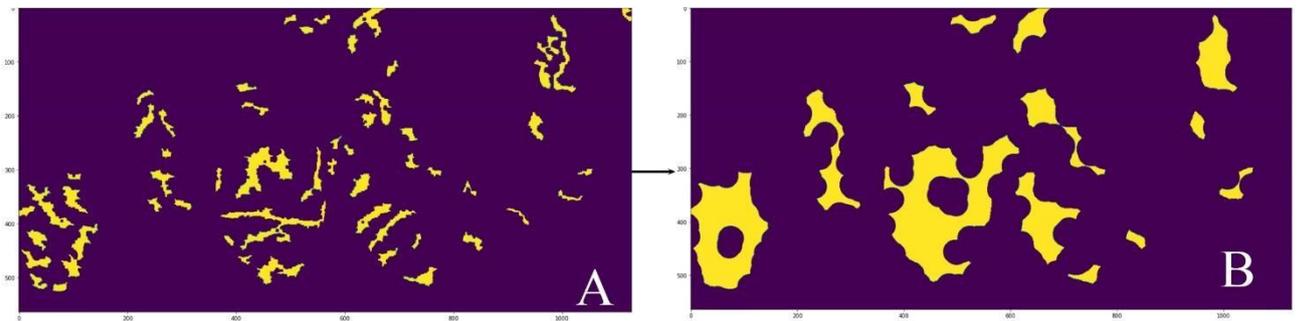


*Рисунок 4.6 – Визначення зони інтересу на зображенні: А) початковий гістологічний знімок; В) гістологічний знімок в кольоровій схемі HSV; С) бінаризоване HSV-зображення; D) бінаризована зона інтересу.*

Хоч гіперхромні ядра і характерні для новоутворень, проте це далеко не єдина їх візуальна ознака. Тому не достатньо просто бінаризувати зображення і сподіватися, що гіперхромія вкаже на вражені ділянки тканини. Саме тому у цій реалізації (рис.4.6) і використовується інформаційно-екстремальний класифікатор, який є гарантією того, що зона інтересу буде визначена правильно і дійсно буде містити в собі інформативні патоморфологічні ознаки.

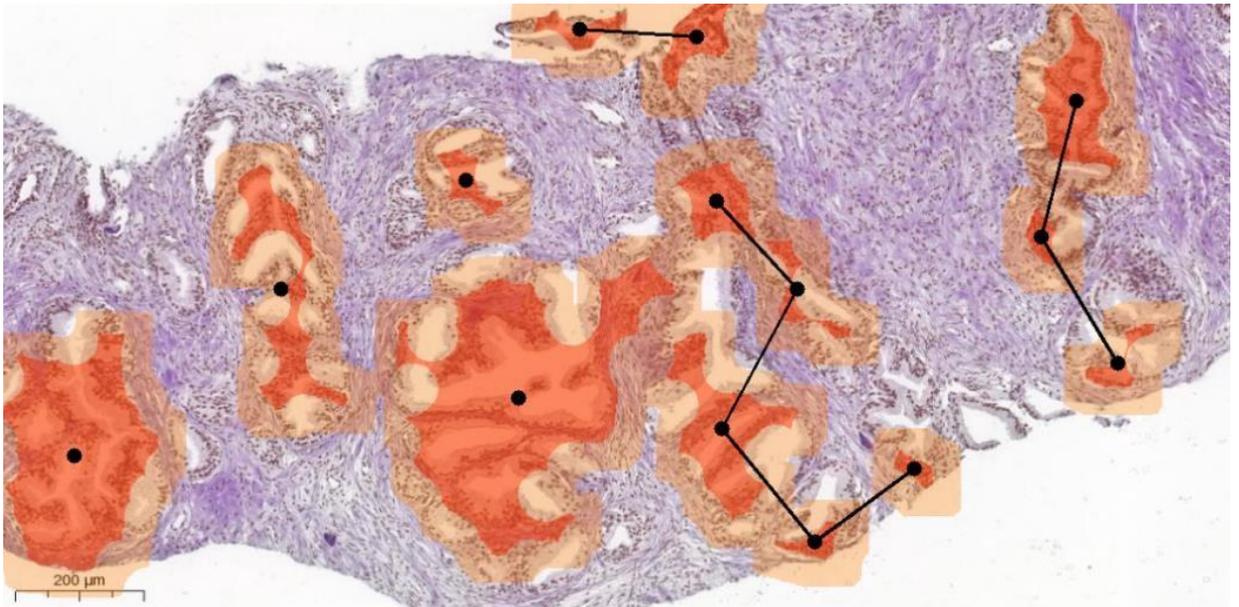
Власне після локалізації зони інтересу необхідно визначити межі уражених залоз. Для цього спочатку потрібно позбутися від шуму на бінаризованому знімку (рис. 4.7.A). Далі, за допомогою морфологічних

операцій обробки зображення, реконструюємо залози у бінарному просторі (рис.4.7.В) через визначення їх приблизної форми та області поширення.



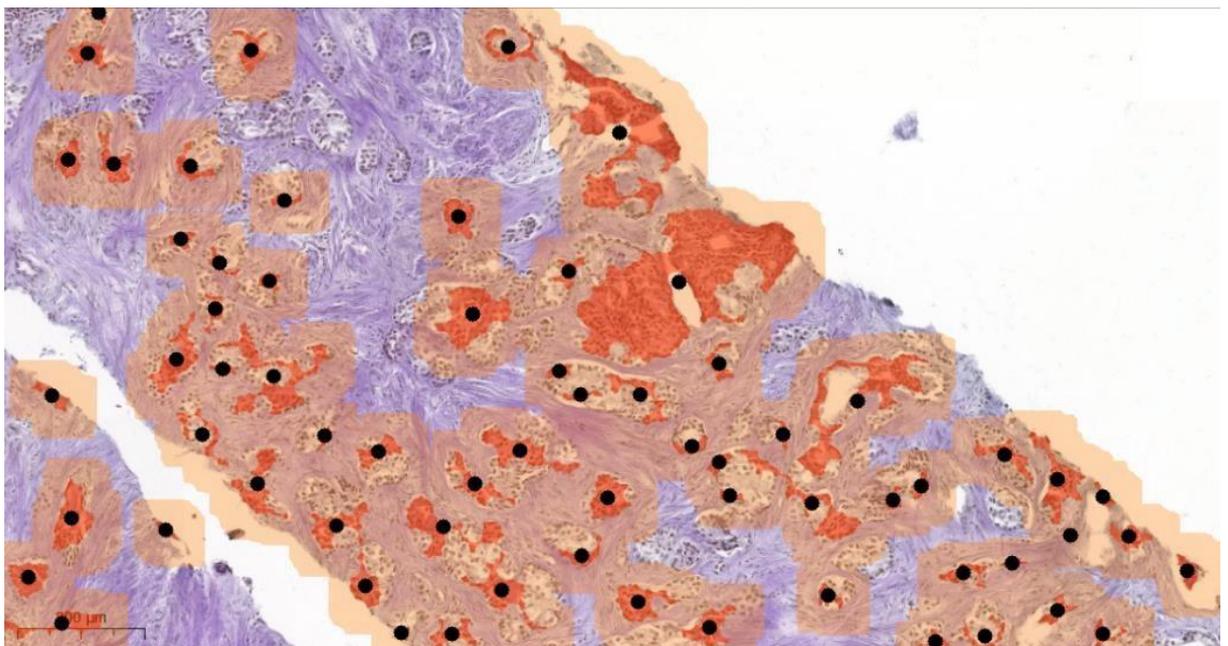
*Рисунок 4.7 – Процес відтворення залоз в бінарному просторі: А) видалення зашумлення; В) реконструкція залоз.*

Описаний алгоритм дій необхідний був для того, щоб визначити положення залоз та їх розміри. Частково ці характеристики вже можна оцінити на зображенні 4.7.В. Тим не менш, для спрощення подальшого діагностування, бажано визначити щільність скупчення залоз. Для цього необхідно розрахувати центр кожної та знайти найближчих до неї сусідів. При цьому, апріорно відомо, коли центри знаходяться не далі ніж  $250\mu\text{m}$ , то вони утворюють конгломерат. Таким чином на рисунку 4.8. зображено результуюче зображення, яке дозволяє перевірити ефективність машинного навчання. Червоним кольором зображено тіло залози, помаранчевим - область розповсюдження, а чорними точками – центри новоутворень.



*Рисунок 4.8 – Результат ідентифікації доброякісного новоутворення*

На рисунку 4.8. видно, що залози, в переважній більшості, є великими. При цьому їх розміщення не характеризується достатньою щільністю поширення. У свою чергу, це означає, що на знімку не рак на ранній своїй стадії. Це гіперплазія передміхурової залози, а отже доброякісне новоутворення. Для чистоти експерименту проведемо усі вище описані дії, з тим самим алфавітом класів розпізнавання, але вже для іншого знімку.



*Рисунок 4.9 – Результат ідентифікації злоякісного новоутворення*

На цей раз ми бачимо, що на рисунку 4.9 щільність залоз значно вища, а розміри менші. При цьому вони поступово заповнюють собою усю сполучну тканину і починають утворювати конгломерати, що характерно для ранніх стадій раку.

Перше, що потрібно зробити для покращення системи підтримки прийняття рішень – це додати додаткові мета-ознаки розпізнавання. Так, наприклад, онкологічні залози схильні до поступового збільшення та спрощення своєї форми під час перебігу захворювання. Як правило, вони мають еліптичну форму, у той час як аденома характеризується більш складним, деревоподібним зовнішнім виглядом. Це можна використати при подальшому дослідженні.

Окрім цього на етапі формування персоналізованого алфавіту класів розпізнавання можна додати нові метрики. Наприклад, у роботі [56] було продемонстровано, що дисперсія яскравості класів, на пряму впливає на їх компактність. Таким чином, при формуванні ієрархічного класифікатора можна розмістити алфавіт згідно дисперсії, чим більша різниця між класами тим далі будуть їх центри в просторі ознак.

Також сама парадигма інформаційно-екстремальної технології передбачає можливість поглиблення машинного навчання шляхом оптимізації або додавання нових параметрів. Таким чином можна оптимізувати розмір кадрів розпізнавання [57] або оптимальні їх RGB ваги [58].

## ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОГРАМНУ РЕАЛІЗАЦІЮ

Система персоналізованого діагностування онкологій передміхурової залози була реалізована за допомогою поєднання двох мов програмування. Python для графічної обробки зображень та C# для інформаційно-екстримальної технології. Нижче наведено усі класи та модулі, які були використані.

Клас `imageSplitting` був написаний на мові програмування C# і необхідний для формування навчального датасету шляхом розбиття вхідного гістологічного зображення на кадри фіксованого розміру.

Таблиця 4.1 – Опис складових класу `imageSplitting`

Методи	
Назва	Призначення
<code>static private Bitmap optimal_map_exam(Bitmap map, int W, int H)</code>	Зміна розміру вхідного зображення, щоб можна було його розбити на кадри розміром $N \times n$ .
<code>static void Main(string[] args)</code>	Ітеративний процес розбиття вхідного зображення на кадри однакового розміру

Клас `SimpleClassifier` реалізований за допомогою C# відповідає за організацію алфавіту класів ієрархічного класифікатора та оцифровку зображення на етапі екзамену. Використовується для локалізації зони інтересу на гістологічних знімках.

Клас `classSelection` відповідає за вибір найкращої пари для конкретної страти ієрархічного класифікатора.

Таблиця 4.2 – Опис складових класу SimpleClassifier

Методи	
Назва	Призначення
static void Main(string[] args)	Завантаження вхідного математичного опису
static private Bitmap optimal_map_exam(Image map, int N, int n)	Зміна розміру вхідного зображення, щоб можна було його розбити на кадри розміром Nxп.
static void exam(machine_learn topHeap, machine_learn subClass)	Екзамен для ієрархічного класифікатору
static void make_fragment_exam_map(int res, int x, int y, ref Bitmap map_num)	Розмітка кадрів розпізнавання

Таблиця 4.3 – Опис складових класу classSelection

Методи	
Назва	Призначення
public classSelection(List<string> paths)	Конструктор, який отримує на вхід шлях до директорії з датасетом серед якого потрібно обрати пару найбільш придатних класів
public classSelection(string path)	Перевантажений конструктор. Використовується, коли один із класів вже відомий і потрібно обрати йому пару з деякого датасету
List<decart_coord> sort(List<decart_coord> sample)	Сортування завантажених датасетів за дисперсією їх яскравості
float averageValueInterval(List<decart_coord> interval)	Розрахунок інтервалів між кадрами датасету
void findBestCouple(Bitmap left, List<decart_coord> right)	Знаходження найкращої пари класів, коли один з них вже відомий
public void findClasses(int intervals, Bitmap bestClass1)	Розбиття датасету на інтервали при умові, що один із класів вже відомий
void findBestCouple(List<decart_coord> left, List<decart_coord> right)	Пошук найкращої пари класів
public void findClasses(int intervals)	Розбиття датасету на інтервали яскравості

Клас decart\_coord зберігає інформацію про алфавіт клас розпізнавання.

Таблиця 4.4 – Опис складових класу `decart_coord`

Методи	
Назва	Призначення
<code>public decart_coord(Bitmap source)</code>	Конструктор, який приймає на вхід зображення класу
<code>public void makeEV()</code>	Створення еталонного вектору на основі класу розпізнавання
<code>public void makeBM(int[] vd, int[] nd)</code>	Бінарзація класу розпізнавання
<code>void make_RGB()</code>	Розбиття класу на R, G, B складові та обчислення дисперсії й середнього значення яскравості

Клас `teach_decart` клас, який виконує оптимізацію параметрів машинного навчання в рамках методу інформаційно-екстремальної технології.

Клас `machine_learn` клас, який відповідає за правильну організацію роботи `teach_decart` й `decart_coord`, а також реалізує режим екзамену у вигляді класифікації вхідних кадрів.

Клас `Program` відповідає за визначення структури ієрархічного класифікатора та оцифровку результуючого зображення.

Таблиця 4.5 Опис складових класу teach\_decart

Методи	
Назва	Призначення
public teach_decart(ref List<decart_coord> sender)	Конструктор, який приймає на вхід алфавіт класів розпізнавання
void realization()	Організація вхідного математичного опису
bool local_dopusk (int k, int delta)	Зміна поля контрольних допусків при послідовній оптимізації
void make_para()	Розбиття класів на пари, за принципом найближчого сусіда
double INFK(int INFK_d, ref float INFK_d1, ref float INFK_beta, int k)	Розрахунок інформаційного критерію. У даній реалізації це нормалізована міра Кульбака
void make_sk(int k)	Відстані між гіперсферами класів розпізнавання
void make_myDo()	Пошук оптимальних радіусів вирішальних правил
bool propusk_KFE(int radius, int k)	Перевірка робочої області визначення критерію
public float average_KFE()	Знаходження середнього значення критерію
public void make_dopusk()	Зміна контрольних допусків для паралельної їх оптимізації
public void parallel_dopusk()	Процес паралельної оптимізації контрольних допусків
public void posledovatel_dopusk()	Процес послідовної оптимізації контрольних допусків

Таблиця 4.6 Опис складових класу machine\_learn

Методи	
Назва	Призначення
public void make_fragment(Bitmap bitmap)	Конвертування вхідного зображення в матрицю яскравості
public void realization_decart(bool posl)	Організація машинного навчання з необхідними кванторами оптимізації внутрішніх параметрів
public int exams_decart(Bitmap bitmap)	Ідентифікація вхідних кадрів

Таблиця 4.7 Опис складових класу Program

Методи	
Назва	Призначення
static void exam(machine_learn topHeap, machine_learn subClass)	Оцифровка зображення
static void Main(string[] args)	Організація класифікатору
static void make_fragment_exam_map(int res, int x, int y, ref Bitmap map_num)	Нанесення цифри класу на кадр

**Примітка.** У звіті науково-дослідної роботи використовуються матеріали магістерської роботи Т.Р. Савченка, який є безпосереднім виконавцем цього проєкту.

## ВИСНОВКИ

Головною метою дослідження було подолати проблему перетину патоморфологічних класів розпізнавання в просторі гістологічних ознак. На прикладі аденоми і раку передміхурової залози. Насамперед задача ускладнюється тим фактом, що візуально ці два типи патології достатньо схожі між собою і щоб їх розрізнити було використано метайнформацію про них. Такі як: величина і щільність розміщення залоз в тканині.

Таким чином було розроблено комплексну систему діагностування онкології, яка здатна розрізнити рак, на ранній стадії розвитку, від гіперплазії в передміхуровій залозі. Це було досягнуто шляхом поєднання інформаційноекстремальної технології, яка використовувалася для локалізації зони ураження тканини, й графічних методів обробки, які допомогли відтворити початкову форму залоз в бінарному просторі. Результуюче зображення містить інформацію про площу ураження, центри залоз та візуально демонструє щільність їх скупчення з приблизними межами поширення патології.

Інтелектуальна компонента, на основі інформаційно-екстремальної технології, була реалізована через ієрархічний класифікатор. Це дозволило підвищити точність розпізнавання шляхом реорганізації алфавіту класів в більш оптимізовану структуру. При цьому вдалося збільшити точність прийняття класифікаційних рішень. Навіть для достатньо абстрактних класів, таких як: підозра на онкологію. У свою чергу це означає, що розроблена система має властивість узагальнення інформації і здатна ідентифікувати абстракції при малій кількості навчальної вибірки.

Тим не менш, інтелектуальна компонента використовувалася лише для локалізації зони інтересу гістологічного зображення, у вигляді ураження онкології. У межах якої, за допомогою методів графічної обробки

зображення, було відтворено форму та розміри патології. Такий багат шаровий процес потрібний, насамперед, для того, щоб діагностування однозначно проводилося в зоні інтересу, визначення якої може бути ускладненим із-за вимог до технологічного процесу створення гістологічних знімків. Тому спочатку виконується пошук абстракції «підозра на онкологію», а вже потім аналізуються залози в середині локалізованої зони.

Оскільки візуально рак й доброякісна патологія можуть бути візуально схожі, тобто мати деякі подібні патоморфологічні ознаки, то для їх розрізнення було запропоновано використовувати метаінформацію про обрані класи розпізнавання. На прикладі розміру, форми та щільності розміщення залоз в тканині. Це дозволяє підвищити вірогідність прийняття класифікаційних рішень під час безпосереднього діагностування, адже ідентифікація гістологічного знімку проводиться не по окремим кадрам, а комплексно. Під час дослідження було експериментально доведено життєздатність такого підходу до розпізнавання морфологічних образів.

Проте основною перевагою реалізованої системи є її властивість персоналізації внутрішніх параметрів функціонування. За допомогою кластераналізу будується вхідний математичний опис, який є унікальним для кожного окремого знімку тканини, а отже який буде враховувати індивідуальні біомаркери пацієнта при діагностуванні.

Подальші етапи розробки пов'язані з розширенням словника патоморфологічних ознак. Наприклад, додаванням модулю класифікування патології за розміром залоз чи формою їх просвіту. Також структура ієрархічного класифікатору потребує деякої оптимізації для її автоматизованого використання. Це передбачає виокремлення особливостей патоморфологічних ознак, які б дозволили, з інженерної точки зору, уніфікувати ієрархію між ними. При цьому потрібно дослідити використання різних метрик при формування алфавіту класів розпізнавання.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Kwak, J. T., & Hewitt, S. M. (2017). Nuclear Architecture Analysis of Prostate Cancer via Convolutional Neural Networks. *IEEE Access*, 5, 18526–18533. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2017.2747838>
2. Arvaniti, E., Fricker, K. S., Moret, M., Rupp, N., Hermanns, T., Fankhauser, C., Wey, N., Wild, P. J., Rüschoff, J. H., & Claassen, M. (2018). Automated Gleason grading of prostate cancer tissue microarrays via deep learning. *Scientific reports*, 8(1), 12054. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30535-1>
3. Otsu, N. (1979). Threshold Selection Method From Gray-Level Histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, SMC-9(1), 62–66. <https://doi.org/10.1109/tsmc.1979.4310076>
4. Jiménez del Toro, O., Atzori, M., Otálora, S., Andersson, M., Eurén, K., Hedlund, M., Rönquist, P., & Müller, H. (2017). Convolutional neural networks for an automatic classification of prostate tissue slides with high-grade Gleason score. *Medical Imaging 2017: Digital Pathology*, 10140, 101400O. <https://doi.org/10.1117/12.2255710>
5. Litjens, G., Sánchez, C. I., Timofeeva, N., Hermsen, M., Nagtegaal, I., Kovacs, I., Hulsbergen-Van De Kaa, C., Bult, P., Van Ginneken, B., & Van Der Laak, J. (2016). Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep26286>
6. Csiszar, I. (2007). I-Divergence Geometry of Probability Distributions and Minimization Problems. *The Annals of Probability*, 3(1). <https://doi.org/10.1214/aop/1176996454>
7. Khan, A. M., Rajpoot, N., Treanor, D., & Magee, D. (2014). A nonlinear mapping approach to stain normalization in digital histopathology images using image-specific color deconvolution. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(6), 1729–1738. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2303294>
8. Macenko, M., Niethammer, M., Marron, J. S., Borland, D., Woosley, J. T., Guan, X., Schmitt, C., & Thomas, N. E. (2009). A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. *Proceedings - 2009 IEEE International Symposium on*

- Biomedical Imaging: From Nano to Macro, ISBI 2009*, 1107–1110.  
<https://doi.org/10.1109/ISBI.2009.5193250>
9. Rabinovich, A., Agarwal, S., Laris, C. A., Price, J. H., & Belongie, S. (2004). Unsupervised color decomposition of histologically stained tissue samples. *Advances in Neural Information Processing Systems*.
10. Khater, I. M., Nabi, I. R., & Hamarneh, G. (2020). A Review of Super-Resolution Single-Molecule Localization Microscopy Cluster Analysis and Quantification Methods. *Patterns*, 1(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.patter.2020.100038>
11. Badrinarayanan V., Kendall A., Cipolla R. SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2017, vol. 39, no. 12, pp. 2481-2495.
12. Avramenko V.V., Demianenko V.M. Operative recognition of standard signal types. *Радіоелектроніка, інформатика, управління*, 2020. 2. С. 75 - 83. DOI: 10.15588/1607-3274-2020-2-8.
13. Luo, W. Hassell, L. A. Use cases for digital pathology. *Digital Pathology: Historical Perspectives, Current Concepts and Future Applications*. Springer Intern. Publ., 2016, pp. 5–15.
14. Gerrit van den Burg, P. J. Groenen. GenSVM A Generalized Multiclass Support Vector Machine. *Journal of Machine Learning Research*, 2016, vol. 17, no 224, pp. 1 – 42.
15. Beckwith, B. A. Standards for digital pathology and whole slide imaging. *Digital Pathology: Historical Perspectives, Current Concepts and Future Applications*. Springer Intern. Publ., 2016. pp. 87–97.
16. Moskalenko, V.V., Korobov, A. G. Extreme algorithm of the system for recognition of objects on the terrain with optimization parameter feature extraction. *Radio Electronics, Computer Science, Control*, 2017, no 2, pp. 38 – 45.
17. Xu, G., Zong, Y., Yang, Y.Z. *Applied Data Mining*. CRC Press, 2013, 284 p
18. Rozhkova N. I., Roitberg P. G., Varfolomeeva A. A. Mazo M. M., Dobrenkii A. N., Blinov D. S., Sushkov E. V., Deryabina O. N., Sokolov A. I. Neural network-

- based segmentation model for breast cancer X-ray screening. *Sechenov Medical Journal*, 2020, no 11(3), pp. 4 – 14. [Doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.4-14](https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.4-14)
19. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, Cham, 2015, pp. 234-241
20. Dovbysh, A.S., Rudenko, M. S. Information-extreme learning algorithm for a system of recognition of morphological images in diagnosing oncological pathologies / *Cybernetiks and Systems Analysis*, 2014, v. 50, No. 1, pp. 157-163. : DOI: [10.15587/1729-4061.2016.71930](https://doi.org/10.15587/1729-4061.2016.71930).
21. Bergengren, O., Pekala, K. R., Matsoukas, K., Fainberg, J., Mungovan, S. F., Bratt, O., Bray, F., Brawley, O., Luckenbaugh, A. N., Mucci, L., Morgan, T. M., & Carlsson, S. V. (2023). 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *European urology*, *84*(2), 191–206. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021>.
22. Sedláčková, H., Dolejšová, O., Hora, M., Ferda, J., Hes, O., Topolčan, O., Fuchsová, R., & Kučera, R. (2021). Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a "Road Map" from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision. *Life (Basel, Switzerland)*, *11*(4), 324. <https://doi.org/10.3390/life11040324>
23. Rao, A. R., Motiwala, H. G., & Karim, O. M. (2008). The discovery of prostate-specific antigen. *BJU international*, *101*(1), 5–10. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x>
24. Haythorn, M. R., & Ablin, R. J. (2011). Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. *Biomarkers in medicine*, *5*(4), 515–526. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.53>
25. Costa, D. N., Pedrosa, I., Donato, F., Jr, Roehrborn, C. G., & Rofsky, N. M. (2015). MR Imaging-Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *35*(3), 696–708. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140058>

26. Li, S., Wang, K. X., Li, J. L., He, Y., Wang, X. Y., Tang, W. R., Xie, W. H., Zhu, W., Wu, P. S., & Wang, X. P. (2023). AI-predicted mpMRI image features for the prediction of clinically significant prostate cancer. *International urology and nephrology*, 55(11), 2703–2715. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03722-x>
27. Samtani, S., Burotto, M., Roman, J. C., Cortes-Herrera, D., & Walton-Diaz, A. (2021). MRI and Targeted Biopsy Essential Tools for an Accurate Diagnosis and Treatment Decision Making in Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(9), 1551. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091551>
28. Gleason, D. F., & Mellinger, G. T. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*, 111(1), 58–64. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59889-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59889-4)
29. Epstein, J. I., Amin, M. B., Fine, S. W., Algaba, F., Aron, M., Baydar, D. E., Beltran, A. L., Brimo, F., Cheville, J. C., Colecchia, M., Comperat, E., da Cunha, I. W., Delprado, W., DeMarzo, A. M., Giannico, G. A., Gordetsky, J. B., Guo, C. C., Hansel, D. E., Hirsch, M. S., Huang, J., ... Trpkov, K. (2021). The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 145(4), 461–493. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0015-RA>
30. Epstein J. I. (2018). Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 31(S1), S47–S63. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.133>
31. Van Booven, D. J., Kuchakulla, M., Pai, R., Frech, F. S., Ramasahayam, R., Reddy, P., Parmar, M., Ramasamy, R., & Arora, H. (2021). A Systematic Review of Artificial Intelligence in Prostate Cancer. *Research and reports in urology*, 13, 31–39. <https://doi.org/10.2147/RRU.S268596>
32. Harmon, S. A., Tuncer, S., Sanford, T., Choyke, P. L., & Türkbey, B. (2019). Artificial intelligence at the intersection of pathology and radiology in prostate cancer. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 25(3), 183–188. <https://doi.org/10.5152/dir.2019.19125>

33. Greer, M. D., Lay, N., Shih, J. H., Barrett, T., Bittencourt, L. K., Borofsky, S., Kabakus, I., Law, Y. M., Marko, J., Shebel, H., Mertan, F. V., Merino, M. J., Wood, B. J., Pinto, P. A., Summers, R. M., Choyke, P. L., & Turkbey, B. (2018). Computer-aided diagnosis prior to conventional interpretation of prostate mpMRI: an international multi-reader study. *European radiology*, 28(10), 4407–4417. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5374-6>
34. Bhattacharya, I., Khandwala, Y. S., Vesal, S., Shao, W., Yang, Q., Soerensen, S. J. C., Fan, R. E., Ghanouni, P., Kunder, C. A., Brooks, J. D., Hu, Y., Rusu, M., & Sonn, G. A. (2022). A review of artificial intelligence in prostate cancer detection on imaging. *Therapeutic advances in urology*, 14, 17562872221128791. <https://doi.org/10.1177/17562872221128791>
35. Tolkach, Y., Ovtcharov, V., Pryalukhin, A., Eich, M. L., Gaisa, N. T., Braun, M., Radzhabov, A., Quaas, A., Hammerer, P., Dellmann, A., Hulla, W., Haffner, M. C., Reis, H., Fahoum, I., Samarska, I., Borbat, A., Pham, H., Heidenreich, A., Klein, S., Netto, G., ... Buettner, R. (2023). An international multi-institutional validation study of the algorithm for prostate cancer detection and Gleason grading. *NPJ precision oncology*, 7(1), 77. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00424-6>
36. Suresh, N., Teramoto, Y., Goto, T., Wang, Y., & Miyamoto, H. (2022). Clinical significance of perineural invasion by prostate cancer on magnetic resonance imaging-targeted biopsy. *Human pathology*, 121, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.01.003>
37. Tekin, B., Dasari, S., Theis, J. D., Vrana, J. A., Murray, D. L., Oglesbee, D., Thompson, R. H., Leibovich, B. C., Boorjian, S. A., Whaley, R. D., Hernandez, L. H., Jimenez, R. E., Cheville, J. C., Karnes, R. J., Sukov, W. R., & Gupta, S. (2023). Mass spectrometry-based assessment of prostate cancer-associated crystalloids reveals enrichment for growth and differentiation factor 15. *Human pathology*, 135, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.03.001>
38. Humphrey P. A. (2007). Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *Journal of clinical pathology*, 60(1), 35–42. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.036442>

39. Kim, M. J., Divatia, M. K., Lee, J. H., Shen, S., Miles, B. J., Hwang, J. H., Ayala, A. G., & Ro, J. Y. (2015). Collagenous micronodules in prostate cancer revisited: Are they solely associated with Gleason pattern 3 adenocarcinomas? *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(4), 3469–3476.
40. Hollemans, E., Verhoef, E. I., Bangma, C. H., Rietbergen, J., Osanto, S., Pelger, R. C. M., van Wezel, T., van der Poel, H., Bekers, E., Helleman, J., Roobol, M. J., & van Leenders, G. J. L. H. (2020). Clinicopathological characteristics of glomeruloid architecture in prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 33(8), 1618–1625. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0507-2>
41. Han, W., Johnson, C., Gaed, M., Gómez, J. A., Moussa, M., Chin, J. L., Pautler, S., Bauman, G. S., & Ward, A. D. (2020). Histologic tissue components provide major cues for machine learning-based prostate cancer detection and grading on prostatectomy specimens. *Scientific reports*, 10(1), 9911. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66849-2>
42. Han, W., Johnson, C., Warner, A., Gaed, M., Gomez, J. A., Moussa, M., Chin, J., Pautler, S., Bauman, G., & Ward, A. D. (2020). Automatic cancer detection on digital histopathology images of mid-gland radical prostatectomy specimens. *Journal of medical imaging (Bellingham, Wash.)*, 7(4), 047501. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.7.4.047501>
43. Sandoval, V., Chuang, Z., Power, N., & Chin, J. L. K. (2022). Artificial intelligence for prostate cancer histopathology diagnostics. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 16(12), 439–441. <https://doi.org/10.5489/cuaj.7918>
44. Nagpal, K., Foote, D., Tan, F., Liu, Y., Chen, P. C., Steiner, D. F., Manoj, N., Olson, N., Smith, J. L., Mohtashamian, A., Peterson, B., Amin, M. B., Evans, A. J., Sweet, J. W., Cheung, C., van der Kwast, T., Sangoi, A. R., Zhou, M., Allan, R., Humphrey, P. A., ... Mermel, C. H. (2020). Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Gleason Grading of Prostate Cancer From Biopsy

- Specimens. *JAMA oncology*, 6(9), 1372–1380.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2485>
45. Bulten, W., Pinckaers, H., van Boven, H., Vink, R., de Bel, T., van Ginneken, B., van der Laak, J., Hulsbergen-van de Kaa, C., & Litjens, G. (2020). Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *The Lancet. Oncology*, 21(2), 233–241.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30739-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30739-9)
46. Bulten, W., Kartasalo, K., Chen, P. C., Ström, P., Pinckaers, H., Nagpal, K., Cai, Y., Steiner, D. F., van Boven, H., Vink, R., Hulsbergen-van de Kaa, C., van der Laak, J., Amin, M. B., Evans, A. J., van der Kwast, T., Allan, R., Humphrey, P. A., Grönberg, H., Samaratunga, H., Delahunt, B., ... PANDA challenge consortium (2022). Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge. *Nature medicine*, 28(1), 154–163.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01620-2>
47. Marginean, F., Arvidsson, I., Simoulis, A., Christian Overgaard, N., Åström, K., Heyden, A., Bjartell, A., & Krzyzanowska, A. (2021). An Artificial Intelligence-based Support Tool for Automation and Standardisation of Gleason Grading in Prostate Biopsies. *European urology focus*, 7(5), 995–1001.  
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.11.001>
48. Pinckaers, H., Bulten, W., van der Laak, J., & Litjens, G. (2021). Detection of Prostate Cancer in Whole-Slide Images Through End-to-End Training With Image-Level Labels. *IEEE transactions on medical imaging*, 40(7), 1817–1826.  
<https://doi.org/10.1109/TMI.2021.3066295>
49. Nir, G., Karimi, D., Goldenberg, S. L., Fazli, L., Skinnider, B. F., Tavassoli, P., Turbin, D., Villamil, C. F., Wang, G., Thompson, D. J. S., Black, P. C., & Salcudean, S. E. (2019). Comparison of Artificial Intelligence Techniques to Evaluate Performance of a Classifier for Automatic Grading of Prostate Cancer From Digitized Histopathologic Images. *JAMA network open*, 2(3), e190442.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0442>

50. Raciti, P., Sue, J., Ceballos, R., Godrich, R., Kunz, J. D., Kapur, S., Reuter, V., Grady, L., Kanan, C., Klimstra, D. S., & Fuchs, T. J. (2020). Novel artificial intelligence system increases the detection of prostate cancer in whole slide images of core needle biopsies. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *33*(10), 2058–2066. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0551-y>
51. Perincheri, S., Levi, A. W., Celli, R., Gershkovich, P., Rimm, D., Morrow, J. S., Rothrock, B., Raciti, P., Klimstra, D., & Sinard, J. (2021). An independent assessment of an artificial intelligence system for prostate cancer detection shows strong diagnostic accuracy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *34*(8), 1588–1595. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00794-x>
52. Blom, S., Erickson, A., Östman, A., Rannikko, A., Mirtti, T., Kallioniemi, O., & Pellinen, T. (2019). Fibroblast as a critical stromal cell type determining prognosis in prostate cancer. *The Prostate*, *79*(13), 1505–1513. <https://doi.org/10.1002/pros.23867>
53. Sandeman, K., Blom, S., Koponen, V., Manninen, A., Juhila, J., Rannikko, A., Ropponen, T., & Mirtti, T. (2022). AI Model for Prostate Biopsies Predicts Cancer Survival. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *12*(5), 1031. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051031>
54. Romero Lauro, G., Cable, W., Lesniak, A., Tseytlin, E., McHugh, J., Parwani, A., & Pantanowitz, L. (2013). Digital pathology consultations-a new era in digital imaging, challenges and practical applications. *Journal of digital imaging*, *26*(4), 668–677. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9572-0>
55. Naumenko, I., Piatachenko, V., Myronenko, M., & Savchenko, T. (2022). Information-Extreme Machine Learning of an On-board Ground Object Recognition System with a Choice of a Base Recognition Class. *CEUR Workshop Proceedings*, *3171*, 1139–1148.
56. Dovbysh, A., Shelehov, I., Romaniuk, A., Moskalenko, R., & Savchenko, T. (2023). Decision-making support system for diagnosis of oncopathologies by

histological images. *Journal of Pathology Informatics*, 14.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100193>

57. Protsenko, O., Savchenko, T., Myronenko, M., & Prihodchenko, O. (2020). Informational and extreme machine learning for onboard recognition system of ground objects. *Proceedings - 2020 IEEE 11th International Conference on Dependable Systems, Services and Technologies, DESSERT 2020*, 213–218.  
<https://doi.org/10.1109/DESSERT50317.2020.9125025>.

58. Naumenko, I., Myronenko, M., & Savchenko, T. (2021). Information-Extreme Machine Training of on-Board Recognition System With Optimization of Rgb-Component Digital Images. *Radioelectronic and Computer Systems*, 4, 59–70.  
<https://doi.org/10.32620/REKS.2021.4.05>