

人工智能在前列腺癌早期诊断中的研究进展

郑白术*, 张华阳, 葛成国#

重庆医科大学第二附属医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2022年7月26日; 录用日期: 2022年8月23日; 发布日期: 2022年8月30日

摘要

目前, 前列腺癌早期诊断主要依赖于多参数核磁共振(Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, mpMRI)的图像鉴定以及Gleason分级上, 但由于临床医生主观差异导致前列腺癌的诊断不足或过度诊断, 因此前列腺癌诊断效能亟需提升。人工智能(artificial intelligence, AI), 尤其是机器学习和深度学习近年来在医疗领域得到快速发展。因此本文综述了AI技术在前列腺癌早期诊断的研究进展。首先概述了AI技术的相关研究方法, 其次综合分析了AI技术在前列腺癌mpMRI行病变检测及分类以及前列腺活检后Gleason分级中的研究进展, 最后阐述了AI在医疗领域的未来发展方向。

关键词

人工智能, 前列腺癌, 机器学习, 深度学习, 多参数核磁共振成像

Research Progress of Artificial Intelligence in Early Diagnosis of Prostate Cancer

Baishu Zheng*, Huayang Zhang, Chengguo Ge#

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 26th, 2022; accepted: Aug. 23rd, 2022; published: Aug. 30th, 2022

Abstract

At present, the early diagnosis of prostate cancer mainly relies on the image identification of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) and the Gleason classification. However, there is an urgent demand to improve the diagnostic efficacy of prostate cancer because of subjective differences among clinicians leading to under- or over-diagnosis of prostate cancer. Artificial intelligence (AI), especially machine learning and deep learning, has developed rapidly in the medi-

*第一作者。

#通讯作者。

cal field in recent years. Therefore, this paper reviews the research progress of AI technology in the early diagnosis of prostate cancer. First, the related research methods of AI technology are summarized, and then the research progress of AI technology in mpMRI lesion detection and classification of prostate cancer and Gleason grading after prostate biopsy is comprehensively analyzed. Finally, the future development direction of AI in the medical field is expounded.

Keywords

Artificial Intelligence, Prostate Cancer, Machine Learning, Deep Learning, Multiparametric MRI

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据估计, 2020 年全世界有 140 万新发癌症病例, 前列腺癌是全世界男性中第二常见的恶性肿瘤[1]。尽管前列腺癌的发病率很高, 但与前列腺癌有关的死亡仅占所有癌症死亡的 11%。前列腺癌所有分期的五年生存率均超过 98% [2]。针对前列腺癌的高患病率, 准确区分侵袭性和非侵袭性前列腺癌可有效避免过度医疗。大量证据表明, 以多参数磁共振成像(Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, mpMRI)为基础的途径在检测临床非显著性前列腺癌(Clinically insignificant prostate cancer, csPCa)和避免不必要的活检方面都是有益的[3]。对于未进行活检的男性和活检阴性的患者, 欧洲泌尿外科协会指南建议在前列腺活检前行 mpMRI 检查[4]。并且通过前列腺成像 - 报告和数据系统(Prostate Imaging-Reporting and Data System, PI-RADS)分类可使前列腺 mpMRI 的解释标准化[5]。然而, 尽管 mpMRI 途径有其优势, 但由于阅片人的临床经验及知识储备存在差异, 其检测 csPCa 的准确性仍然有限[6]。此外, 前列腺癌穿刺活检的病理诊断和 gleason 分级对于前列腺癌患者的临床诊断和治疗起着不可磨灭的作用, 临床上常根据 Gleason 分级进行诊断及制定后续治疗方案。然而, 病理学家分级分期的主观差异可能会导致对前列腺癌的诊断不足或过度诊断[7]。因此, 优化前列腺癌早期诊断效能是当前亟需解决的。

AI 是一种根据所提供数据执行认知任务以实现特定目标的能力。在医学领域, AI 的应用涉及到多个学科, 其中主要包括放射学、病理学以及各种视觉任务[8] [9]。本文将从 AI 结合 mpMRI 检测诊断前列腺癌、AI 在前列腺癌活检和 Gleason 分级中的应用以及 AI 在前列腺癌中的未来发展方向三个方面进行综述。

2. AI 技术概述

AI 是计算机科学的一个分支, 包含学习技术和算法的各种子集, 涉及机器学习、计算机视觉、自然语言处理、语音识别、专家系统、推荐系统、进化计算等多个技术领域[10]。机器学习(Machine learning, ML)是 AI 重要的技术分支, 主要通过计算机算法对大量已知的数据构建合适的模型, 并根据此模型对新的样本数据做出结果预测。大多数的 ML 算法为统计学模型, 将大量数据样本的原始变量通过模型预测映射到结局变量中(即“标签”)。算法经过优化, 在一个称为“训练”的过程中, 能够通过分析明确的特征来预测标签[11]。例如, 在预测前列腺组织的组织病理图像的等级的分类器中, 样本是数字化的病理切片, 特征是其观察到的颜色像素值, 而标签则是扫描图像中的组织格里森分级。

机器学习分为监督学习和无监督学习[11]。监督学习是预测已有的标签数据集在新的数据的结果, 通常被用来估计风险, 比如指导房颤的抗血栓治疗以及在肥厚型心肌病中植入自动植入式除颤器等的风险

评估[12]。与之不同的是,无监督学习指在无原始变量的情况下根据数据的特征将样本进行标签分类。此类算法通常能够纳入大数据集,并以独特的方式理解数据特征之间的复杂关系。例如,通过统计 T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞的数量可以观察到是否有反复出现的细胞组成模式。反过来又可能提示潜在致病机制,并指导治疗方法的探索[13]。经典的机器学习算法包括线性 and 逻辑回归,支持向量机(support vector machine, SVM)和决策树、随机森林等[14]。

深度学习(Deep learning, DL)是机器学习的一个子领域,由 Hinton 等[15]于 2006 年提出。它主要侧重于使用多层神经网络算法进行预测,其中作为多层神经网络算法之一的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN) [16]在数字图像和模式识别中广泛应用。CNN 被赋予原始图像作为输入,并通过训练过程学习基本特征,是 DL 的一个范畴。CNN 由多层组成,第一层输入通过层层算法到输出最后一层的标签结果。CNN 的一个重要特征是反向传播,这涉及到从一个已知的最终结果(输出到输入)通过小的、反复的调整来训练模型,以确保产生的标签或预测更准确地描述最终结果。在过去的 10 年中,不同的 DL 方法被提出并应用于医学图像分析[17] [18] [19]、术中成像[20]和基因组学[21]等医学领域。

3. 基于磁共振成像诊断前列腺癌的 AI

近年来, MRI 在检测前列腺病变中发挥着重要作用,其准确率正在逐步提高。mpMRI 通过提供所需的软组织对比剂,进而检测和定位可疑的前列腺病变并提供相关组织解剖、功能和特征等信息。最重要的是,它可以检测出“有临床意义的”前列腺癌:即格里森评分 ≥ 7 和/或肿瘤体积 $> 0.5 \text{ cm}^3$ 的前列腺癌[3]。因此, mpMRI 因其检测的高灵敏度在前列腺癌诊断中愈发重要,其需求量也大幅增加。此外,判读具有挑战性的病例和减少观察者之间对结果的高争议率是前列腺癌 MRI 仍然面临的挑战。2015 年,第二版前列腺成像报告和数据系统(PI-RADS.v2) [5]的发布为放射科医生阅读和解释前列腺癌 mpMRI 提供了指南。在过去的 10 余年里,随着 ML 以及 DL 算法在放射组学领域迅速发展,基于 ML 或 DL 算法的计算机辅助诊断(Computer Aided Diagnosis, CAD)系统已被应用于减少前列腺癌 mpMRI 解释中的差异。CAD 系统在基于 MRI 的前列腺癌诊断中最常见的作用是病变检测和分割以及病变分类[22]。早期研究表明,与 PI-RADS 相结合,精确的 CAD 系统可以增加评价者之间的可靠性(AUC 从 0.86 增加至 0.95) [23],并改善 mpMRI 读数和解释的诊断准确性(平均准确率 0.81 增加至 0.87) [24],临床前景巨大。

3.1. 病变检测

前列腺病变的检测以及定位是基于 ML 和 DL 算法的计算机辅助诊断的新兴研究热点之一,它可以大幅度提升放射科医师的诊断效率,缓解放射科医师紧缺的压力。此外,基于 AI 的 CAD 系统还可以提高可重复性和准确性,是病变分割、分类、病理分级的基础。

在病变检测方面,几项研究在严格执行算法的基础上显示出优异的成果[25] [26] [27]。Cao 等人[25]使用了一种回顾性注释的整体组织病理学(whole-mount histopathology, WMHP)病变训练的 DL 算法(Focal-Net)来检测病变,并将病变分为六个等级组:正常组织组、国际泌尿科病理学会等级组 1 (International Society of Urological Pathology grade group, ISUP)至 ISUP 5。在交叉验证的设置中,以每个患者存在一个假阳性病变为代价,卷积神经网络显示出 87.9% 的敏感度,特异度为 50%。Yang 等人[26]在基于前列腺穿刺靶向活检的算法中,其检测的敏感度高达 92%。Schelb 等人[27]通过生成癌症概率图和应用阈值概率来实现病变的检测。对于在算法训练期间被保留的测试队列中的 csPCa 病变的分割, Dice 系数(从统计上衡量图像分割方法的相似性,范围从 0 到 1,其中 0 = 无重叠, 1 = 完全重叠)达到了 0.35。

3.2. 病变分类

近年来,许多 ML 和 DL 算法已被应用于 MRI 上可疑前列腺病变的分类。其任务是将人工标注的 ROI

分为两类或多类，如恶性组织与良性组织，临床显著性前列腺癌(csPCa)与临床非显著性前列腺癌(Clinically insignificant prostate cancer, cisPCa)之间的分类，或根据病变侵袭性(组织病理学分级)或 csPCa 的可能性(PI-RADS)进行多类分类。

基于 ML 算法都遵循一个类似的工作流程，MRI 检查图像输入，主要为多参数序列可疑区域由专家读者手动或半自动地进行注释，并用于提取图像特征。输出是针对带注释的感兴趣区的两个类别的预测分数，例如恶性病变与良性病变。在大多数研究中，病变分类要么基于恶性(ISUP ≥ 1)和良性病变之间的分类，要么基于 csPCa (ISUP ≥ 2)和 cisPCa (ISUP 1)。

多项研究在展示病变分类的算法性能方面总体优于放射科医生基于 PI-RADS 的报告[28] [29] [30]。Wang 等人[29]开发的一种基于支持向量机的预测模型，其检测恶性病变与良性病变的接收器操作特征曲线下的区域面积(Area under the receiver operating characteristic curve, AUC) (0.95, [95% CI 0.923~0.976])，明显大于放射科医师的基于 PI-RADS 报告的 AUC (0.878 [0.834~0.914])， $p < 0.001$ 。此外，Fehr 等人[30]和 Viswanath 等人[28]开发的算法模型用于区分恶性病变与良性病变的 AUC 分别为 0.96 和 0.97，这三项研究都采用了以整体组织病理学(WMHP)为参考标准的 ML 方法，并通过交叉验证来评估性能指标。值得注意的是，Wang 等人[29]只注释了索引病变，这可能是 AUC 较高的原因。此外，多项研究对 cisPCa 和 csPCa 进行了分类[25] [27]-[33]。其中，三项研究在测试集上评估了算法性能[27] [33] [34]，Li 等人[34]基于超声引导下的活检的注释结果训练 ML 方法，在测试集中病变分类性能的 AUC 为 0.91，但其缺点是小体积前列腺肿瘤可能会被漏诊。Schelb 等人[27]和 Zhong [33]等人都应用了 DL 方法，前者的灵敏度和特异性分别为 59%和 66% (基于六分法的概率阈值 0.22)，后者为 64%和 80%。这两个指标与相应队列 PI-RADS 报告有着相似的性能。

Schelb 等人[27]是唯一一组在基于病人的层面上报告分类算法性能的小组。在测试集中对于 csPCa 的检测，其敏感性为 96%，特异性为 31%。基于人工 PI-RADS 报告的敏感性为 96%，特异性为 22%。经训练评估 T2 加权和弥散磁共振成像的深度学习算法(U-Net)对 csPca 的检测与 PI-RADS 评估大体相似，并展现出支持 mpMRI 的临床解释的潜力。Audrey 等人[35]开发了一种 ProstAttention-Net 算法模型，与既往参考模型相比，性能有所提高，并且其提出的注意力机制优于 U-Net 模型。能够对侵袭性不同的前列腺癌进行分割，在检测 csPCa 的分析中，该模型在整个前列腺病变假阳性率 2.9%的情况下达到了 $69.0\% \pm 14.5\%$ 的灵敏度。总的来说，以上研究报告了前列腺病变检测的诸多算法，并展示出与传统基于 PI-RADS 的报告性能的不同。

4. AI 技术在前列腺癌活检中的诊断和格里森分级中的应用

数字图像分析的出现为提高组织形态学评估的数量和精度带来了希望。ML 的出现，特别是 DL，使计算病理学取得了快速进展[36]。这种基于 AI 系统的数字图像分析在癌症检测和格里森分级方面显示出了较大潜力，并且有望解决病理学家之间主观诊断差异问题。

多项研究在早期进行了前列腺病变分级的尝试[37] [38] [39] [40]。Litjens 等人[40]首次尝试使用基于深度神经网络的技术来检测前列腺穿刺活检中的肿瘤。三年后，Campanella 等人[39]报道显示：在独立测试数据集上检测癌症的 AUC 为 0.991，在外部验证数据上的面积为 0.943。此外，也有研究者在基于更大的数据集上做出了分级尝试，Campanella 等人[39]的研究使用了一个大型病理图片数据集($n = 12,132$ 张)来训练深度学习模型，只使用初始报告的诊断作为训练的标签，从而避免了大量人力的人工注释。同时，Perincheri 等人对此算法进行外部验证后[3] [38]表明：该算法在 99.3%的特异性水平上达到了 97.7%的灵敏度。同年，Huang 等人[37]开发的基于深度卷积神经网络的 AI 系统能够在像素级水平上高精度地区分前列腺癌和良性前列腺上皮及间质组织，受试者工作特征曲线下的面积为 0.92 (95% CI, 0.88~0.95)。在像

素级水平和切片水平的前列腺癌 Gleason 分级中, AI 系统与病理学家取得了几乎完全一致的结果。

随着算法的不断优化, 少数研究发现: AI 系统可以同时进行癌症检测和格里森分级, 并且其表现与泌尿病理专家相当[41] [42] [43]。例如, Ström 等人[41]通过来自以前列腺癌筛查试验为基础的 STHLM3 人群来训练 AI 系统, 显示出平均成对线性加权 kappa 值为 0.62。得出的结果在国际泌尿病理学会图像库分级参考小组的 23 位经验丰富的泌尿病理学家得出的参考值(0.60~0.73)的范围内。在第二项研究[42]中: 对 4712 个活检样本进行训练的深度学习系统与三位泌尿科病理专家定义的共识参考标准保持了高度一致(二次 kappa = 0.854), 高于国际病理学家小组的参考标准(kappa 中位数 = 0.819), 并且优于 2/3 的普通病理学家诊断标准[44]。最后, Nagpal 等人[43]证明: 对前列腺切除术样本(n = 1226)和活检样本(n = 524)进行训练的 AI 系统与泌尿系统专业病理学家的诊断结果的一致性明显高于普通病理学家的诊断结果(71.7% vs 58.0%)。当病理学家在研究环境中使用这两个 AI 系统时, AI 辅助的病理学家能够与泌尿科病理学家小组达成更高的一致[45]。Pantanowitz 等人[12] [46]提供了基于 AI 的格里森分级的进一步证据, 他们在外部验证数据上证明了区分格里森 6 分和格里森 7 分的 AUC 为 0.941, Mun 等人[47]最近也展示了 AI 格里森分级与病理学家在 6664 个活检样本训练的內部和外部测试数据中的一致性。所有这些研究的外部验证数据的 AUC 值波动在 0.943 到 0.99 [41] [42] [43] [46] [47], 充分显示了 AI 系统在癌症检测的准确性。

相关病理学家将他们的专业知识与来自 AI 系统的反馈相结合, 结果显示出了超越单个病理学家和系统的协同作用。尽管围绕 AI 辅助进行了大肆宣传, 但病理学领域内关于这一主题的现有研究是较为有限。为了论证 AI 辅助病理学家进行前列腺活检分级的可行性及有效性, Bulten 等人[45]研究证明: 在全自动深度学习系统的辅助诊断下, 观察员小组与专家参考标准的一致性显著增加(0.799 vs. 0.872; $p = 0.019$)。在 87 个病例的外部验证集上, 该小组显示出与前列腺病理学国际专家小组的一致性显著增加(0.733 vs. 0.786; $p = 0.003$)。在这两个实验中, 在群体层面上, AI 辅助的病理学家优于无辅助的病理学家和独立的 AI 系统。这项研究充分显示了 AI 系统对格里森分级的潜力, 但更重要的是, 这是病理学家-AI 发挥协同作用的一次勇敢尝试。

最近, 各国泌尿外科研究中心组织了前列腺癌分级评估(Prostate cA Ncergra De Assessment, PANDA)竞赛[48]。竞赛共有 1290 名开发人员参加, 复制一种对 10,616 份数字化前列腺穿刺病理活检图像进行 Gleason 分级的最优 AI 算法。在美国和欧洲的外部验证集上, 该算法与泌尿病理学专家达成了 0.862 [0.840~0.884]和 0.868 [0.835~0.900]的高度一致性及通用性。通过这场竞赛, 我们明白了性能最佳的算法可以高精度地泛化多站点、国际人群和参考标准。用于训练和验证的大型和多样化数据集的好处是显而易见的。值得高兴的是, 类似于大型全基因组关联研究联盟的倡议也正逐渐在组织病理学图像方面实践[49] [50]。最终, 通过提供对大型、精心策划的数据集的访问权限, 并通过组织本次竞赛以促进团队之间的经验分享来促进联合开发, 从而促进高性能 AI 算法的飞速发展。

5. 总结和展望

目前研究表明, mpMRI 在 Pca 的诊断中发挥重要作用, 但由于放射科医师的紧缺以及放射医生诊断的主观差异, 导致前列腺诊断结果的准确性参差不齐。AI 技术在前列腺癌早期诊断中的适用范围主要是前列腺病变检测、分类以及病理分级等。目前的 AI 系统已经可以与专业的放射科医生以及泌尿病理学家一样进行前列腺癌的早期诊断。同时, 他们可以辅助放射科医生及病理学家获得与病变的检测、分类以及共识分级更高的一致性。通过各国研究者的共同努力, AI 技术, 尤其是 ML 和 DL 方法在改善前列腺癌 mpMRI 诊断性能以及基于活检的 Gleason 分级研究中展现出巨大潜力。

然而, AI 技术纳入临床实践仍面临着严峻挑战。将 ML 和 DL 方法应用于前列腺癌诊断存在一些限

制。首先, 研究人群及数量、研究设计、算法特征以及结局指标等差异性使其难以进行荟萃分析; 其次, 每位研究者大部分利用自己收集的数据进行验证, 在人群通用性及广泛性上得到一定程度限制。因此, 未来的研究应集中在建立更大的数据集并针对实际临床问题对 AI 系统不断完善。值得注意的是, 关于计算机诊断的可信度以及编程偏差会影响诊断效能的问题仍然存在。因此临床医生的主观判断、经验和常识仍将在未来的 AI 发展中发挥关键作用, 以确保这些系统按预期运行并及时处理难以预测的后果。尽管 AI 系统应用于临床存在部分缺陷, 但它对患者的诊断价值可能是巨大的。利用日益丰富的数据对前列腺癌进行早期诊断可以更好地预测预后和优化治疗。因此, AI 系统辅助临床诊断前列腺癌值得进一步探索和研究。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Ahmed, H.U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L.C., *et al.* (2017) Diagnostic Accuracy of Multi-Parametric MRI and TRUS Biopsy in Prostate Cancer (PROMIS): A Paired Validating Confirmatory Study. *The Lancet*, **389**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
- [4] Mottet, N., Van Den Bergh, R.C.N., Briers, E., *et al.* (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, **79**, 243-262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
- [5] Turkbey, B., Rosenkrantz, A.B., Haider, M.A., *et al.* (2019) Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European Urology*, **76**, 340-351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>
- [6] Cuocolo, R., Cipullo, M.B., Stanzone, A., *et al.* (2020) Machine Learning for the Identification of Clinically Significant Prostate Cancer on MRI: A Meta-Analysis. *European Radiology*, **30**, 6877-6887. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07027-w>
- [7] Ozkan, T.A., Eruyar, A.T., Cebeci, O.O., *et al.* (2016) Interobserver Variability in Gleason Histological Grading of Prostate Cancer. *Scandinavian Journal of Urology*, **50**, 420-424. <https://doi.org/10.1080/21681805.2016.1206619>
- [8] Kulkarni, S., Seneviratne, N., Baig, M.S., *et al.* (2020) Artificial Intelligence in Medicine: Where Are We Now? *Academic Radiology*, **27**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.10.001>
- [9] Bi, W.L., Hosny, A., Schabath, M.B., *et al.* (2019) Artificial Intelligence in Cancer Imaging: Clinical Challenges and Applications. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 127-157. <https://doi.org/10.3322/caac.21552>
- [10] Adir, O., Poley, M., Chen, G., *et al.* (2020) Integrating Artificial Intelligence and Nanotechnology for Precision Cancer Medicine. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla)*, **32**, e1901989. <https://doi.org/10.1002/adma.201901989>
- [11] Deo, R.C. (2015) Machine Learning in Medicine. *Circulation*, **132**, 1920-1930. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>
- [12] Shameer, K., Johnson, K.W., Glicksberg, B.S., *et al.* (2018) Machine Learning in Cardiovascular Medicine: Are We There Yet? *Heart (British Cardiac Society)*, **104**, 1156-1164. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311198>
- [13] Jafari, M., Wang, Y., Amirouf, A., *et al.* (2020) Unsupervised Learning and Multipartite Network Models: A Promising Approach for Understanding Traditional Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 1319. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01319>
- [14] Ngiam, K.Y. and Khor, I.W. (2019) Big Data and Machine Learning Algorithms for Health-Care Delivery. *The Lancet Oncology*, **20**, e262-e273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30149-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30149-4)
- [15] Hinton, G.E. and Salakhutdinov, R.R. (2006) Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science (New York, NY)*, **313**, 504-507. <https://doi.org/10.1126/science.1127647>
- [16] Anwar, S.M., Majid, M., Qayyum, A., *et al.* (2018) Medical Image Analysis Using Convolutional Neural Networks: A Review. *Journal of Medical Systems*, **42**, 226. <https://doi.org/10.1007/s10916-018-1088-1>
- [17] Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B.E., *et al.* (2017) A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis. *Medical Image Analysis*, **42**, 60-88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>

- [18] Xie, X., Niu, J., Liu, X., *et al.* (2021) A Survey on Incorporating Domain Knowledge into Deep Learning for Medical Image Analysis. *Medical Image Analysis*, **69**, Article ID: 101985. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.101985>
- [19] Yousef, R., Gupta, G., Yousef, N., *et al.* (2022) A Holistic Overview of Deep Learning Approach in Medical Imaging. *Multimedia Systems*, **28**, 881-914. <https://doi.org/10.1007/s00530-021-00884-5>
- [20] Alam, I.S., Steinberg, I., Vermesh, O., *et al.* (2018) Emerging Intraoperative Imaging Modalities to Improve Surgical Precision. *Molecular Imaging and Biology*, **20**, 705-715. <https://doi.org/10.1007/s11307-018-1227-6>
- [21] Eraslan, G., Avsec, Ž., Gagneur, J., *et al.* (2019) Deep Learning: New Computational Modelling Techniques for Genomics. *Nature reviews Genetics*, **20**, 389-403. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0122-6>
- [22] Liu, L., Tian, Z., Zhang, Z., *et al.* (2016) Computer-Aided Detection of Prostate Cancer with MRI: Technology and Applications. *Academic Radiology*, **23**, 1024-1046. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.03.010>
- [23] Hambrock, T., Vos, P.C., Hulsbergen-Van De Kaa, C.A., *et al.* (2013) Prostate Cancer: Computer-Aided Diagnosis with Multiparametric 3-T MR Imaging—Effect on Observer Performance. *Radiology*, **266**, 521-530. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111634>
- [24] Seltzer, S.E., Getty, D.J., Tempny, C.M., *et al.* (1997) Staging Prostate Cancer with MR Imaging: A Combined Radiologist-Computer System. *Radiology*, **202**, 219-226. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.1.8988214>
- [25] Cao, R., Mohammadian Bajgiran, A., Afshari Mirak, S., *et al.* (2019) Joint Prostate Cancer Detection and Gleason Score Prediction in mp-MRI via FocalNet. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **38**, 2496-2506. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2901928>
- [26] Yang, X., Liu, C., Wang, Z., *et al.* (2017) Co-Trained Convolutional Neural Networks for Automated Detection of Prostate Cancer in Multi-Parametric MRI. *Medical Image Analysis*, **42**, 212-227. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.08.006>
- [27] Schelb, P., Kohl, S., Radtke, J.P., *et al.* (2019) Classification of Cancer at Prostate MRI: Deep Learning versus Clinical PI-RADS Assessment. *Radiology*, **293**, 607-617. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190938>
- [28] Viswanath, S.E., Chirra, P.V., Yim, M.C., *et al.* (2019) Comparing Radiomic Classifiers and Classifier Ensembles for Detection of Peripheral Zone Prostate Tumors on T2-Weighted MRI: A Multi-Site Study. *BMC Medical Imaging*, **19**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0308-6>
- [29] Wang, J., Wu, C.J., Bao, M.L., *et al.* (2017) Machine Learning-Based Analysis of MR Radiomics Can Help to Improve the Diagnostic Performance of PI-RADS v2 in Clinically Relevant Prostate Cancer. *European Radiology*, **27**, 4082-4090. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4800-5>
- [30] Fehr, D., Veeraraghavan, H., Wibmer, A., *et al.* (2015) Automatic Classification of Prostate Cancer Gleason Scores from Multiparametric Magnetic Resonance Images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, E6265-E6273. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505935112>
- [31] Hectors, S.J., Cherny, M., Yadav, K.K., *et al.* (2019) Radiomics Features Measured with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Predict Prostate Cancer Aggressiveness. *The Journal of Urology*, **202**, 498-505. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000272>
- [32] Toivonen, J., Montoya Perez, I., Movahedi, P., *et al.* (2019) Radiomics and Machine Learning of Multisequence Multiparametric Prostate MRI: Towards Improved Non-Invasive Prostate Cancer Characterization. *PLOS ONE*, **14**, e0217702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217702>
- [33] Zhong, X., Cao, R., Shakeri, S., *et al.* (2019) Deep Transfer Learning-Based Prostate Cancer Classification Using 3 Tesla Multi-Parametric MRI. *Abdominal Radiology (New York)*, **44**, 2030-2039. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1824-5>
- [34] Li, J., Weng, Z., Xu, H., *et al.* (2018) Support Vector Machines (SVM) Classification of Prostate Cancer Gleason Score in Central Gland Using Multiparametric Magnetic Resonance Images: A Cross-Validated Study. *European Journal of Radiology*, **98**, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.11.001>
- [35] Duran, A., Dussert, G., Rouvière, O., *et al.* (2022) ProstAttention-Net: A Deep Attention Model for Prostate Cancer Segmentation by Aggressiveness in MRI Scans. *Medical Image Analysis*, **77**, Article ID: 102347. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102347>
- [36] Acs, B., Rantalainen, M. and Hartman, J. (2020) Artificial Intelligence as the Next Step towards Precision Pathology. *Journal of Internal Medicine*, **288**, 62-81. <https://doi.org/10.1111/joim.13030>
- [37] Huang, W., Randhawa, R., Jain, P., *et al.* (2021) Development and Validation of an Artificial Intelligence-Powered Platform for Prostate Cancer Grading and Quantification. *JAMA Network Open*, **4**, e2132554. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32554>
- [38] Perincheri, S., Levi, A.W., Celli, R., *et al.* (2021) An Independent Assessment of an Artificial Intelligence System for Prostate Cancer Detection Shows Strong Diagnostic Accuracy. *Modern Pathology*, **34**, 1588-1595.

- <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00794-x>
- [39] Campanella, G., Hanna, M.G., Geneslaw, L., *et al.* (2019) Clinical-Grade Computational Pathology Using Weakly Supervised Deep Learning on Whole Slide Images. *Nature Medicine*, **25**, 1301-1309. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1>
- [40] Litjens, G., Sánchez, C.I., Timofeeva, N., *et al.* (2016) Deep Learning as a Tool for Increased Accuracy and Efficiency of Histopathological Diagnosis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26286. <https://doi.org/10.1038/srep26286>
- [41] Ström, P., Kartasalo, K., Olsson, H., *et al.* (2020) Artificial Intelligence for Diagnosis and Grading of Prostate Cancer in Biopsies: A Population-Based, Diagnostic Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 222-232. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30738-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30738-7)
- [42] Bulten, W., Pinckaers, H., Van Boven, H., *et al.* (2020) Automated Deep-Learning System for Gleason Grading of Prostate Cancer Using Biopsies: A Diagnostic Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 233-241. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30739-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30739-9)
- [43] Nagpal, K., Foote, D., Tan, F., *et al.* (2020) Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Gleason Grading of Prostate Cancer from Biopsy Specimens. *JAMA Oncology*, **6**, 1372-1380. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2485>
- [44] Jafari-Khouzani, K. and Soltanian-Zadeh, H. (2003) Multiwavelet Grading of Pathological Images of Prostate. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, **50**, 697-704. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.812194>
- [45] Bulten, W., Balkenhol, M., Belinga, J.A., *et al.* (2021) Artificial Intelligence Assistance Significantly Improves Gleason Grading of Prostate Biopsies by Pathologists. *Modern Pathology*, **34**, 660-671. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0640-y>
- [46] Pantanowitz, L., Quiroga-Garza, G.M., Bien, L., *et al.* (2020) An Artificial Intelligence Algorithm for Prostate Cancer Diagnosis in Whole Slide Images of Core Needle Biopsies: A Blinded Clinical Validation and Deployment Study. *The Lancet Digital Health*, **2**, e407-e416. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30159-X)
- [47] Mun, Y., Paik, I., Shin, S.J., *et al.* (2021) Yet Another Automated Gleason Grading System (YAAGGS) by Weakly Supervised Deep Learning. *NPJ Digital Medicine*, **4**, 99. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00469-6>
- [48] Bulten, W., Kartasalo, K., Chen, P.C., *et al.* (2022) Artificial Intelligence for Diagnosis and Gleason Grading of Prostate Cancer: The PANDA Challenge. *Nature Medicine*, **28**, 154-163. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01620-2>
- [49] Moulin, P., Grünberg, K., Barale-Thomas, E., *et al.* (2021) IMI-Bigpicture: A Central Repository for Digital Pathology. *Toxicologic Pathology*, **49**, 711-713. <https://doi.org/10.1177/0192623321989644>
- [50] Clark, K., Vendt, B., Smith, K., *et al.* (2013) The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. *Journal of Digital Imaging*, **26**, 1045-1057. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7>