

# Автоматизированный цервикальный скрининг на основе жидкостной цитологии (ПАП-тест). Современные подходы в машинном обучении анализа изображений

Ю.С.Константинова<sup>1</sup>, О.П.Крашенков<sup>2✉</sup>, М.М.Рябов<sup>3</sup>, Н.Н.Баяндина<sup>4</sup>, Е.С.Федосеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ», Ярославль, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

✉ул. Маршала Тимошенко, д.15, г. «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва, 121359. krashenkov@gmail.com

## Резюме

Ранняя диагностика рака шейки матки дает возможность сохранить пациенткам жизнь и здоровье. Именно поэтому автоматизированный скрининг на основе ПАП-теста становится насущной необходимостью, поскольку позволяет точно, надежно и своевременно диагностировать заболевание. В статье представлен обзор современного состояния проблемы, сформулированной в публикациях, посвященных автоматизированному скринингу рака шейки матки по оцифрованным изображениям цитологических препаратов. Изучены работы, посвященные роли машинного обучения в автоматизированной диагностике рака и предраковых поражений шейки матки с 2005 по 2020 гг. В исследование включены 10 работ, полученных из пяти научных баз данных (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science), поиск которых осуществлялся с использованием ключевых слов: рак шейки матки, скрининг, искусственный интеллект, машинное обучение, ПАП-тест. Установлено, что большинство существующих алгоритмов обеспечивают довольно высокую точность (около 93,78%) в решении бинарной задачи разделения нормы и патологии. Данные алгоритмы формируются на открытых датасетах цитологических препаратов, окрашенных по Папаниколау, сегментированных с помощью программного обеспечения для цифровых изображений CHAMP. Алгоритмы K-Nearest-Neighbours (KNN) и Support Vector Machines (SVM) являются приемлемыми классификаторами с точностью более 99,27 и 98,5%, соответственно.

**Ключевые слова:** рак шейки матки; скрининг; искусственный интеллект; машинное обучение; ПАП-тест.

**Для цитирования:** Константинова Ю.С., Крашенков О.П., Рябов М.М., Баяндина Н.Н., Федосеева Е.С. Автоматизированный цервикальный скрининг на основе жидкостной цитологии (ПАП-тест). Современные подходы в машинном обучении анализа изображений. Трудный пациент. 2021; 19 (4): 25–29. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-25-29

## Automated Cervical Screening Based on Liquid Cytology (PAP test). Modern Approaches for Machine Learning in Image Analysis

Yulia S. Konstantinova<sup>1</sup>, Oleg P. Krashenkov<sup>2✉</sup>, Mikhail M. Ryabov<sup>3</sup>, Natalia N. Bayandina<sup>4</sup>, Evgenia S. Fedoseeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>4</sup>United Hospital with the Clinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉15 Marshala Timoshenko st., Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, 121359. krashenkov@gmail.com

## Abstract

Early diagnosis of cervical cancer makes it possible to save patients' lives and health. Therefore, automated screening based on the PAP test is a necessity, because it allows accurate, reliable, and timely diagnosis of the disease. The article provides a systematic review of the current state of the problem formulated in publications dedicated to automated screening of cervical cancer using digitized images of cytological preparations. The publications on the role of machine learning in the automated diagnosis of cancer and precancerous lesions of the cervix from 2005 to 2020 have been studied. The study included 10 papers obtained from five scientific databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science), with

the search carried out using the following keywords: cervical cancer, screening, artificial intelligence, machine learning, PAP test. It was found that most of the existing algorithms provide a fairly high accuracy (about 93.78%) in solving the binary problem of separating normal and abnormal cells. These algorithms are generated on open datasets of Papanicolaou stained cytological preparations segmented using CHAMP digital imaging software. The K-Nearest-Neighbors (KNN) and Support Vector Machines (SVM) algorithms are acceptable classifiers with over 99.27% and 98.5% accuracy, respectively.

**Keywords:** cervical cancer; screening; artificial intelligence; machine learning; PAP test.

**For citation:** Konstantinova Yu.S., Krashenkov O.P., Ryabov M.M., Bayandina N.N., Fedoseeva E.S. Automated cervical screening based on liquid cytology (PAP test). Modern approaches in machine learning in image analysis. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2021; 19 (4): 25–29. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-25-29

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) – второе по распространенности онкологическое заболевание у женщин, живущих в странах третьего мира. В 2018 г. было зарегистрировано около 570 тыс. новых случаев заболевания, и около 311 тыс. женщин во всем мире умерли от рака шейки матки [1, 2]. К счастью, РШМ можно успешно вылечить, если он обнаружен на ранней стадии. Жидкостная цитология с окрашиванием препаратов по Папаниколау является золотым стандартом для скрининга РШМ и значительно способствует снижению смертности [3]. Однако с учетом неуклонно растущей нагрузки на цитолога, выявление аномальных клеток в препарате – трудозатратный процесс даже для опытного специалиста. На участках, вручную отмеченных цитологом (или цитотехнологом) как подозрительные, следует проводить двойной пересмотр, что создает объективную потребность в автоматизации процесса для повышения скорости и эффективности скрининга.

Несмотря на то что обычно аномальные клетки имеют более высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, процесс их поиска занимает много времени и требует от специалиста значительного опыта [4]. В последние годы автоматизированные компьютерные подходы показали многообещающие результаты в классификации клеток [5, 6]. Стремительно наступающая эра машинного обучения значительно улучшает ее производительность и точность в различных биомедицинских направлениях.

Большая часть публикаций демонстрирует преимущество этапа предварительной сегментации клеток на оцифрованных изображениях цитологических препаратов. Для этой цели А.Тареef и соавт. [7] с успехом была использована суперпиксельная нейросеть с динамическим моделированием формы. Однако для точной сегментации существует препятствие в виде перекрывающихся и сгруппированных клеток, которое удалось преодолеть Watershed при помощи машинного обучения, основанного на паре «contour-seed» [8, 9].

Классификация клеток – следующий шаг после сегментации. Классификация на пискельном уровне используется путем извлечения традиционных функций и обучения классификатора SVM [10]. Аналогичным образом изучается блочная классификация с классификатором SVM [11]. Методика DeepPap предлагает классификацию на основе CNN на изображениях клеток, которые отбираются вручную, обрезаются и центрируются на ядрах [6]. Все эти подходы рассматривают изображения, содержащие только одну клетку или слегка перекрывающиеся клетки, что далеко от реальных клинических условий. В нашей работе были рассмотрены и обсуждены преимущества и недостатки различных методик машинного обучения для автоматизированного скрининга шейки матки на основе ПАП-теста [12].

Этапы анализа обычно включают получение изображений, предварительную обработку, идентификацию аномальных областей, выделение характерных признаков и, наконец, классификацию клеток по принципу «норма/патология».

## Материалы и методы

Представленное исследование было проведено в соответствии с руководством PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) и Cochrane Handbook по систематическим обзорам. Метаанализ проводился с использованием программы «Review Manager» (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Для поиска информации были использованы базы MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science. Поиск был ограничен работами, опубликованными в период с 2005 по 2020 гг. За тот же период проводился поиск сообщений на веб-сайтах Американского общества клинической онкологии (ASCO). Мы исключили исследования, в которых изучалась эффективность работы нейросетей при кольпоскопии и конизации шейки матки, а также те, что были сфокусированы на предиктивных факторах, связанных с клиническим течением рака шейки матки (например, с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов).

Поиск среди источников литературы дал 111 результатов, 12 из которых были посвящены другим локализациям, поэтому были исключены из обзора. В общей сложности 99 публикаций было проверено на соответствие дизайну исследования. 17 статей были исключены после ознакомления с полнотекстовыми версиями, т.к. в них шла речь о скрининге HPV-позитивного рака шейки матки, что не являлось целью нашего исследования. 1 из оставшихся статей являлась систематическим обзором, 9 публикаций были рефератами без достаточной информации, 18 статей касались различных мультиомических данных, из которых нельзя было извлечь специфичные для цитологических исследований показатели, 16 исследований были с неполным количеством данных, 8 – информационными письмами с недостаточной детализацией для включения. В общей сложности осталось 30 валидных исследований, которые включали оценку вклада искусственного интеллекта в скрининг рака шейки матки. Из них были отобраны 10 наиболее полно описывающих интересующие нас характеристики.

Эмпирические и методологические данные были внесены в Microsoft Excel. Извлеченные характеристики включали: автора, год, используемый датасет, морфологические характеристики, предварительную подготовку (препроцессинг), сегментацию, классификацию и результаты. В табл. 1 приведены характеристики и показатели качества каждого исследования.

## Результаты

Y.Song и соавт. [13] предложили основанный на машинном обучении метод с моделями формы для сегментации отдельных клеток на изображениях цитологических препаратов. Разделение клеток было определено как дискретная задача маркировки с подходящей кост-функцией. Затем результаты маркировки были введены в динамическую модель деформации с несколькими шаблонами для дальнейшего уточнения границ. Оценка, проведенная с ис-

Таблица 1. Методология исследований Table 1. Research methodology							
Автор	Год	Датасет	Характеристики	Препроцессинг	Сегментация	Классификация	Результаты
M.Sharmi соавт.	2016	Fortis Hospital Mohali, Punjab (Индия)	7 морфологических характеристик	Фильтр Гаусса для удаления шума и выравнивания гистограммы	Методы min-max и Edge Detection	KNN метод	Точность классификации с максимальной производительностью 82,9% при пятикратной перекрестной проверке
J.Su и соавт.	2016	5000 эпителиальных клеток из 120 препаратов жидкостной цитологии	28 характеристик, включая 20 морфологических и 8 тканевых	Выравнивание гистограммы и медианный фильтр	Адаптивная пороговая сегментация	Двухуровневая система интеграции двух классификаторов (C4.5 и логарифмическая регрессия – LR)	Показатели распознавания 92,7% и 93,2% при индивидуальном использовании классификаторов C4.5 или LR. 95,6% для двухуровневого классификатора
B.Ashok и соавт.	2016	150 изображений мазка Папаниколау из Rajah Muthiah Medical College	14 тканевых характеристик и 30 характеристик формы	Удаление шума с помощью фильтров, изменения размера изображения	Мультипороговый метод	SVM классификатор	Точность 98,5%, чувствительность 98% и специфичность 97,5%
R.Kumar и соавт.	2015	2828 гистологических изображений из датасета DS2828	125 морфологических характеристик ядра и цитоплазмы	Адаптивная коррекция гистограммы с ограничением контрастности	Алгоритм сегментации K-means	KNN, fuzzy KNN, SVM	Точность, специфичность и чувствительность 92%, 94% и 81%, соответственно
T.Chankong и соавт.	2014	Датасет Herlev	Цитоплазма, ядро и фон	Предварительно обработанный датасет	Метод кластеризации FCM	Алгоритм FCM	Точность 93,78% и 99,27% для задач 7-го и 2-го классов
J.Talukdar и соавт.	2013	Цветные оцифрованные изображения	Морфометрические, денситометрические, цветометрические и тканевые характеристики	Адаптивные гистограммы и выравнивание по методу Оцу	Общие и случайные числа, сгенерированные на основе теории хаоса, соответствующие значениям R, G и B	Классификация на уровне пикселей и анализ формы	Сохраняет цвет изображений, вероятность потери данных минимальна
Y.Song и соавт.	2017, 2015, 2014	Herlev и Hacettepe Pap smear датасеты	Обнаружение клеток, ядер, цитоплазмы и характеристики формы	Маркировка с подходящей функцией стоимости	Динамическая модель деформации с несколькими шаблонами для уточнения границ	Неконтролируемая классификация	В ранних работах достигнута точность 94,50% – для обнаружения области ядра, $0,91 \pm 0,02$ – для сегментации клеток ядра. В поздних результатах достигнута чувствительность $\geq 100\%$ и специфичность 90%
H.Lee и соавт.	2016	Оцифрованные изображения из множественных перекрывающихся клеток РШМ	Обнаружение клеток, ядер, цитоплазмы и фона	Суперпиксельное разделение и уточнение контуров по клеткам	Генерация суперпикселей и определение порогового значения	Ядра – с использованием местного порогового значения, цитоплазма – с помощью суперпиксельного разделения	Этот подход позволил получить индекс Жаккарда $>0,8$ с почти нулевой ложноотрицательной частотой

пользованием двух разных датасетов, продемонстрировала превосходство предложенного метода над другими существующими методиками с точки зрения точности сегментации.

B.Ashok и соавт. [14] сравнили методы выбора признаков для диагностики РШМ с использованием SVM. Сегментация изображения была выполнена с использованием пороговых значений. Выбор характеристик осуществлялся с использованием методов взаимной информации, последовательного прямого поиска, последовательного плавающего прямого поиска и случайного выбора признаков подмноже-

ства. Точность – 98,5%, чувствительность – 98% и специфичность – 97,5% были получены с использованием метода последовательного прямого выбора, что выше, чем у других методов.

H.Lee и соавт. [15] предложили метод автоматической сегментации для множественных перекрывающихся клеток эпителия шейки матки на оцифрованных изображениях с использованием суперпиксельного разделения и уточнения контуров по клеткам. Клетки обнаруживаются с использованием генерации суперпикселей и определения порогового значения. Ядра оцениваются с использованием



Таблица 2. Краткое изложение методов, описанных в исследованиях

Table 2. Summary of the methods described in the studies

Получение изображения	Препроцессинг	Сегментация	Классификация
В большинстве исследований используются открытые датасеты. Чаще всего Herlev. Несколько авторов сообщают, что получали мазок в своих локальных центрах при поддержке квалифицированных цитотехнологов	Чаще других применялись медианный и гауссов фильтры	Адаптивная гистограмма, пороговая обработка, преобразование Хафа, случайные поля на основе суперпикселей и др.	K-means, искусственные нейронные сети, KNN, FCM, машины опорных векторов, байесовские сети, дерево решений

местного порогового значения, а цитоплазма – с помощью суперпиксельного разделения. Метод показал конкурентоспособные характеристики по сравнению с другими методами.

J.Su и соавт. [16] предложили метод автоматического выявления аномальных клеток по оцифрованным цитологическим препаратам с использованием двухуровневой системы каскадной интеграции двух классификаторов. Результаты показали, что степень их распознавания составляла 92,7 и 93,2%, соответственно, при индивидуальном использовании классификатора C4.5 или классификатора LR (логарифмической регрессии); в то время как при использовании двухуровневой каскадной интегрированной системы классификаторов точность распознавания была выше (95,6%).

M.Sharma и соавт. [17] использовали метод KNN для выявления рака и предраковой патологии шейки матки на основе ПАП-теста. Достигнута точность классификации 82,9% при 5-кратной перекрестной проверке.

R.Kumar и соавт. [18] предложили основу для автоматизированного обнаружения и классификации аномальных участков ткани по оцифрованным изображениям биопсий шейки матки с использованием биологически интерпретируемых признаков. K-means использовалось для сегментации изображения, а KNN использовалось для градации степени поражений. Эффективность метода отражалась в точности, специфичности и чувствительности в выявлении патологически измененной ткани: 92, 94 и 81%, соответственно.

Y.Song и соавт. [19] использовали Multiscale Convolutional Network (MSCN) и основанный на разбиении по графам метод сегментации цитоплазмы и ядер клеток эпителия шейки матки. Машинное обучение через MSCN использовалось для извлечения масштабно-инвариантных функций, а затем сегментирования интересующих областей. Экспериментальные результаты показывают, что предложенный подход дает многообещающие результаты.

T.Chankong и соавт. [20] представили метод автоматической сегментации и классификации клеток с использованием метода кластеризации Fuzzy C-means (FCM). Проверка с помощью нейронных сетей дала точность 93,78% в разделении на 7 классов (нормальные поверхностные и промежуточные клетки плоского эпителия, клетки цилиндрического эпителия, клетки с признаками слабой, умеренной и тяжелой дисплазии, рак *in situ*) и 99,27% в разделении на 2 класса (нормальные и аномальные клетки), соответственно.

Y.Song и соавт. [21] для выявления аномальных клеток применили метод сегментации на основе суперпикселей и сверхточной нейронной сети (CNN). Экспериментальные результаты показали точность в 94,50% для обнаружения области ядра и общую точность в  $0,91 \pm 0,02$  для разделения клеток, содержащих ядра.

J.Talukdar и соавт. [22] представили разделение изображений клеток в цитологических препаратах, окрашенных по Папаниколау, на основе алгоритма кластеризации FCM. Два случайных числа исполь-

зовались для формирования матрицы каждого пикселя с целью управления кластеризацией. Многообещающие результаты были получены при использовании сегментации на уровне пикселей.

Таким образом, общая цель всех алгоритмов предварительной обработки, разделения и классификации клеток, изложенных в этой статье, – автоматизированная диагностика рака и предраковых поражений шейки матки по оцифрованным изображениям цитологических препаратов (ПАП-тест) [13–22]. С этой целью в рассмотренных статьях анализируется адаптация к различным этапам, которые включают: получение изображений, предварительную обработку, сегментацию, выделение признаков и классификацию клеток [23].

Обзор литературы показал, что одни методы используются чаще, чем другие; причем фильтрация, пороговая обработка и KNN являются наиболее часто используемыми методами для предварительной обработки, сегментации и классификации клеток по оцифрованным изображениям цитопрепаратов. Также отмечено, что превосходство результатов одного алгоритма классификации над другим в значительной степени зависит от ряда факторов: точности сегментации, предварительной обработки и типа используемых датасетов. В табл. 2 приведены сводные данные о методах, использованных в рассмотренных нами статьях.

Однако наряду с достоинствами, есть и некоторые недостатки в отношении рассмотренных методов: к ним относится низкая точность классификации для некоторых типов клеток. Кроме того, большая часть алгоритмов работает с изображениями отдельных клеток, и следовательно, есть потребность в создании алгоритмов для множественных изображений, поскольку в реальной цитологической практике в большинстве полей зрения встречаются области из перекрывающихся клеток. Большинство существующих алгоритмов имеют точность около 93,78% в выявлении аномальных клеток на открытых, предварительно обработанных датасетах (таких как Herlev). Сообщаемая точность может быть улучшена путем изменения различных параметров алгоритмов, таких как извлекаемые признаки, методы удаления шума, использование гибридных методов разделения и классификации клеток.

## Заключение

В статье приводится систематический обзор ряда известных публикаций, касающихся автоматизированного скрининга рака и предраковых поражений шейки матки по оцифрованным изображениям цитологических препаратов (ПАП-тест). Работа призвана помочь исследователям в этой области увидеть проблемы, связанные с существующими алгоритмами поиска аномальных клеток, обеспечить основу для их совершенствования, а также для проектирования и разработки новых.

Исходя из изученных данных, можно сделать вывод, что алгоритм KNN является наиболее приемлемым классификатором цифровых изображений клеток в цитологических препаратах шейки матки,

однако объединение с другими алгоритмами, такими как SVM, классификацией на уровне пикселей и включением статистических моделей формы, может еще больше повысить его производительность.

Более того, применение многоуровневого разделения клеток также может улучшить производительность классификаторов. На сегодняшний день большинство алгоритмов уже прошли перекрестную проверку на датасетах для обучения и тестирования, представленных в открытом доступе (например, Herlev). Как правило, разработанные классификаторы разрабатываются и тестируются на предварительно обработанных изображениях, с использованием коммерчески доступных программ для разделения клеток, таких как CHAMP. Существуют определенные сомнения в том, что эти алгоритмы будут работать в реальных условиях нехватки квалифицированных цитологов и средств для покупки коммерческого программного обеспечения. Таким образом, важно, чтобы новые датасеты формировались на базе локальных центров, из реальных клинических случаев, для удобства дальнейшей проверки полученных результатов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. World Health Organization [Internet]. [updated 24 March 2021; cited 31 March 2021]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D., et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (4): 297-316. doi: 10.3322/caac.21446
- Davey E., Barratt A., Irwig L., Chan S.F., Macaskill P., Mannes P., Saville A.M. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367 (9505): 122-132. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67961-0.
- Takahashi M. Color atlas of cancer cytology. 2nd ed. New York: Igaku-Shoin; 1981.
- Rajaraman S., Antani S.K., Poostchi M., Silamut K., Hossain M.A., Maude R.J., Jaeger S., Thoma G.R. Pre-trained convolutional neural networks as feature extractors toward improved malaria parasite detection in thin blood smear images. *PeerJ.* 2018 April; 6: e4568-e4568. doi:10.7717/peerj.4568.
- Zhang L., Lu L., Noguez I., Summers R., Liu S., Yao J. DeepPap: Deep Convolutional Networks for Cervical Cell Classification. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics.* 2017; PP (99):1. doi: 10.1109/JBHI.2017.2705583.

## Информация об авторах / About the authors

**Константинова Юлия Сергеевна** – к.м.н., врач-онколог, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Российская Федерация. ORCID ID:0000-0003-4172-1931

**Крашеников Олег Павлович** – врач-онколог, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID:0000-0001-5695-4936.

**Рябов Михаил Михайлович** – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль, Российская Федерация. ORCID ID:0000-0003-3942-3783.

**Баяндина Наталья Николаевна** – врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID:0000-0003-0340-8186

**Федосеева Евгения Сергеевна** – заведующая лабораторией онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация. ORCID ID:0000-0003-0812-5601

- Tareef A., Song Y., Huang H., Wang Y., Feng D., Chen M., Cai W. Optimizing the cervix cytological examination based on deep learning and dynamic shape modeling. *Neurocomputing.* 2017; 248: 28-40. doi: 10.1016/j.neucom.2017.01.093.
- Tareef A., Song Y., Huang H., Feng D., Chen M., Wang Y., Cai W. Multi-pass Fast Watershed for Accurate Segmentation of Overlapping Cervical Cells. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2018; 0062 (c): 1-16. doi: 10.1109/TMI.2018.2815013.
- Song J., Xiao L., Lian Z. Contour-Seed Pairs Learning-Based Framework for Simultaneously Detecting and Segmenting Various Overlapping Cells. *Nuclei in Microscopy Images.* doi: 10.1109/TIP.2018.2857001.
- Zhang J., Liu Y. Cervical Cancer Detection Using SVM Based Feature Screening. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI.* 2004; 873-880. doi: 10.1007/978-3-540-30136-3\_106.
- Zhao M., Wu A., Song J., Sun X., Dong N. Automatic screening of cervical cells using block image processing. *Biomed. Eng. Online.* 2016 Feb; 15 (1) 14. doi: 10.1186/s12938-016-0131-z.
- William W., Ware A., Basaza-Ejiri A.H., Obungoloch J. A review of image analysis and machine learning techniques for automated cervical cancer screening from pap-smear images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2018; 164: 15-22. doi: 10.1016/j.cmpb.2018.05.034.
- Song Y., et al. Accurate cervical cell segmentation from overlapping clumps in pap smear images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2017; 36 (1): 288-300. doi: 10.1109/TMI.2016.2606380.
- Ashok B., Aruna P. Comparison of Feature selection methods for diagnosis of cervical cancer using SVM classifier. 2016; 6 (1): 94-99. doi: 10.1109/WECOM.2016.8782065.
- Lee H., Kim J. Segmentation of Overlapping Cervical Cells in Microscopic Images with Superpixel Partitioning and Cell-Wise Contour Refinement. in *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops.* 2016; 1367-1373. doi: 10.1109/CVPRW.2016.172.
- Su J., Xu X., He Y., Song J. Automatic Detection of Cervical Cancer Cells by a Two-Level Cascade Classification System. *Anal. Cell. Pathol. (Amst).* 2016; 2016: 9535027. doi: 10.1155/2016/9535027.
- Sharma M., Singh S.K., Agrawal P., Madaan V. Classification of Cervical Cancer using KNN. *Indian J. Sci. Technol.* 2016; 9 (28).
- Kumar R., Srivastava R., Srivastava S. Detection and Classification of Cancer from Microscopic Biopsy Images Using Clinically Significant and Biologically Interpretable Features. 2015; 2015. doi:10.1155/2015/457906.
- Song Y., Zhang L., Chen S., Ni D., Lei B., Wang T. Accurate segmentation of cervical cytoplasm and nuclei based on multiscale convolutional network and graph partitioning. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015; 62 (10): 2421-2433. doi: 10.1109/TBME.2015.2430895.
- Chankong T., Theera-Umpon N., Auephanwiriyakul S. Automatic cervical cell segmentation and classification in Pap smears. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2014; 113 (2): 539-556. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.12.012.
- Song Y., et al. A deep learning based framework for accurate segmentation of cervical cytoplasm and nuclei. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* 2014; 2014: 2903-2906. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944230.
- Talukdar J., Nath C.K., Talukdar P.H. 2013 – Fuzzy clustering based image segmentation of pap smear images of cervical cancer cell using fcm algorithm. 2013; 3 (1): 460-462.
- Ritter F., Boskamp T., Homeyer A., et al. Medical image analysis. *IEEE Pulse.* 2011; 2 (6): 60-70. doi: 10.1109/MPUL.2011.942929.

**Yulia S. Konstantinova** – Ph.D. in medicine, Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4172-1931

**Oleg P. Krashenkov** – Oncologist, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5695-4936.

**Mikhail M. Ryabov** – Ph.D. in medicine, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-3942-3783.

**Natalya N. Bayandina** – Doctor at the Clinical Laboratory Diagnostics Department, United Hospital with the Clinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-0340-8186

**Evgeniya S. Fedoseeva** – Head of the Oncocytology Laboratory, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-0812-5601