

INVITED REVIEW ARTICLE

病理診断におけるデジタル化と AI の現状

上紙 航^{1,2}・坂元太朗¹・黒田揮志夫^{1,2}・福岡順也^{1,2}

Update Concerning Digital Pathology and Artificial Intelligence Application

Wataru Uegami^{1,2}; Taro Sakamoto¹; Kishio Kuroda^{1,2}; Junya Fukuoka^{1,2}¹Department of Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan; ²Department of Anatomic Pathology, Kameda Medical Center, Japan.

ABSTRACT — The emergence of whole slide image technology has enabled us to make a pathological diagnosis via computer. The use of digital pathology is expanding into daily diagnoses, beyond merely functioning as support for remote institutes suffering from a shortage of pathologists. A large archival database of digital pathology images has now been developed, capable of functioning as the basis for image analyses using artificial intelligence (AI). At present, several AI applications have been reported, including ones for the detection of metastatic foci, counting tumor cells, and prediction of gene mutations. While rapid advancement in this field is expected to continue, most institutes are not prepared to introduce AI into their daily practice due to the inability to scan pathological specimens and obtain digital images. This limitation has slowed the spread of digitization. Furthermore, difficulty in developing training data and a lack of explainability have also hampered the development of AI in this field. Despite these challenges, AI is expected to play an integral role in making pathological diagnoses in the near future, requiring pathologists to invest in AI literacy to ensure effective management.

(JLCC. 2020;60:81-89)

KEY WORDS — Deep learning, Machine learning, Lung, Remote diagnosis, Consultation

Corresponding author: Junya Fukuoka.

要旨 — 近年、ホールスライドイメージ (WSI) と呼ばれる技術が確立し、モニター上で病理診断を行うことが可能になった。これにより、デジタルパソロジーの応用は今までの病理医の不足した施設のための遠隔診断にとどまらず、日常診断やコンサルテーションなどへと活用が広がっている。こうして病理組織標本のデジタル画像データが蓄積されることで、急速に人工知能 (AI) による画像解析の基盤が整いつつある。現時点では未だ研究レベルではあるものの、腫瘍のリンパ節転移を認識するものや腫瘍細胞割合を計測するもの、あるいは腫瘍の遺伝子変異を予測するものなど、様々な AI が開発されている。今後も加速度的な発展が望まれる一方で、病理標

本のデジタル化は期待されたようには拡散せず、多くの施設において診療に AI を活用できる環境は揃っていないのが現状である。また、AI 開発の面からも、必要な教師データを作成することの困難さや、AI の判断根拠が不明瞭な状態で臨床応用することへのリスクなど、複数の問題が顕在化している。今後こういった課題解決が必要ではあるが、近い将来に AI がもたらす情報は病理診断にとって必要不可欠なものになるとの予想は変わらず、次世代の病理医には AI をうまく活用するスキルが求められると予想される。

索引用語 — 深層学習, 機械学習, 肺, 遠隔診断, コンサルテーション

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, 病理学病理診断科; ²医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床病理科.

論文責任者: 福岡順也.

デジタルパソロジーの進歩

近年、スライドガラス標本をデジタル画像化する技術が進歩し、ホールスライドイメージ(whole slide image; WSI, バーチャルスライドとも呼ばれる)技術が確立した。これにより、Google マップのように、モニター上で高精度な病理組織画像を表示させることができるようになった。診断安全性を検証する研究を経て、^{1,4} WSI は 2014 年にまず欧州で世界に先駆けて診断用の医療機器として承認された。さらに、College of American Pathologists (CAP) により、デジタルパソロジーの使用におけるガイドラインが発行され、⁵ 病理は世界的にデジタル化に向かうことになった。デジタル化によるメリットは数多く挙げられるが、その中でも特筆すべきは、遠隔診断とコンピュータ画像解析の導入である。特に人工知能(AI)を用いた画像解析は、今後病理のみならず医療全体のワークフローを大きく変えるものと予想されている。

デジタル病理画像による遠隔診断の試みは、WSI 登場以前からテレパソロジーと呼ばれ、1990 年頃からその利用法が模索されてきた。病理画像を共有することにより遠隔診断やコンサルテーションを行ったとの報告や、^{6,7} コンサルテーションの精度の検証研究なども報告された⁸が、一般の普及には至らなかった。WSI が出現したことで、遠隔病理診断はようやく現実のものとなり、実際に世界各地で運用例が報告されている。⁸⁻¹⁰

WSI の活用事例

遠隔診断は、病理医の不足した小規模施設へのサポートを思い浮かべる読者が多いと思われるが、実際には地方国立大学や中規模病院などでも有効に活用できる。このような病院では病理組織診断の症例数が年間 7,000 から 15,000 例程度であり、従事する病理医も数名以内にとどまることが多い。指導医の数や専門性などの観点から、一施設のみによる病理医の育成や十分な診断体制を確保することには限界がある。長崎大学病院、亀田総合病院、および淡路医療センターを中心とする当グループでは、WSI とテレコミュニケーションシステム (Skype, WebEx, Teamviewer, Zoom など) を駆使して、全体として一つの仮想的なビッグラボのように運営し、この問題を解決している。特に、亀田総合病院の症例は、院内の病理医のみならず、専門性に応じて長崎大学や亀田京橋クリニック (東京都) の病理医にも配分されている。レジデントが診断した症例はテレコミュニケーションシステムを利用したカンファレンスで検討される。こうすることで、それぞれの病理の専門性やインフラ、ポジションなどを有効に活用できる。当院に寄せられるコンサルテーション症例も全例 WSI とテレコミュニケーション

システムを使用してサインアウトされている。ここでは、病理画像や詳細な臨床情報、放射線 DICOM 画像が、個人情報を除いた上で、クラウド (<https://public.pathpresenter.net>, HIPPA 承認済み) 上にアップロードされ、参加者に限定公開されている。特に、我々の専門領域であるびまん性肺疾患の診断では、臨床情報や放射線情報との対比が正確な病理診断に必須である。長崎-南房総-淡路のネットワーク内で、テレコミュニケーションシステムは日中、常に開かれた状態にあり、毎日時間になると参加者は各々の端末から診断に参加している。また、我々は厚労省びまん性肺疾患研究班のプロジェクトとして間質性肺炎のクラウドデータベースを構築し、ウェブカンファレンスシステムを用いた集学的検討 (multi-disciplinary diagnosis) で診断が改善することを示した (Figure 1)。⁸

病理画像における AI の応用

コンピュータの登場以来、人間と同様の知能を実現しようとする試みがなされてきたが、長い期間にわたりその適応範囲は限られたものであった。2000 年代後半より、いわゆる deep learning に代表される現代の AI が実用化され、今に続く空前の AI ブームが幕をあげた。よく知られているように、画像を認識するコンペティションでは人を超える認知性能を誇るモデルも現れている。ここでは、病理組織画像に適用される AI の背景知識に触れ、さらに肺癌分野における AI 活用の現状について述べたい。

AI の仕組み

まず、人工知能 (AI)、機械学習 (machine learning)、および深層学習 (deep learning) の関係について整理しよう。コンピュータがデータから学習し、人がルールを与えなくても学習効果によりコンピュータが答を導き出すことのできるシステムを機械学習と呼ぶ。AI という言葉は広く人間のような知能を実現させようとする技術を指すが、実際にはやや期待を込めて機械学習とほとんど同義で使用されることが多い。機械学習にはいくつかの技法があり、この中の一つがニューラルネットワークである。その構造は、後述するとおり動物のシナプスが層状に連結する様子に似ており、一般には層を深くする (深層学習, deep learning) ことでより高度な学習が可能になるとされる。

機械学習を、その学習の方法で大別すると、「教師あり学習」と「教師なし学習」に分けることができる。教師あり学習は、いわば問題と正解のセットを与え、問題のパターンから正解が得られるように学習させる方法で、ニューラルネットワークを利用した学習も多くはこれに該当する。具体例として、ある病理画像の中から癌を検

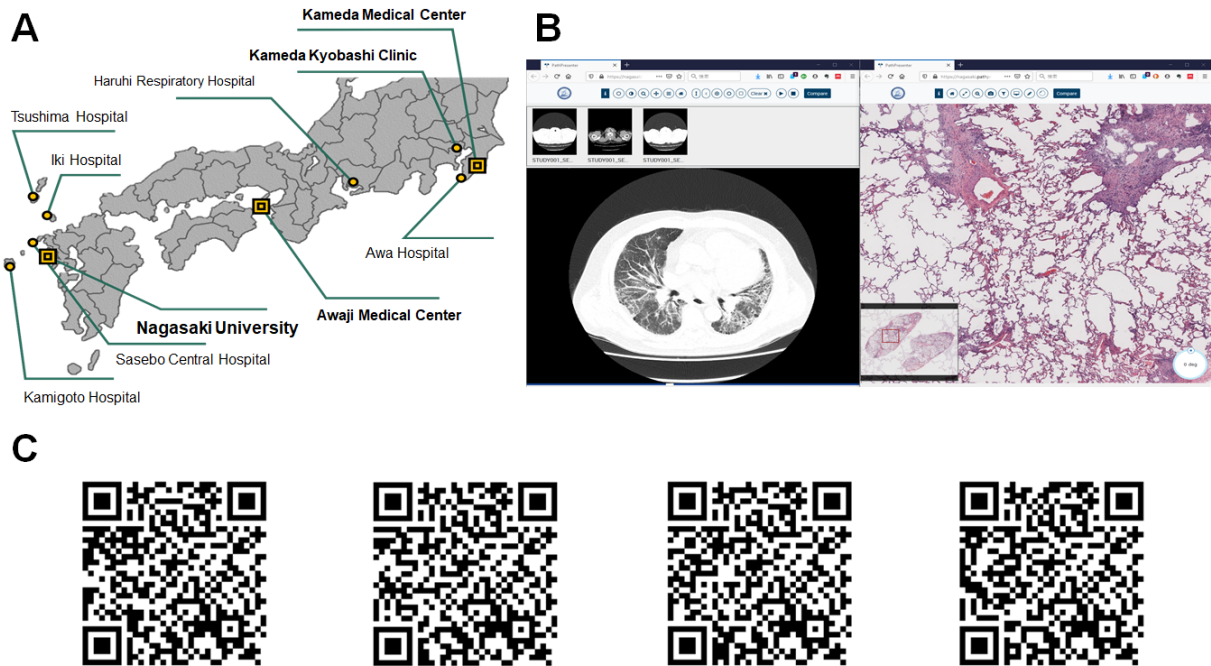


Figure 1. **A.** A large lab conglomerate consisting of core centers of Nagasaki University, Kameda Medical Center, and Awaji Medical Center. These three institutions have implemented WSI and share a telecommunication system with a constant connection. This allows for specialty-based case assignment and easy consultation despite the geographical distance among these facilities. **B.** An example of WSI. Some systems enable radiology images and documents in addition to pathology images to be saved and viewed on the same platform. **C.** QR codes that can be used to access the system via smartphones and mobile devices. Readers are invited to test out these codes themselves.

出する AI を考えてみよう。この例では、入力データは病理の画像、出力データは、各画像が癌であるか、非癌であるかの情報に相当する。画像データと、「癌・非癌」のデータとの間の対応関係を適切にニューラルネットワークが学習すると、これまで入力したことのない新しい画像であっても、正しく癌・非癌を分類できるようになる。一方で、教師なし学習は、あらかじめ正解のデータを与えない学習方法で、データを分類したり、データの背後にある規則性を見出したりするなどの手法である。

画像解析への応用

ここでは、画像解析に応用されるニューラルネットワークの構造について、少し踏み込んで解説したい。ニューラルネットワークの最小単位である形式ニューロンを Figure 2a に示した。この形式ニューロンでは、複数の信号 (x_1, x_2, \dots, x_n) を入力として受けとり、統合して出力 (y) を得る。このとき、ニューロン同士の結合の強度の違いを表現するため、それぞれの入力に対して重み係数 (w_1, w_2, \dots, w_n) を掛け合わせている。ニューラルネットワークでは、このような形式ニューロンを何層にも組み合わせて、ネットワークを構成している。ニューラルネットワーク全体の模式図を Figure 2b に示す。ここでは図の簡略化のために重み係数は省略してあ

る。まずは入力 ($x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n}$) に対して、 m 通りの異なる重み係数をつけ、 m 個の出力 ($x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2m}$) を得る。これをさらに入力とすることで、次々に形式ニューロンを深く (ディープに)、何層にも重ねていく。なお、最初の入力 ($x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n}$) は入力層、最終的な出力 (y_1, y_2) は出力層、それ以外の中間は隠れ層と呼ばれている。

病理画像の画素の一つ一つを入力 ($x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n}$) とし、入力が癌の画像であれば出力が $y_1 > y_2$ 、入力が非癌の画像であれば出力が $y_1 < y_2$ となるように、うまく全ての重み係数を調整する。この重みを調整する作業がニューラルネットワークにとっての学習である。実際には、この重み係数の数は膨大 (1 億個を超える場合もある) であるため、現実的な時間内に学習させるためには GPU (Graphics Processing Unit) と呼ばれる特殊な機構を持ったコンピュータが必要となる。

このような方法で、画像を学習させることは可能ではあるが、実際には学習の精度は高くない。これは入力した画素の情報の位置関係をモデルに組み込んでいないためである。画像データでは、複数の画素の配列によって (たとえば細胞など) の形を表現することから、画像の中での画素の位置よりも、むしろ画素と画素の間

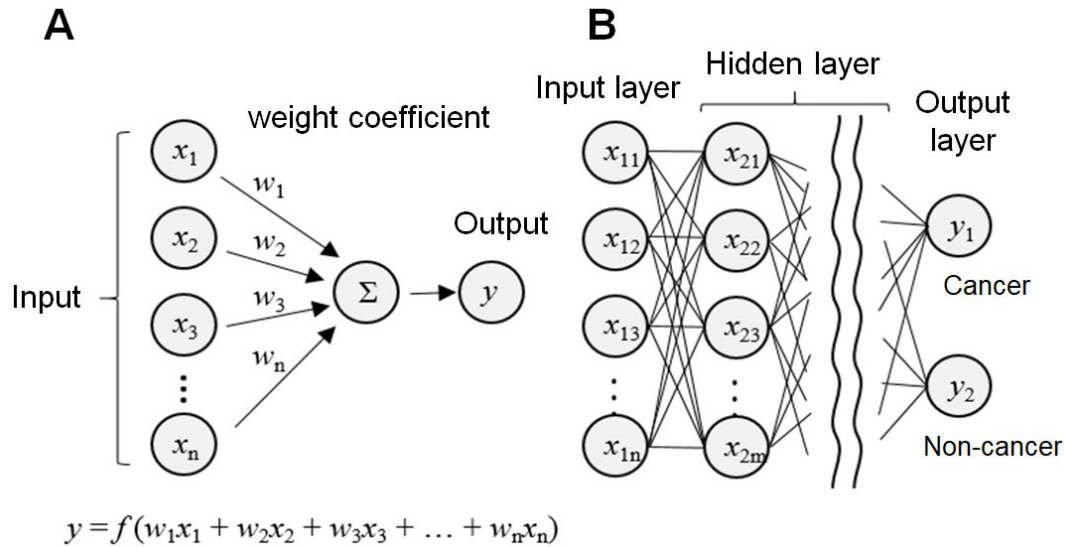


Figure 2. Structure of a neural network. **A.** An illustration of a formal neuron, the smallest unit of a neural network. Input (x_1, x_2, \dots, x_n) is combined to obtain an output of y . The process is similar to that of neurons combining input signals from each synapse and transmitting them to axons. **B.** An illustration of the full image of a neural network.

の位置関係が極めて重要となる。畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network; CNN) は、この問題を解決する手法であり、現在では画像におけるニューラルネットワークのデファクトスタンダードとなった。CNN では、画像中の全ての画素からの入力を次の層の全ニューロンに統合するのではなく、近くの画素からだけの入力を規則的に統合するようにする。このとき情報の統合に畳み込み (convolution) という演算方法を使用するため CNN と呼ばれている。Figure 3 に、病理画像を入力として、一層分の畳み込みを行う様子を模式的に示した。一般のニューラルネットワークと同じく、畳み込み演算を繰り返し適用し、層を深く (ディープに) していく。この仕掛けにより、画像を形態として認識することが可能になり、画像認識の AI は飛躍的な進歩を遂げた。ただし WSI による病理画像は極めてサイズが大きく、そのまま CNN で解析することはできない。任意の大きさ (128×128 px 程度) の切り取り画像 (パッチ) に切り分け、パッチごとに解析を行うことが一般的である (Figure 4)。

病理診断に AI を利用するメリット・今後の展開

AI を病理診断に臨床応用することで、診療上どのようなメリットがあるだろうか？ まず実現しそうなのは、免疫染色の評価である。免疫染色の陽性細胞数の計測は時間のかかる単純作業である (たとえば、消化管における神経内分泌腫瘍では、「500 個から 2,000 個の腫瘍細胞中に占める MIB-1 抗体の陽性率」がグレード分類の基準

の一つとなっている¹¹⁾し、HER2 免疫染色の評価ではその判定基準が必ずしも明確ではない。これらの中には病理医による評価の再現性に疑問があるものもある¹²⁾が、腫瘍のグレードの判定や治療方針を大きく決定づけるものであるため、実際に多くの病理医が苦痛に感じている業務である。すでに乳癌など一部の腫瘍では、画像解析の利用に対するガイドラインも発行された。この領域は AI との親和性も高く、すでに技術的には十分に実現可能と考えられる。

免疫染色のみならず、形態診断の標準化を目的とする AI も有用だろう。病理診断は一般に最終診断であるため、高度な正確性・再現性が期待されている。ところが、実際には診断そのものの一致率が高くないものも少なくない。肺癌における具体例は後述するが、予後や病態をもとに客観的に分類する AI の登場も期待される。

さらに、病理診断のダブルチェックを行う AI も考えられる。病理診断は人間の判断である以上、一定の確率で誤診してしまうリスクがある。このため複数の病理医による診断のダブルチェックが基本であるが、病理医不足や業務量の増加が深刻であり、現実にはこのような体制の確保は困難な医療機関が多い。ダブルチェックを AI に任せることができれば、病理医の負担軽減や、診断報告に要する時間を短縮できると考えられる。

当面は病理医のあらゆる診断を代替する AI は困難と考えられるため、病理医側もそれぞれの AI の診断特性を理解する必要が生じるだろう。たとえば、一口に「腫瘍を認識する AI」であったとしても、その目的は様々で

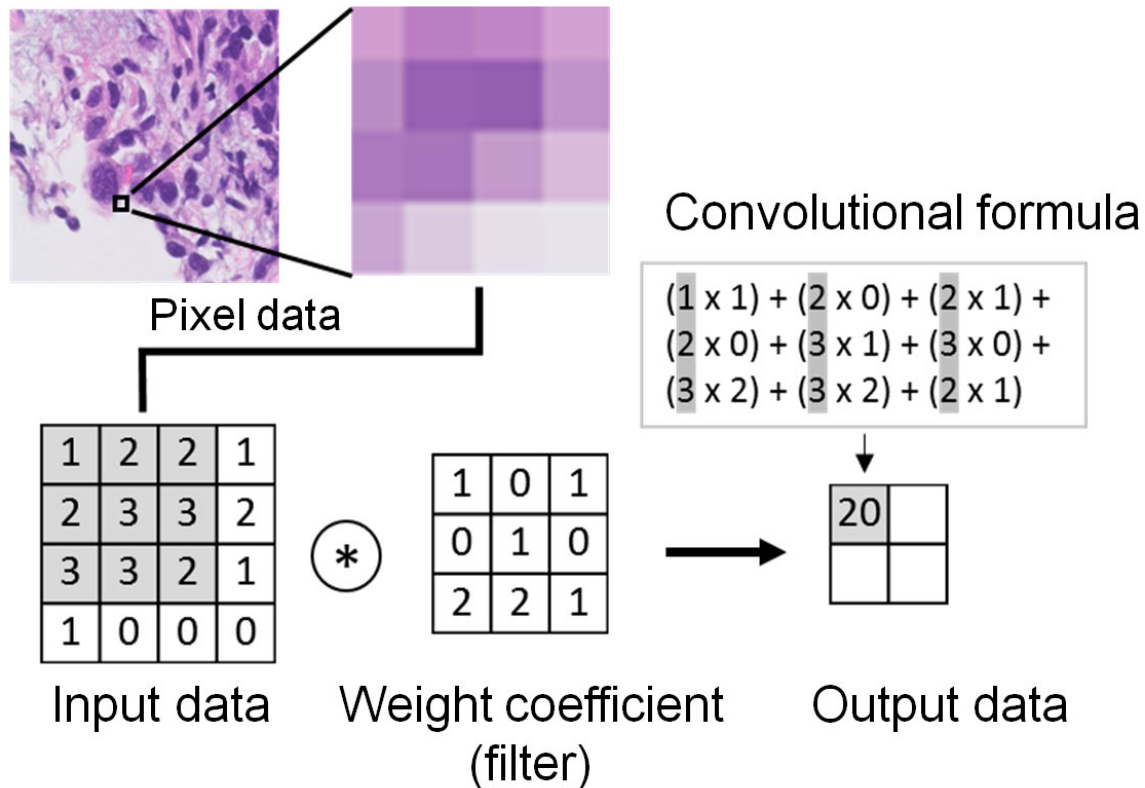


Figure 3. An example of convolution. The contrasting density of each pixel is converted to numerical values. A 3×3 filter is layered as a weight coefficient and calculated as illustrated. The term ‘convolution’ refers to this process of calculating one final value using nine values.

ある。仮に腫瘍のスクリーニングや診断のダブルチェックを目的とするのであれば、ほとんど100%に近い感度が求められるし、複数の組織型に対応する必要もあるだろう。一方で診断の標準化を目的としたのであれば、感度よりも従来の診断基準や、予後との関連なども検証されている必要がある。他の検査と同様に、それぞれのAIの有効性や限界を理解して使用する姿勢が重要だろう。

肺癌領域のAIの報告例

肺癌におけるAIの報告例は現時点（2020年1月）で15報程度である。以下にいくつかの論文と我々のデータをまじえて、より詳細な内容を紹介する。

肺癌組織型の認識

これまでに、肺癌の組織型分類を試みた報告が複数報告された。肺癌の組織型は診断者間の一致率の低さが問題となっており、その中でも浸潤癌と非浸潤癌の判断の標準化が大きな課題である。これらの分類がAIにより標準化されれば、同一腫瘍内の組織型の分布や割合を再現性をもって記録でき、病理の負担軽減も期待できる。Weiらの報告¹³では、病理医間の一致度（κ値）は0.485

と低かったが、開発されたAIと病理医の一致度も同様に低値にとどまった。このような例では、AIの開発に使用する教師データに、そもそも診断一致率の低い病理医の診断を使用している点に本質的な矛盾を抱えている。実際に臨床応用される場面でも、何をもって正しい分類とするかを問われるだろう。また、将来的には分子病理学的な特徴と形態的特徴との関連が、画像解析を通して明らかになると考えられ、分類の妥当性も含めて今後の課題といえる。

リンパ節転移の検出

リンパ節から癌転移巣を検索する試みも、世界的に広く行われている。一般にリンパ節転移の個数は、腫瘍の予後を予測するため臨床重要である。ところが、提出されるリンパ節はときに数十にも及び、微細な転移巣を検索する作業は、業務上の負担にもなっている。2016年にはWSI画像から乳癌のリンパ節転移の検出精度を競うコンペティション「CAMELYON16」が開催され、世界各国のチームがAIの精度を競い合った。このうち上位のアルゴリズムは、一定の条件のもとで病理医による診断に劣らない精度であることが明らかになり注目を集めた。¹⁴ 我々のグループでも市販画像解析ソフトを組

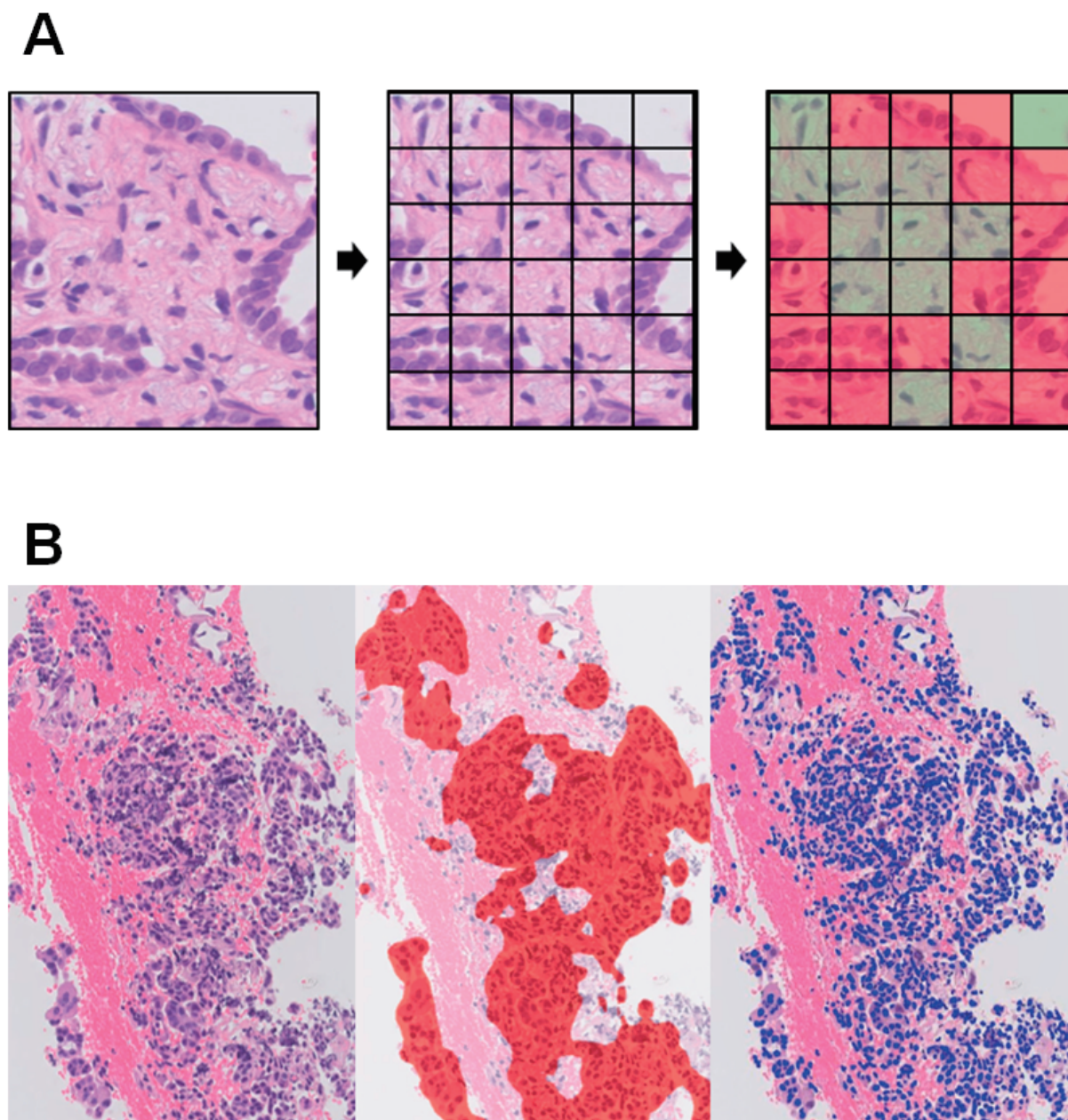


Figure 4. **A.** This histological image is too large to be analyzed as a whole. It is therefore divided into patches of identical sizes for an analysis. The above images show the patches with tumor cells in red and those without tumor cells in green. **B.** Estimation performed by HaloAI (Indica Labs). The original image (left), segmentation of regions containing tumor cells (middle) and the detection of all cell nuclei (right). The tumor cell percentage can be calculated by comparing the number of nuclei in the tumor and non-tumor regions.

み合わせることで、肺癌のリンパ節転移を高精度で検出できることを報告した¹⁵が、このように特別なエンジニアリング技術がなくても癌腫を限定すれば比較的簡単に実現可能な技術である。

HE 画像に基づく腫瘍細胞割合の計測

2019 年には癌に対する遺伝子パネル検査が保険収載され、遺伝子検査用の試料として病理組織標本を利用す

る場面がますます増えている。純粋に腫瘍細胞のみでこのような検査を行うことができれば理想的であるが、実際の病理組織標本には、周囲の非腫瘍組織や腫瘍に関連する炎症細胞・間質細胞が混在しており、これらの腫瘍以外に由来する DNA は遺伝子検査のノイズとなってしまう。このため、検出された遺伝子変異の頻度と検体内に含まれる腫瘍細胞の割合を比較して、腫瘍に由来する

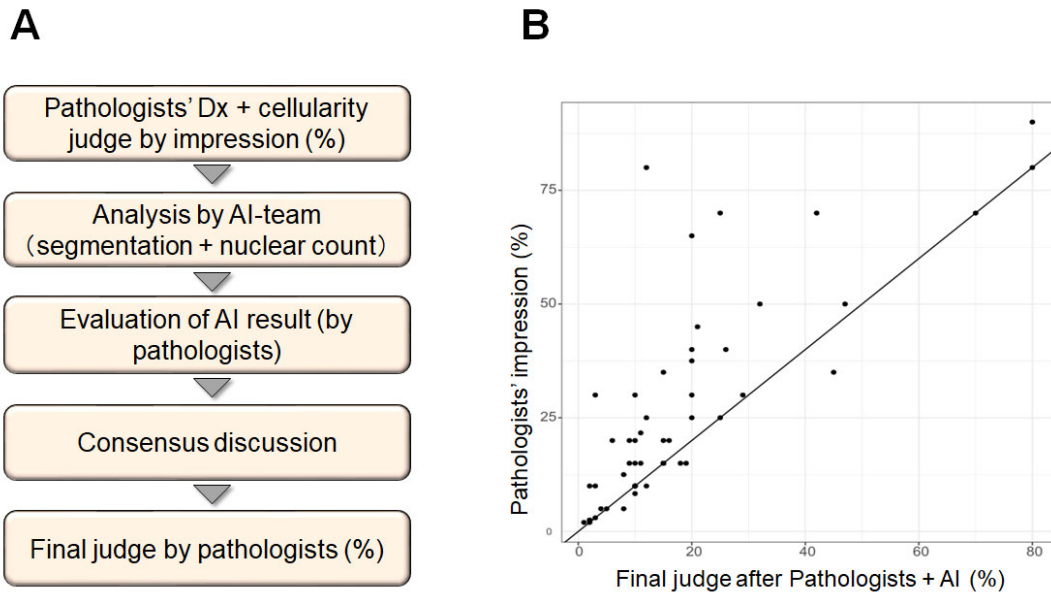


Figure 5. **A.** The workflow of our AI analysis for tumor cell counts. **B.** The comparison of the tumor cell percentage in lung carcinoma determined by pathologists versus the percentage corrected using AI estimation as reference. Most pathologists tend to estimate the tumor cell content ratio as being higher than the actual percentage.

遺伝子であるかどうかを検討する必要がある。このような背景から、遺伝子検査に提出する検体では、「全有核細胞中の腫瘍細胞の割合」の記載が求められる。一見簡単そうに思える作業だが、これがやってみると案外難しい。一般に腫瘍細胞は大きく異型があるため、一見して存在感が大きく、量を過大に評価しがちである。また、診断者間での一致率も低いとされている。¹⁶ 我々のグループでは肺腺癌の腫瘍細胞割合を画像解析により測定し、診断の補助としている。Figure 5は病理医による腫瘍細胞割合の判定（縦軸）と、AIによる判定を参考にした補正值（横軸）を比較したもの（自験例）である。ほとんどの症例で病理医の見立てによる腫瘍細胞割合は補正值を大きく上回っていることがわかる。

HE 画像による遺伝子異常（Driver mutation）の予測

人間の目には認識できない、あるいはこれまで注目されてこなかった形態的特徴を、AIに認識させようとする試みも注目されている。Coudrayらは、HE画像から肺癌の組織型分類のみならず、変異遺伝子の種類（STK11, EGFR, FAT1, SETBP1, KRAS, TP53）も予測可能であることを報告した。¹⁷ 現在のところ精度は高くはないが、形態的特徴と分子病理学的特徴との関連づけは最も注目されるテーマであり、今後の形態学を大きく進歩させる可能性がある。

AIをとりまく課題

これまで見てきたとおり、近年のAI研究の進歩は目

覚ましく、その臨床応用が期待されるが、実際には一般診療の現場には普及していない。我々が実際にAIの開発や臨床応用に携わった経験から、臨床応用の障害となっている点について概説する。

画像解析環境の導入の問題

病理組織画像のデジタル化はAIによる画像解析の前提となるが、病理標本のスキャナやWSI環境などの導入、膨大な画像データの保管にかかるコストは高く、現時点で多くの施設において導入のハードルは依然として高い。しかし、WSIは画像解析の基盤となるだけでなく、診断のダブルチェックやコンサルテーションにも利用でき、今日の病理診断の質を向上させる技術といえる。デジタル病理画像の管理加算を新規に算定するなど、行政面からの後押しも欠かせない。また、現在のところ開発されたAIを受け渡したり、複数のAIを管理したりするためのプラットフォームも存在しない。AIを開発したとする報告はあっても、その技術がそれぞれ別のソフトウェアに依存しているとすれば、利便性の観点から普及は難しいだろう。

AIを使用する場面で生じる問題

ある施設で極めて高性能なAIが開発されたとしても、それが別の施設の検体でも同様に機能するかといえ、話はそう簡単ではない。検体採取の方法、標本の固定状態、組織切片の厚さ、染色強度、染色液の違い、免疫染色に使用した抗体のクローンの違い、スキャナの種類など様々な要素が画像の仕上がりを変え、実際に施設

ごと、あるいは国ごとの標本のクセとなって現れる。病理医であっても、慣れない施設で作製された標本を見ると違和感を覚えることが少なくない。これらの条件の違いがAIの画像分析に影響を与える可能性も忘れてはならない。

アノテーションつき病理画像の収集

病理診断に応用可能なAIの開発には、一般に膨大な量の正確な教師データが必要とされる。たとえば、ある種の癌の検出を目的にAIの開発をする場合、癌を含む画像のパッチと、癌を含まない画像のパッチを大量に用意する。このためには、元となる病理画像を、癌が含まれる領域と癌が含まれない領域に分ける作業が必要で、この作業をアノテーションと呼んでいる。腫瘍と周囲組織の辺縁を細胞一つ一つのレベルで正確に分離するのは、莫大な手間と忍耐が必要である。また、別の問題として、腫瘍の周囲組織は、腫瘍による影響を受けた、あるいは腫瘍によって誘導された組織であるから、腫瘍の範囲を厳密には決められない場合もある。このようなアノテーション作業を、日々の診断に追われる病理医に求めるのは事実上困難で、何らかの工夫により労力を低減させる必要がある。アノテーション作業そのものも、AIによりほとんど代行させてしまうなどのアイデアが提唱されているが、現時点では応用範囲が限定的で、当面はAI開発の障害となるものと考えられる。^{18,19}

AIの説明可能性の限界

ニューラルネットワークによって構築されたモデルは一般にブラックボックスであり、その判断に至るプロセスを人間が理解することはできない。AIが患者の予後を予測したり、治療法を提案したりしたとしても、その判断根拠が示されなければ、人命を預かる医療人としては結果をそのまま信用するわけにはいかないだろう。AIの説明可能性(explainability)に関する研究は、医療のみならずあらゆる領域で注目され、今日最も研究が盛んな分野である。入力した画像の中で、どの部分が出力結果を左右しているかを示したり、モデル内の画像処理過程を可視化するなどの手法がよく知られている。また最近では、大量の病理画像をその類似性に基づいて解析することにより、意味のある特徴を抽出しようとする試みもなされている。²⁰

Post-AI時代に求められる病理医

すでに見てきたように、腫瘍細胞の検索や免疫染色の評価など一定の領域では、病理医よりも早く・迅速に仕事をやるAIが登場しはじめた。これらが日常業務に導入されれば、病理医の負担軽減や診断の標準化につながるものと期待される。現在の技術ではAIの利用は限定的だが、将来的には病理医の知覚を超えた性能を持つも

のや、放射線画像情報・臨床検査情報を統合したモデルも出現するだろう。予後や治療方針を左右するモデルが登場すれば、病理診断の位置づけも変化する可能性がある。AIをベースとした画像解析モデルが医療の中でなくてはならないものになったとき、これを冷静に取捨選択しながら使いこなすことができるか、AI技術に対するリテラシーが問われることになるだろう。「将来病理医がAIに業務を奪われることがあるのではないか?」という質問を多く受けるが、今後医療の全領域に入り込んでくるAIを駆使することで、次世代の病理医はむしろIoT医療をリードする可能性が高いと感じている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：福岡順也〔役員・顧問職などの報酬額〕株式会社パソロジー研究所〔企業などが提供する寄附講座〕サクラファインテックジャパン株式会社

REFERENCES

1. Tabata K, Mori I, Sasaki T, Itoh T, Shiraishi T, Yoshimi N, et al. Whole-slide imaging at primary pathological diagnosis: Validation of whole-slide imaging-based primary pathological diagnosis at twelve Japanese academic institutes. *Pathol Int*. 2017;67:547-554.
2. Snead DR, Tsang YW, Meskiri A, Kimani PK, Crossman R, Rajpoot NM, et al. Validation of digital pathology imaging for primary histopathological diagnosis. *Histopathology*. 2016;68:1063-1072.
3. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, Ashfaq R, Beltaifa S, Cacciabeve NG, et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol*. 2018;42:39-52.
4. Bauer TW, Slaw RJ. Validating whole-slide imaging for consultation diagnoses in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1459-1465.
5. Pantanowitz L, Sinard JH, Henricks WH, Fatheree LA, Carter AB, Contis L, et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in pathology: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1710-1722.
6. Hartman DJ, Parwani AV, Cable B, Cucoranu IC, McHugh JS, Kolowitz BJ, et al. Pocket pathologist: A mobile application for rapid diagnostic surgical pathology consultation. *J Pathol Inform*. 2014;5:10.
7. Emanuel P, Patel R, Liu S, Goldberg M, Romero Sandoval E, Izzard M. Use of dynamic telepathology utilizing a smartphone in margin control cutaneous surgery. *ANZ J Surg*. 2019;89:982-983.
8. Baidoshvili A, Stathonikos N, Freling G, Bart J, 't Hart N, van der Laak J, et al. Validation of a whole-slide image-based teleconsultation network. *Histopathology*. 2018;73:777-783.
9. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, Del Moral RG. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diag-

- nosis in a Multicenter Hospital Network. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:221-228.
10. Huang Y, Lei Y, Wang Q, Li D, Ma L, Guo L, et al. Telepathology consultation for frozen section diagnosis in China. *Diagn Pathol.* 2018;13:29.
 11. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76:182-188.
 12. Mamoon N, Syed FN, Mushtaq S, Nasir H, Ahmad IN. Interobserver variability in HER-2/neu reporting on immunohistochemistry in breast carcinomas. *J Pak Med Assoc.* 2014;64:151-154.
 13. Wei JW, Tafe LJ, Linnik YA, Vaickus LJ, Tomita N, Hassanpour S. Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks. *Sci Rep.* 2019;9:3358.
 14. Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA.* 2017;318:2199-2210.
 15. Pham HHN, Futakuchi M, Bychkov A, Furukawa T, Kuroda K, Fukuoka J. Detection of Lung Cancer Lymph Node Metastases from Whole-Slide Histopathologic Images Using a Two-Step Deep Learning Approach. *Am J Pathol.* 2019;189:2428-2439.
 16. Smits AJ, Kummer JA, de Bruin PC, Bol M, van den Tweel JG, Seldenrijk KA, et al. The estimation of tumor cell percentage for molecular testing by pathologists is not accurate. *Mod Pathol.* 2014;27:168-174.
 17. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyo D, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* 2018;24:1559-1567.
 18. Qu H, Wu P, Huang Q, Yi J, Riedlinger GM, De S, et al. Weakly Supervised Deep Nuclei Segmentation using Points Annotation in Histopathology Images. Proceedings of Machine Learning Research (PMLR) 102, International Conference on Medical Imaging with Deep Learning (MIDL). 2019;390-400.
 19. 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;8:17343.
 20. Hegde N, Hipp JD, Liu Y, Emmert-Buck M, Reif E, Smilkov D, et al. Similar image search for histopathology: SMILY. *NPJ Digit Med.* 2019;2:56.