

Применение модернизированной архитектуры SegFormer для сегментации паттернов Глисона.

Ермаков В.В.¹, Косик И.И.¹, Недзьведь А.А.¹, Карапетян Г.М.¹, Летковская Т.А.²

Аннотация

Статья посвящена вопросу повышения эффективности морфологического исследования операционного и гистологического материалов пациентов при диагностике рака предстательной железы (РПЖ). Важнейшим элементом морфологической оценки является основанная на архитектурных моделях роста опухоли процедура дифференциации по шкале Глисона. В рамках данной процедуры на патологических участках предстательной железы, полученных методами пункционных биопсий и простатэктомий, выделяются наиболее распространенные и наиболее тяжелые архитектурные образы (т.н. паттерны Глисона), каждый из которых имеет определённый балл в градации Глисона. Получаемая при этом сумма баллов рассматривается в качестве значимого критерия для предсказания скорости прогрессирования заболевания и метастазирования. В статье описана поэтапная реализация метода автоматической сегментации паттернов Глисона на полнослайдовых изображениях (WSI) формата *.svs с увеличением 40x и средним пространственным разрешением 0.258 микрон на пиксель. Метод сегментации реализован с применением нейронной сети с архитектурой SegFormer, дополненной подсетью EdgeNeXt (вариант small). Предложенное в статье решение позволяет определять паттерны Глисона 3, 4 и 5 уровней. Наилучшие значения метрики (F-мера) были получены при обучении с размером входных изображений 512x512 (соответствуют размеру тайлов) с размером блока (batch-size) 8, и составили 0.835 и 0.769 для моделей, выделяющих объединённые паттерны Глисона 3, 4, 5 и 4, 5.

Ключевые слова: нейронные сети, сегментация изображений, шкала Глисона, диагностика рака предстательной железы, SegFormer, EdgeNeXt, ViT

Введение:

Рак предстательной железы в целом по миру является вторым наиболее часто диагностируемым раком и пятой по значимости причиной смерти от рака среди мужчин. При этом, в 48 странах РПЖ является основной причиной смертности среди онкологических пациентов мужского пола¹. Учитывая общее старение населения планеты, можно с уверенностью предположить, что бремя РПЖ будет увеличиваться. Тем более, что

преклонный возраст не единственная причины нарастания проблемы.

¹Лаборатория информатики и компьютерных технологий, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Отделение патологической анатомии Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Автор-корреспондент: Григорий Мушегович Карапетян

Email: greg.itlab@gmail.com

Проводимые в разных странах исследования свидетельствуют об обнаружении новых факторов, способных увеличить риск РПЖ. Среди них – ожирение, сахарный диабет^{2,3}, режим питания и добавки с витамином E⁴. В связи с этим вопрос о развитии методов диагностики и лечения РПЖ является насущным и требует адекватного реагирования. Базисная диагностика РПЖ включает пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Скрининг РПЖ с помощью ПСА способствовал снижению смертности от рака предстательной железы более чем на 50%⁵, однако он также привел к серьезной проблеме гипердиагностики и чрезмерного лечения неагрессивного РПЖ⁶. В результате акцент сместился на преференциальную диагностику и лечение агрессивного РПЖ. На сегодняшний день основным методом диагностики рака предстательной железы считается гистоморфологическая оценка биопсии простаты^{7,8}. Важнейшим компонентом морфологической оценки является основанная на архитектурных моделях роста опухоли дифференциация по шкале Глисона. Полученная по шкале Глисона оценка используется также для последующей классификации ISUP (International Society of Urologists)^{9,10}, которая обеспечивает более точную стратификацию опухолей простаты и позволяет снизить частоту активного радикального лечения пациентов с клинически незначимым РПЖ.

Оценка степени злокачественности опухоли

Шкала Глисона – это методика, позволяющая оценить степень злокачественности раковой опухоли и прогнозировать её агрессивность. Разработанная в 1966 году Дональдом Глисоном, эта шкала основана на гистологической оценке архитектуры опухолевых тканей¹¹. Основной принцип шкалы заключается в классификации опухолевых желез по степени их дифференцировки: от хорошо дифференцированных, которые напоминают нормальную ткань, до плохо дифференцированных, которые значительно

отличаются от нормальных клеток. В рамках этой методики патолог выбирает два наиболее распространенных гистологических паттерна клеточной структуры в образце и присваивает каждому из них балл от 1 до 5. Каждый балл характеризует определенную клеточную структуру, описанную в¹²:

1. клетки железы маленькие, хорошо различимые;
2. клетки железы находятся на большом расстоянии друг от друга;
3. клетки железы не имеют правильной формы;
4. мало клеток правильной формы, неопластическая масса;
5. отсутствие клеток железы.

Сумма этих двух баллов образует так называемый "индекс Глисона". Согласно принятым в 2014 г. решениям конференции Международного общества уропатологов (ISUP), включённым в 2016 году в рекомендации ВОЗ, для расчёта индекса Глисона при диагностике рака предстательной железы используются грейды уровней 3-5. Первые два уровня исключены^{9,13} по нескольким причинам. Во-первых, при исследовании операционного материала индексы со значением 4 если и встречаются, то крайне редко. Во-вторых, в современной трактовке паттерн первого уровня соответствует доброкачественной гиперплазии и его не следует относить к аденокарциноме. В-третьих, паттерн второго грейда предлагается рассматривать не как самостоятельное проявление патологии, а как вторичный паттерн грейда третьего уровня. Таким образом, индекс Глисона может принимать значения от 6 до 10. Чем выше балл, тем более агрессивна и менее дифференцирована опухоль, что коррелирует с худшим прогнозом для пациента. Актуальный вариант шкалы Глисона не просто описывает степень отличия клеток раковой опухоли от здорового железистого эпителия простаты. Он предусматривает выделение 5 прогностических групп исходя из ожидаемой выживаемости пациентов без рецидива в течение 5 лет. Так например сумма паттернов Глисона равная 6 (3+3)

имеет прогноз выживаемости 97%. В то время как группа с суммой баллов 9-10 имеет шанс выживаемости 49%.

Несмотря на высокую степень алгоритмизации процедуры классификации опухоли по шкале Глисона, в ряде случаев наблюдаются серьёзные флуктуации в заключениях специалистов¹⁴⁻¹⁶. Во многом это обусловлено большим разнообразием гистологических структур даже в пределах одной опухоли. Изменчивость оценки также зависит от ошибок при заборе тканей урологом и ограниченного количества материала. Существенное влияние на результат оказывают квалификация и даже характерологические особенности специалиста, способствующие оптимистичному или пессимистичному прогнозу. Таким образом, диагностика РПЖ, в том числе с использованием шкалы Глисона, нуждается в появлении новых надёжных, воспроизводимых методов, в рамках которых вариативность заключений была бы сведена к минимуму.

Совершенствование процедуры патогистологической оценки опухоли

С учётом сказанного выше, в 2000-е года система Глисона подверглась существенным изменениям¹². Помимо увеличения числа точек забора проб, были пересмотрены и расширены исходные шаблоны оценки. Были предложены новые методы обработки биопсийного материала, направленные на улучшение дискриминации различных типов ткани. В дополнение к этому, было предложено учитывать соотношение количества опухолевой и нормальной ткани в биоптатах и другие параметры для повышения точности диагностики и прогноза.

Одним из наиболее перспективных направлений решения данной проблемы стало применение искусственного интеллекта (ИИ). Работы в этом направлении активно ведутся исследовательскими центрами разных стран¹⁷⁻²⁰. Нейронные сети с глубоким обучением используются для автоматического поиска и балльной дифференциации шаблонов Глисона, а получаемые при этом результаты вселяют уверенность в том, что

вектор выбран верно. Современные алгоритмы машинного обучения и компьютерные нейронные сети позволяют стандартизировать процесс диагностики, повысить объективность, точность и воспроизводимость результатов. Целью данной работы является разработка и реализация основанного на применении искусственных нейронных сетей алгоритма выделения паттернов Глисона на полнослайдовых гистологических изображениях.

Применение нейросетевых моделей

Сверточные нейронные сети являются основным инструментом в решении прикладных задач в области компьютерного зрения, так как оператор свертки позволяет последовательно выделять и обрабатывать признаки различного уровня: от базовых (линии, точки) до сложных (контуры объектов). В цифровом виде эти признаки представляют собой многомерные вектора, используемые для классификации изображений. Эти аккумулированные признаки можно преобразовать в сегментированные области исходного изображения с помощью обратного преобразования. Такой подход, использующий нейронные сети для классификации и сегментации, известен как архитектура класса Encoder-Decoder. В общем виде модели подобных архитектур состоят из двух частей (**рисунок 1**).

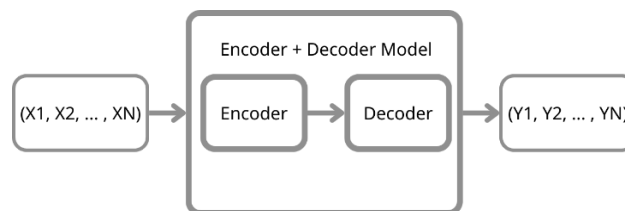


Рисунок 1: общая схема моделей архитектуры Encoder+Decoder

Encoder выполняет функцию уменьшения размерности входных данных, выделяя наиболее значимые характеристики. В контексте гистологических изображений, кодировщик часто представляет собой несколько сверточных слоев, которые последовательно обрабатывают входные изображения, извлекая из них высокоуровневые

признаки. В контексте гистологических изображений, эти признаки включают в себя текстурные и архитектурные особенности тканей, которые являются ключевыми для дифференциации злокачественных и нормальных клеток.

После этапа Encoder, сжатое представление данных передается на вход Decoder, который, состоит из нескольких слоев, выполняющих обратное свертке преобразование, которые восстанавливают данные до их первоначального разрешения или формата, требуемого для дальнейшего анализа. В процессе выполнения функций Decoder, нейронная сеть учится реконструировать особенности и структуру оригинальных изображений.

В контексте диагностики рака предстательной железы, такие модели могут быть использованы для анализа изображений, полученных из биопсийных образцов. Сами по себе, гистологические изображения представляют собой сложные данные с высоким уровнем внутрикласовой вариабельности, что делает их анализ трудоемким для специалистов. Модели данной архитектуры способны улучшить автоматизацию анализа за счет своей способности учитывать пространственные и структурные зависимости в данных. Основным представителем данного семейства является модель U-Net.

Использование моделей U-Net и SegFormer для сегментации гистологических изображений

U-Net является одной из наиболее популярных архитектур для задач сегментации изображений, включая медицинские, благодаря своей способности эффективно захватывать как локальные, так и глобальные контексты. В основе U-Net лежит симметричная структура, состоящая из энкодера и декодера, что позволяет модели восстанавливать пространственную информацию на различных уровнях разрешения. U-Net демонстрирует высокую точность и стабильность при работе с ограниченными наборами данных, что делает его подходящим выбором для начальных этапов исследования.

Однако, с появлением трансформеров, которые изначально показали отличные результаты в задачах, связанных с обработкой текста, их потенциал был успешно адаптирован и для анализа изображений. Модель SegFormer²¹ объединяет преимущества трансформеров и многослойных перцептронов (MLP), что позволяет ей захватывать долгосрочные зависимости и глобальный контекст изображения. Это особенно полезно для гистологических снимков, где важно учитывать взаимосвязи между различными областями. Иерархическая структура энкодера SegFormer также позволяет модели лучше справляться с изменениями разрешения и масштабов объектов, что делает ее гибкой и адаптивной для сегментации изображений.

Кроме того, SegFormer использует простой декодер на основе MLP, который эффективно агрегирует информацию с разных уровней и сочетает локальное и глобальное внимание. Это упрощает архитектуру и снижает вычислительные затраты, что является важным преимуществом при работе с большими объемами данных. В ряде исследований показано, что SegFormer превосходит U-Net по точности сегментации на различных наборах данных, включая медицинские изображения²².

Использование SegFormer в сочетании с различными энкодерами, такими как EdgeNeXt или ResNet, позволило улучшить точность сегментации рака на гистологических изображениях, значительно уменьшило количество параметров модели и повысило скорость работы по сравнению с архитектурами на основе U-Net.

Проблема анализа гистологических снимков предстательной железы

В литературе описываются целый ряд проблем анализа гистологических снимков при помощи искусственного интеллекта²³, однако в данной статье, для общего ознакомления, мы выделим лишь основные из них:

1. Недостаток данных: одна из основных проблем в области медицинского анализа

изображений – это доступ к качественным и разнообразным датасетам. Для успешного обучения нейронных сетей требуется большой объем аннотированных данных, которые в медицинской области могут быть весьма ограничены.

2. Неоднородность данных: гистологические изображения могут сильно отличаться в зависимости от применяемого оборудования, метода подготовки образцов и критериев оценки. В одном журнале могут быть статьи с разными классификациями паттернов одних и тех же тканей^{24,25}. Эти полиморфизмы и прочие факторы могут создавать сложности при обучении универсальных моделей.
3. Многомерность данных: медицинским гистологическим снимкам присущи большие размеры. Достаточно часто встречаются снимки размером более 50 000*50 000 пикселей, тогда как для обучения глубоких нейронных сетей обычно используется меньшее разрешение вследствие ограниченности вычислительных ресурсов. Разбиение изображений на патчи, то есть деление изображения на более маленькие фрагменты, может являться решением данной проблемы, однако в ходе этого могут наблюдаться как потеря точности, так и вовсе потеря данных. Тем не менее, по совокупности критериев модели, обученные на патчах, предпочтительнее моделей, обученных на изображениях²⁶.

Таким образом, при выборе архитектуры нейронной сети стоит учитывать все вышеперечисленные проблемы для достижения наибольшей точности.

Протестированные варианты сборок нейронных сетей

В данном исследовании была проведена серия экспериментов, направленных на улучшение архитектуры нейронной сети для анализа гистологических изображений рака предстательной

железы. Объектом исследования являлись полнослайдовые гистологические изображения²⁷, WSI-сканы пациентов с раком предстательной железы в формате *.svs с увеличением 40x и средним пространственным разрешением 0.258 микрон на пиксель. Биопсийный материал, окрашенный гематоксилином и эозином, содержал здоровые образцы и образцы с патологическими участками разной степени злокачественности по шкале Глисона. Полный объем набора данных составил 113 сканов, размеченных 3-мя специалистами-патоморфологами. В связи с очень высоким разрешением WSI-сканов, был применён метод тайловой сегментации²⁸. Это позволило эффективно обрабатывать большие объёмы данных, разделяя сканы на меньшие фрагменты для повышения качества и точности обучения нейронной сети. Для каждого тайла применялась стандартизация, используемая для ImageNet.

Исследовались различные сочетания архитектур, в которых в качестве энкодера использовались: VGG16, ResNetV2_50x1_bit²⁹, Mit-b0, EdgeNeXt-small³⁰; а в качестве декодера: U-Net^{31,32} и SegFormer. Модели создавались с использованием библиотек PyTorch и timm.

Поскольку тайлов с раковыми клетками значительно меньше, чем здоровых, возникает сильная несбалансированность классов. Для ее устранения при обучении нейронной сети использовалось определенное соотношение тайлов с раком и без рака в каждом батче.

Для повышения вероятности включения в обучающую выборку сложных тайлов без рака, на которых модель часто ошибалась, был добавлен класс “точно не рак”. Тайлы, содержащие данный класс, добавлялись в обучающую выборку с приоритетом. Однако данный подход не улучшил метрики модели, поэтому класс “точно не рак” в дальнейшем не использовался при обучении.

Также первые версии обученных моделей часто ошибочно классифицировали здоровые области с семенными пузырьками и нервными стволками как раковые. Поэтому в обучающие данные были добавлены соответствующие классы: “семенные

пузырьки” и “нервные стволы”. Изначальные попытки повысить частоту тайлов с данными классами не привели к значимому улучшению метрик. Наличие разметки для этих классов позволит в будущем обучить модели их распознаванию, так как начинающие специалисты также часто ошибочно классифицируют данные области.

Помимо этого, был улучшен алгоритм для определения ткани на исходных изображениях. Изначально ткань определялась по порогу яркости дисперсии каналов изображения. Однако впоследствии был применен более сложный метод, основанный на пороге канала насыщенности цвета в системе HSV, с последующим применением гауссовского размытия и заполнения отверстий.

Для улучшения точности классификации, было добавлено вычисление оптимального значения порога бинаризации маски на валидационных данных, обеспечивающее сбалансированные значения между precision и recall.

Кроме того, были проведены эксперименты с динамическим вырезанием тайлов из исходных *.svs-изображений, а также вырезанием тайлов масок из целых изображений в формате *.png. Однако тесты показали, что такой подход работает медленнее, поэтому было принято решение отказаться от него в пользу загрузки предварительно нарезанных тайлов с диска.

Для обеспечения высокой точности определения патологических участков на периферии тайлов в процессе предсказания был реализован режим сегментации, выполняющий четыре прохода с различным смещением тайлов: 1) без смещения; 2) смещение на половину ширины тайла; 3) смещение на половину высоты тайла; 4) диагональное смещение. Результаты каждого прохода с взвешенными масками, где центральные области тайлов имеют максимальный вес, уменьшающийся к периферии, затем интегрируются в единую маску. Такой подход обеспечивает высокую точность сегментации по всей площади изображения и предотвращает появление артефактов на границах

тайлов, характерных для метода с однократным проходом.

Дополнительное тестирование моделей на полнослайдовых изображениях с четырьмя проходами показало, что увеличение входного размера тайла с 256x256 до 512x512 улучшает точность сегментации и повышает скорость обработки всего скана.

Сравнение протестированных нейронных сетей

Протестированные сборки были сравнены между собой по ряду параметров:

1. Количество параметров в нейронной сети включает в себя все веса и смещения (biases), которые используются в модели. Данная метрика влияет на количество потребляемой памяти моделью.
2. F1-метрика - комбинированная метрика, которая учитывает как точность, так и полноту. Она используется для оценки качества бинарной классификации, особенно в случаях, когда классы несбалансированы. Формула метрики:

$$F = 2 \times \frac{\textit{precision} \times \textit{recall}}{\textit{precision} + \textit{recall}}$$

где precision – это отношение верно классифицированных положительных примеров к сумме всех положительных примеров, выделенных моделью, а recall – отношение верно классифицированных положительных примеров к сумме всех истинных положительных примеров в данных.

3. Батчи/секунду (валидация) – количество образцов данных, которые модель может обработать за одну секунду. Данная метрика считается во время применения сети к валидационной выборке и характеризует эффективность и производительность сети.

В **таблице 1** приводятся общие сводки по сравнению протестированных моделей.

Группа экспериментов	Название модели	Количество параметров (М)	F1 метрика	Батчи/секунду (валидация)
256x256, class 3				
	unet-vgg16_bn	18,60	0,820	5,6
	unet-edgenext_small	7,660	0,835	16,2
	unet-resnetv2_50x1_bit	13,60	0,831	9,2
	segformer-mit_b0	3,360	0,833	41,4
	segformer-edgenext_small	5,330	0,837	31,3
	segformer-resnetv2_50x1_bit	8,670	0,835	22,8
512x512, class 3				
	segformer-mit_b0	3,360	0,828	9,3
	segformer-edgenext_small	5,330	0,835	8,6
	segformer-resnetv2_50x1_bit	8,670	0,834	6,3
512x512, class 4				
	segformer-mit_b0	3,360	0,745	9,3
	segformer-edgenext_small	5,330	0,769	8,6
	segformer-resnetv2_50x1_bit	8,670	0,748	6,3

Таблица 1: результаты протестированных моделей

Результаты

Для решения задачи сегментации грейдов разной степени злокачественности по шкале Глисона обучено 2 нейронные сети с архитектурой SegFormer, модернизированной путём интеграции в неё в виде подсети (т.н. backbone или encoder) модели EdgeNeXt (вариант small). Первая нейронная сеть выделяет участки ткани с объединёнными паттернами Глисона 3, 4 и 5 уровней. Вторая - с объединёнными паттернами 4 и 5 уровней. Такой подход позволяет увеличить количество обучающих тайлов с раком и улучшить результаты. Для обучения используются тайлы с размером 512x512, которые вырезаются из WSI-скана с уменьшенным увеличением до 5x. В процессе обучения применяются исключительно тайлы, на которых биологическая ткань занимает более 25% площади. При этом формируется блок данных (batch) с определённым соотношением тайлов: один тайл с раковыми клетками на три тайла без них. Количество тайлов, на которых обучены сети, составляет 15522, а количество WSI-сканов - 94. Для валидационной выборки было использовано 19 WSI-сканов. Наилучшая точность была получена при обучении с размером входных изображений 512x512 (соответствуют размеру тайлов) с размером блока

(batch-size) 8, и составила на валидационном наборе 0.835 и 0.769 (F-мера) для моделей, выделяющих паттерны Глисона 3, 4, 5 и 4, 5 соответственно. Использовался оптимизатор AdamW, функция потерь: сумма Focal loss и Tversky loss (параметры alpha=0.25, beta=0.75). Модель обучали в течении 10 эпох. Для обучения использовалась видеокарта GeForce GTX 1080 Ti. Обучение каждой модели длилось около часа.

На рисунке 2 приведен фрагмент WSI-скана, на котором сравниваются результаты модели, выделяющей объединённые паттерны Глисона 3, 4 и 5 в режиме многопроходной сегментации, с результатами разметки, выполненной специалистами.

Среднее время сегментации Глисона 3 и 4 на изображении с исходным разрешением 80000x57000, используя многопроходный режим, составило около 58 секунд на видеокарте GeForce GTX 1080 Ti. (около 112 секунд на изображении 66000x124000). Режим быстрой однопроходной сегментации позволяет обрабатывать изображения в 4 раза быстрее, но приводит к снижению точности на границах тайлов.

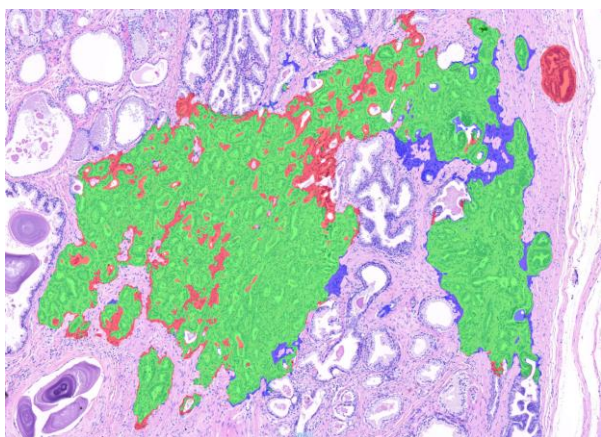


Рисунок 2: сравнение результатов итоговой модели на фрагменте WSI-скана: *зеленый* – разметка специалистов и нейронной сети совпала, *красный* – нейронная сеть выделила доброкачественную (лишнюю) область, *синий* – нейронная сеть пропустила злокачественную область.

Обсуждение результатов

По ходу тестирования на кафедре патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета нейронная сеть обнаруживала практически все связанные участки патологической ткани, но при сегментации допускала погрешность в определении их размеров. При этом в ряде случаев сеть обнаруживала небольшие, отдельно расположенные участки поражения, не замеченные экспертом вследствие малости их размеров. Таким образом, нейронная сеть продемонстрировала свою эффективность в качестве инструмента предварительного исследования в скрининговом режиме, а также в качестве помощника для формирования диагностического заключения. Что может быть особенно ценно в условиях ограниченной возможности получения консультации квалифицированного профильного специалиста.

Заключение

Применение искусственных нейронных сетей с архитектурой SegFormer, дополненной подсетью EdgeNeXt (вариант small), позволило не только получить высокую повторяемость результатов сегментации, но и значительно ускорить процесс

диагностики, сократив время анализа WSI-сканов до нескольких минут. Кроме того, использование глубокого обучения повысило точность определения опухолевых участков и их степени злокачественности. Это, в свою очередь, позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и планировать лечение.

В будущем планируется дальнейшее совершенствование описанных моделей нейронных сетей для снижения количества ошибок, связанных с неверным определением семенных пузырьков как раковых участков. Также планируется увеличить набор размеченных данных с пятым уровнем по шкале Глисона и обучить специализированную модель.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- 2 Andersson SO, Wolk A, Bergström R, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(5):385-389. doi:10.1093/jnci/89.5.385.
- 3 Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer.* 2015;136(2):372-381. doi:10.1002/ijc.28989.
- 4 Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer. *JAMA.* 2011;306(14):1549. doi:10.1001/jama.2011.1437.
- 5 Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a

- systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3519. doi:10.1136/bmj.k3519.
- 6 Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385(10):908-920. doi:10.1056/NEJMoa2100852.
 - 7 Descotes J-L. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol*. 2019;6(2):129-136. doi:10.1016/j.ajur.2018.11.007.
 - 8 Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):917-928. doi:10.1056/NEJMoa1910038.
 - 9 van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8):e87-e99. doi:10.1097/PAS.0000000000001497.
 - 10 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
 - 11 Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol*. 2017;197(2S):S134-S139. doi:10.1016/j.juro.2016.10.099.
 - 12 Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(9):1228-1242. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
 - 13 Baydar DE, Epstein JI. Gleason grading system, modifications and additions to the original scheme. *TJPATH*. 2009;25(3):59. doi:10.5146/tjpath.2009.00975.
 - 14 Oyama T, Allsbrook WC, Kurokawa K, et al. A Comparison of Interobserver Reproducibility of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma in Japan and the United States. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2005;129(8):1004-1010. doi:10.5858/2005-129-1004-ACOIRO.
 - 15 La Taille A de. Evaluation of the interobserver reproducibility of gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Human Pathology*. 2003;34(5):444-449. doi:10.1016/s0046-8177(03)00123-0.
 - 16 Dere Y, Çelik ÖI, Çelik SY, et al. A grading dilemma; Gleason scoring system: Are we sufficiently compatible? A multi center study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020;63(Supplement):S25-S29. doi:10.4103/IJPM.IJPM_288_18.
 - 17 Lucas M, Jansen I, Savci-Heijink CD, et al. Deep learning for automatic Gleason pattern classification for grade group determination of prostate biopsies. *Virchows Arch*. 2019;475(1):77-83. doi:10.1007/s00428-019-02577-x.
 - 18 Kott O, Linsley D, Amin A, et al. Development of a Deep Learning Algorithm for the Histopathologic Diagnosis and Gleason Grading of Prostate Cancer Biopsies: A Pilot Study. *Eur Urol Focus*. 2021;7(2):347-351. doi:10.1016/j.euf.2019.11.003.
 - 19 Yamamoto Y, Tsuzuki T, Akatsuka J, et al. Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nat Commun*. 2019;10(1). doi:10.1038/s41467-019-13647-8.
 - 20 Soerensen SJC, Fan RE, Seetharaman A, et al. Deep Learning Improves Speed and Accuracy of Prostate Gland Segmentations on Magnetic Resonance Imaging for Targeted Biopsy. *Journal of Urology*. 2021;206(3):604-612. doi:10.1097/JU.0000000000001783.

- 21 Xie E, Wang W, Yu Z, Anandkumar A, Alvarez JM, Luo P. *SegFormer: Simple and Efficient Design for Semantic Segmentation with Transformers*; 2021.
- 22 Sourget T, Hasany SN, Mériaudeau F, Petitjean C. Can SegFormer be a True Competitor to U-Net for Medical Image Segmentation? In: Waiter G, Lambrou T, Leontidis G, Oren N, Morris T, Gordon S, eds. *Medical Image Understanding and Analysis*. Vol. 14122. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024:111-118.
- 23 Tizhoosh HR, Pantanowitz L. Artificial Intelligence and Digital Pathology: Challenges and Opportunities. *J Pathol Inform*. 2018;9:38. doi:10.4103/jpi.jpi_53_18.
- 24 Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1.
- 25 Gurcan MN, Boucheron LE, Can A, Madabhushi A, Rajpoot NM, Yener B. Histopathological Image Analysis: A Review. *IEEE Rev. Biomed. Eng*. 2009;2:147-171. doi:10.1109/RBME.2009.2034865.
- 26 Le Hou, Samaras D, Kurc TM, Gao Y, Davis JE, Saltz JH. Patch-based Convolutional Neural Network for Whole Slide Tissue Image Classification. *Proc IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognit*. 2016;2016:2424-2433. doi:10.1109/CVPR.2016.266.
- 27 Kumar N, Gupta R, Gupta S. Whole Slide Imaging (WSI) in Pathology: Current Perspectives and Future Directions. *J Digit Imaging*. 2020;33(4):1034-1040. doi:10.1007/s10278-020-00351-z.
- 28 Huang B, Reichman D, Collins LM, Bradbury K, Malof JM. *Tiling and Stitching Segmentation Output for Remote Sensing: Basic Challenges and Recommendations*; 2018.
- 29 Kolesnikov A, Beyer L, Zhai X, et al. *Big Transfer (BiT): General Visual Representation Learning*; 2019.
- 30 Maaz M, Shaker A, Cholakkal H, et al. *EdgeNeXt: Efficiently Amalgamated CNN-Transformer Architecture for Mobile Vision Applications*; 2022.
- 31 Ronneberger O, Fischer P, Brox T. *U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation*; 2015.
- 32 Simonyan K, Zisserman A. *Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition*; 2014.