

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET ANALYSE D'IMAGES HISTOLOGIQUES : OPPORTUNITÉS ET CHALLENGES

WEMMERT Cédric^{1,*}, WEBER Jonathan², et FORESTIER Germain²

* wemmert@unistra.fr

1. ICube, Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie, UMR 7357, 300 bd Sébastien Brant - CS 10413 - 67412 Illkirch Cedex, France
2. IRIMAS, Institut de Recherche en Informatique, Mathématiques, Automatique et Signal, 2 rue des Frères Lumière, 68 093 Mulhouse Cedex, France

ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR HISTOLOGICAL IMAGE ANALYSIS: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

ABSTRACT

Anatomical Pathology dates back to the 19th century when Rudolf Virchow introduced his concept of cellular pathology and when the technical improvements of light microscopy enabled wide-spread use of structural criteria to define diseases. Since then, the quality of optical instruments has been constantly evolving. However, the central element of the diagnostic process remains the knowledge and experience of pathologists visually classifying observations according to internationally agreed guidelines (e.g., WHO classification), and much of the pre-analytical steps of specimen preparation (e.g., fixation, embedding, sectioning, staining) is only partially automated and still requires many manual steps. Thanks to the recent advent and cost-effectiveness of digital scanners, tissue histopathology slides can now be fully digitized and stored as Whole Slide Images.

With the availability and analysis of a much larger set of variables combined with sophisticated imaging and analytic techniques, the traditional paradigm of pathology based on visually descriptive microscopy can be complemented and substantially improved by digital pathology, utilizing screen-based visualization of digital tissue sections and novel analysis tools potentially combining the conventional evaluation by pathologists with a computer-based diagnostic aid system.

A central element of such evolving medical utilities and decision support systems will be image analysis, a field in which deep learning has recently made immense progress, notably the work of Lecun *et al.* on convolutional neural networks and especially the development of very large neural networks (deep learning) that are revolutionizing the field. Indeed, they have surpassed all existing image processing methods in most fields (segmentation, object detection, classification, etc.). All current methods applied to histopathological image analysis will be presented as well as the future technological issues and challenges of this discipline.

KEY WORDS

Deep learning, histopathological image analysis

RÉSUMÉ

L'anatomopathologie remonte au 19^{ème} siècle. Depuis, le matériel n'a cessé d'évoluer, mais l'œil expert du pathologiste reste incontournable. De même, le processus complet (préparation du tissu et des lames, coloration, contrôle qualité) consiste encore en beaucoup d'étapes manuelles. Grâce à l'avènement récent de scanners numériques à bon rendement, les lames d'histopathologie tissulaire peuvent maintenant être numérisées et stockées sous forme d'images numériques. Avec la disponibilité et l'analyse d'un ensemble beaucoup plus vaste de variables combinées à des techniques d'imagerie et d'analyse sophistiquées, le paradigme traditionnel du pathologiste et de la microscopie pourrait rapidement être remplacé par la pathologie numérique, s'appuyant sur une visualisation sur écran des coupes de tissus numérisées et une analyse combinant un pathologiste et un système d'aide au diagnostic informatisé.

En termes d'analyse d'images, d'immenses progrès ont aussi été faits récemment, notamment les travaux de Lecun *et al.* sur les réseaux de neurones convolutionnels et surtout le développement de réseaux de neurones de très grandes tailles (apprentissage profond) qui révolutionnent le domaine. En effet, ceux-ci ont surpassé l'ensemble des méthodes de traitement d'images existantes dans la plupart des domaines (segmentation, détection d'objets, classification). L'ensemble des méthodes actuelles appliquées à l'analyse d'images histopathologiques sera présenté ainsi que les enjeux et défis technologiques futurs de cette discipline.

MOTS CLÉS

Apprentissage profond, analyse d'images histopathologiques

INTRODUCTION

La pathologie est indispensable pour l'évaluation diagnostique et la compréhension de nombreux mécanismes biologiques et physiopathologiques sous-jacents. Il s'agit généralement d'une évaluation visuelle par des pathologistes d'un échantillon de tissu à l'aide d'un microscope, afin d'en identifier les propriétés structurales. Actuellement, l'évaluation visuelle des spécimens microscopiques est en grande partie un processus non assisté, et la précision du pathologiste est établie grâce à une longue formation, à l'analyse comparative, au contrôle de la qualité par des pairs et à son expérience personnelle. Mais ce domaine a connu plusieurs révolutions technologiques ces dernières années avec l'avènement de la microscopie virtuelle (conversion des coupes histologiques sur lames de verre en images haute résolution – Whole Slide Images (WSI)), souvent appelée «pathologie numérique». Ainsi, des efforts importants ont été faits pour concevoir des outils d'analyse d'images, pour identifier par exemple les structures biologiques de base (stroma, cellules immunitaires, tumeurs, etc.), afin de faciliter la tâche des médecins pour une interprétation (semi-)automatisée des lames. La pathologie numérique est actuellement considérée comme l'une des voies les plus prometteuses de la médecine diagnostique afin d'améliorer et d'accélérer le diagnostic.

Dans le même temps, les algorithmes d'analyse d'images ont fait des progrès extraordinaires, en particulier avec l'avènement des méthodes d'apprentissage profond, introduites par Lecun et al. [1]. En effet, les performances de ces méthodes ont explosé ces dernières années, permettant notamment la détection, la classification et la segmentation d'objets d'intérêt dans les images avec une très grande précision [2].

Bien que ces progrès techniques soient très prometteurs en termes d'amélioration de la normalisation et de l'efficacité du diagnostic, la majorité des instituts de pathologie préfèrent encore l'approche conventionnelle de la microscopie et seuls quelques hôpitaux se dirigent vers un service de pathologie totalement numérique [3]. Outre les coûts d'investissement énormes pour les hôpitaux et la difficulté de changer les pratiques quotidiennes d'un service entier, il y a de nombreux défis à surmonter pour intégrer les WSI dans le diagnostic de routine.

En effet, ces images contiennent des milliards de pixels et sont très hétérogènes (**Figure 1**) en termes de signal (dispositifs d'acquisition, variabilité intercentre) et de sémantique (types multiples de cellules, différents organes, colorations, etc.), causant des difficultés pratiques de traitement par des algorithmes classiques [4].

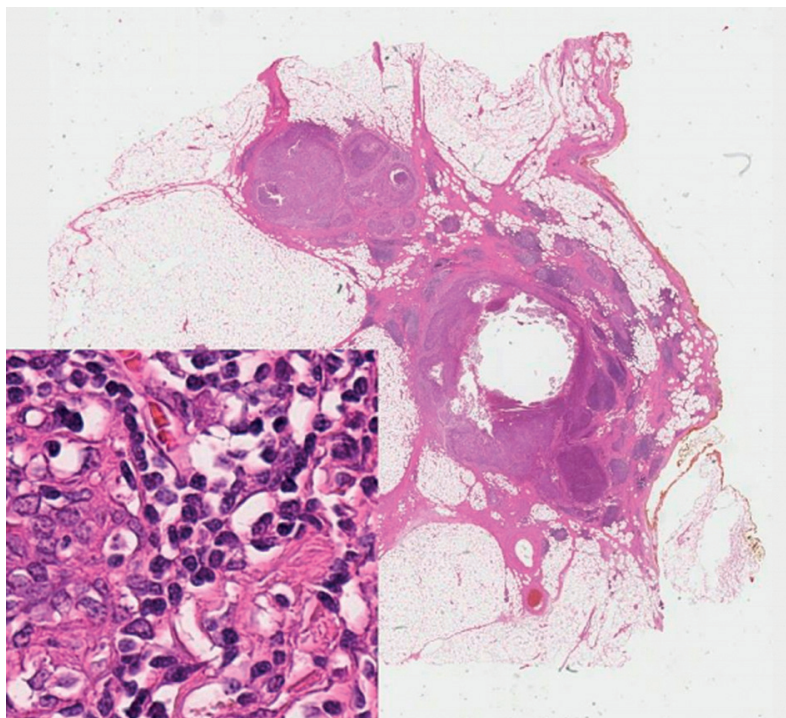


Figure 1 :

Exemple de lame entière numérisée (WSI) – X40 - coloration H&E – 18000x15000 pixels.

Comme précisé par Komura et Ishikawa [5], les principales difficultés pour analyser les images histopathologiques sont leur très grande taille, le manque de données étiquetées pour entraîner des algorithmes d'apprentissage, les différents niveaux de résolution résultant en différents niveaux de détails, la nature même des WSI (qui sont plus proches d'images de texture que d'images naturelles), les variations de couleur et la présence d'artefacts.

Dans cet article, nous présentons d'abord les modèles actuels d'apprentissage profond pour l'analyse d'images histologiques, tout en précisant leurs avantages et leurs limites. Enfin, les défis et opportunités induits par ce domaine émergent seront discutés.

APPRENTISSAGE PROFOND POUR L'ANALYSE D'IMAGES HISTOLOGIQUES

De nombreuses approches d'apprentissage profond pour l'analyse d'images histologiques ont été proposées ces dernières années [6,7]. Dans cette section, nous présentons les plus populaires et analysons leurs forces et faiblesses après avoir expliqué brièvement ce qu'est l'apprentissage profond et comment il peut être appliqué pour résoudre deux tâches majeures en analyse d'images histopathologiques : la classification et la segmentation.

Qu'est-ce que l'apprentissage profond ?

L'apprentissage profond (*deep learning*) est une famille de méthodes d'apprentissage automatique (*machine learning*) basée sur une représentation d'un modèle à estimer sous la forme d'un réseau de neurones de grande taille. Le concept d'apprentissage par réseau de neurones n'est pas récent et remonte aux années 1960 avec les travaux de Rosenblatt [8] sur le perceptron (**Figure 2**).

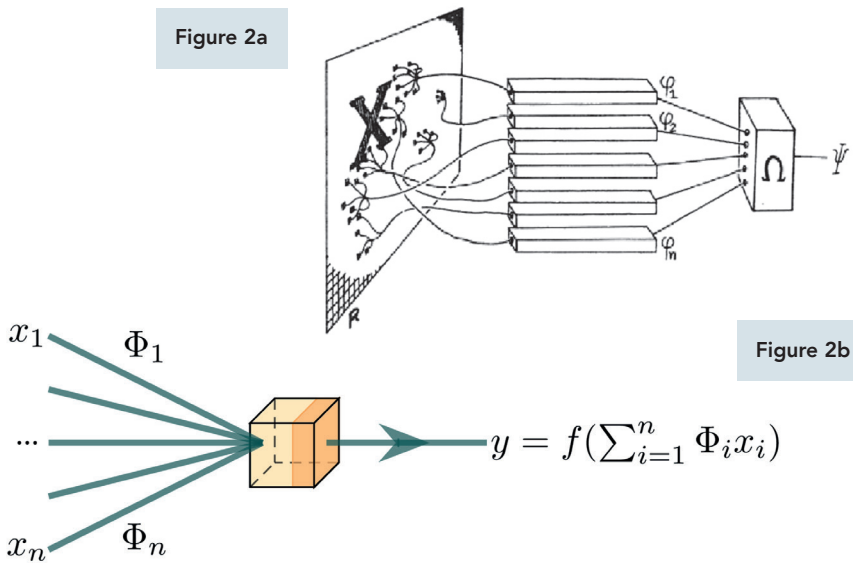


Figure 2 : Le perceptron de Rosenblatt.

2a : Schéma original d'un neurone de Rosenblatt, 2b : Définition du perceptron.

Subséquentement, les années 80 ont vu l'émergence des réseaux de neurones multi-couches [9]. Chaque neurone est une unité élémentaire de calcul et le réseau complet permet la représentation d'un modèle non-linéaire (**Figure 3**). L'apprentissage est basé sur la rétro-propagation du gradient [10], qui reste coûteuse en temps de calcul.

Dans les années 2010, dopée par la démocratisation des cartes graphiques (GPU) permettant d'avoir d'importantes capacités de calcul, cette technologie est devenue populaire avec des réseaux contenant des dizaines de couches et offrant des performances exceptionnelles pour de nombreux problèmes scientifiques. En particulier en analyse d'images (détection d'objet, classification, segmentation, etc.), où les réseaux de neurones convolutionnels (CNN) ont obtenu des résultats sans précédent. Un exemple de ce type d'architecture est montré sur la **Figure 4**.

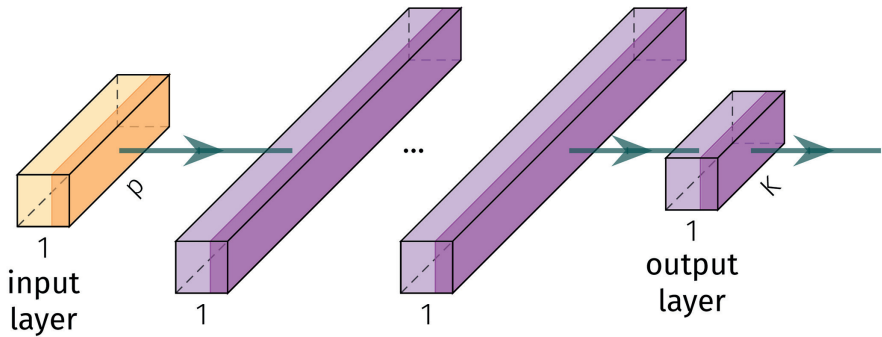


Figure 3 : Un perceptron multi-couches avec plusieurs couches de neurones, p neurones dans la couche d'entrée et K neurones dans la couche de sortie (classification en K classes).

Apprentissage profond pour la classification

La classification est la tâche classique réalisée par les réseaux de neurones. Dans le cadre de la pathologie numérique, cela consiste à étiqueter des patches extraits d'images de lames histopathologiques numérisées (WSI). À cette fin, les réseaux de neurones convolutionnels (CNN) sont les plus efficaces et les plus utilisés actuellement. Leur méthodologie est similaire aux approches traditionnelles de classification supervisée d'images : ils reçoivent des images en entrée, extraient des caractéristiques de chacune d'elles puis entraînent un classifieur (un perceptron

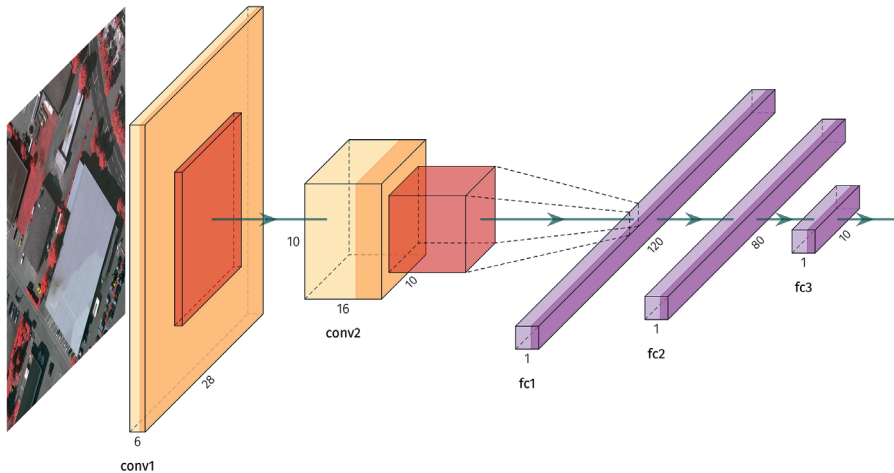


Figure 4 : Exemple de CNN, le réseau LeNet (1).

multi-couches totalement connectées par exemple comme dans la **Figure 3** sur ces caractéristiques. Cependant, dans ce contexte, les caractéristiques sont apprises de manière automatique par le réseau. En effet, pendant la phase d'entraînement, l'erreur de classification est minimisée afin d'optimiser les paramètres du classifieur et les caractéristiques extraites des images (sous la forme de convolutions appliquées à différentes résolutions d'image). La première architecture ainsi développée a été le réseau LeNet (**Figure 4**) par LeCun et *al.* [1]. Rapidement, plus de couches de convolution ont été ajoutées, afin de construire des architectures plus profondes, permettant d'obtenir de meilleurs résultats comme VGG16 [11] (**Figure 5**).

Ce type d'architecture a été massivement appliqué dans le domaine de l'analyse d'images histopathologiques principalement pour le cancer : détection de cellules particulières ou de régions d'intérêt, calcul de score ou classification de tissus.

Détection - La détection de mitose est un sujet important pour le diagnostic du cancer. Saha et *al.* proposent une approche intéressante combinant de l'apprentissage profond et des caractéristiques pré-définies [12]. L'idée est d'entraîner un réseau de neurones convolutionnel, composé de cinq couches de convolution et de deux couches totalement connectées pour classifier les patches d'images avec mitoses et sans mitose puis de les combiner avec 55 caractéristiques

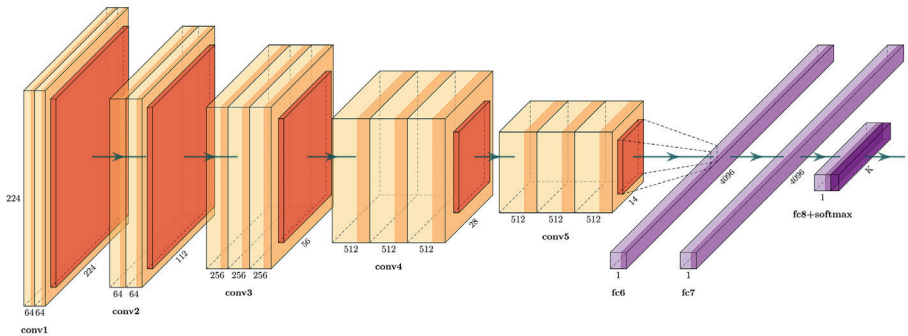


Figure 5 : Exemple de réseau convolutionnel très profond pour la classification (VGG16) (11).

pré-définies introduites dans la première couche totalement connectée. Ajouter ces caractéristiques améliore grandement les résultats obtenus par l'apprentissage profond.

D'autres études [13] comparent l'efficacité de caractéristiques classiques et de caractéristiques apprises par une architecture profonde, plus précisément un réseau de neurones convolutionnel autoencodeur, pour la détection du carcinome basocellulaire. Les représentations apprises automatiquement obtiennent de meilleures performances que les caractéristiques pré-définies et permettent un meilleur taux de prédiction du cancer.

Calcul de score - Le score de proportion tumorale joue un rôle important dans l'identification des cancers bronchiques non à petites cellules, il représente le niveau d'expression de PD-L1. Dans leur article, Kapil et al. [14] proposent d'utiliser un AC-GAN [15] fonctionnant comme un réseau antagoniste génératif [16] mais n'utilisant pas uniquement du bruit comme entrée du générateur, en y introduisant également la classe désirée. Afin de produire le score de proportion tumorale, le discriminateur n'indique pas seulement si le patch donné en entrée est réel ou synthétique mais prédit également sa classe (région cellulaire tumorale positive

ou négative) ce qui permet ensuite de calculer ce score. La performance de ce réseau est bonne et permet d'obtenir un score de proportion tumorale en quelques secondes.

Saltz *et al.* [17] utilisent une classification par apprentissage profond pour estimer l'organisation spatiale des cellules immunitaires dans le micro-environnement des tumeurs. Pour ce faire, ils génèrent des cartes de lymphocytes infiltrant les tumeurs (LIT) en utilisant des réseaux de neurones convolutionnels permettant d'évaluer des facteurs de pronostic, tel que l'immunoscore [18], qui quantifie les densités spatiales de LIT dans différentes régions tumorales.

Classification de tissus - Gecer *et al.* [19] proposent une architecture en cascade basée sur quatre réseaux convolutionnels qui vont permettre la détection des régions d'intérêts de l'image qui seront ensuite classées par un cinquième réseau convolutionnel en 5 classes représentant des diagnostics différents.

Alternativement, d'autres travaux [20] cherchent à discriminer les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les tissus normaux en utilisant un réseau de neurones de type Inception-v3 [21]. De plus, leur réseau est capable de prédire six des dix mutations génétiques les plus courantes pour l'adénocarcinome qui peuvent avoir un impact important sur les traitements.

Xia *et al.* [22] proposent une solution au problème classique d'insuffisance de données histopathologiques annotées disponibles pour un type spécifique de tissu. Pour résoudre ce problème, ils proposent d'entraîner un réseau de neurones GoogLeNet [23] sur un jeu de données différent (autre type de tissu) et ensuite de le régler finement sur leur jeu de données qui possède moins d'annotations.

Le Deep Multiple Instance Learning est un sujet émergent en apprentissage automatique pour les données biomédicales [24]. L'idée de base est d'utiliser plusieurs annotations pour étiqueter une zone. Ainsi, avec de nombreux exemples, un réseau peut apprendre quelle structure appartient à quelle étiquette. Cela est très utile pour la classification d'images histopathologiques. Cette approche a été utilisée pour la classification d'images histopathologiques du sein [25] et de lésions précancéreuses de l'adénocarcinome de l'œsophage [26].

Apprentissage profond pour la segmentation

Les réseaux de neurones convolutionnels ont prouvé leur efficacité pour la classification, en découpant les images en petits patches à classer. Des architectures spécifiques ont rapidement émergé afin d'obtenir des détections d'objets d'intérêt plus précises, avec leur contour [27]. On parle dans ce cas de segmentation.

Ces architectures sont composées de deux parties (**Figure 6**), une pour encoder l'information contenue dans l'image envoyée à la couche d'entrée (composée d'une succession de couches d'encodeurs) et une deuxième pour décoder l'information préalablement encodée (composée d'une succession de couches de décodeurs). Chaque couche d'encodeurs applique une convolution, une normalisation et une unité linéaire rectifiée (ReLU), puis applique un pooling maximum sur le résultat pour réduire la dimension des données. Les décodeurs sont similaires aux encodeurs mais sur-échantillonnent leurs entrées, en utilisant des index stockés depuis l'étape d'encodage. Après le dernier décodeur, la sortie est envoyée à un classifieur (type soft-max) qui donne la prédiction finale correspondant à la segmentation de l'image donnée en entrée (chaque bande de la prédiction correspond à une classe d'objet à segmenter).

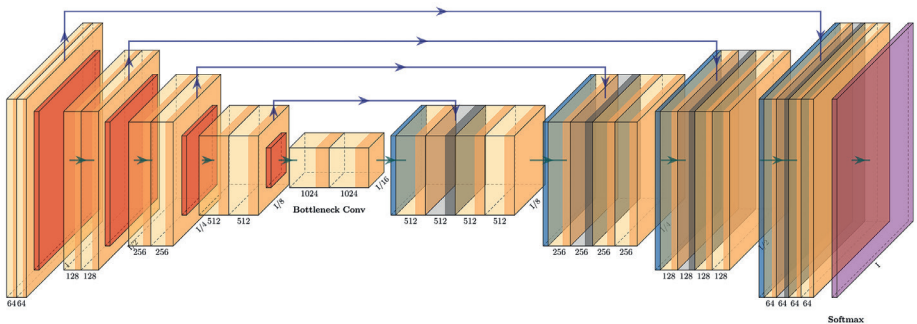


Figure 6 : Exemple de CNN pour la segmentation, le réseau UNet (27).

Plus récemment, He et al. [28] ont proposé une nouvelle approche pour détecter des objets dans une image tout en générant simultanément un masque de segmentation de haute-qualité pour chaque objet. L'architecture de ce réseau est présentée dans la **Figure 7**. Elle est basée sur celle du réseau Faster-R-CNN proposée par Ren et al. [29]. Mask-R-CNN est composé d'un réseau R-CNN réalisant la classification et la

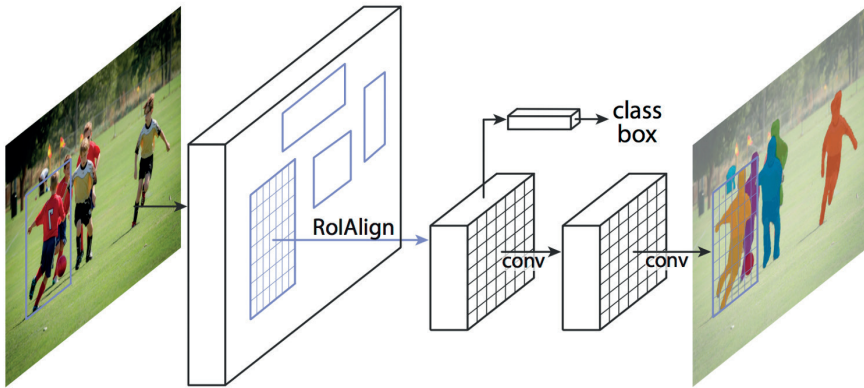


Figure 7 : L'architecture Mask-RCNN pour la détection et segmentation (28).

régression de boîtes englobantes, ainsi que d'une branche permettant de prédire les masques de segmentation de chaque objet détecté.

Toutes ces méthodes ont été appliquées aux données histopathologiques principalement pour deux types d'application : la segmentation de noyaux cellulaires permettant l'estimation de la densité cellulaire par une déconvolution colorimétrique de l'image, et la segmentation d'objets d'intérêt composites ou de grande taille (tumeur, glomérules, lobules, etc.).

Segmentation de cellules - L'analyse d'images histopathologiques et les diagnostics en résultant sont souvent réalisés en quantifiant les cellules cancéreuses ou immunitaires présentes dans la biopsie ou en observant la morphologie des cellules. Pour aller au-delà d'une simple estimation de densité cellulaire ou pour étudier la morphologie d'un noyau cellulaire, il est important de segmenter chaque cellule précisément et individuellement. C'est pourquoi un grand nombre de travaux sont actuellement menés sur la segmentation de cellules dans des lames histopathologiques (champ clair ou immunofluorescence).

Naylor *et al.* [30] ont étudié de multiples méthodes de segmentation par apprentissage profond appliquées à un même jeu de données public. Trois

approches ont été comparées : FCN [31], PangNet [32] et DeconvNet [33]. Les auteurs proposent un post-traitement de la carte de probabilité qui permet d'obtenir un score très élevé pour la segmentation individuelle des cellules. De nombreux travaux récents ont été proposés, basés sur de nouvelles architectures profondes dédiées à ce problème particulier [12,34,35], utilisant un réseau antagoniste [36] ou Mask-R-CNN [37].

Segmentation de zones d'intérêt ou d'objets composites - Ces réseaux ont également été appliqués à la segmentation d'objets plus grands. En effet, ils sont très efficaces pour capturer la texture et la forme d'objets composites ou complexes, car ils sont basés sur des couches de convolution à plusieurs niveaux de résolution (partie encodeur du réseau).

Par exemple, ils ont été utilisés avec succès de nombreuses fois dans le cas du cancer du sein pour la segmentation de régions d'intérêt (stroma, zone tumorale, etc.) [38–40] ou pour la segmentation d'objets anatomiques comme les lobules [41] ou les glandes [42]. D'autres organes ou pathologies ont bien évidemment aussi été analysés par ces méthodes, comme par exemple le cancer colorectal [43–47], le cancer cérébral [48,49] ou la segmentation de glomérules dans les pathologies rénales [50–52].

Apprentissage profond pour la génération d'images

Un réseau antagoniste génératif (GAN) est une classe de réseaux de neurones proposée par Ian Goodfellow [16]. Ces modèles sont composés d'un réseau génératif qui génère des candidats et d'un réseau discriminatoire qui les évalue. Le réseau générateur apprend à faire correspondre un espace latent à une distribution de données, tandis que le réseau discriminatif essaie de distinguer les candidats produits par le générateur des données réelles. Les GAN sont largement utilisés en vision par ordinateur et commencent à l'être également en pathologie numérique. Par exemple, Bayramoglu et al. ont proposé une méthode qui utilise la réduction de dimension et les GAN pour transformer une image de tissu hyperspectrale non colorée en son équivalent en coloration H&E [53].

Zanjani et al. ont également exploré comment les GAN pourraient être utilisés pour normaliser les colorations [54]. En remplaçant la représentation latente d'une image source par celles extraites d'une image modèle dans le modèle cible, le

modèle proposé peut générer une nouvelle copie couleur de l'image source tout en préservant les structures tissulaires importantes.

Alternativement, Burlingame *et al.* ont proposé la méthode SHIFT, qui utilise un GAN pour convertir les images histopathologiques en images immunofluorescentes [55]. Cette méthode a le potentiel d'améliorer notre compréhension de la cartographie des profils histologiques et morphologiques en profils d'expression des protéines.

OPPORTUNITES ET DEFIS

Comme nous venons de le voir, les méthodes d'apprentissage artificiel, dont notamment les réseaux de neurones, ont démontré leur intérêt dans le domaine de la vision par ordinateur et plus spécifiquement dans celui de l'analyse d'images biomédicales. Ainsi, de nombreuses applications dans tous les domaines médicaux ont vu le jour ces dernières années : radiologie [56,57], dermatologie [58], odontologie [59], oncologie [60,61], etc. L'anatomopathologie ne fait pas exception et les progrès en termes de numérisation des coupes histologiques ont permis de développer un très grand nombre d'applications dans le domaine.

Ainsi, les avancées récentes en Intelligence Artificielle ouvrent de nombreuses opportunités notamment dans le développement de nouveaux outils d'aide au diagnostic. En effet, il semble primordial d'accompagner le médecin dans ses activités cliniques afin d'améliorer sa performance [62]. Les nouvelles architectures de réseaux de neurones notamment devraient permettre de développer des outils bien plus performants et les perspectives dans le domaine du diagnostic sont très prometteuses. Ainsi, plusieurs applications des réseaux de neurones profonds à des fins diagnostiques ont été proposées, notamment par Zemouri *et al.* dans le cadre du cancer du sein [63,64] ou encore par exemple dans l'article de Henriët *et al.* qui proposent un outil d'aide au diagnostic des tumeurs de Spitz [65].

Le diagnostic est l'application la plus naturelle pour l'utilisation des réseaux de neurones, qui ont été conçus à des fins de prédiction. Ainsi ils peuvent permettre de dépister de manière plus fiable et objective certaines pathologies, de faire gagner du temps au pathologiste, ou encore de proposer un second diagnostic afin d'aider le médecin à prendre sa décision. Mais si l'intelligence artificielle peut arriver à la même performance que les humains sur certains problèmes, elle peut

aussi aller plus loin et permettre par exemple de découvrir des informations non perceptibles par le pathologiste dans les images. Par exemple, Coudray et *al.* ont entraîné un réseau de neurones capable de diagnostiquer de manière fiable les différents sous-types de cancer du poumon à partir d'images de lames scannées, mais aussi de déterminer les mutations génétiques associées [20].

De plus, d'autres opportunités s'ouvrent avec le développement actuel de nouvelles architectures de réseaux, pouvant mener à d'autres applications comme par exemple thérapeutiques. Ainsi, Kardurin et *al.* proposent d'utiliser un réseau de neurones générateur antagoniste (GAN) pour la découverte de nouveaux traitements dans le cadre du cancer [66]. Leur réseau a été utilisé pour cribler 72 millions de composés chimiques extraits de la banque de données chimique PubChem puis sélectionner des molécules candidates ayant des propriétés anticancéreuses potentielles.

Cependant, de nombreux défis sont à relever avant de voir apparaître des outils en routine clinique qui soient suffisamment fiables, génériques et dont les propositions de diagnostic soient explicables. Le principal défi, bien plus important que la définition de nouveaux algorithmes d'apprentissage ou d'analyse d'images, concerne les données elles-mêmes. En effet, la majorité des nouvelles méthodes qui voient le jour en vision par ordinateur et qui pourraient être appliquées sur des images médicales se heurtent dans la majorité des projets, à un problème d'accès aux données, de constitution d'un ensemble d'apprentissage (annotations) suffisamment conséquent et/ou de qualité de données (hétérogénéité des données, etc.).

Accès aux données - Si les données médicales sont actuellement archivées dans les hôpitaux et donc potentiellement disponibles en grande quantité (images scannées, blocs de tissus, dossiers patient, etc.), leur utilisation dans le cadre d'un développement de recherche en intelligence artificielle n'est pas immédiate ni aisée [67]. En effet, il est nécessaire de tout d'abord établir l'ensemble des démarches légales nécessaires pour obtenir l'autorisation d'y accéder : description du projet, garanties de confidentialité, sécurité des données, information des patients [68]. De plus, il est bien souvent nécessaire de réunir plusieurs sources de données afin d'avoir un volume suffisamment conséquent pour réaliser l'étude, ce qui pose le problème de la propriété intellectuelle de ces bases de données.

Malgré ces difficultés, il existe actuellement de nombreuses initiatives pour construire des bases de données ouvertes afin de répondre à un objectif double : l'accélération du développement de nouvelles méthodes ainsi qu'une meilleure comparaison des approches proposées. On pourra notamment citer le Genomic Data Commons Data Portal (portal.gdc.cancer.gov) qui contient plus de 30 000 images histopathologiques de différents cancers et de nombreuses données patients, mais pratiquement aucune annotation sur les images. Dans le cadre du cancer du sein, le laboratoire de Vision, Imagerie et Robotique de l'Université de Panara au Brésil propose une base de données très complète de plus de 9 000 images de tumeurs issues de 82 patients, et à différentes résolutions [69]. Les annotations concernent uniquement deux classes (malin ou bénin). Il en est de même pour la base de données proposée par l'équipe d'Anant Madabhushi qui se compose de plus de 250 000 patchs extraits de 162 images complètes de cancer du sein, classés soit comme "carcinome canalaire invasif", soit comme "autre cancer" (6).

Annotations - Ce manque de données ouvertes s'explique aisément car l'acquisition de données annotées est difficile et prend beaucoup de temps dans tout projet d'apprentissage machine. Alors que de grandes bases de données d'objets courants annotés (par exemple, voiture, chien, etc.) sont maintenant disponibles via des ensembles de données publics comme ImageNet [70] ou COCO [71], les grands dépôts d'images biomédicales annotées sont encore rares. Ceci est probablement dû au haut degré de qualification requis pour réaliser ces annotations, par rapport à celle d'un chien ou d'un chat dans une image.

Ce problème est particulièrement présent dans l'apprentissage profond où les modèles de réseaux neuronaux nécessitent généralement des milliers d'images pour être entraînés efficacement. De plus, les images médicales sont des données sensibles, et elles nécessitent une politique de confidentialité rigoureuse afin d'être partagées et diffusées. Enfin, il faut souvent du matériel coûteux pour acquérir les images (scanner) par rapport aux objets du quotidien pour lesquels un simple téléphone ou appareil photo suffit.

Un autre point concerne le grand déséquilibre entre les classes d'intérêt qui peut apparaître dans les applications d'imagerie médicale. Par exemple, pour de nombreuses tâches, comme la détection de mitose dans des images de cancer, les événements négatifs («pas de mitose») sont beaucoup plus fréquents que les positifs

(«mitose»). Cela peut perturber l'entraînement d'un réseau qui va naturellement s'adapter à la classe majoritaire.

De multiples solutions sont actuellement développées pour essayer de faire face à ces limitations. Par exemple, l'augmentation des données qui consiste à créer des données synthétiques à partir de données réelles est souvent utilisée en apprentissage profond [72]. L'augmentation des données permet d'effectuer une régularisation explicite du réseau. Une alternative pour obtenir plus de données annotées est d'utiliser le *crowdsourcing*, qui consiste à utiliser une population d'annotateurs pour effectuer des annotations manuellement. Il a été démontré que le niveau d'expertise des annotateurs peut être limité [73] et qu'une annotation fiable peut être obtenue en combinant plusieurs annotations «faibles» d'une même image [74]. Enfin, l'apprentissage par adaptation ou par transfert de domaine consiste à utiliser un réseau pré-entraîné au lieu d'utiliser un nouveau modèle initialisé aléatoirement [75]. Ceci est d'autant plus prometteur qu'il permet d'éviter de repartir à zéro à chaque fois qu'une nouvelle tâche doit être effectuée. Il a été démontré par Kieffer *et al.* que les résultats obtenus en utilisant des réseaux pré-entraînés sont très compétitifs par rapport aux réseaux nouvellement créés [76].

Enfin, des résultats récents [77,78] ont démontré que les modèles peuvent être transférés et adaptés pour résoudre des tâches différentes, mais connexes.

Les GAN peuvent également être utilisés pour pallier le manque de données annotées. Par exemple, Hou *et al.* ont utilisé des GAN pour synthétiser des images histopathologiques, afin d'entraîner un CNN supervisé avec les données artificielles produites [79]. Les images synthétiques sont générées avec leur masque correspondant à la segmentation attendue et adaptées au style de référence. Ceci permet d'augmenter les performances du CNN entraîné en utilisant les exemples générés à la volée.

Hétérogénéité et qualité des données - Une tâche importante en pathologie numérique est l'analyse conjointe d'images WSI générées à partir de coupes de tissus consécutives colorées différemment. Il est en effet courant de monter des sections consécutives contenant des structures microscopiques correspondantes et de les colorer différemment pour mettre en évidence des composants tissulaires spécifiques (cellules immunitaires, membranes, etc.). Ces modalités de coloration multiples donnent des images très différentes, mais comprennent aussi une quantité importante d'informations communes. Des approches d'apprentissage

profond ont récemment été proposées pour analyser ces images afin d'identifier automatiquement les objets d'intérêt pour les pathologistes.

L'analyse et l'intégration de l'information provenant de différentes colorations sont habituellement effectuées en référence à un organe, une structure ou un modèle spécifique observé dans le tissu. Par exemple, pour diagnostiquer des pathologies telles que le cancer du sein ou le rejet de greffe rénale, il est nécessaire d'étudier le microenvironnement inflammatoire de l'organe. Dans ces cas, l'information pertinente est la distribution des cellules immunitaires (par exemple : macrophages ou lymphocytes) par rapport aux structures importantes de l'organe, comme les glomérules pour le rein ou les lobules pour le sein.

Pour effectuer automatiquement une telle analyse, la structure d'intérêt (glomérules, lobules, etc.) doit être détectée dans chaque coupe, quel que soit le mode de coloration utilisé. Afin d'éviter de devoir annoter chaque coloration, des stratégies ont été proposées afin de construire un réseau robuste aux variations de colorations entre les lames [80].

Une autre source d'hétérogénéité provient des lames produites par différents hôpitaux ou centres. En effet, selon l'opérateur qui prépare la lame, l'épaisseur de la section, les formulations chimiques, les protocoles de laboratoire, etc., deux images utilisant la même coloration peuvent avoir un aspect très différent [81]. Afin de résoudre ce problème d'hétérogénéité intercentre, plusieurs équipes ont proposé des approches basées sur l'adaptation de domaine [82,83].

CONCLUSION

Grâce à l'avènement récent et à la démocratisation des scanners numériques, les lames d'histopathologie tissulaire peuvent maintenant être facilement numérisées et stockées en images numériques. Avec la disponibilité de nombreuses images et des techniques d'imagerie et d'analyse sophistiquées, le paradigme traditionnel de la pathologie et de la microscopie pourrait rapidement être remplacé par la pathologie numérique, basée sur une visualisation sur écran des sections de tissus numériques et une analyse combinant un pathologiste et un système informatique d'aide au diagnostic.

Nous avons présenté ici les défis et les opportunités inhérentes aux techniques

d'apprentissage profond capables de traiter ce type de données. Nous avons présenté les modèles actuels utilisés en pathologie numérique et discuté des problèmes liés à l'acquisition d'annotations en quantité suffisante, et à l'hétérogénéité des données (par exemple, les lames provenant de plusieurs centres, les différents types de colorations, etc.). Grâce à l'accès généralisé à des modèles d'apprentissage toujours plus performants et à l'augmentation du volume de données disponible dans le domaine, l'apprentissage profond pour la pathologie numérique reste un sujet extrêmement étudié et prometteur, et continuera à progresser dans les années à venir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LECUN Y, BOTTOU L, BENGIO Y, HAFFNER P. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proc IEEE*. 1998;**86**(11):2278–2324.
2. LECUN Y, BENGIO Y, HINTON GE. Deep learning. *Nature*. 2015;**521**(7553):436–444.
3. STATHONIKOS N, VETA M, HUISMAN A, VAN DIEST PJ. Going fully digital: Perspective of a Dutch academic pathology lab. *J Pathol Inform*. 2013;**4**.
4. ROUSSELET M-C, MICHALAK S, DUPRE F, CROUE A, BEDOSSA P, SAINT-ANDRE J-P, ET AL. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;**41**(2):257–264.
5. KOMURA D, ISHIKAWA S. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;**16**:34–42.
6. CRUZ-ROA, A., BASAVANHALLY, A., GONZÁLEZ, F., GILMORE, H., FELDMAN, M., GANESAN, S. & MADABHUSHI, A. (2014, March). Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks. In *Medical Imaging 2014: Digital Pathology* (Vol. **9041**, p. 904103). International Society for Optics and Photonics.
7. MADABHUSHI A, LEE G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Med Image Anal*. 2016 Oct;**33**:170-175.
8. ROSENBLATT F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev*. 1958;**65**(6):386.
9. MCCLELLAND JL, RUMELHART DE, GROUP PR, ET AL. Parallel distributed processing. *Explor Microstruct Cogn*. 1986;**2**:216–271.

10. RUMELHART DE, HINTON GE, WILLIAMS RJ. Learning internal representations by error propagation. California Univ San Diego La Jolla Inst for Cognitive Science; in Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition, vol. 1: foundations January 1986 Pages 318–362.
11. SIMONYAN K, ZISSERMAN A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *ArXiv Prepr ArXiv14091556*. 2014;
12. SAHA M, CHAKRABORTY C, RACOCEANU D. Efficient deep learning model for mitosis detection using breast histopathology images. *Comput Med Imaging Graph*. 2018;**64**:29–40.
13. CRUZ-ROA AA, AREVALO OVALLE JE, MADABHUSHI A, GONZÁLEZ OSORIO FA. A Deep Learning Architecture for Image Representation, Visual Interpretability and Automated Basal-Cell Carcinoma Cancer Detection. In: Mori K, Sakuma I, Sato Y, Barillot C, Navab N, editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2013*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 403–410.
14. KAPIL A, MEIER A, ZURAW A, STEELE KE, REBELATTO MC, SCHMIDT G, ET AL. Deep Semi Supervised Generative Learning for Automated Tumor Proportion Scoring on NSCLC Tissue Needle Biopsies. *Sci Rep*. 2018;**8**(1):17343.
15. ODENA A, OLAH C, SHLENS J. Conditional image synthesis with auxiliary classifier gans. In: Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning-Volume 70. JMLR. org; 2017. p. 2642–2651.
16. GOODFELLOW I, POUGET-ABADIE J, MIRZA M, XU B, WARDE-FARLEY D, OZAIR S, ET AL. Generative adversarial nets. In: Advances in neural information processing systems. 2014. p. 2672–2680.
17. SALTZ J, GUPTA R, HOU L, KURC T, SINGH P, NGUYEN V, ET AL. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images. *Cell Rep*. 2018;**23**(1):181–193.
18. GALON J, COSTES A, SANCHEZ-CABO F, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, LAGORCE-PAGÈS C, ET AL. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;**313**(5795):1960–1964.
19. GECER B, AKSOY S, MERCAN E, SHAPIRO LG, WEAVER DL, ELMORE JG. Detection and classification of cancer in whole slide breast histopathology images using deep convolutional networks. *Pattern Recognit*. 2018;**84**:345–56.
20. COUDRAY N, OCAMPO PS, SAKELLAROPOULOS T, NARULA N, SNUDERL M, FENYÖ D, ET AL. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. 2018;**24**(10):1559.

21. SZEGEDY C, VANHOUCKE V, IOFFE S, SHLENS J, WOJNA Z. Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. In: 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016. p. 2818–26.
22. XIA T, KUMAR A, FENG D, KIM J. Patch-level Tumor Classification in Digital Histopathology Images with Domain Adapted Deep Learning. In: 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE; 2018. p. 644–647.
23. SZEGEDY C, LIU W, JIA Y, SERMANET P, REED S, ANGUELOV D, ET AL. Going deeper with convolutions. In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2015. p. 1–9.
24. QUELLEC G, CAZUGUEL G, COCHENER B, LAMARD M. Multiple-Instance Learning for Medical Image and Video Analysis. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2017;**10**:213–34.
25. DAS K, CONJETI S, ROY AG, CHATTERJEE J, SHEET D. Multiple instance learning of deep convolutional neural networks for breast histopathology whole slide classification. In: 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). IEEE; 2018. p. 578–581.
26. TOMCZAK JM, ILSE M, WELLING M, JANSEN M, COLEMAN HG, LUCAS M, ET AL. Histopathological classification of precursor lesions of esophageal adenocarcinoma: A Deep Multiple Instance Learning Approach. In: MIDL 2018. 2018.
27. RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2015 - 18th International Conference Munich, Germany, October 5 - 9, 2015, Proceedings, Part III [Internet]. 2015. p. 234–241. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
28. HE K, GKIOXARI G, DOLLÁR P, GIRSHICK R. Mask r-cnn. In: Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. 2017. p. 2961–2969.
29. REN S, HE K, GIRSHICK R, SUN J. Faster r-cnn: Towards real-time object detection with region proposal networks. In: Advances in neural information processing systems. 2015. p. 91–99.
30. NAYLOR P, LAÉ M, REYAL F, WALTER T. Nuclei segmentation in histopathology images using deep neural networks. In: 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). IEEE; 2017. p. 933–936.
31. LONG J, SHELHAMER E, DARRELL T. Fully convolutional networks for semantic segmentation. In: Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2015. p. 3431–3440.

32. PANG B, ZHANG Y, CHEN Q, GAO Z, PENG Q, YOU X. Cell nucleus segmentation in color histopathological imagery using convolutional networks. In: 2010 Chinese Conference on Pattern Recognition (CCPR). IEEE; 2010. p. 1–5.
33. NOH H, HONG S, HAN B. Learning deconvolution network for semantic segmentation. In: Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. 2015. p. 1520–1528.
34. NAYLOR P, LAÉ M, REYAL F, WALTER T. Segmentation of nuclei in histopathology images by deep regression of the distance map. *IEEE Trans Med Imaging*. 2018;**38**(2):448–459.
35. SONG J, XIAO L, MOLAEI M, LIAN Z. Multi-layer boosting sparse convolutional model for generalized nuclear segmentation from histopathology images. *Knowl-Based Syst*. 2019;**176**:40–53.
36. ARBELLE A, RAVIV TR. Microscopy cell segmentation via adversarial neural networks. In: 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). IEEE; 2018. p. 645–648.
37. XIE X, LI Y, ZHANG M, SHEN L. Robust Segmentation of Nucleus in Histopathology Images via Mask R-CNN. In: International MICCAI Brainlesion Workshop. Springer; 2018. p. 428–436.
38. SU H, LIU F, XIE Y, XING F, MEYYAPPAN S, YANG L. Region segmentation in histopathological breast cancer images using deep convolutional neural network. In: 2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). IEEE; 2015. p. 55–58.
39. KOVALEV V, KALINOVSKY A, LIAUCHUK V. Deep Learning in Big Image Data: Histology image classification for breast cancer diagnosis. In: Big Data and Advanced Analytics, Proc 2nd International Conference, BSUIR, Minsk. 2016. p. 44–53.
40. XU J, LUO X, WANG G, GILMORE H, MADABHUSHI A. A deep convolutional neural network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images. *Neurocomputing*. 2016;**191**:214–223.
41. APOU G, SCHAADT NS, NAEGEL B, FORESTIER G, SCHÖNMEYER R, FEUERHAKE F, ET AL. Detection of lobular structures in normal breast tissue. *Comput Biol Med*. 2016;**74**:91–102.
42. CHEN H, QI X, YU L, HENG P-A. DCAN: deep contour-aware networks for accurate gland segmentation. In: Proceedings of the IEEE conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2016. p. 2487–2496.

43. CHEN H, QI X, YU L, DOU Q, QIN J, HENG P-A. DCAN: Deep contour-aware networks for object instance segmentation from histology images. *Med Image Anal.* 2017;**36**:135–146.
44. KAINZ P, PFEIFFER M, URSCHLER M. Segmentation and classification of colon glands with deep convolutional neural networks and total variation regularization. *PeerJ.* 2017;5:e3874.
45. VAN EYCKE Y-R, BALSAT C, VERSET L, DEBEIR O, SALMON I, DECAESTECKER C. Segmentation of glandular epithelium in colorectal tumours to automatically compartmentalise IHC biomarker quantification: A deep learning approach. *Med Image Anal.* 2018;**49**:35–45.
46. TANG J, LI J, XU X. Segnet-based gland segmentation from colon cancer histology images. In: 2018 33rd Youth Academic Annual Conference of Chinese Association of Automation (YAC). IEEE; 2018. p. 1078–1082.
47. SIRINUKUNWATTANA K, PLUIM JP, CHEN H, QI X, HENG P-A, GUO YB, ET AL. Gland segmentation in colon histology images: The glas challenge contest. *Med Image Anal.* 2017;**35**:489–502.
48. XU Y, GÉRAUD T, NAJMAN L. Connected filtering on tree-based shape-spaces. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2015;**38**(6):1126–1140.
49. SWIDERSKA-CHADAJ Z, MARKIEWICZ T, GALLEGÓ J, BUENO G, GRALA B, LORENT M. Deep learning for damaged tissue detection and segmentation in Ki-67 brain tumor specimens based on the U-net model. *Bull Pol Acad Sci Tech Sci.* 2018;**66**(6).
50. TEMERINAC-OTT M, FORESTIER G, SCHMITZ J, HERMSEN M, BRÄSEN JH, FEUERHAKE F, ET AL. Detection of glomeruli in renal pathology by mutual comparison of multiple staining modalities. In: Proceedings of the 10th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis. IEEE; 2017. p. 19–24.
51. DE BEL T, HERMSEN M, SMEETS B, HILBRANDS L, VAN DER LAAK J, LITJENS G. Automatic segmentation of histopathological slides of renal tissue using deep learning. In: Medical Imaging 2018: Digital Pathology. International Society for Optics and Photonics; 2018. p. 1058112.
52. KANNAN S, MORGAN LA, LIANG B, CHEUNG MG, LIN CQ, MUN D, ET AL. Segmentation of Glomeruli Within Trichrome Images Using Deep Learning. *Kidney Int Rep.* 2019 Apr 15;**4**(7):955–962.
53. BAYRAMOĞLU N, KAAKINEN M, EKLUND L, HEIKKILÄ J. Towards virtual h&e staining of hyperspectral lung histology images using conditional generative adversarial networks. In: Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision. 2017. p. 64–71.

54. ZANJANI FG, ZINGER S, BEJNORDI BE, VAN DER LAAK JA, DE WITH PH. Stain normalization of histopathology images using generative adversarial networks. In: 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). IEEE; 2018. p. 573–577.
55. BURLINGAME EA, MARGOLIN AA, GRAY JW, CHANG YH. SHIFT: speedy histopathological-to-immunofluorescent translation of whole slide images using conditional generative adversarial networks. In: Medical Imaging 2018: Digital Pathology. International Society for Optics and Photonics; 2018. p. 1058105.
56. HOSNY A, PARMAR C, QUACKENBUSH J, SCHWARTZ LH, AERTS HJ. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*. 2018;**18**(8):500–510.
57. MCBEE MP, AWAN OA, COLUCCI AT, GHOBADI CW, KADOM N, KANSAGRA AP, ET AL. Deep learning in radiology. *Acad Radiol*. 2018;**25**(11):1472–1480.
58. OLSEN TG, JACKSON BH, FEESER TA, KENT MN, MOAD JC, KRISHNAMURTHY S, ET AL. Diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology. *J Pathol Inform*. 2018;**9**.
59. HWANG J-J, JUNG Y-H, CHO B-H, HEO M-S. An overview of deep learning in the field of dentistry. *Imaging Sci Dent*. 2019;**49**(1):1–7.
60. BIBAULT J-E, GIRAUD P, BURGUN A. Big data and machine learning in radiation oncology: state of the art and future prospects. *Cancer Lett*. 2016;**382**(1):110–117.
61. HOSNY A, PARMAR C, COROLLER TP, GROSSMANN P, ZELEZNIK R, KUMAR A, ET AL. Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study. *PLoS Med*. 2018;**15**(11):e1002711.
62. PELACCIA T, FORESTIER G, WEMMERT C. Deconstructing the diagnostic reasoning of human versus artificial intelligence. *CMAJ*. 2019;**191**(48):E1332–E1335.
63. ZEMOURI R, OMRI N, MORELLO B, DEVALAND C, ARNOULD L, ZERHOUNI N, ET AL. Constructive deep neural network for breast cancer diagnosis. *IFAC-Pap*. 2018;**51**(27):98–103.
64. BALTRES A, AL MASRY Z, ZEMOURI R, VALMARY-DEGANO S, ARNOULD L, ZERHOUNI N, ET AL. Prediction of Oncotype DX recurrence score using deep multi-layer perceptrons in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2020; May 8. doi: 10.1007/s12282-020-01100-4. Online ahead of print
65. HENRIET J, MONNIN-DEVALAND C, CHEBEL-MORELLO B, CLERC J, ZERHOUNI N. Apport diagnostique des réseaux de neurones artificiels dans les tumeurs de Spitz de l'enfant et de l'adulte. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2016. p. S240.

66. KADURIN A, ALIPER A, KAZENNOV A, MAMOSHINA P, VANHAELEN Q, KHRABROV K, ET AL. The cornucopia of meaningful leads: Applying deep adversarial autoencoders for new molecule development in oncology. *Oncotarget*. 2017;**8**(7):10883.
67. MICHAUD M, PEYROT CM. Réglementation de la recherche médicale en France. *Rev Médecine Interne*. 2020;**41**(2):98–105.
68. SEYMOUR K, BENYAHIA N, HERENT P, MALHAIRE C. Exploitation des données pour la recherche et l'intelligence artificielle: enjeux médicaux, éthiques, juridiques, techniques. *Imag Femme*. 2019;**29**(2):62–71.
69. SPANHOL FA, OLIVEIRA LS, PETITJEAN C, HEUTTE L. A dataset for breast cancer histopathological image classification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;**63**(7):1455–1462.
70. DENG J, DONG W, SOCHER R, LI L-J, LI K, FEI-FEI L. Imagenet: A large-scale hierarchical image database. In: 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. Ieee; 2009. p. 248–255.
71. LIN T-Y, MAIRE M, BELONGIE S, HAYS J, PERONA P, RAMANAN D, ET AL. Microsoft coco: Common objects in context. In: European conference on computer vision. Springer; 2014. p. 740–755.
72. WANG J, PEREZ L. The effectiveness of data augmentation in image classification using deep learning. *Convolutional Neural Netw Vis Recognit*. 2017;**11**.
73. GROTE A, SCHAADT NS, FORESTIER G, WEMMERT C, FEUERHAKE F. Crowdsourcing of Histological Image Labeling and Object Delineation by Medical Students. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019; **38**(5):1284-1294
74. ALBARQOUNI S, BAUR C, ACHILLES F, BELAGIANNIS V, DEMIRCI S, NAVAB N. Aggnet: deep learning from crowds for mitosis detection in breast cancer histology images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;**35**(5):1313–1321.
75. SHIN H-C, ROTH HR, GAO M, LU L, XU Z, NOGUES I, ET AL. Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: CNN architectures, dataset characteristics and transfer learning. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;**35**(5):1285–1298.
76. KIEFFER B, BABAIE M, KALRA S, TIZHOOSH HR. Convolutional neural networks for histopathology image classification: Training vs. using pre-trained networks. In: 2017 Seventh International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA). IEEE; 2017. p. 1–6.
77. SONG Y, ZOU JJ, CHANG H, CAI W. Adapting fisher vectors for histopathology image classification. In: 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). IEEE; 2017. p. 600–603.

78. CHANG J, YU J, HAN T, CHANG H, PARK E. A method for classifying medical images using transfer learning: a pilot study on histopathology of breast cancer. In: 2017 IEEE 19th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom). IEEE; 2017. p. 1–4.
79. HOU L, AGARWAL A, SAMARAS D, KURC TM, GUPTA RR, SALTZ JH. Unsupervised histopathology image synthesis. *ArXiv Prepr ArXiv171205021*. 2017;
80. LAMPERT T, MERVEILLE O, SCHMITZ J, FORESTIER G, FEUERHAKE F, WEMMERT C. Strategies for training stain invariant CNNs. In: 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019). IEEE; 2019. p. 905–909.
81. MAREE R, ROLLUS L, STEVENS B, HOYOUX R, LOUPPE G, VANDAELE R, ET AL. Collaborative analysis of multi-gigapixel imaging data using Cytomine. *Bioinformatics*. 2016;**32**(9):1395–1401.
82. GADERMAYR M, STRAUCH M, KLINKHAMMER BM, DJUDJAJ S, BOOR P, MERHOF D. Domain adaptive classification for compensating variability in histopathological whole slide images. In: International Conference on Image Analysis and Recognition. Springer; 2016. p. 616–622.
83. LAFARGE MW, PLUIM JP, EPPENHOF KA, MOESKOPS P, VETA M. Domain-adversarial neural networks to address the appearance variability of histopathology images. In: Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support. Springer; 2017. p. 83–91.