

Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y
Electrónica

REPORTE TÉCNICO

No.RT692

COORDINACIÓN DE BIOMÉDICAS

Herramienta Histopatológica de CADx con
Inteligencia Artificial.

M.C. Miguel Adolfo Loria Romero, INAOE

Dra. Hayde Peregrina Barreto, INAOE

Dr. Daniel Pizarro Pérez, UAH

29 de Febrero, 2024

Tonantzintla, Puebla

Luis Enrique Erro No.1
Sta. María Tonantzintla
72840, Puebla, México

©INAOE 2024

Derechos Reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de
reproducir y distribuir copias de este reporte
técnico en su totalidad o en partes mencionando
la fuente.



INAOE

Resumen

El diagnóstico histopatológico sigue siendo un componente fundamental en la evaluación del cáncer de mama. Esta tesis propone el desarrollo de un sistema de diagnóstico histopatológico asistido por computadora (CADp) destinado a mejorar la precisión y eficiencia en la identificación de características histológicas asociadas al cáncer de mama. La investigación se enfocará en la aplicación de técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes y aprendizaje automático para analizar muestras histológicas de manera precisa y reproducible.

Abstract

Histopathological diagnosis remains a fundamental component in the evaluation of breast cancer. This thesis proposes the development of a computer-aided histopathological diagnosis system (CADp) aimed at improving the precision and efficiency in the identification of histological characteristics associated with breast cancer. The research will focus on the application of advanced image processing and machine learning techniques to analyze histological samples in an accurate and reproducible manner.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONAHCYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.

Contenido

1. Introducción	1
1.1. Justificación	3
1.2. Pregunta de investigación	4
1.3. Hipótesis	4
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo general	4
1.4.2. Objetivos específicos	4
1.5. Metodología general	5
1.6. Contribución	5
1.7. Alcances y limitaciones	5
1.8. Cronograma	6
2. Marco Teórico	7
2.1. Cáncer de Mama	7
2.1.1. Epidemiología	8
2.1.2. Factores de riesgo	8
2.2. Anatomía de la Mama	9
2.3. Detección del cáncer de mama	10
2.4. Diagnóstico del cáncer de mama	10
2.4.1. Preparación de la muestra	11
2.4.2. Evaluación histopatológica	11
2.5. Visión Artificial	13

2.6. Deep Learning	13
3. Trabajos relacionados	15
3.1. Conteo mitótico	15
3.2. Pleomorfismo nuclear	17
3.3. Formación de túbulos	18
3.4. Grado histológico	20
3.5. Discusión	22
4. Metodología	24
4.1. Conjunto de datos	24
4.2. Segmentación de núcleos	25
4.3. Extracción de características de las máscaras binarias	26
4.4. Entrenamiento de los modelos	27
4.5. Sistemas de explicabilidad	28
4.6. Graduación histológica	29
5. Resultados preliminares	30
5.1. Detección de CDI	30
5.1.1. Metodología	30
5.1.2. Resultados	31
5.1.3. Discusión	32
5.2. Segmentación de núcleos	33
5.2.1. Metodología	33
5.2.2. Resultados	34
5.2.3. Discusión	36
6. Conclusión	38
6.1. Avance siguiente	39
6.2. Productos	41

Lista de Figuras

1.1.	Diagrama de bloques de la metodología propuesta.	5
1.2.	Cronograma.	6
5.1.	Diagrama general de la metodología para detección de CDI. . .	31
5.2.	Resultados de la clasificación de CDI y sano.	31
5.3.	Diagrama general de la metodología para segmentación de núcleos.	34
5.4.	Resultados de la exactitud y pérdida en el entrenamiento y validación del modelo para segmentación de núcleos.	35
5.5.	Resultados del coeficiente DICE y Jacard en el entrenamiento y validación del modelo para segmentación de núcleos.	35
5.6.	Resultado de la inferencia con el modelo de segmentación en la base de datos TNBC.	36
6.1.	Diagrama de bloques de la metodología propuesta con el proceso actual en color naranja.	39
6.2.	Diagrama de subprocesos del bloque de segmentación de núcleos de la metodología propuesta.	40
6.3.	Avances en el cronograma.	41

Lista de Tablas

1.1. Actividades del cronograma.	6
2.1. Criterios de evaluación histopatológica en base al NGS.	12
3.1. Antecedentes que usan cortes histológicos de cáncer de mama teñidos con hematoxilina y eosina.	23
5.1. Métricas de predicción del modelo.	32
5.2. Métricas de entrenamiento y validación del modelo.	35
6.1. Actividades del cronograma.	41

Siglas

AM *Activation Maximization*. 29

ANN *Attention Neural Networks*. 21, 24, 28

CAD *Computer-Aided Detection and Diagnosis*. 1

CADe *Computer-Aided Detection*. 2

CADx *Computer-Aided Diagnosis*. 2–4, 16

CDI *Carcinoma Ductal Invasivo*. VI, 1, 30–32, 38

CDIS *Carcinoma Ductal In Situ*. 1, 30

CM *Conteo Mitótico*. 2, 3, 6, 11, 12, 15, 16, 22, 25, 26, 29

CNN *Convolutional Neural Network*. 13, 15, 16, 21, 22, 27, 30, 32, 33

DL *Deep Learning*. 13, 14, 16, 18, 24, 26–29

DNN *Deep Neural Network*. 13, 18, 21

FT *Formación de Túbulos*. 2, 3, 11, 12, 15, 18, 19, 22, 25, 27, 29

Grad-CAM *Gradient-weighted Class Activation Mapping*. 18, 29

H&E *Hematoxilina & Eosina*. 2, 3, 11, 16–21, 24, 30, 33, 34

IA *Inteligencia Artificial*. 2, 3, 14, 15, 17, 20–22, 24, 32

- IG** *Integrated Gradients*. 29
- IPD** *Imágenes de Portaobjetos Digitales*. 2–5, 16, 17, 19–21, 24, 30, 33, 34
- LIME** *Local Interpretable Model-agnostic Explanations*. 29
- LRP** *Layer-wise Relevance Propagation*. 29
- ML** *Machine Learning*. 4, 13, 22, 24–27
- NGS** *Nottingham Grading System*. VII, 2, 4–6, 11, 12, 22, 24, 25, 29
- PN** *Pleomorfismo Nuclear*. 2, 3, 11, 12, 15, 17, 18, 22, 25, 27, 29
- RCNN** *Regional Convolutional Neural Network*. 16, 17
- RF** *Random Forests*. 19, 20
- ROI** *Region Of Interest*. 16, 21
- SHAP** *Shapley Additive Explanations*. 29
- SM** *Saliency Maps*. 29
- SVM** *Support Vector Machines*. 20
- VA** *Visión Artificial*. 2, 3, 13, 15, 17, 20, 22, 32
- WSI** *Whole Slide Image*. 16, 18

Capítulo 1

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres y una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial [1], esta enfermedad se produce cuando los genes que controlan la función celular tienen una condición, especialmente la ausencia de apoptosis, lo que provoca una mitosis descontrolada. El tipo de cáncer de mama depende de qué células de la mama se vuelven cancerosas, usualmente sucede en las células de los conductos mamarios (carcinoma ductal), aunque un 10 % se inicia en los lóbulos mamarios (carcinoma lobulillar). Cuando las células que revisten los conductos son ahora células cancerosas, pero no se han propagado por las paredes de los conductos hasta el tejido mamario adyacente se denomina Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS). El CDIS también se denomina carcinoma intraductal o cáncer de seno en etapa 0 y casi todas las mujeres en esta etapa temprana del cáncer de seno se pueden curar. Si el CDIS no es tratado puede extenderse localmente dentro de la mama y consecuentemente extenderse por los conductos linfáticos o vasos sanguíneos a otros órganos, cuando esto sucede se dice que ha hecho metástasis y se denomina a esta condición como Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) o carcinoma ductal infiltrante. Las herramientas para Detección y Diagnóstico Asistidos por Computadora (CAD, *Computer-Aided Detection and Diagnosis*) son una clase de sistemas informáticos que tienen como objetivo ayudar en la detección y/o diagnóstico de enfermedades a través de una “segunda opinión” [2]. Los sistemas CAD se clasifican en dos grupos: sistemas

de Detección Asistida por Computadora (CADE, *Computer-Aided Detection*) y sistemas Diagnóstico Asistido por Computadora (CADx, *Computer-Aided Diagnosis*). Para detectar el cáncer de mama existen herramientas CADE como la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética mediante las que el experto puede analizar indicios de anormalidad en el tejido mamario. Sin embargo, para el diagnóstico de cáncer de mama es necesario realizar una biopsia, y analizar la muestra de tejido (corte histológico). Para ello se trata la muestra con una tinción de Hematoxilina & Eosina (H&E), que permite resaltar los diferentes elementos presentes en el tejido, y posteriormente se coloca en un portaobjetos para analizarla con el microscopio. Tres características morfológicas son relevantes en el análisis, de acuerdo al *Nottingham Grading System* (NGS) [3] o grado histológico: Conteo Mitótico (CM), Pleomorfismo Nuclear (PN) y Formación de Túbulos (FT), dicho análisis lo realiza el patólogo.

Con el avance de la tecnología se incluyeron las Imágenes de Portaobjetos Digitales (IPD) en la práctica clínica de la histopatología digital facilitando su análisis. Sin embargo, al ser un análisis visual esta sujeto a la subjetividad del patólogo y factores tales como experiencia o fatiga visual, generando que las observaciones intra e interobservador alcance una concordancia general del 75.3% [4] en el diagnóstico de la enfermedad y por tanto en el tratamiento prescrito. La Inteligencia Artificial (IA) y Visión Artificial (VA) incorporadas a la histopatología digital puede mejorar la visualización y el análisis cuantitativo de las IPD, así como desarrollar herramientas de CADx que ayuden a identificar zonas que probablemente contengan mayor información relevante para el patólogo. De esta forma se podría apoyar al experto mejorando su entrenamiento y reduciendo los factores que generan discrepancias (e.g. fatiga).

Las herramientas de CADx representan un avance importante en el desarrollo de tecnología de apoyo en el tratamiento oportuno del cáncer de mama, ayudando a reducir las variabilidades del observador y mejorando la reproducibilidad del análisis. Para fines de investigación, éstas herramientas también pueden ayudar a comprender el mecanismo biológico y las anomalías genéticas asociadas a la enfermedad. Sin embargo, el análisis de IPD de

cáncer de mama es un trabajo desafiante debido a las numerosas variaciones intrínsecas de los tejidos, la preparación de la muestra y la identificación de las estructuras de interés. Diversos algoritmos de análisis de imágenes digitales han abordado esta problemática abriendo la posibilidad de normalizar las imágenes, facilitando la identificación de estructuras y el desarrollo de una herramienta de CADx para cáncer de mama. El trabajo de los sistemas de IA relacionados con el cáncer de mama incluye CM [5–12], PN [13–16], FT [17–19], grado histológico [20], entre otros.

En esta propuesta se plantea el desarrollo de una herramienta de CADx para cáncer de mama usando técnicas de VA en combinación con IA aplicados a IPD de tejido mamario teñidas con H&E que permita identificar las regiones que con mayor probabilidad contengan las estructuras de interés asociadas al análisis histopatológico y que permita inferir la explicabilidad del sistema a fin de que pueda ser interpretable para los profesionales de la salud. De esta manera se podría indicar con mayor precisión la información relevante considerada en las muestras a partir de un sistema automático de apoyo al experto, ayudando a reducir las discrepancias diagnosticas.

1.1. Justificación

El cáncer de mama tiene una alta tasa de mortalidad y su adecuado diagnóstico depende del análisis histopatológico. Sin embargo, este análisis está sujeto a la observación subjetiva de cada patólogo, generando una concordancia limitada del 75.3% en el diagnóstico intra e interobservador [4], afectando el diagnóstico y tratamiento prescrito. Por ello se propone desarrollar una herramienta automática de apoyo para el análisis de muestras histopatológicas que ayude al patólogo a identificar la información relevante en las muestras, reduciendo la variación en las métricas de rendimiento diagnóstico.

1.2. Pregunta de investigación

¿Cómo puede un sistema de CADx guiar a un patólogo en la identificación de las estructuras de interés IPD de cáncer de mama para reducir la variabilidad en el diagnóstico?

1.3. Hipótesis

El desarrollo de una herramienta CADx que identifique las estructuras establecidas en el NGS mediante *Machine Learning* (ML) de sus características, puede guiar al patólogo mediante un sistema de explicabilidad que indique las áreas de interés más relevantes en IPD, ayudando a reducir las variaciones en la métricas de diagnóstico.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Desarrollar una herramienta CADx que permita guiar el análisis del patólogo a las regiones donde se encuentran las estructuras de interés en IPD de cáncer de mama en base a herramientas de ML y considerando las características que especifica el NGS. Dicho sistema permitirá también la evaluación de dichas características para facilitar su graduación automática. Los resultados del sistema serán evaluados con métricas de clasificación automática.

1.4.2. Objetivos específicos

- Identificar las características relevantes en las estructuras especificadas por el NGS para IPD de cáncer de mama.
- Desarrollar un modelo de Deep Learning guiado para cada estructura NGS e integrar un sistema de explicabilidad que permita visualizar las regiones de mayor relevancia para generar su graduación.

- Evaluar los modelos generados comparando su desempeño respecto al etiquetado hecho por el experto.

1.5. Metodología general

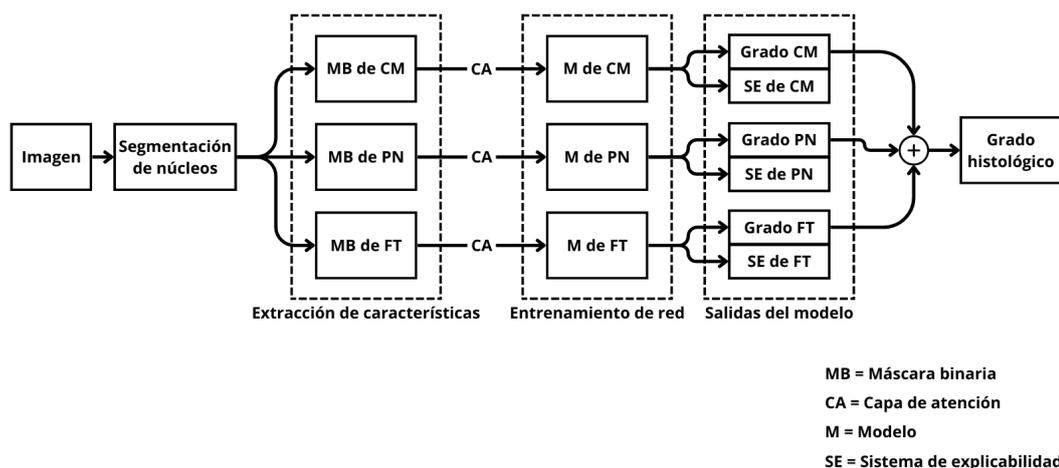


Figura 1.1: Diagrama de bloques de la metodología propuesta.

1.6. Contribución

La contribución de la tesis radica en la necesidad actual de desarrollar herramientas de apoyo al análisis patológico digital mediante sistemas basados en NGS que faciliten la determinación del grado histológico en muestras de cáncer de mama y además incluyan una explicabilidad que pueda ser asociada al proceso que realiza el experto en la práctica clínica para reducir las variaciones en las métricas de rendimiento diagnóstico.

1.7. Alcances y limitaciones

El desarrollo de éste proyecto estará basado en el análisis de IPD reportadas en bases de datos públicas. Se buscará probar con muestras propias etiquetadas por expertos quedando a reserva de la disposición de alguna insti-

tución de salud para proveerlos. Asimismo, se buscará que el sistema propuesto abarque al menos dos de las tres estructuras que considera la graduación NGS dado que en la mayoría de bases de datos no se reporta el CM.

1.8. Cronograma

Tabla 1.1: Actividades del cronograma.

Actividad	Descripción
1	Cursos de doctorado y preparación de propuesta de tesis.
2	Segmentación semántica de núcleos.
3	Extracción de cada característica morfológica.
4	Desarrollo de modelo guiado para cada característica morfológica.
5	Integración de explicabilidad a cada modelo.
6	Evaluación de los modelos generados comparando su desempeño respecto al etiquetado hecho por el experto.
7	Escritura de tesis.
8	Revisión del estado del arte.
9	Defensa de tesis.

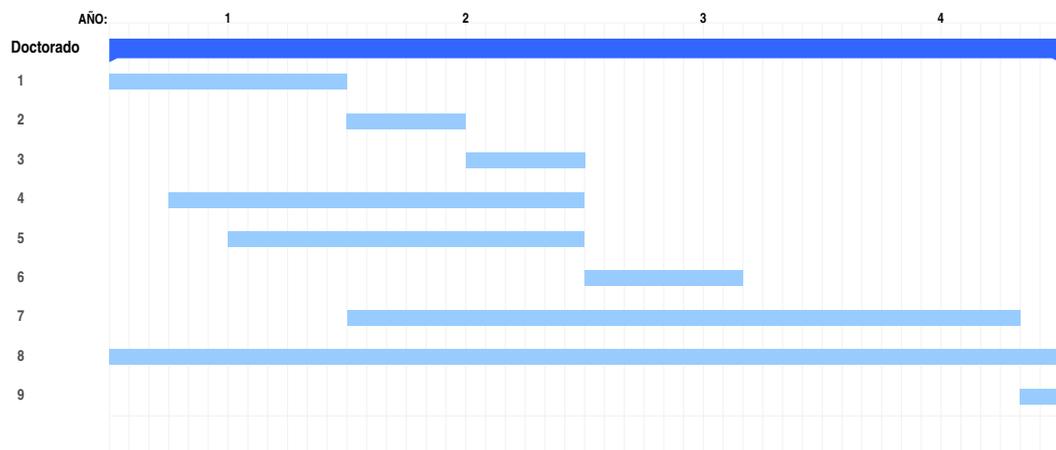


Figura 1.2: Cronograma.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Cáncer de Mama

El cáncer de mama es una patología caracterizada por el descontrolado crecimiento de células mamarias alteradas, dando lugar a la formación de tumores (Fig. 2.1) que, sin el tratamiento adecuado, tienen el potencial de diseminarse a través del cuerpo y llevar a consecuencias fatales. Este tipo de cáncer tiene su origen en los conductos galactóforos o en los lobulillos encargados de la producción de leche en el seno. En su fase inicial, conocida como estadio 0 o *in situ*, el cáncer no representa riesgo de mortalidad. Sin embargo, las células cancerosas pueden avanzar hacia el tejido mamario circundante, manifestándose en la formación de nódulos o engrosamientos. En etapas más avanzadas, los cánceres invasivos tienen la capacidad de extenderse a ganglios linfáticos próximos u otros órganos, proceso que se conoce como metástasis y representa un alto riesgo de mortalidad. El tratamiento del cáncer de mama varía según las características individuales de la paciente, el tipo de cáncer y su extensión. Por lo general, el tratamiento incluye una combinación de cirugía, radioterapia y medicamentos [21, 22].

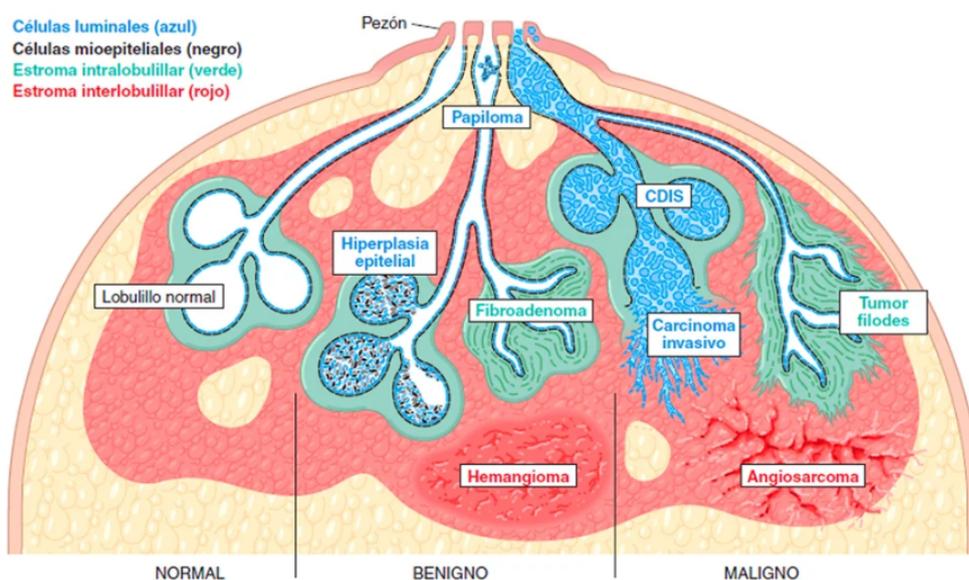


Figura 2.1: Lesiones malignas y benignas de la mama [23].

2.1.1. Epidemiología

En 2020, se registraron 2.3 millones de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres a nivel global de los cuales 685 000 derivaron en fallecimientos. Este tipo de cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a escala mundial. Hacia finales de ese mismo año, 7.8 millones de mujeres que habían sido diagnosticadas con cáncer de mama en los cinco años previos aún seguían con vida, destacando la notable prevalencia de este cáncer a nivel mundial. Aunque el cáncer de mama puede afectar a mujeres de todas las edades, las tasas de incidencia son más altas en mujeres entre 50 y 59 años de edad [24–27].

2.1.2. Factores de riesgo

Si bien el cáncer de mama no es exclusivo de un género, la mayoría de los casos se da en mujeres, teniendo sólo entre 0.5 % y el 1 % de casos en varones. Algunos factores aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, como el envejecimiento, la obesidad, el consumo perjudicial de alcohol, los antecedentes familiares de cáncer de mama, el historial de exposición a radiación, el historial

reproductivo (como la edad de inicio de los periodos menstruales y la edad en el primer embarazo), el consumo de tabaco y el tratamiento hormonal posterior a la menopausia. Alrededor de la mitad de los casos de cáncer de mama corresponden a mujeres sin ningún factor de riesgo identificable, a excepción del género y la edad (>40). Los antecedentes familiares de cáncer de mama aumentan el riesgo de padecerlo, aunque la falta de ellos no necesariamente indica un riesgo menor. Algunas mutaciones genéticas hereditarias de alta penetrancia (genes BRCA1, BRCA2 y PALB2) aumentan significativamente el riesgo, llegando a optar por estrategias como la extirpación quirúrgica de ambos senos [24, 28–30].

2.2. Anatomía de la Mama

La anatomía de la mama (Fig. 2.2) es compleja y se compone de varios tejidos y estructuras [31, 32]. Las glándulas mamarias son responsables de la producción de leche y se organizan en lóbulos que se conectan a través de conductos lactíferos. El tejido adiposo proporciona soporte y protección a las glándulas mamarias, y la cantidad varía entre individuos. El pezón, situado en el centro de la mama, es la salida de la leche durante la lactancia y está rodeado por la areola, una zona pigmentada. El tejido conectivo, los vasos sanguíneos y linfáticos, los músculos y las fascias mamarias contribuyen a la estructura y función general de la mama. Comprender esta anatomía es esencial para la detección temprana de cambios y para abordar cuestiones de salud mamaria, como el cáncer de mama.

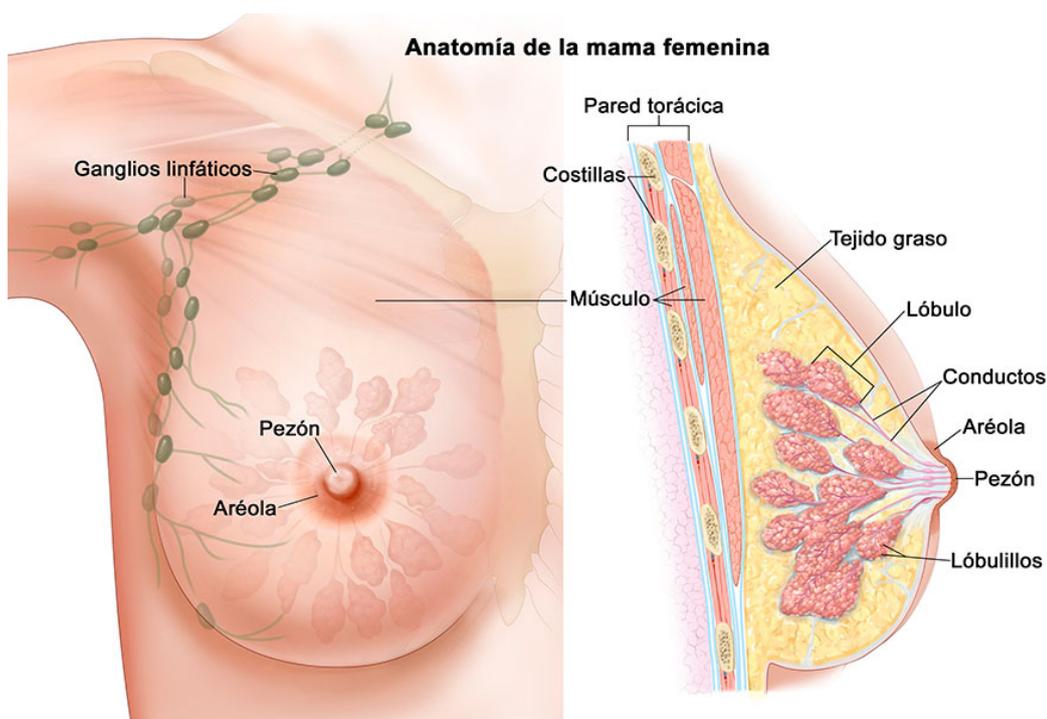


Figura 2.2: Anatomía de la mama [33].

2.3. Detección del cáncer de mama

La detección del cáncer de mama es crucial para identificar la enfermedad en sus etapas tempranas, cuando las opciones de tratamiento son generalmente más efectivas y la probabilidad de supervivencia es mayor. La detección de cáncer de mama implica el uso de diversas estrategias y métodos [34–36]. La evaluación clínica es el paso inicial comenzando con una historia clínica detallada así como una exploración física de las mamas y los ganglios linfáticos cercanos. De manera complementaria se realizan pruebas de imagen con herramientas de visualización y diagnóstico como la mamografía, ecografía mamaria, resonancia magnética, entre otras.

2.4. Diagnóstico del cáncer de mama

El diagnóstico del cáncer de mama implica una evaluación completa que combina varios métodos para confirmar la presencia de la enfermedad,

determinar su extensión y guiar el plan de tratamiento [37–39].

2.4.1. Preparación de la muestra

La biopsia es fundamental para obtener el diagnóstico definitivo de cáncer. Se extrae una pequeña muestra de tejido de la mama al que se le da tratamiento (formalina) para preservar la estructura celular y posteriormente se embebe en parafina, haciendo posible su corte en secciones delgadas ($\approx 5\mu\text{m}$) utilizando un microtomo. Estas secciones se preparan con hematoxilina, que tiñe núcleos celulares en azul oscuro, y eosina, que tiñe citoplasma y otras estructuras celulares en rosa/rojo. La tinción de H&E resalta la morfología celular, la arquitectura del tejido y permite identificar cambios patológicos. Finalmente, se monta la muestra en un portaobjetos (Fig. 2.3) que permite su observación bajo el microscopio [40–42].

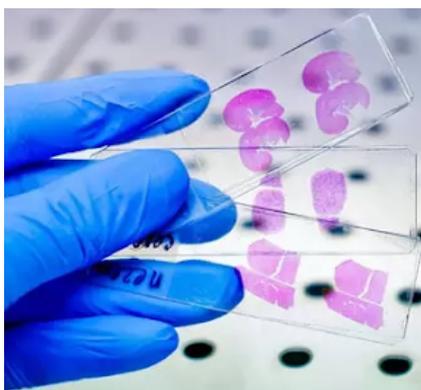


Figura 2.3: Portaobjetos de vidrio con corte histológico teñido con H&E [43].

2.4.2. Evaluación histopatológica

El patólogo examina las estructuras resaltadas con la tinción de H&E secciones teñidas bajo el microscopio aplicando el NGS [44, 45] que evalúa tres criterios principales: FT, PN y CM (Tabla 2.1). Cada uno de los tres criterios es calificado con puntuaciones entre 1 y 3. La graduación final se asocia a la puntuación total obtenida de la suma de los puntos asignados en cada criterio: grado 1 o bien diferenciado (puntuación de 3 a 5), grado 2 o

moderadamente diferenciado (puntuación de 6 a 7) y grado 3 o escasamente diferenciado (puntuación de 8-9) (Fig. 2.4).

Tabla 2.1: Criterios de evaluación histopatológica en base al NGS.

NGS	Grado	Descripción
FT	1	> 75 % del tumor forma estructuras tubulares.
	2	10 % – 75 % del tumor forma estructuras tubulares.
	3	< 10 % del tumor forma estructuras tubulares.
PN	1	Núcleos uniformes y regulares.
	2	Núcleos moderadamente pleomórficos.
	3	Núcleos muy pleomórficos.
CM	1	< 7 mitosis por campo de alto poder (400x).
	2	7 – 14 mitosis por campo de alto poder.
	3	> 14 mitosis por campo de alto poder.

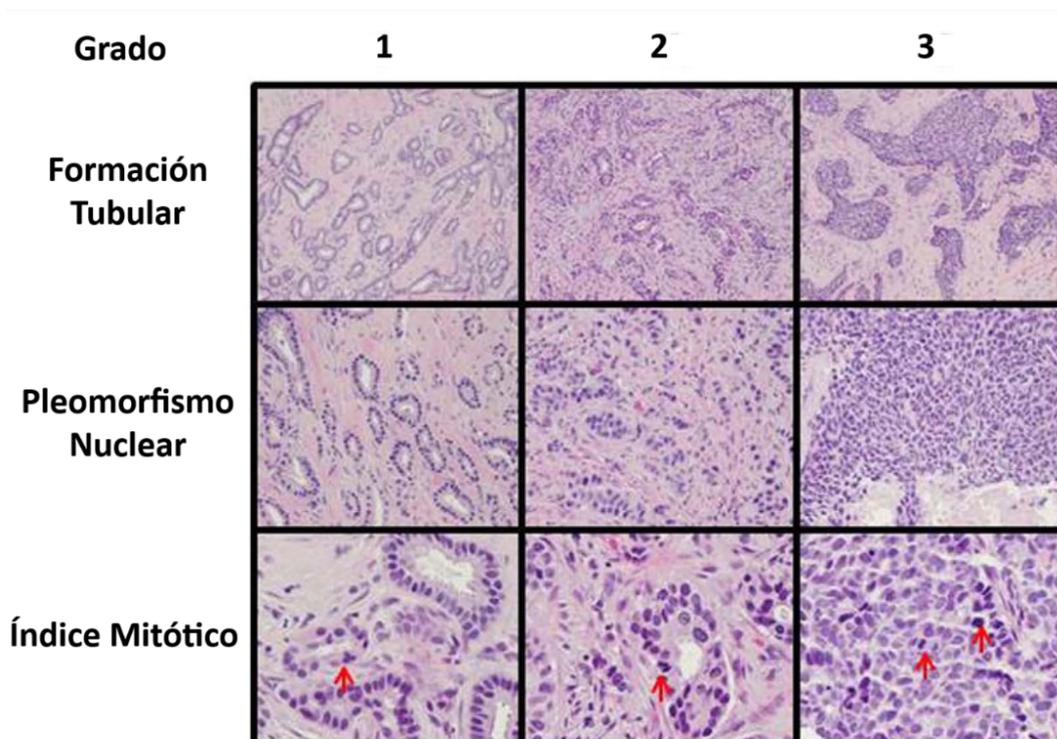


Figura 2.4: Sistema de Graduación Nottingham [46].

2.5. Visión Artificial

La VA es un campo interdisciplinario que se ocupa de cómo las computadoras pueden adquirir, procesar, analizar y comprender imágenes del mundo real. Su objetivo principal es interpretar y procesar la información visual de manera similar a como lo hacen los humanos [47–50]. En histopatología, la VA se ha vuelto esencial para mejorar la eficiencia y precisión en el análisis de tejidos biológicos a nivel microscópico, permitiendo la automatización de procesos, cuantificación objetiva de características celulares, y gestión eficiente de grandes conjuntos de datos. Este campo facilita la detección temprana de enfermedades, apoya decisiones clínicas, y tiene aplicaciones significativas en investigación biomédica al identificar patrones complejos en datos histopatológicos, lo que puede conducir a avances en la comprensión y tratamiento de diversas afecciones [51, 52].

2.6. Deep Learning

El *Deep Learning* (DL) es una rama del ML que se centra en el entrenamiento de algoritmos conocidos como *Convolutional Neural Network* (CNN) para realizar tareas específicas [53]. Se le llama DL porque implica el uso de CNN con múltiples capas (*Deep Neural Network* (DNN)) para aprender y realizar representaciones cada vez más abstractas y complejas de los datos. A diferencia de los enfoques tradicionales de ML, que a menudo requieren la extracción manual de características relevantes de los datos, el DL busca automáticamente aprender estas características a través de las capas de la DNN. Esto permite que los modelos de DL sean altamente adaptables y capaces de manejar datos no estructurados o de alta dimensionalidad, como imágenes, sonido o texto. El DL ha demostrado ser especialmente útil en una variedad de aplicaciones, incluyendo reconocimiento de voz [54–56], VA [57–59], procesamiento del lenguaje natural [60–62], juegos [63–65], entre otros. Su capacidad para aprender patrones complejos y representaciones abstractas ha llevado a

avances significativos en campos como la IA y ha impulsado el desarrollo de tecnologías innovadoras en diversos sectores. La histopatología ha experimentado un notable beneficio gracias al uso de la herramienta de DL [66–68]. Este campo ha demostrado su capacidad para automatizar y mejorar significativamente el análisis de imágenes histopatológicas, generando importantes implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. Algunas razones fundamentales que destacan la importancia del DL en este campo son:

- **Eficiencia y Rapidez:** La automatización mediante DL permite un análisis rápido y eficiente de grandes conjuntos de datos de imágenes histopatológicas, acelerando el proceso de diagnóstico y facilitando el manejo de grandes volúmenes de datos.
- **Segmentación y Localización de Estructuras:** Los modelos de DL pueden segmentar regiones de interés y localizar estructuras celulares y tejidos, lo que ayuda a resaltar áreas importantes para los patólogos y proporcionar detalles sobre la distribución de células y características específicas.
- **Mejora de la Reproducibilidad:** El uso de modelos de DL puede mejorar la consistencia y reproducibilidad de los resultados al proporcionar un enfoque más objetivo y estandarizado para la interpretación de imágenes histopatológicas.
- **Gestión de Grandes Volúmenes de Datos:** El DL facilita la gestión y análisis de grandes cantidades de datos visuales generados por la histopatología, permitiendo a los investigadores extraer información valiosa y descubrir patrones ocultos.

En resumen, la aplicación del DL en histopatología no solo optimiza el proceso de diagnóstico, sino que también impulsa avances significativos en la comprensión de las enfermedades y el desarrollo de tratamientos efectivos. La combinación de la experiencia humana y la potencia analítica de los modelos de DL pueden impulsar la práctica médica y mejorar la atención al paciente.

Capítulo 3

Trabajos relacionados

Este capítulo aborda tres aspectos fundamentales en el análisis histopatológico del cáncer de mama: el CM, la evaluación del PN y la FT. Se discute cómo la IA y la VA están revolucionando estos procesos, ofreciendo métodos automatizados que mejoran la precisión y eficiencia del análisis. Se presentan estudios que demuestran cómo las CNN pueden mejorar el CM y la evaluación del PN, así como métodos para la detección y caracterización automatizada de FT en imágenes histológicas. Además, se exploran investigaciones sobre la automatización de la graduación histológica y se discute la importancia de comprender el rendimiento y la aplicación clínica de estas herramientas en situaciones reales, destacando la necesidad de sistemas de explicabilidad para transferir el conocimiento de los modelos a los especialistas.

3.1. Conteo mitótico

El CM, que implica la identificación y recuento de células en mitosis, es un componente crucial en el diagnóstico del cáncer, ya que refleja la agresividad tumoral. A medida que aumenta el número de células en mitosis, se correlaciona con una mayor actividad proliferativa del tumor y, por lo tanto, con un mayor riesgo de propagación rápida. Los patólogos realizan este conteo mediante la observación visual de muestras de tejido bajo un microscopio, un proceso subjetivo y laborioso. Actualmente los avances de la IA mejoran me-

joran la precisión y eficiencia del análisis para procesar grandes volúmenes de datos, revoluciona el diagnóstico y tratamiento del cáncer al proporcionar herramientas más precisas y eficaces para la evaluación de la proliferación celular y la toma de decisiones terapéuticas.

En 2019, Balkenhol [6] et al. propusieron una CNN con el objetivo de mejorar la precisión y reproducibilidad en el CM del cáncer de mama. Este estudio comparó el CM visual con el CM automatizado basado en DL, junto con la selección de *Region Of Interest* (ROI) totalmente automatizada. La ROI preseleccionada fue generado por una CNN entrenada para detectar todas las figuras mitóticas en IPD teñidas con H&E. Los resultados mostraron un aumento en el acuerdo interobservador, pasando de un coeficiente kappa de 0.689 (IC del 95 %: 0.580–0.799) a 0.814 (IC del 95 %: 0,719 - 0,909) al utilizar la ROI generado por la CNN. Esto demuestra la posibilidad de mejorar el acuerdo interobservador mediante el uso de sistemas CADx.

En 2019, Veta [8] et al. promovieron el desafío TUPAC16 para la detección automática de mitosis con *Whole Slide Image* (WSI) teñidas con H&E. El método LUNIT obtuvo el mejor desempeño en el desafío, utilizando segmentación binaria de tejidos y normalización de tinción con el método Macenko. Además, seleccionó una ROI basada en la densidad celular y entrenó una CNN con arquitectura ResNet, empleando minería negativa dura para la detección de mitosis. Como resultado, se alcanzó un coeficiente kappa de 0.567 (IC del 95 %: 0.464 - 0.671).

En 2019, Cai [7] et al. introdujeron una *Regional Convolutional Neural Network* (RCNN) modificada para una detección automatizada y rápida de mitosis. La adaptación consta de utilizar una red preentrenada con ImageNet (ResNet101) para extraer características. Las características son reducidas con una gran convolución separable y usadas para generar una ROI que reduce significativamente el tiempo de cálculo, con un tiempo de inferencia promedio de 0.8 segundos para una imagen de 2000 x 2000. Además, logra una precisión, sensibilidad y puntuación F1 del 76 %, 72 % y 73.6 %, respectivamente.

En 2020, Mahmood [5] et al. presentaron un método de detección de

células mitóticas que emplea una RCNN más rápida junto con otras redes para mitigar falsos positivos. El proceso implica inicialmente el uso de la RCNN para la detección de células mitóticas. Posteriormente, las características extraídas se introducen en dos redes preentrenadas (ResNet50 y DenseNet201). Estas redes son evaluadas individualmente con cada clasificador. Finalmente, se determina la proximidad de las puntuaciones obtenidas por cada clasificador para tomar la decisión final. Este enfoque logró una precisión del 87.6 %, una sensibilidad del 84.1 % y una puntuación F1 del 85.8 % en el conjunto de datos ICPR 2012, y una precisión del 84.8 %, una sensibilidad del 58.3 % y una puntuación F1 del 69.1 % en el conjunto de datos de ICPR 2014.

3.2. Pleomorfismo nuclear

El PN, que se refiere a la variabilidad en forma y tamaño de los núcleos celulares, es un fenómeno ampliamente estudiado en el campo de la histopatología y la oncología, siendo una característica fundamental en la evaluación del cáncer. Su análisis preciso es crucial para la detección temprana y el pronóstico de diversas enfermedades, incluido el cáncer. En los últimos años, las herramientas de IA y VA han revolucionado este campo al permitir la automatización y objetividad en la evaluación del PN. Estas herramientas no solo facilitan la predicción de la supervivencia de los pacientes, sino que también permiten analizar de manera más rápida y efectiva las zonas de relevancia en las imágenes histopatológicas.

En 2018, Lu [14] et al. propusieron un clasificador de pronóstico destinado a predecir la supervivencia general del paciente mediante el análisis de IPD teñidas con H&E. Para desarrollar este clasificador, inicialmente segmentaron los núcleos presentes en las imágenes y extrajeron características relacionadas con la forma/textura nuclear y el trastorno de orientación de cada núcleo, lo que resultó en un conjunto de 615 características. Posteriormente, estas características se redujeron utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, lo que permitió identificar las 15 características histomorfométricas

cuantitativas con mayor capacidad predictiva. Estas características seleccionadas fueron luego combinadas mediante un clasificador de análisis discriminante lineal y evaluadas utilizando un conjunto de prueba para determinar la probabilidad de supervivencia específica de la enfermedad a largo plazo frente a corto plazo. Los resultados revelaron que, según el análisis de supervivencia univariado, los pacientes identificados por el clasificador como de alto riesgo experimentaron significativamente peores resultados de supervivencia.

En 2020, Mercan [13] et al. presentaron un método de DL para la evaluación automatizada del PN en el cáncer de mama, tratándolo como una característica continua en lugar de una clasificación discreta. Su enfoque implicó el uso de una red de detección de células epiteliales para localizar células tumorales en WSI teñidas con H&E. Posteriormente, emplearon una DNN junto con *Gradient-weighted Class Activation Mapping* (Grad-CAM). Este enfoque permitió obtener un espectro completo del PN con Grad-CAM, lo que facilita a los patólogos analizar la morfología del tumor sin necesidad de hacer zoom para investigar células individuales en múltiples regiones tumorales.

3.3. Formación de túbulos

En el contexto del cáncer, la FT puede tener tanto consecuencias beneficiosas como perjudiciales. Por un lado, la angiogénesis tumoral, un proceso que implica la generación de nuevos vasos sanguíneos a partir de células endoteliales, es esencial para suministrar oxígeno y nutrientes al tumor, promoviendo así su crecimiento y expansión. Sin embargo, la formación excesiva de túbulos también puede contribuir a la progresión tumoral al facilitar la invasión y la metástasis a través de la matriz extracelular circundante. Comprender los mecanismos que regulan la FT es, por lo tanto, de gran importancia en los contextos del desarrollo fisiológico y la enfermedad. En particular, la evaluación precisa y detallada del grado de FT en el cáncer de mama resulta crucial para comprender la agresividad tumoral y guiar el tratamiento clínico. A lo largo de las últimas décadas, se han propuesto diversos enfoques y métodos

para abordar esta tarea. Estos estudios representan avances significativos en la evaluación y caracterización de la FT en el cáncer de mama, ofreciendo perspectivas importantes para la comprensión de la enfermedad y el desarrollo de estrategias clínicas más precisas y efectivas.

En 1999, Kronqvist [69] et al. propusieron un enfoque para evaluar métodos de medición histológica destinados a la evaluación cuantitativa del grado de FT en el cáncer de mama. Se evaluó la FT en 20 casos de cáncer de mama invasivo mediante cuatro métodos de evaluación diferentes. El método 1 consistió en la evaluación subjetiva tradicional de la cantidad de túbulos malignos en cada muestra. El método 2 evaluó la fracción de campos que presentan FT registrando la presencia o ausencia de estructuras tubulares neoplásicas en cada campo microscópico. Por su parte, en el método 3, la fracción de área de células epiteliales malignas que presentan FT se evaluó campo por campo y se expresó como un promedio de toda el área del tumor. Finalmente, el método 4 aplicó el recuento de puntos para evaluar la fracción de células epiteliales malignas en estructuras tubulares. Según los análisis de correlación y reproducibilidad, se encontró que el método 1 fue inferior a los otros métodos. Aunque el método 4 fue preciso, resultó ser demasiado laborioso y requirió mucho tiempo para su aplicación clínica. En contraste, los métodos 2 y 3 demostraron ser eficientes y reproducibles, y podrían ser utilizados indistintamente. Considerando el tiempo y esfuerzo requeridos para las mediciones, se concluyó que el método 2 era el más adecuado para su aplicación en la práctica clínica.

En 2015, Nguyen [70] et al. presentaron un algoritmo para la segmentación automática de la región glandular y de túbulos en la clasificación histológica del cáncer de mama. Este algoritmo utiliza IPD teñidas con H&E que representan regiones tumorales, y se desarrolla específicamente para segmentar las regiones glandulares y detectar la presencia de túbulos en dichas áreas. El proceso del algoritmo comienza con la detección de todos los núcleos y lúmenes candidatos en la imagen de entrada, seguido por la identificación de los núcleos tumorales a partir de los núcleos detectados y la determinación de los lúmenes verdaderos entre los candidatos, utilizando un clasificador *Random*

Forests (RF). Luego, se procede a formar las regiones glandulares agrupando los núcleos y lúmenes tumorales cercanos mediante un método basado en corte gráfico. Aquellas regiones glandulares que contienen lúmenes verdaderos se consideran como formadoras de túbulos, es decir, regiones de túbulos. La evaluación del método muestra una clara separación entre las tres puntuaciones de túbulos, lo que sugiere que el algoritmo propuesto es útil para distinguir la puntuación tubular en imágenes histológicas de cáncer de mama.

En 2022, Tan [71] et al. presentaron un método para la medición cuantitativa de túbulos irregulares en el cáncer de mama. Para llevar a cabo este método, los autores utilizaron IPD teñidas con H&E, de las cuales segmentaron los candidatos de núcleo y lumen. Se extrajeron diversas características tanto morfológicas (como área, circularidad, solidez y curvatura) como texturales (mediante características de co-ocurrencia) de los túbulos candidatos. Además, se propusieron índices de ángulo espacial, distribución y media armónica para cuantificar los túbulos y los no túbulos. Finalmente, estas características extraídas se utilizaron como entradas para un clasificador *Support Vector Machines* (SVM), logrando una precisión del 98 %, una sensibilidad del 100 % y una puntuación F1 del 98 %. Además, se observó que el índice de media armónica propuesto resultó significativo en la discriminación entre túbulos y no túbulos, lo que subraya su utilidad potencial en la caracterización de estructuras tubulares en imágenes histológicas de cáncer de mama.

3.4. Grado histológico

El grado histológico se refiere a la evaluación de la apariencia microscópica de las células y los patrones de crecimiento en un tejido, siendo indispensable para el diagnóstico preciso del cáncer de mama. La automatización de la graduación histológica ha surgido como un campo de investigación prometedor en patología, impulsado por los avances en IA y VA.

En 2021, Elsharawy [72] et al. propusieron un método para la graduación histológica automatizada, que combina el análisis de IPD teñidas con

H&E con datos de ADN mensajero. Para lograr esta automatización, se entrenó una CNN utilizando tanto las imágenes como los datos de ADN mensajero. En su estudio, se identificó que el gen que mejor correlacionaba con el grado histológico era TRIP13, un gen asociado al ensamblaje del huso mitótico. Este hallazgo demuestra el potencial de la IA para identificar características relevantes y proporcionar segundas opiniones en el proceso de gradación histológica.

En 2022, Wang [73] et al. propusieron una DNN denominado DeepGrade, enfocado en la reestratificación de casos de grado histológico 2. Para desarrollar este modelo, los autores utilizaron IPD teñidas con H&E y aplicaron normalización de color. Posteriormente, extrajeron ROI utilizando las anotaciones proporcionadas por los patólogos como referencia, sobre las cuales entrenaron 20 modelos diferentes. Estos modelos se basaron en una arquitectura de CNN InceptionV3 preentrenada con el conjunto de datos ImageNet, para finalmente combinarlos en un conjunto modelo. Los resultados obtenidos demostraron que la reestratificación basada en DeepGrade de los casos de grado histológico 2 (considerados de riesgo intermedio) proporciona información pronóstica independiente de una magnitud comparable a la observada entre los grados histológicos 1 y 3.

En 2022, Yan [20] et al. propusieron un modelo de *Attention Neural Networks* (ANN) guiado por núcleos, denominado NGNet, diseñado para la graduación histológica automatizada. El proceso propuesto por los autores se divide en dos etapas: en la primera etapa, utilizan IPD teñidas con H&E para segmentar los núcleos de cada imagen, lo que les permite obtener imágenes que contienen exclusivamente la región del núcleo. En la segunda etapa, emplean dos imágenes simultáneamente (la imagen patológica original y la imagen correspondiente del núcleo) para entrenar una ANN. Este enfoque ha demostrado alcanzar una precisión del 93.4%, una sensibilidad del 95.3%, y una especificidad del 92.9%. Estos resultados resaltan el potencial de NGNet como una herramienta altamente precisa y sensible para la graduación histológica automatizada.

3.5. Discusión

El CM, la evaluación del PN y la FT son elementos cruciales en el análisis histopatológico del cáncer de mama, ya que ofrecen información esencial sobre la agresividad tumoral y la progresión de la enfermedad. En los últimos años, los avances en IA y VA han transformado la forma en que abordamos estos desafíos, brindando métodos automatizados que mejoran la precisión, eficiencia y objetividad del análisis. El CM, una tarea tradicionalmente realizada manualmente por patólogos, es fundamental para evaluar la actividad proliferativa del tumor y predecir su comportamiento clínico. Los métodos basados en IA, como las CNN, han demostrado mejorar la precisión del CM al reducir la variabilidad interobservador y proporcionar una evaluación más objetiva. Por otro lado, la evaluación del PN es crucial para identificar características morfológicas asociadas con la agresividad tumoral y el pronóstico del cáncer de mama. Los métodos basados en IA permiten una evaluación automatizada y precisa del PN, ofreciendo información valiosa para la estratificación de pacientes y la toma de decisiones clínicas. En cuanto a la FT, este proceso desempeña un papel fundamental tanto en el desarrollo fisiológico como en la progresión tumoral del cáncer de mama. Los avances en técnicas de segmentación y detección de imágenes han mejorado nuestra capacidad para evaluar cuantitativamente la FT en imágenes histológicas, proporcionando información crucial sobre la agresividad tumoral y orientando el tratamiento clínico. Aunque las investigaciones previas se han centrado en evaluar la puntuación de características morfológicas o la graduación histológica automatizada del cáncer de mama, hasta ahora han abordado de manera aislada alguno de los tres componentes del NGS. Además, las diferencias entre estos estudios incluyen el enfoque de ML, así como el tipo de imagen y muestra utilizados, a excepción de la tinción. El siguiente paso crucial para la aplicación clínica de estas herramientas implica comprender su rendimiento y aplicación en el contexto de la revisión de patología y los flujos de trabajo del mundo real. En este proceso, la integración de sistemas de explicabilidad se vuelve fundamental para transferir

el conocimiento de los modelos a los especialistas.

Tabla 3.1: Antecedentes que usan cortes histológicos de cáncer de mama teñidos con hematoxilina y eosina.

Autor	Aplicación	Método	Dataset
Mahmood et al. (2020)	RM	Faster R-CNN Deep CNNs	ICPR12 ICPR14 TUPAC16
Balkenhol et al. (2019)	RM	CNN	Privado
Cai et al. (2019)	RM	R-CNN	TUPAC16 ICPR14
Veta et al. (2019)	RM	CNN	TUPAC16
Mercan et al. (2020)	PN	CNN Deep CNNs	Privado
Lu et al. (2018)	PN	LDA QDA SVM RF	Privado
Yan et al. (2022)	NGS	NGNet	PathoIDCG
Wang et al. (2022)	NGS	Deep CNNs	TCGA
Elsharawy et al. (2021)	NGS	CNN	TCGA CHTN
Ibrahim et al. (2020)	NGS	ML	Privado

Capítulo 4

Metodología

Este capítulo se centra en la relevancia del conjunto de datos en el desarrollo de la metodología para la graduación histológica del cáncer de mama utilizando IA. Se destaca la necesidad de bases de datos específicas con IPD y anotaciones precisas de núcleos para la segmentación semántica. Además, se describe la importancia de bases de datos enfocadas en cada característica morfológica del NGS. Se explora la segmentación semántica de núcleos y la extracción de características de las máscaras binarias, subrayando el papel del ML. Se discute el entrenamiento de modelos de DL, destacando las ANN. Finalmente, se aborda la importancia de los sistemas de explicabilidad y se argumenta a favor de la implementación de un sistema específico para cada característica de la graduación histológica. El capítulo concluye resaltando la relevancia del proceso de graduación histológica en la clasificación precisa del cáncer de mama.

4.1. Conjunto de datos

En general, las bases de datos utilizadas para desarrollar la metodología deben consistir en IPD con tinción H&E, una técnica comúnmente empleada en histología para resaltar la estructura celular. Para llevar a cabo la segmentación semántica de núcleos, además de las imágenes, es esencial que estas bases de datos contengan anotaciones que marquen las ubicaciones precisas

de los núcleos en cada imagen. Estas anotaciones deben ser detalladas y completas para garantizar un entrenamiento efectivo del modelo de segmentación semántica.

Para la extracción de características de las máscaras binarias resultantes de la segmentación, se requieren bases de datos enfocadas en cada característica morfológica del NGS. Esto implica contar con una base de datos independiente para el CM, el PN y la FT, cada una con sus respectivas etiquetas de clase en los diferentes grados NGS (NGS 1, NGS 2 y NGS 3).

Finalmente, para llevar a cabo la graduación histológica, es necesario disponer de una base de datos que incluya imágenes histológicas junto con sus respectivas etiquetas de graduación histológica, las cuales abarcan los diferentes grados histológicos (grado 1, grado 2 y grado 3). Estas etiquetas son fundamentales para entrenar un modelo capaz de clasificar adecuadamente las muestras histológicas según su grado de malignidad, conforme al sistema de gradación utilizado, como el NGS u otros sistemas de graduación histológica.

4.2. Segmentación de núcleos

La segmentación semántica de núcleos proporciona una medición precisa de diversas características celulares, como tamaño, forma, densidad y distribución. Esta información resulta fundamental tanto en la investigación científica como en el diagnóstico médico, al ofrecer medidas objetivas y reproducibles. Además, esta técnica facilita la identificación de diferentes tipos celulares y estructuras tisulares en las muestras histológicas, lo que contribuye a comprender la organización celular y la morfología de los tejidos, así como a detectar anomalías o patologías. La automatización de este proceso agiliza el análisis de grandes conjuntos de datos histológicos, reduciendo la carga de trabajo manual y aumentando la eficiencia del proceso. Por último, la segmentación semántica de núcleos es crucial para el desarrollo de algoritmos de ML, ya que los modelos pueden entrenarse con datos segmentados para identificar patrones y características relevantes en las imágenes, facilitando así la clasifi-

cación y el diagnóstico de enfermedades basados en imágenes histológicas.

En la segmentación semántica de núcleos, se emplean diversas técnicas y enfoques. Algunas de las más comunes incluyen la segmentación basada en umbrales, métodos de contornos activos, segmentación mediante DL, segmentación por agrupamiento (Clustering), métodos de combinación de características y modelos de grafos. Estas estrategias abarcan desde enfoques tradicionales hasta técnicas de vanguardia, cada una con sus propias ventajas y aplicaciones específicas en función de las características de la imagen y los requisitos del análisis.

Se pretende utilizar la segmentación de núcleos mediante DL debido a que ofrece una serie de ventajas clave, como su alta precisión, capacidad de adaptación a diferentes escenarios, automatización del proceso y la capacidad de manejar grandes volúmenes de datos. Esto la convierte en una herramienta poderosa para el análisis de imágenes histológicas en una variedad de contextos científicos y clínicos.

4.3. Extracción de características de las máscaras binarias

La extracción de características de las máscaras binarias de núcleos es fundamental para la graduación histológica debido a varios motivos. En primer lugar, proporciona medidas cuantitativas objetivas que pueden mejorar la objetividad y reproducibilidad del proceso de análisis. Esta objetividad es esencial para garantizar resultados consistentes entre diferentes observadores y a lo largo del tiempo. Además, permite la correlación con parámetros clínicos relevantes, lo que puede enriquecer la interpretación de los resultados histológicos y su aplicación en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

En el caso del CM, existen diversas técnicas para extraer características, como el recuento manual, conteo automatizado, análisis de texturas, transformada de Hough y ML. Cada una de estas técnicas tiene sus propias ventajas y limitaciones, y la elección dependerá del contexto específico y los

requisitos del análisis.

Para el PN, se pueden emplear técnicas de análisis de imágenes que incluyen medidas morfológicas, relaciones de forma, análisis de texturas, descriptores de contorno y ML. Estas técnicas permiten capturar la variabilidad en la forma y tamaño de los núcleos, proporcionando información valiosa sobre la agresividad y el comportamiento del tumor.

En cuanto a la FT, las técnicas de análisis de imágenes y procesamiento de señales son fundamentales para extraer características relevantes. Esto puede incluir análisis de conectividad, extracción de características morfológicas, análisis de texturas, análisis de distribución espacial y ML. Estas técnicas permiten cuantificar la arquitectura del tejido y evaluar la capacidad invasiva del tumor.

La elección de utilizar ML para la extracción de características de las máscaras binarias se debe a sus ventajas en términos de objetividad, consistencia y capacidad para capturar patrones complejos en las imágenes histológicas. Además, los modelos de ML pueden adaptarse y mejorar con el tiempo, lo que permite una mejora continua en la precisión y eficacia del análisis histológico en una variedad de contextos clínicos y de investigación.

4.4. Entrenamiento de los modelos

El uso de DL para la graduación histológica del cáncer de mama ofrece una combinación única de precisión, objetividad, eficiencia, escalabilidad y capacidad para integrar información multimodal, lo que lo convierte en una herramienta poderosa para mejorar la atención al paciente y la investigación en oncología.

Existen diversas arquitecturas de DL que se han utilizado con éxito para la graduación histológica del cáncer de mama y otras formas de cáncer. Algunas de las arquitecturas más comunes en CNN son AlexNet, VGG, Inception, ResNet y DenseNet, las cuales se han utilizado para clasificar muestras histológicas en diferentes grados de malignidad. Además, existen las Re-

des Generativas Adversarias, Redes Neuronales Recurrentes, Redes Neuronales Siamesas, Redes Neuronales Convolucionales 3D y ANN.

Se pretende utilizar las ANN debido a su capacidad para enfocarse en características relevantes, manejar imágenes de diferentes tamaños, proporcionar interpretación de resultados, reducir el ruido y mejorar la interpretabilidad del modelo. Estas características hacen que estas redes sean una herramienta poderosa para mejorar la precisión y la comprensión en el análisis histológico del cáncer y otras enfermedades.

4.5. Sistemas de explicabilidad

Los sistemas de explicabilidad son esenciales porque los modelos de DL pueden ser intrincados y su funcionamiento interno resulta difícil de entender. Estos sistemas permiten comprender cómo el modelo toma sus decisiones, lo que capacita a médicos y patólogos para entender el razonamiento detrás de las clasificaciones. Además, proporcionan una vía para validar los resultados del modelo al identificar qué características o regiones de la imagen influyen en la clasificación final. Esto permite a los médicos confirmar si las decisiones del modelo coinciden con su experiencia y las características esperadas en diferentes grados de malignidad. La explicabilidad también desempeña un papel crucial en la identificación de sesgos en los modelos. Al resaltar las características o regiones que el modelo considera más relevantes para la clasificación, se pueden detectar y abordar posibles sesgos, mejorando así la equidad y fiabilidad del modelo. Además, la transparencia que brinda la explicabilidad aumenta la confianza en el modelo entre los profesionales de la salud. Al comprender cómo se generan los resultados y verificar su alineación con el conocimiento experto, los médicos pueden confiar más en los resultados del modelo. Por último, la explicabilidad facilita la comunicación de los resultados del modelo a los pacientes. Explicar el proceso de clasificación y cómo se llegó a una determinada conclusión ayuda a los pacientes a comprender y aceptar los resultados del análisis histológico, fortaleciendo así la relación médico-paciente y la toma de

decisiones compartida.

Existen varias técnicas de explicabilidad que se pueden utilizar para comprender y explicar el funcionamiento de los modelos de DL. Algunas de las técnicas más comunes son Grad-CAM, *Saliency Maps* (SM), *Local Interpretable Model-agnostic Explanations* (LIME), *Shapley Additive Explanations* (SHAP), *Layer-wise Relevance Propagation* (LRP), *Integrated Gradients* (IG) y *Activation Maximization* (AM).

Se pretende implementar un sistema de explicabilidad para cada característica de la graduación histológica en lugar de uno general. Esto permitiría una interpretación más detallada, identificación de factores clave, flexibilidad y adaptabilidad, validación y verificación, y una comunicación efectiva de los resultados del modelo. Esto contribuye a una evaluación más completa y confiable de las muestras histológicas y promueve una atención médica de mayor calidad.

4.6. Graduación histológica

La gradación histológica se obtiene sumando las puntuaciones de los tres componentes del NGS (CM + PN + FT), lo que resulta en un puntaje total que puede variar de 3 a 9. Este puntaje total se utiliza para clasificar el cáncer de mama en tres categorías de grado histológico:

- **Grado 1:** Puntuación total de 3 a 5.
- **Grado 2:** Puntuación total de 6 o 7.
- **Grado 3:** Puntuación total de 8 o 9.

Por tanto, el objetivo es sumar los resultados de cada modelo entrenado para cada característica NGS y luego determinar, mediante la sumatoria, a qué grado histológico corresponde (Grado 1, Grado 2, Grado 3). Esta suma proporciona una evaluación integral de la malignidad del tumor, permitiendo una clasificación precisa y detallada que guía las decisiones clínicas y el tratamiento adecuado para cada paciente.

Capítulo 5

Resultados preliminares

5.1. Detección de CDI

5.1.1. Metodología

Se utilizó la base de datos *BreAst Cancer Histology* (BACH) [74], la cual está compuesta por IPD de tejido mamario teñidas con H&E, dividida en cuatro clases, Normal (sano), Benigno (tumor benigno), *In Situ* (CDIS) e Invasivo (CDI). Para llevar a cabo los experimentos iniciales de esta investigación se consideraron las clases Normal e Invasivo. El procesamiento se lleva a cabo utilizando la banda roja ya que en ella hay mejor contraste entre los elementos de interés (núcleos) y esto permite mejorar el resultado de su segmentación (extracción). Una vez segmentados los núcleos, se eliminan los elementos de menor área, considerados como artefactos. La imagen es usada para analizar la utilidad en el análisis del tejido y para ello se divide en recortes de 224 x 224 píxeles. Los dataset se dividieron considerando un porcentaje de 70 %, 15 % y 15 % de los sujetos obteniendo 21 385, 4 656 y 4 415 de imágenes para entrenamiento, validación y prueba del modelo, respectivamente; se debe considerar que algunos recortes de los dataset se descartaron cuando menos del 2 % de su área corresponde a núcleos. Se usó una CNN pre-entrenada con más de un millón de imágenes para clasificar en mil categorías de objetos (por ejemplo, teclado, ratón, lápiz y animales) con la base datos ImageNet. Además, la últi-

ma capa de la red se eliminó para luego entrenarla con las imágenes obtenidas esperando que los recortes de las imágenes en combinación con técnicas de aumento de datos incrementen la cantidad de imágenes de entrada y sea capaz de diferenciar entre tejido mamario sano y CDI (Fig. 5.1).

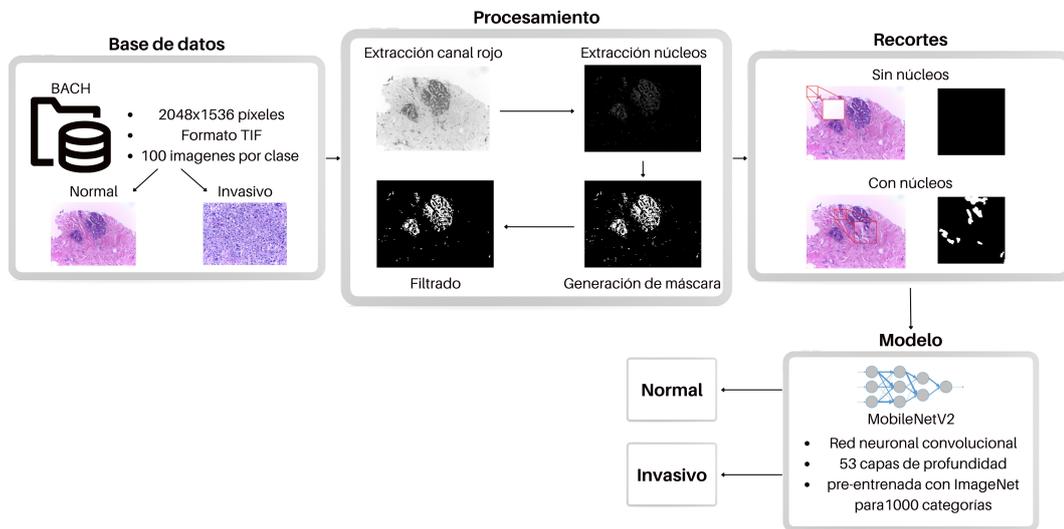


Figura 5.1: Diagrama general de la metodología para detección de CDI.

5.1.2. Resultados

El modelo se entrenó con 30 épocas debido al coste computacional, obteniendo una exactitud del 86.01 % y 82.65 % en entrenamiento y validación, respectivamente (Fig. 5.2a). La pérdida del modelo fue de 31.47 % y 53.89 % en entrenamiento y validación, respectivamente (Fig. 5.2b). También se obtuvo la matriz de confusión con las predicciones del modelo (Fig. 5.2c) y sus respectivas métricas (Tabla 5.1).

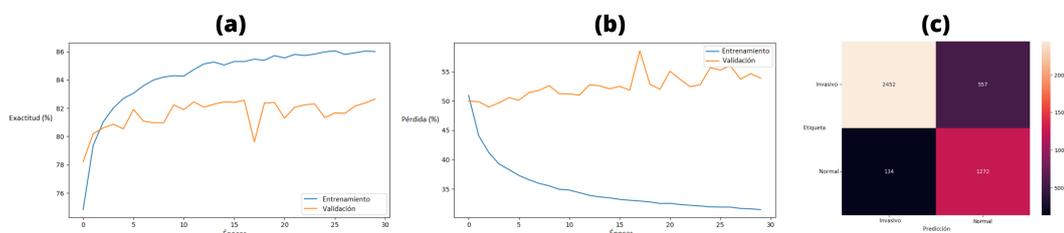


Figura 5.2: Resultados de la clasificación de CDI y sano.

Tabla 5.1: Métricas de predicción del modelo.

Exactitud	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	F1 Score
84.35 %	94.82 %	81.49 %	90.47 %	87.65 %

5.1.3. Discusión

El enfoque utilizado en la detección de CDI utilizando la base de datos BACH muestra una estrategia integral. Sin embargo, la selección inicial de las clases Normal e Invasivo para los experimentos puede limitar la capacidad del modelo para abordar otros tipos de cáncer mamario o patologías relacionadas. El procesamiento de imágenes, incluida la segmentación de núcleos y la eliminación de artefactos, es crucial para garantizar la calidad de los datos de entrada. La elección de utilizar la banda roja para mejorar el contraste demuestra una comprensión profunda de las características específicas del tejido mamario y cómo estas pueden influir en los resultados de la segmentación. El uso de una CNN pre-entrenada con ImageNet, aunque comúnmente utilizado y eficaz, plantea preguntas sobre la transferencia de conocimiento entre conjuntos de datos tan diferentes. La eliminación de la última capa de la red para adaptarla a la detección de CDI es una estrategia interesante, aunque podría ser beneficioso explorar técnicas de ajuste fino para mejorar la adaptabilidad del modelo a este problema específico. Los resultados obtenidos son alentadores y sugieren que el modelo es capaz de identificar adecuadamente el CDI en imágenes de tejido mamario. Sin embargo, la alta pérdida en el conjunto de validación indica la necesidad de investigar formas de mejorar la generalización del modelo y reducir el sobreajuste. En general, el enfoque presenta una base sólida para la detección de CDI, pero sería beneficioso explorar más a fondo cómo se puede mejorar la adaptabilidad del modelo y su capacidad para abordar una gama más amplia de casos clínicos y tipos de cáncer mamario. Con este enfoque se cumple el aprendizaje de nuevas herramientas de IA y VA aplicadas al procesamiento de imágenes médicas.

5.2. Segmentación de núcleos

5.2.1. Metodología

Se utilizó la base de datos *Synthetic Nuclei and annotation Wizard* (SNOW) [75], la cual está compuesta por IPD de tejido mamario sintéticas teñidas con H&E, con sus respectivas anotaciones que marcan las ubicaciones precisas de los núcleos en cada imagen, teniendo un total de 20 000 imágenes con sus respectivas máscaras con una resolución de 512 x 512 píxeles. Para llevar a cabo los experimentos iniciales de esta investigación se usaron 600 imágenes con sus respectivas máscaras debido al coste computacional que implicaba procesar todas las muestras; 75 % de los datos se usaron para entrenar (510 imágenes y máscaras) y el 15 % para validar (90 imágenes y máscaras). Se usó una CNN para segmentación semántica con arquitectura UNet que incorpora mecanismos de atención y bloques residuales, ayudando a mejorar el rendimiento general de la red y hacer que sea más robusta al ruido y las variaciones en las imágenes de entrada. La red fue entrenada y validada con los dataset generados anteriormente, con un tamaño de *batch* de 8, 100 épocas pero implementando un *Early Stopping* con paciencia de 4 épocas, optimizador Adam con *learning rate* de $1e^{-3}$ y una función de pérdida *binary cross entropy* (Fig. 5.3).

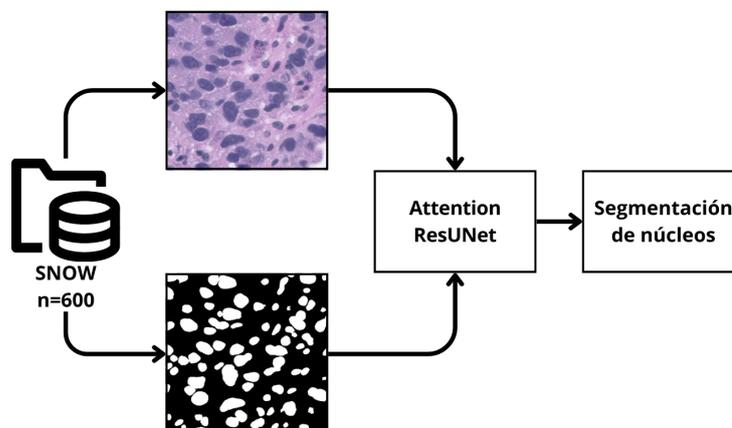


Figura 5.3: Diagrama general de la metodología para segmentación de núcleos.

5.2.2. Resultados

El modelo guardado se obtuvo en la época 26 (Fig. 5.4 y Fig. 5.5) cuando se alcanzó la mínima pérdida de validación. Al no haber mejoras significativas después de esta época, el *Early Stopping* esperó 4 épocas adicionales antes de detenerse, siendo la época 30 la última. Las métricas obtenidas del modelo en entrenamiento y validación se muestran en la Tabla 5.2. Después de obtener el modelo se realizaron inferencias con la base de datos *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) [76], la cual está compuesta por IPD de tejido mamario reales teñidas con H&E, con sus respectivas anotaciones que marcan las ubicaciones precisas de los núcleos en cada imagen, teniendo un total de 50 imágenes con sus respectivas máscaras con una resolución de 512 x 512 píxeles. Las inferencias en este conjunto de datos nos proporcionan un promedio del coeficiente Dice de $68.59\% \pm 15.8$ (Fig. 5.6).

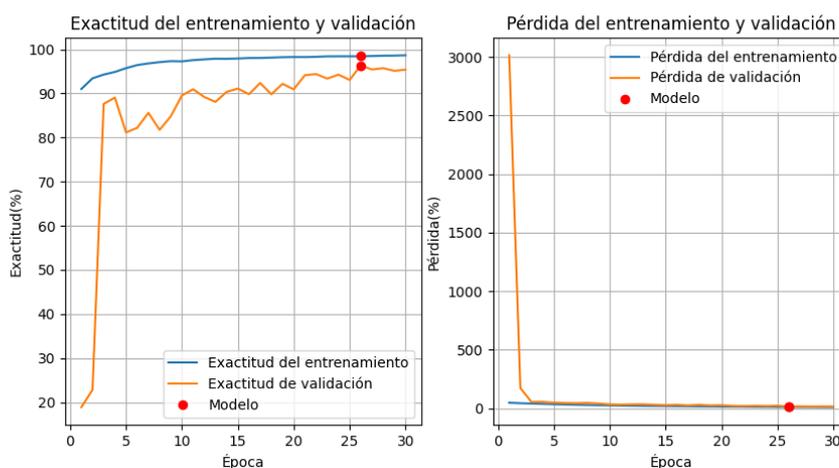


Figura 5.4: Resultados de la exactitud y pérdida en el entrenamiento y validación del modelo para segmentación de núcleos.

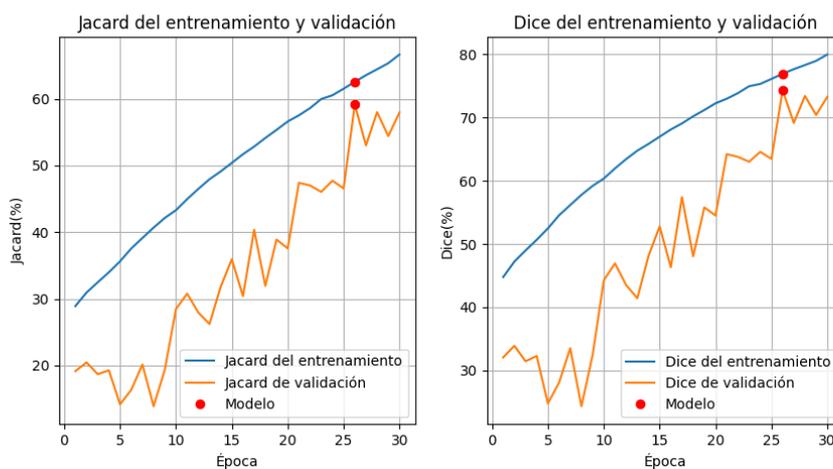


Figura 5.5: Resultados del coeficiente DICE y Jacard en el entrenamiento y validación del modelo para segmentación de núcleos.

Tabla 5.2: Métricas de entrenamiento y validación del modelo.

Conjunto	Exactitud	Pérdida	Jaccard	DICE
Entrenamiento	98.4 %	11.6 %	62.5 %	76.8 %
Validación	96.3 %	15 %	59.1 %	74.2 %

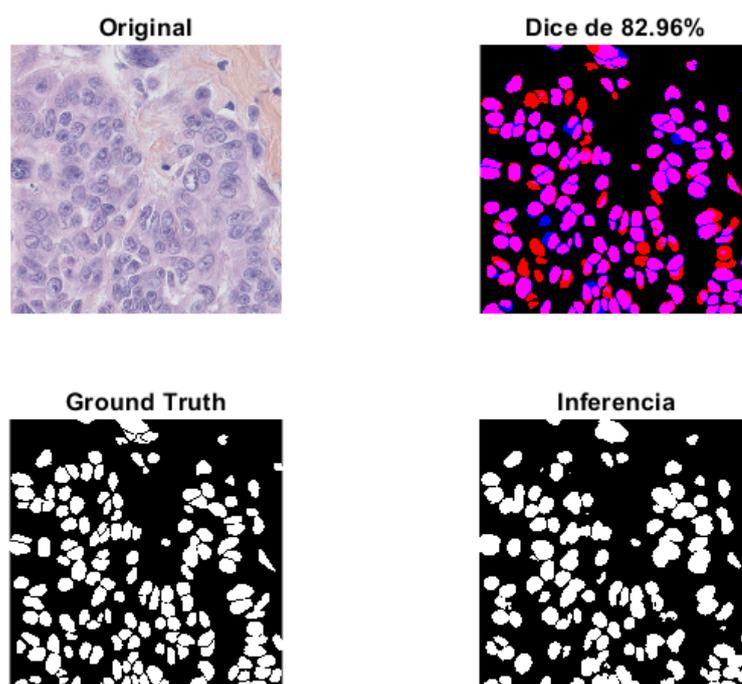


Figura 5.6: Resultado de la inferencia con el modelo de segmentación en la base de datos TNBC.

5.2.3. Discusión

El uso de la base de datos SNOW para la segmentación semántica de núcleos ofrece una perspectiva interesante en la detección de tejido mamario. La limitación del uso de solo 600 imágenes para los experimentos iniciales debido al costo computacional plantea preguntas sobre la representatividad de los resultados obtenidos en comparación con el conjunto de datos completo. Aunque la arquitectura UNet empleada ha demostrado ser efectiva en la segmentación, el uso de un conjunto de datos reducido podría influir en la generalización del modelo a datos de prueba no vistos. Los resultados de la exactitud y la pérdida del modelo indican un buen rendimiento en el conjunto de entrenamiento y validación. Sin embargo, sería beneficioso explorar más a fondo cómo se traduce este rendimiento en conjuntos de datos más amplios y en escenarios del mundo real. Además, el análisis del coeficiente Dice proporciona información sobre la calidad de la segmentación del modelo. Si

bien los valores obtenidos son significativos, la evaluación en un conjunto de datos diferente, como TNBC, ofrece una visión más amplia de la capacidad de generalización del modelo. Sin embargo, sería útil profundizar en cómo se seleccionaron las imágenes para este conjunto de datos de inferencia y si representan adecuadamente la diversidad de casos clínicos. En general, el enfoque presentado muestra resultados iniciales prometedores en la segmentación de núcleos en imágenes de tejido mamario, pero hay aspectos que requieren una exploración más detallada y una validación adicional en conjuntos de datos más amplios y diversos para su aplicación clínica potencial. Con este enfoque se inicia la segmentación semántica de núcleos.

Capítulo 6

Conclusión

El enfoque utilizado para la detección de CDI a través de la base de datos BACH presenta una estrategia integral, aunque la selección inicial de clases podría limitar la generalización del modelo a otros tipos de cáncer mamario. El procesamiento de imágenes, incluida la segmentación de núcleos, es crucial para garantizar la calidad de los datos, y la elección de utilizar la banda roja demuestra comprensión de las características del tejido mamario. Aunque el uso de una red pre-entrenada con ImageNet es efectivo, plantea interrogantes sobre la transferencia de conocimiento entre conjuntos de datos tan diferentes. Los resultados obtenidos son alentadores, pero la alta pérdida en validación indica la necesidad de mejorar la generalización y reducir el sobreajuste.

Por otro lado, el uso de la base de datos SNOW para la segmentación de núcleos ofrece una perspectiva interesante, aunque el uso limitado de imágenes puede plantear dudas sobre la representatividad de los resultados. Aunque los resultados muestran un buen rendimiento en entrenamiento y validación, es crucial evaluar cómo se traduce esto en escenarios del mundo real y conjuntos de datos más amplios. Además, la evaluación en un conjunto de datos diferente, como TNBC, ofrece una visión más completa de la capacidad del modelo. Sin embargo, se requiere una mayor exploración sobre la representatividad de las imágenes y su diversidad clínica.

En resumen, el enfoque presenta promesa en la detección de CDI y la

segmentación de núcleos, pero es necesario profundizar en la generalización del modelo y su validación en conjuntos de datos más diversos para su aplicación clínica potencial.

6.1. Avance siguiente

Se seguirá trabajando en el bloque de segmentación de núcleos de la metodología propuesta (Fig. 6.1). El objetivo es conseguir un sistema informático capaz de procesar todos los datos de la base de datos SNOW, aumentando así el número de muestras de 600 a 20,000. Además, se planea realizar un ajuste fino del modelo resultante utilizando la base de datos TNBC, con la expectativa de mejorar el coeficiente Dice al entrenar la red con situaciones del mundo real (Fig. 6.2). Estamos siguiendo en tiempo el cronograma marcado, como se muestra en la Fig. 6.3 los avances que se llevan a la fecha.

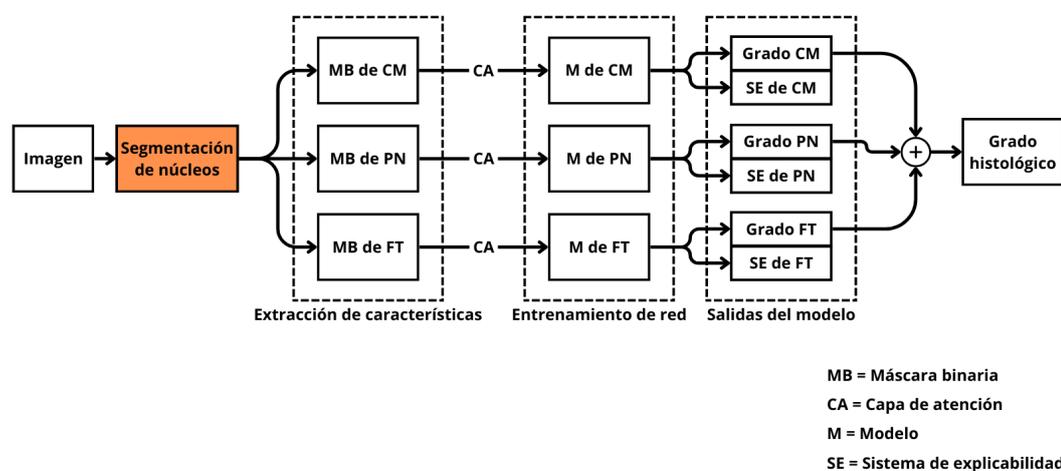


Figura 6.1: Diagrama de bloques de la metodología propuesta con el proceso actual en color naranja.

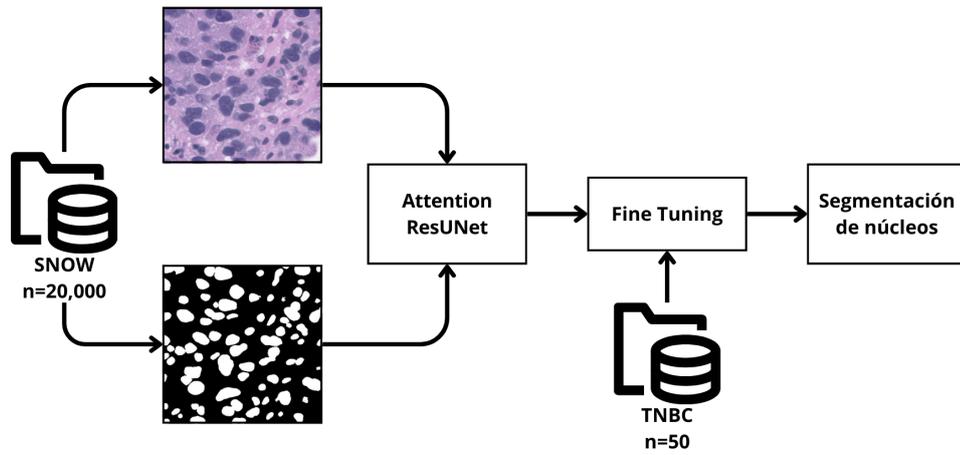


Figura 6.2: Diagrama de subprocesos del bloque de segmentación de núcleos de la metodología propuesta.

Tabla 6.1: Actividades del cronograma.

Actividad	Descripción
1	Cursos de doctorado y preparación de propuesta de tesis.
2	Segmentación semántica de núcleos.
3	Extracción de cada característica morfológica.
4	Desarrollo de modelo guiado para cada característica morfológica.
5	Integración de explicabilidad a cada modelo.
6	Evaluación de los modelos generados comparando su desempeño respecto al etiquetado hecho por el experto.
7	Escritura de tesis.
8	Revisión del estado del arte.
9	Defensa de tesis.

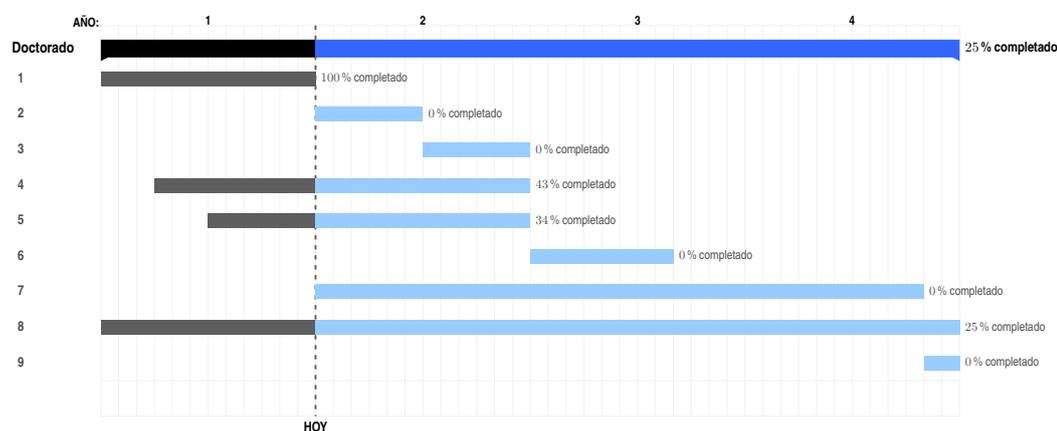


Figura 6.3: Avances en el cronograma.

6.2. Productos

- XIII Congreso Nacional y III Internacional de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina - UNAM, Ciudad de México, 15 al 17 de junio de 2023, constancia de presentación del cartel intitulado “CLASIFICACIÓN DE CARCINOMA DUCTAL INVASIVO USANDO DEEP LEARNING”.
- XIII Congreso Nacional y III Internacional de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina - UNAM, Ciudad de México,

15 al 17 de junio de 2023, reconocimiento por haber obtenido el tercer lugar en la categoría de cartel a nivel posgrado con la presentación del cartel intitulado “CLASIFICACIÓN DE CARCINOMA DUCTAL INVASIVO USANDO DEEP LEARNING”.

- 1° Conferencia Latinoamericana de Ingeniería en Biología y Medicina, Centro de Convenciones Expo Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, 5 al 7 de octubre del 2023, constancia de taller IEEE EMBS.
- 1er Congreso Nacional de Desarrollo de Materiales y Sistemas para el Diagnóstico de Cáncer-2023, UPIITA-IPN, Ciudad de México, 17 al 19 de octubre del 2023, constancia de presentación del cartel intitulado “SEGMENTACIÓN DE NÚCLEOS EN CORTES HISTOPATOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA USANDO VISIÓN POR COMPUTADORA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL”.

Bibliografía

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, pp. 209–249, feb 2021.
- [2] K. Doi, “Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential,” *Computerized medical imaging and graphics*, vol. 31, no. 4-5, pp. 198–211, 2007.
- [3] C. W. Elston and I. O. Ellis, “Pathological prognostic factors in breast cancer. i. the value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up,” *Histopathology*, vol. 19, no. 5, pp. 403–410, 1991.
- [4] A. Das, M. S. Nair, and S. D. Peter, “Computer-aided histopathological image analysis techniques for automated nuclear atypia scoring of breast cancer: a review,” *Journal of Digital Imaging*, vol. 33, pp. 1091–1121, jan 2020.
- [5] T. Mahmood, M. Arsalan, M. Owais, M. B. Lee, and K. R. Park, “Artificial intelligence-based mitosis detection in breast cancer histopathology images using faster r-cnn and deep cnns,” *Journal of clinical medicine*, vol. 9, no. 3, p. 749, 2020.

- [6] M. C. Balkenhol, D. Tellez, W. Vreuls, P. C. Clahsen, H. Pinckaers, F. Ciompi, P. Bult, and J. A. van der Laak, “Deep learning assisted mitotic counting for breast cancer,” *Laboratory investigation*, vol. 99, no. 11, pp. 1596–1606, 2019.
- [7] D. Cai, X. Sun, N. Zhou, X. Han, and J. Yao, “Efficient mitosis detection in breast cancer histology images by rcnn,” in *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, pp. 919–922, IEEE, 2019.
- [8] M. Veta, Y. J. Heng, N. Stathonikos, B. E. Bejnordi, F. Beca, T. Wollmann, K. Rohr, M. A. Shah, D. Wang, M. Rousson, *et al.*, “Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: the tupac16 challenge,” *Medical image analysis*, vol. 54, pp. 111–121, 2019.
- [9] C. D. Malon and E. Cosatto, “Classification of mitotic figures with convolutional neural networks and seeded blob features,” *Journal of Pathology Informatics*, vol. 4, p. 9, jan 2013.
- [10] D. C. Cireşan, A. Giusti, L. M. Gambardella, and J. Schmidhuber, “Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2013*, pp. 411–418, Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [11] F. B. Tek, “Mitosis detection using generic features and an ensemble of cascade adaboosts,” *Journal of Pathology Informatics*, vol. 4, p. 12, jan 2013.
- [12] S. Huh and M. Chen, “Detection of mitosis within a stem cell population of high cell confluence in phase-contrast microscopy images,” in *CVPR 2011*, IEEE, jun 2011.
- [13] C. Mercan, M. Balkenhol, R. Salgado, M. Sherman, P. Vielh, W. Vreuls, A. Polonia, H. M. Horlings, W. Weichert, J. M. Carter, *et al.*, “Automated scoring of nuclear pleomorphism spectrum with pathologist-level performance in breast cancer,” *arXiv preprint arXiv:2012.04974*, 2020.

- [14] C. Lu, D. Romo-Bucheli, X. Wang, A. Janowczyk, S. Ganesan, H. Gilmore, D. Rimm, and A. Madabhushi, “Nuclear shape and orientation features from h&e images predict survival in early-stage estrogen receptor-positive breast cancers,” *Laboratory investigation*, vol. 98, no. 11, pp. 1438–1448, 2018.
- [15] C. Lu, M. Ji, Z. Ma, and M. Mandal, “Automated image analysis of nuclear atypia in high-power field histopathological image,” *Journal of Microscopy*, vol. 258, pp. 233–240, mar 2015.
- [16] A. M. Khan, K. Sirinukunwattana, and N. Rajpoot, “A global covariance descriptor for nuclear atypia scoring in breast histopathology images,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 19, pp. 1637–1647, sep 2015.
- [17] Y. Xu, Y. Li, M. Liu, Y. Wang, M. Lai, and E. I.-C. Chang, “Gland instance segmentation by deep multichannel side supervision,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016*, pp. 496–504, Springer International Publishing, 2016.
- [18] H. Chen, X. Qi, L. Yu, and P.-A. Heng, “Dcan: Deep contour-aware networks for accurate gland segmentation,” in *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, June 2016.
- [19] A. BenTaieb and G. Hamarneh, “Topology aware fully convolutional networks for histology gland segmentation,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016*, pp. 460–468, Springer International Publishing, 2016.
- [20] R. Yan, F. Ren, J. Li, X. Rao, Z. Lv, C. Zheng, and F. Zhang, “Nuclei-guided network for breast cancer grading in HE-stained pathological images,” *Sensors*, vol. 22, p. 4061, may 2022.
- [21] W. C. R. Fund, “Breast cancer statistics,” *World Cancer Research Fund International*, 2018.
-

- [22] A. C. Society, *Breast Cancer Facts & Figures 2021-2022*. American Cancer Society, 2021.
- [23] V. Kumar, A. K. Abbas, M. B. B. S. Abul K. Abbas, and J. C. Aster, *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. Elsevier.
- [24] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D. M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, and F. Bray, “Cancer statistics for the year 2020: An overview,” *International Journal of Cancer*, vol. 149, pp. 778–789, Apr. 2021.
- [25] E. T. Warner, R. M. Tamimi, M. E. Hughes, R. A. Ottesen, Y.-N. Wong, S. B. Edge, R. L. Theriault, D. W. Blayney, J. C. Niland, E. P. Winer, and et al., “Time to diagnosis and breast cancer stage by race/ethnicity,” *JAMA Oncology*, vol. 5, no. 10, pp. 1398–1406, 2019.
- [26] T. M.-L. Andersson, J. Wohlfahrt, A. Ekbom, and M. Melbye, “Age at first birth, parity, and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 27, no. 3, pp. 359–366, 2018.
- [27] J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, I. Soerjomataram, and F. Bray, “Global cancer observatory: Cancer today,” *International Journal of Cancer*, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, 2019.
- [28] C. M. Perou, T. Sørli, M. B. Eisen, M. van de Rijn, S. S. Jeffrey, C. A. Rees, J. R. Pollack, D. T. Ross, H. Johnsen, L. A. Akslen, and et al., “Molecular portraits of human breast tumours,” *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 747–752, 2000.
- [29] F. Hernanz, M. Pérez-Cerdeira, S. Sánchez, and C. Redondo-Figuero, “Cosmetic sequelae after breast-conserving treatment using conventional surgical techniques,” *The Breast Journal*, vol. 19, pp. 342–343, Apr. 2013.

- [30] C. R. Saccarelli, A. G. V. Bitencourt, and E. A. Morris, “Breast cancer screening in high-risk women: Is mri alone enough?,” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 112, pp. 121–122, June 2019.
- [31] J. R. Harris, M. E. Lippman, M. Morrow, and C. K. Osborne, *Diseases of the Breast*. Wolters Kluwer, 2018.
- [32] L. Tabar and P. B. Dean, *Breast Cancer: Early Detection with Mammography*. Thieme, 2012.
- [33] A. Poza, “Glándula mamaria.”
- [34] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2021,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, pp. 7–33, Jan. 2021.
- [35] B. A. Rappold, “Special considerations for liquid chromatography–tandem mass spectrometry method development,” *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 38, pp. 539–551, Sept. 2018.
- [36] M. Kohli, L. M. Prevedello, R. W. Filice, and J. R. Geis, “Implementing machine learning in radiology practice and research,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 208, pp. 754–760, Apr. 2017.
- [37] M. J. Silverstein, I. Bedrosian, P. J. Frederick, A. B. Chagpar, K. J. McNeil, G. H. Lyman, D. W. Chang, P. J. Mamounas, and K. K. Hunt, “Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of impalpable invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ,” *Annals of Surgery*, vol. 249, no. 4, pp. 603–607, 2009.
- [38] L. H. Stuart and K. J. Weber, “World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs,” 2015.
- [39] J. Rosai, L. A. Auerbach, and P. L. P. G. Bijleveld, “Rosai and ackerman’s surgical pathology,” 2011.

- [40] F. L. Carson and C. Hladik, “Histotechnology: A self-instructional text,” 2009.
- [41] L. G. Luna, “Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology,” 1968.
- [42] D. J. Dabbs, “Diagnostic immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications,” 2018.
- [43] Homomedicus, “Hematoxylin eosin staining technique,” Nov. 2023.
- [44] I. O. Ellis, S. M. Pinder, P. T. Simpson, P. W. Gale, and R. H. Elston, “Pathological prognostic factors in breast cancer. i. the value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up,” *Histopathology*, vol. 20, no. 5, pp. 403–410, 1992.
- [45] P. H. Gale and R. H. Elston, “Methodology for solid tumour grading: the modified bloom-richardson scoring system,” *Histopathology*, vol. 21, no. 4, pp. 401–406, 1992.
- [46] Z. Ping, Y. Xia, T. Shen, V. Parekh, G. P. Siegal, I.-E. Eltoum, J. He, D. Chen, M. Deng, R. Xi, and D. Shen, “A microscopic landscape of the invasive breast cancer genome,” *Scientific Reports*, vol. 6, June 2016.
- [47] R. Szeliski, *Computer Vision: Algorithms and Applications*. Springer, 2010.
- [48] S. J. Prince, *Computer Vision: Models, Learning, and Inference*. Cambridge University Press, 2012.
- [49] R. Hartley and A. Zisserman, *Multiple View Geometry in Computer Vision*. Cambridge University Press, 2004.
- [50] R. Shanmugamani, *Deep Learning for Computer Vision*. Packt Publishing, 2018.
- [51] J. Smith, “Computer vision in histopathology: Enhancing efficiency and precision,” *Journal of Medical Imaging*, 2020.
-

- [52] E. Jones, “Computational applications in histopathology for disease detection,” *Biomedical Engineering Journal*, 2021.
- [53] I. Goodfellow, Y. Bengio, and A. Courville, “Deep learning,” *Nature*, vol. 521, no. 7553, pp. 436–444, 2016.
- [54] A. Graves, A.-r. Mohamed, and G. Hinton, “Speech recognition with deep recurrent neural networks,” in *2013 IEEE international conference on acoustics, speech and signal processing*, pp. 6645–6649, IEEE, 2013.
- [55] O. Abdel-Hamid, A.-r. Mohamed, H. Jiang, L. Deng, G. Penn, and D. Yu, “Convolutional neural networks for speech recognition,” *IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, vol. 22, no. 10, pp. 1533–1545, 2014.
- [56] G. Hinton, L. Deng, D. Yu, G. E. Dahl, A.-r. Mohamed, N. Jaitly, A. Senior, V. Vanhoucke, P. Nguyen, T. N. Sainath, *et al.*, “Deep neural networks for acoustic modeling in speech recognition: The shared views of four research groups,” *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 29, no. 6, pp. 82–97, 2012.
- [57] A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G. E. Hinton, “Imagenet classification with deep convolutional neural networks,” *Advances in neural information processing systems*, vol. 25, pp. 1097–1105, 2012.
- [58] R. Girshick, J. Donahue, T. Darrell, and J. Malik, “Rich feature hierarchies for accurate object detection and semantic segmentation,” *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 580–587, 2014.
- [59] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, “Deep residual learning for image recognition,” in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 770–778, 2016.

- [60] A. Vaswani, N. Shazeer, N. Parmar, J. Uszkoreit, L. Jones, A. N. Gomez, Kaiser, and I. Polosukhin, “Attention is all you need,” in *Advances in neural information processing systems*, pp. 5998–6008, 2017.
- [61] A. Radford, K. Narasimhan, T. Salimans, and I. Sutskever, “Improving language understanding by generative pretraining,” *OpenAI Technical Report*, 2018.
- [62] J. Devlin, M.-W. Chang, K. Lee, and K. Toutanova, “Bert: Pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding,” *arXiv preprint arXiv:1810.04805*, 2018.
- [63] O. Vinyals, T. Ewalds, S. Bartunov, P. Georgiev, A. S. Vezhnevets, M. Yeo, A. Makhzani, H. Küttler, J. Agapiou, J. Schrittwieser, *et al.*, “Starcraft II: A new challenge for reinforcement learning,” in *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning-Volume 70*, pp. 2813–2822, JMLR. org, 2017.
- [64] V. Mnih, K. Kavukcuoglu, D. Silver, A. A. Rusu, J. Veness, M. G. Bellemare, A. Graves, M. Riedmiller, A. K. Fidjeland, G. Ostrovski, *et al.*, “Human-level control through deep reinforcement learning,” *Nature*, vol. 518, no. 7540, pp. 529–533, 2015.
- [65] D. Silver, A. Huang, C. J. Maddison, A. Guez, L. Sifre, G. van den Driessche, J. Schrittwieser, I. Antonoglou, V. Panneershelvam, M. Lanctot, *et al.*, “Mastering chess and shogi by self-play with a general reinforcement learning algorithm,” *arXiv preprint arXiv:1712.01815*, 2017.
- [66] G. Litjens, C. I. Sánchez, N. Timofeeva, M. Hermsen, I. Nagtegaal, I. Kovacs, C. Hulsbergen-van de Kaa, P. Bult, B. van Ginneken, and J. van der Laak, “Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis,” *Scientific Reports*, vol. 6, p. 26286, 2016.
- [67] A. Cruz-Roa, A. Basavanthally, F. González, H. Gilmore, M. Feldman, S. Ganesan, N. Shih, J. Tomaszewski, and A. Madabhushi, “Automatic
-

- detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks,” *Medical Image Analysis*, vol. 18, no. 7, pp. 1281–1291, 2014.
- [68] M. Kandemir and F. A. Hamprecht, “Deep representation learning for human colon histopathology,” *ISBI*, pp. 730–733, 2015.
- [69] Kronqvist, Kuopio, Pirvu, and Collan, “The fraction of fields showing neoplastic tubules: a practical estimate of tubular differentiation in breast cancer,” *Histopathology*, vol. 35, pp. 401–410, Nov. 1999.
- [70] K. Nguyen, M. Barnes, C. Srinivas, and C. Chefd’hotel, “Automatic glandular and tubule region segmentation in histological grading of breast cancer,” in *SPIE Proceedings* (M. N. Gurcan and A. Madabhushi, eds.), SPIE, Mar. 2015.
- [71] X. J. Tan, N. Mustafa, M. Y. Mashor, and K. S. Ab Rahman, “A novel quantitative measurement method for irregular tubules in breast carcinoma,” *Engineering Science and Technology, an International Journal*, vol. 31, p. 101051, July 2022.
- [72] K. A. Elsharawy, T. A. Gerds, E. A. Rakha, and L. W. Dalton, “Artificial intelligence grading of breast cancer: a promising method to refine prognostic classification for management precision,” *Histopathology*, vol. 79, no. 2, pp. 187–199, 2021.
- [73] Y. Wang, B. Acs, S. Robertson, B. Liu, L. Solorzano, C. Wählby, J. Hartman, and M. Rantalainen, “Improved breast cancer histological grading using deep learning,” *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 1, pp. 89–98, 2022.
- [74] G. Aresta, T. Araújo, S. Kwok, S. S. Chennamsetty, M. Safwan, V. Alex, B. Marami, M. Prastawa, M. Chan, M. Donovan, *et al.*, “Bach: Grand challenge on breast cancer histology images,” *Medical image analysis*, vol. 56, pp. 122–139, 2019.

- [75] K. Ding, M. Zhou, H. Wang, O. Gevaert, D. Metaxas, and S. Zhang, “A large-scale synthetic pathological dataset for deep learning-enabled segmentation of breast cancer,” *Scientific Data*, vol. 10, Apr. 2023.
- [76] P. Naylor, M. Laé, F. Reyal, and T. Walter, “Segmentation of nuclei in histopathology images by deep regression of the distance map,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 38, pp. 448–459, Feb. 2019.