

## Faculté des Sciences

UFR de Mathématiques et Informatique

## Etat de l'art:

Apprentissage de biomarqueurs en oncologie à partir d'images de lames histologiques de tissus en utilisant les techniques d'IA modernes

## Présenté Par :

- -BENNABI Malek (M2 VMI- FI)
- -ZHAO Hui (M2 VMI- FI)

# Contents

1	Introduction:	2
2	Problématique:	2
3	Définitions:	3
	3.1 Histologie:	3
	3.2 Histopathologie:	3
	3.3 Oncologie:	3
	3.4 Biomarqueurs:	3
	3.5 Whole Slides Images:	4
4	Techniques d'IA utilisées en oncologie:	5
	4.1 Deep Learning:	5
	4.2 Modèles Transformer:	6
	4.3 CLAM (Clustering-constrained Attention-based Mul-	
	tiple Instance Learning):	8
	4.4 Modèle Fondation:	0
5	Applications en oncologie:	2
6	Limitations:	2
7	Horizons d'amélioration:	3
8	Conclusion: 1	4

#### 1 Introduction:

De nos jours le cancer demeure un enjeu de santé publique majeur.

Chaque année, près de 157 000 personnes décèdent de cette maladie en France (57% chez les hommes).

Bien que la mortalité ait globalement diminué depuis 1990, le cancer reste une cause de décès importante. À l'échelle mondiale, les chiffres sont encore plus alarmants : en 2018, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) estimait à 18,1 millions le nombre de nouveaux cas et à 9,6 millions le nombre de décès (6).

Face à cette réalité, la recherche de solutions innovantes est plus que jamais nécessaire.

L'oncologie moderne s'appuie de plus en plus sur les biomarqueurs pour personnaliser les traitements. Ces marqueurs biologiques, souvent issus d'analyses génétiques complexes, permettent d'identifier les caractéristiques spécifiques d'une tumeur et d'orienter les choix thérapeutiques. Cependant, leur identification et leur exploitation à grande échelle restent un défi.

L'alliance de l'oncologie, de l'histologie et de l'intelligence artificielle ouvre de nouvelles perspectives passionnantes dans le diagnostic et le traitement des cancers. L'analyse automatisée d'images histologiques, rendue possible grâce aux algorithmes d'apprentissage automatique, révolutionne notre compréhension des tumeurs. En effet, la complexité des images histologiques et la variabilité des interprétations humaines limitent souvent l'efficacité du diagnostic. L'IA, en apportant une objectivité et une précision accrues, permet de détecter des anomalies subtiles et d'améliorer la détection précoce des cancers, ouvrant ainsi la voie à des traitements plus personnalisés et efficaces.

## 2 Problématique:

L'analyse histologique en oncologie est confrontée à plusieurs défis on peut citer entre-autres: la complexité des images, la variabilité inter-observateurs et la subjectivité de l'interprétation visuelle.

Dans ce rapport nous allons découvrir Comment exploiter au mieux les capacités de l'intelligence artificielle pour détecter et quantifier de manière précise et reproductible des biomarqueurs à partir d'images histologiques, afin d'améliorer le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des patients atteints de cancer

### 3 Définitions:

#### 3.1 Histologie:

L'histologie est un domaine de la biologie et de la médecine consacré à déterminer la structure, la fonction et les états pathologiques de tissus. Les principes et techniques de l'histologie consistent à utiliser divers colorants chimiques pour sonder des échantillons de tissus issus d'organismes unicellulaires, de plantes, de champignons et d'animaux, colorants qui sont optimisés pour des cibles uniques(II).

## 3.2 Histopathologie:

Selon le dictionnaire Larousse, l'histopathologie (n.f) est l'utilisation des techniques de l'histologie (étude au microscope des tissus vivants) pour étudier les tissus prélevés par biopsie ou sur une pièce opératoire, ou encore au cours d'une autopsie (2).

## 3.3 Oncologie:

L'oncologie appelée aussi carcinologie ou cancérologie, est la branche de la médecine spécialisée dans le diagnostic et le traitement du cancer. Elle comprend l'oncologie médicale (utilisation de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et d'autres médicaments pour traiter le cancer), la radio-oncologie (utilisation de la radiothérapie pour traiter le cancer) et l'oncologie chirurgicale (utilisation de la chirurgie et d'autres procédures pour traiter le cancer)

## 3.4 Biomarqueurs:

Un biomarqueur (ou marqueur biologique) est une molécule biologique présente dans le sang, dans d'autres liquides organiques ou dans les tissus, qui est le signe d'un processus normal ou anormal ou d'une maladie.

Un biomarqueur peut être utilisé pour déterminer le risque d'apparition d'une maladie et dans quelle mesure l'organisme réagit à un traitement contre une maladie ou une affection (4).

Les types de biomarqueurs:

• Classiques : PD-L1, TMB, MSI.

• Basés sur l'imagerie : TILs, caractéristiques histopathologiques.

• Moléculaires : Expression génique comme IFN- $\gamma$  et FGFR.

#### 3.5 Whole Slides Images:

Whole Slides Image (WSI) aussi appelée microscopie virtuelle, est une technique de numérisation ou de balayage de lames de verre pour produire des "lames numériques" qui peuvent être visualisées par des humains ou soumises à une analyse d'image automatisée.

La création de lames numériques vise à simuler la microscopie optique, depuis l'introduction des scanners de lames entières vers 1999, la technologie WSI a évolué au point que les scanners de lames numériques sont actuellement capables de produire des images numériques à haute résolution dans un délai relativement court.

Par rapport aux images numériques statiques, les WSI se sont révélées plus utiles à des fins éducatives et pour certains diagnostics (5).



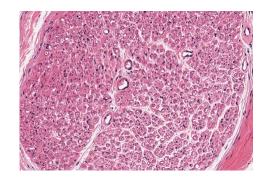


Figure 1: Image histologique d'un Tissue du nerf tibial (6)

## 4 Techniques d'IA utilisées en oncologie:

#### 4.1 Deep Learning:

Les architectures d'apprentissage profond et notamment les réseaux de neurones convolutifs (CNN) sont largement utilisés en histopathologie pour analyser des images de lames histologiques. Ils segmentent et classifient automatiquement des structures, comme les cellules tumorales ou le tissu environnant, en extrayant des caractéristiques visuelles complexes à partir des pixels. Les images de grande taille, comme les lames entières, sont divisées en patchs plus petits pour permettre un traitement efficace.

Après l'entraı̂nement sur des images annotées, les CNN peuvent prédire des sous-types tumoraux, identifier des biomarqueurs ou même inférer des mutations génétiques à partir des motifs observés.

Dans cette étude (9) est utilisé un modèle de réseau neuronal convolutif (CNN) basé sur l'architecture VGG-19 pour segmenter automatiquement les tissus tumoraux et normaux dans des images histopathologiques (WSI). Ce modèle classe les zones en catégories spécifiques (noyau tumoral, marge invasive, tissus normaux) et quantifie les densités des lymphocytes T (CD3+ et CD8+) dans ces régions.

#### 1. Avantages:

- Automatisation et précision : Le modèle permet une segmentation précise des tissus et une quantification fiable des lymphocytes T sans intervention manuelle, augmentant ainsi l'efficacité et la reproductibilité.
- Simplification clinique : En utilisant un seul marqueur (CD3CT), le modèle réduit la complexité et les coûts par rapport au système combiné CD3-CD8 (2).
- Analyse rapide à grande échelle : La technologie des images WSI combinée au CNN permet un traitement rapide des données, adapté aux études de grande envergure.

#### 2. Inconvenients:

• Dépendance aux données de formation : La précision du modèle dépend de la qualité et de la diversité des données d'entraînement,

limitant son applicabilité à d'autres contextes si les données ne sont pas représentatives.

- Limitation des échantillons externes : Le modèle n'a pas été testé dans des centres internationaux ou sur des cohortes plus diversifiées, ce qui limite sa généralisation.
- Complexité initiale : La mise en place et l'entraînement du CNN nécessitent des ressources techniques importantes, notamment en termes de calcul et de développement algorithmique.

#### 4.2 Modèles Transformer:

L'architecture transformer en histologie pathologique est adaptée des transformateurs utilisés en traitement du langage naturel et vision par ordinateur. Elle repose sur la capacité à apprendre les relations globales entre des éléments, ici des patches d'images histopathologiques, via des mécanismes de selfattention.

Ce type de modèle analyse les lames en découpant les images en petits patches représentés par des vecteurs numériques via un extracteur de caractéristiques. Ces vecteurs passent dans des couches de self-attention, permettant d'apprendre les relations locales et globales entre les patches. Les informations sont ensuite agrégées pour produire une prédiction finale, tenant compte des structures cellulaires et de l'organisation tissulaire. Cette approche exploite efficacement le contexte global et local, essentiel pour détecter des biomarqueurs complexes.

Le modèle utilisé dans cette étude (12) repose sur une architecture entièrement basée sur des transformateurs. Il combine un extracteur de caractéristiques pré-entraîné, conçu pour traiter des images histopathologiques, avec un module d'agrégation basé sur des couches de self-attention. Cette approche améliore les performances, la généralisation et l'efficacité des données pour prédire des biomarqueurs clés comme MSI, BRAF et KRAS.

Il existe aussi un autre modèle basé sur l'architecture transformer appelé WSI-SAM, qui est une amélioration du modèle Segment Anything Model (SAM) de Meta (II) pour la segmentation des images histopathologiques multi-échelles.

Il introduit deux types de tokens, haute résolution (HR) et basse résolution (LR), qui capturent respectivement les détails locaux et les informations contextuelles globales des images. Ces tokens sont intégrés dans un double décodeur de masques, combinant le décodeur SAM original et un module de fusion pour agréger les caractéristiques extraites à différentes échelles. Enfin, une méthode d'agrégation des tokens combine ces informations pour produire des masques précis tout en conservant les capacités zero-shot du modèle initial (14).

#### 1. Avantages:

- Intégration du contexte global et local: Contrairement aux approches traditionnelles utilisant des CNNs, ce modèle prend en compte à la fois les contextes locaux et globaux en intégrant les relations entre toutes les régions d'une image.
- Efficacité des données : L'architecture transformer est capable d'atteindre de hautes performances avec des ensembles de données relativement petits, grâce à sa capacité d'apprentissage efficace des caractéristiques.
- Généralisation robuste : Cette approche montre une meilleure généralisation sur des cohortes externes et différentes configurations de données (biopsies et résections), dépassant les performances des CNNs traditionnels.

#### 2. Inconvénients:

- Exigence en calculs et mémoire : Les transformateurs, en particulier avec des grandes images segmentées en nombreux patches, nécessitent des ressources informatiques importantes, ce qui peut limiter leur adoption clinique sans infrastructure adaptée.
- Complexité de mise en œuvre : L'architecture et les hyperparamètres des transformers sont complexes à optimiser, ce qui peut nécessiter des efforts importants pour adapter le modèle à de nouvelles données ou tâches.
- Sensibilité à la qualité des données : Bien que performant, le modèle peut être affecté par des artefacts ou des variations de préparation des lames (coloration, numérisation), impactant ainsi la fiabilité des prédictions.

# 4.3 CLAM (Clustering-constrained Attention-based Multiple Instance Learning):

Le modèle CLAM est une méthode d'apprentissage multi-instance (MIL) qui analyse des lames histologiques en les divisant en patches pour classifier les lames tumorales et localiser les régions pertinentes.

Il combine une supervision globale (classification des lames) et locale (pseudo-labels pour les patches) via un mécanisme d'attention, attribuant des poids aux régions les plus informatives.

Les biomarqueurs utilisés dans cette étude sont les Tumor Infiltrating Lymphocytes(TILs), les Programmed Death-Ligand 1(PD-L1), les Microsatellite Instability (MSI) et les TMB (Tumor Mutational Burden). (7)

Dans cet article (15), les auteurs ont conçu des modèles capables de détecter des voies biologiques pertinentes avec une précision satisfaisante (AUROC > 0, 70).

Les architectures utilisées incluent CLAM et TransMIL, combinées à des extracteurs de caractéristiques comme ResNet50 et PLIP. Les modèles ont identifié des motifs biologiques, souvent invisibles à l'œil nu, et montrent un potentiel pour enrichir les outils de pathologie computationnelle et de médecine de précision.

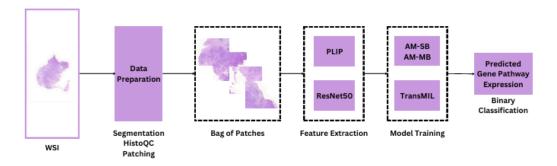


Figure 2: Un aperçu du pipeline utilisé (15)

#### 1. Avantages:

- Meilleure précision de localisation des zones tumorales même avec des annotations limitées.
- Réduction significative des faux positifs sur les lames normales.
- Cette méthode peut extraire des informations biologiques pertinentes (comme l'activité immunitaire ou l'agressivité tumorale) qui ne sont pas visibles à l'œil nu dans les images H&E.

#### 2. Inconvénients:

- Sensibilité à la variabilité des données : Les différences entre les lames, notamment la variabilité des colorations ou des préparations tissulaires entre laboratoires, peuvent affecter la robustesse des prédictions.
- Manque de généralisation : Les résultats peuvent être biaisés si le modèle est entraîné sur des données provenant d'un nombre limité de centres ou de sources.
- Difficultés liées aux voies métaboliques : Certains aspects biologiques, comme le métabolisme des acides gras et la phosphory-lation oxydative, ne sont pas bien prédits par les modèles car ils manquent de signaux morphologiques évidents dans les images
- Complexité computationnelle : Le traitement des grandes lames histologiques (WSI), divisées en un grand nombre de tuiles, nécessite des ressources informatiques significatives.

#### 4.4 Modèle Fondation:

Un modèle fondation est un réseau neuronal de grande échelle entraîné sur un vaste ensemble d'images pathologiques pour apprendre des représentations générales des tissus. Ce type de modèles utilise des techniques d'apprentissage auto-supervisé pour extraire des caractéristiques robustes, adaptées à diverses tâches même avec des données limitées.

Le modèle Virchow est un réseau transformer de vision (ViT) avec 632 millions de paramètres, conçu pour l'analyse d'images pathologiques numérisées (WSI). Il utilise l'apprentissage auto-supervisé (DINOv2) pour extraire des caractéristiques pertinentes de tuiles d'images de 224x224 pixels, permettant des tâches comme la détection multi-cancer, la prédiction de biomarqueurs, et la classification tissulaire. Entraîné sur 1,5 million de lames, il offre des performances robustes sur des types de tissus variés, y compris les cancers rares, et démontre une généralisation efficace aux données hors distribution (9).

Le modèle UNI est un encodeur auto-supervisé basé sur un Large Vision Transformer (ViT-L) développé pour la pathologie computationnelle. Préentraîné sur Mass-100K, une base de données comprenant plus de 100 millions d'images issues de 100 000 lames histologiques, il offre une polyvalence pour des tâches cliniques variées, comme la détection du cancer, la classification tissulaire et la segmentation. UNI utilise le même modèle d'apprentissage que Virshow (DINOv2) pour générer des représentations robustes et agnostiques à la résolution des images. Il excelle dans la classification de cancers rares et la prédiction de sous-types avec peu de données annotées, surpassant d'autres modèles de pointe tout en étant adaptable à des workflows cliniques complexes (III).

#### 1. Avantages:

- Performance sur les cancers rares : Ce type de modèles surpasse les autres modèles existants en classifiant efficacement des maladies rares (90 types de cancers rares sur 108 du benchmark OT-108 du modèle UNI), grâce à ses représentations robustes et généralisables.
- Efficacité avec peu de données annotées : Ces modeles excellent dans les scénarios de "few-shot learning," nécessitant très peu

- d'exemples annotés pour atteindre une haute précision, ce qui les rend adaptés aux tâches avec des données limitées.
- Polyvalence des tâches : Les modèles fondation peuvent s'adapter à une large gamme d'applications, incluant la classification tissulaire, la segmentation cellulaire, et la détection de sous-types de cancer, avec des performances élevées dans diverses configurations.

#### 2. Inconvénients:

- Coût computationnel élevé : L'entraînement de UNI sur de vastes ensembles de données (Mass-100K) nécessite des ressources importantes en termes de stockage (77 To) et de calcul, rendant son développement difficilement accessible.
- Sensibilité aux biais des données: La base de données d'entraînement, bien que vaste, pourrait introduire des biais de représentation, notamment en raison de l'origine des données (Massachusetts General Hospital et Brigham and Women's Hospital pour UNI et Memorial Sloan-Kettering Cancer Center pour Virchow).
- Infrastructure : Les modèles nécessitent des algorithmes d'agrégation pour passer des tuiles (sections d'images) aux prédictions de lames complètes.
  - Limites dans certaines tâches : Bien qu'efficace pour la classification, UNI n'est pas optimisé pour des tâches spécifiques comme la segmentation, où les modèles hiérarchiques ou convolutifs (Swin Transformers, CNNs) peuvent offrir de meilleures performances.

## 5 Applications en oncologie:

- 1. Diagnostic : L'Intelligence Artificielle peut aider à différencier les tumeurs bénignes des malignes, à déterminer le type histologique d'une tumeur et à évaluer son grade.
- 2. Pronostic : Les modèles d'IA peuvent prédire la survie des patients, la réponse à un traitement et le risque de métastases.
- 3. Découverte de biomarqueurs : L'IA peut identifier de nouveaux biomarqueurs à partir de l'analyse d'images histologiques, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.
- 4. Suivi de la réponse au traitement : Ces techniques peuvent évaluer l'efficacité des traitements en analysant les modifications des images histologiques au cours du temps.
- 5. Personnalisation du traitement pour chaque patient: Pour limiter la dependance des medecins aux pratiques communes.

## 6 Limitations:

- Qualité et difficulté de la manipulation des images
- Grande Puissance de calcul et ressources sont requises pour l'entrainement de ces modèles.
- Complexité des images histologiques : Les lames histologiques contiennent une multitude d'informations visuelles complexes, difficiles à interpréter de manière exhaustive par un pathologiste humain.
- Non-Homogénéité des données: En effet il y a une différence entre les scanners de lames histologiques des différents constructeurs et aussi une disparité des images de tissus disponibles (moins d'images histologiques des tissus oculaires par exemple )
- Inexistence de standardisation: Que ce soit par rapport à la largeur des pixels entre scanners différents ou par rapport à l'épaisseur et la coloration des échantillons histologiques.

- Nombre des données disponibles: Notamment à cause des lois de la confidentialité et des réglementations de l'UE.
- Mauvaise qualité des annotations et des labels: La majorité des modelés évoqués utilisent des algorithmes non-supervisés pour y parvenir.
- Généralisation sur d'autres types de données: Le transfer learning est peu efficace sur plusieurs types d'images de tissus .

#### 7 Horizons d'amélioration:

- Normalisation des colorations pour réduire la variabilité des données.
- Approches entièrement non supervisées pour minimiser la dépendance aux annotations.
- Intersection de plusieurs paramètres pour un diagnostic plus fiable (age, sexe, autres traitements médicamenteux )
- Validation clinique : Les modèles d'IA doivent être rigoureusement validés sur des cohortes de patients indépendantes avant d'être intégrés dans la pratique clinique.
- Intégration dans le workflow : L'intégration des outils d'IA dans le workflow des pathologistes nécessite une adaptation des pratiques professionnelles.
- Découverte de nouvelles techniques de compression pour réduire la taille des données sans pour autant perdre leur qualité.

#### 8 Conclusion:

Dans le rapport précédent, nous avons examiné les principales méthodes d'intelligence artificielle associées aux biomarqueurs utilisés en oncologie.

Les CNN sont plus adaptés pour la classification des cancers et garantissent un traitement rapide et peu coûteux en terme de puissance de calcul.

Les transformers quant à eux sont plus adaptés pour la segmentation et pour l'analyse des images histologiques à cause des mécanismes d'attention qui préservent les caractéristiques de la position des objets dans l'image, contrairement aux CNN qui ne sont pas performants sur le plan spatial, cependant ce type d'architecture est plus gourmand en terme de calculs.

Les architectures d'apprentissage multi instances (MIL) et plus particulièrement celles utilisant le CLAM sont adaptées pour l'extraction des zones d'intérêt ce qui peut potentiellement réduire la taille des données en se focalisant uniquement sur la zone tumorale par exemple.

Finalement les modèles de fondation sont plus appropriés pour diverses tâches en allant de la segmentation à la classification en passant par l'extraction des régions d'intérêts ce qui laisse penser que ce sera le type d'architectures du futur dans le domaine de l'histopathologie et spécialement celle en relation avec l'oncologie.

## **Bibliography**

- [1] Merck, Histologie/Histopathologie [en ligne], (consulté le 01/12/2024), https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/applications/clinical-testing-and-diagnostics-manufacturing/histology
- [2] Larousse, Histopathologie, Dans: Le Petit Larousse illustré. 2024. Paris : Larousse, 2024
- [3] National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms: Oncology [en ligne],https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncology
- [4] Société Canadienne du Cancer, Biomarqueur, https://cancer.ca/fr/cancer-information/resources/glossary/b/biomarker
- [5] L.Pantanowitz, PN.Valenstein, AJ.Evans, KJ.Kaplan, JD.Pfeifer, DC.Wilbur, LC.Collins, TJ.Colgan, Review of the current state of whole slide imaging in pathology, Journal of Pathology Informatics, 13 Août 2011, Volume 2, n°1, Pages 36, doi:10.4103/2153-3539.83746.
- [6] GTex, Sample GTEX-1117F-0326, https://www.gtexportal.org/home/histologyPage.
- [7] Santé Publique France, Maladies et traumatismes:Cancers[mise à jour juillet 2024],https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers
- [8] Paul Tourniaire, AI-based selection of imaging and biological markers predictive of therapy response in lung cancer, Artificial Intelligence [cs.AI], Université Côte d'Azur, 2023, https://theses.hal.science/tel-04189450
- [9] Ming Cai1, Ke Zhao, Lin Wu, Yanqi Huang, Minning Zhao, Qingru Hu, Qicong Chen, Su Yao, Zhenhui Li, Xinjuan Fan, Zaiyi Liu, Arti cial intelligence-based analysis of tumor-in ltrating lymphocyte spatial distribution for colorectal cancer prognosis, Chinese Medical Journal, 2024, Volume 137, n°04, pages 421-430, doi:10.1097/CM9.000000000000002964.

- [10] E Vorontsov, Alican Bozkurt, Adam Casson, George Shaikovski, Michal Zelechowski, Siqi Liu, Kristen Severson, Eric Zimmermann, James Hall, Neil Tenenholtz, Nicolo Fusi, Philippe Mathieu, Alexander van Eck, Donghun Lee, Julian Viret, Eric Robert, Yi Kan Wang, Jeremy D. Kunz, Matthew C. H. Lee, Jan H. Bernhard, Ran A. Godrich, Gerard Oakley, Ewan Millar, Matthew Hanna1, Juan Retamero, William A. Moye, Razik Yousfi, Christopher Kanan, David Klimstra1, Brandon Rothrock, Thomas J. Fuchs, Virchow: A Million-Slide Digital Pathology Foundation Model, 2023, arXiv preprint arXiv:2309.07778.
- [11] Towards a general-purpose foundation model for computational pathology, Richard J. Chen Drew F. K. Williamson, Tong Ding1, Ming Y. Lu, Guillaume Jaume, Andrew H. Song, Bowen Chen, Andrew Zhang, Daniel Shao, Muhammad Shaban, Mane Williams, Lukas Oldenburg, Luca L. Weishaupt, Judy J. Wang, Anurag Vaidya, Long Phi Le, Georg Gerber, Sharifa Sahai, Walt Williams, Faisal Mahmood, Nature medicine, Volume 30, Pages 850-862, 19/03/2024.
- [12] S.Wagner, D.Reisenbüchler, NP.West, JM.Niehues, J.Zhu, S.Foersch, GP.Veldhuizen, P.Quirke, HI.Grabsch, P.A van den Brandt, GGA.Hutchins, SD.Richman, T.Yuan, R.Lange, JCA.Jenniskens, K.Offermans, W.Mueller, R.Gray, SB.Gruber, JK.Greenson, G.Rennert, JD.Bonner, D.Schmolze, J.Jonnagaddala, NJ.Hawkins, RL.Ward, D.Morton, M.Seymour, L.Magill, M.Nowak, J.Hay, VH.Koelzer, DN.Church; TransSCOT consortium; C.Matek, C.Geppert, M.Hoffmeister, D.Truhn, JA.Schnabel, M.Boxberg, T.Peng, JN.Kather, Transformer-based biomarker prediction from colorectal cancer histology: A large-scale multicentric study, Cancer Cell, 2023, Volume 41, DOI:10.1016/j.ccell.2023.08.002
- [13] A.KIRILLOV, E.MINTUN, N.RAVI, Segment anything, Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision, 2023, Pages 4015-4026.
- [14] LIU, Hong, YANG, Haosen, VAN DIEST, Paul J., et al. WSI-SAM: Multiresolution Segment Anything Model (SAM) for histopathology whole-slide images,2024, arXiv preprint arXiv:2403.09257.
- [15] GONÇALVES, Tiago, PULIDO-ARIAS, Dagoberto, WILLETT, Julian, et al. Deep Learning-based Prediction of Breast Cancer Tumor and Immune Phenotypes from Histopathology, 2024, arXiv preprint arXiv:2404.16397.