

# 基于卷积神经网络的乳腺癌分子分型预测研究

任 湘,张 朋,范 明,厉力华

(杭州电子科技大学生命信息与仪器工程学院,浙江 杭州 310018)

**摘要:**探索深度卷积神经网络在乳腺癌分子分型预测中的应用。回顾性分析 171 例术前、化疗前行免疫组化病理检查及动态增强磁共振 DCE-MRI 检查的乳腺癌患者。根据病例免疫组化检查结果将乳腺癌病例分为 Luminal A, Luminal B, HER-2 过表达和 Basal-like 4 种分子分型。考虑到样本类别数量及其平衡性,对 Luminal B 型与非 Luminal B 型(包括其他 3 种类型)进行研究。首先,根据医生标注的病灶信息从原始 DCE-MRI 影像中提取包含病灶的目标区域图像。然后,运用深度卷积神经网络对感兴趣区域进行卷积运算,通过训练获得分类模型。最后,对分类模型的预测结果进行分析。结果表明,通过深度卷积神经网络对乳腺癌分子分型预测的受试者的 DCE-MRI 影像进行分析,其工作特征曲线下面积最高值为 0.697,有一定预测效果。

**关键词:**乳腺癌;分子分型;卷积神经网络;深度学习

**中图分类号:**R318

**文献标志码:**A

**文章编号:**1001-9146(2018)05-0066-06

## 0 引 言

女性恶性肿瘤新发病例中,乳腺癌占比高达 29%,死亡率位居癌症死亡率第二位,新发病率逐年增长<sup>[1-2]</sup>,数据表明,乳腺癌是对女性健康威胁最大的恶性肿瘤之一。近年来,乳腺癌分子分型成为研究热点,因为不同分子分型乳腺癌在疾病的表达、对治疗的反应、预后及生存结果上存在显著差异<sup>[3-4]</sup>。乳腺癌分子分型一般是通过患者的免疫组织化学检查结果进行诊断,这种检查方式操作复杂且有创伤。因此,有研究者尝试通过患者影像预测乳腺癌分子分型<sup>[5-8]</sup>,采用的影像技术主要包括乳腺钼靶、乳腺超声、正电子断层扫描与动态增强磁共振(Dynamic Contrast Enhanced-Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI)等,这些技术一般采用人工提取特征,存在主观性,很难客观反映乳腺癌本质特征。如今深度学习应用在许多模式识别任务上,并取得很好效果,其中卷积神经网络(Convolutional Neural Networks, CNN)<sup>[9]</sup>算法能自动学习图像特征。本文首次提出 CNN 结合患者 DCE-MRI 影像预测乳腺癌分子分型,具有创新意义。

## 1 实验数据

本研究中所用数据来自浙江省中医院,包括 2015-07 至 2017-06 期间的 187 例有效病例,患者均为女性。

### 1.1 DCE-MRI 影像介绍

DCE-MRI 影像来源于浙江省中医院影像科,使用西门子公司 3.0T 磁共振扫描仪及专用乳腺相控阵线圈进行采集,扫描过程中患者俯卧,双乳暴露垂入线圈。本文分析 T1 加权 DCE-MRI 影像,其扫描

收稿日期:2017-12-14

基金项目:国家自然科学基金资助项目(61271063);国家重点研发计划课题资助项目(2017YFC0109402);浙江省自然科学基金重点基金资助项目(LZ15F01001)

作者简介:任湘(1990—),男,研究方向:生物医学信息处理。E-mail:renxiang\_hdu@126.com。通信作者:厉力华,教授,研究方向:智能生物医学。E-mail:lilh@hdu.edu.cn。

前按照 0.2 mmol/kg 剂量在患者前臂静脉注射 Gd-DTPA 造影剂,从蒙片开始依次扫描 5 个增强序列,成像间隔 60 s,每个序列 144 张断层影像,数字图像分辨率为  $448 \times 448$  像素,DCE-MRI 影像共四维,即 3 个空间维度与 1 个时间维度。乳腺 DCE-MRI 影像四维数据结构可反映组织血管通透性及局部区域血流灌注等微观功能的信息。

### 1.2 分子分型统计

在临床中,根据乳腺癌患者免疫组织化中雌性激素受体(Es-trogen Receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)、人类表皮生长因子受体 2(Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, Her-2)和 Ki-67 的检查结果将乳腺癌划分为 4 种分子分型,分别为管腔上皮 A 型(Luminal A 型)、管腔上皮 B 型(Luminal B 型)、HER-2 过表达型(HER-2 型)和基底细胞样型(Basal-like 型)<sup>[10]</sup>。根据患者免疫组化报告中 ER,PR,Her-2 及 Ki-67 的阴阳性结果与文献[10]定义的乳腺癌分子分型判断规则确定患者类型,统计结果如表 1 所示。需要说明,考虑数据样本数量及分类样本平衡,本文进行两类分子分型分类研究,即 Luminal B 和非 Luminal B(包括其他 3 种类型),分别为 93 例和 78 例。

表 1 样本分子分型统计

病例情况	所有病例	Luminal A	Luminal B	HER-2	Basal-like
病例数量/例	171	35	93	17	26

### 1.3 ROI 图像获取与扩充

影像经浙江省中医院经验丰富的放射科医生标注,可确定影像中肿瘤出现、消失及最大面积的序列位置,以及肿瘤最大面积的中心位置。影像采集中,乳腺肿瘤内组织新生血管与正常组织血管对造影剂吸收代谢不同,DCE-MRI 影像呈现出差异,根据文献[11]报道, $T_3$  序列在乳腺组织差异性方面表现最为突出。因此,首先从影像中提取  $T_3$  序列与  $T_0$  序列,然后对图像进行自适应维纳滤波降噪,随后  $T_3$  序列减  $T_0$  序列定义减影序列,最后将减影序列与  $T_0$  序列作比,并归一化得到增强率序列  $T_{ER}$ 。

#### 1.3.1 ROI 图像获取

根据医生标注的病灶区域面积大小,在  $T_{ER}$  序列中截取病灶区域 1 倍和 1.5 倍大小的 ROI 图像。为了保证每个病例的图像数目相同,研究中选用切片位于序列中肿瘤最大截面位置及其之前 2 张和之后 2 张的切片上截取 ROI 图像。从 DCE-MRI 原始影像到 ROI 图像的操作过程示意图,如图 1 所示。

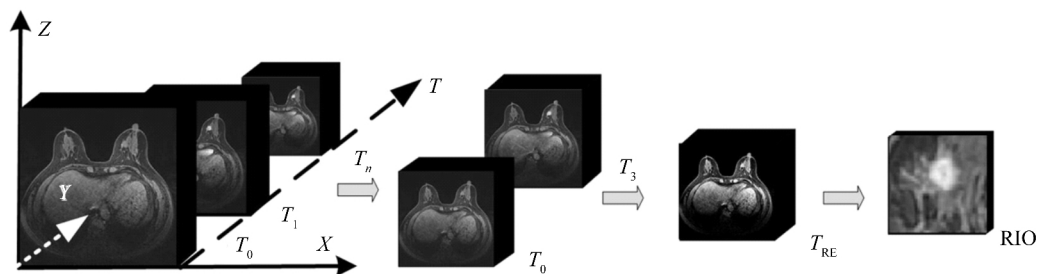


图 1 ROI 图像获取示意图

#### 1.3.2 图像扩充

图像扩充目的将图像特征尽可能分布在扩充图像中,以增加 CNN 的运算样本,以便获得更多图像内在特征。首先,截取病灶区域的 1 倍和 1.5 倍的区域作为 ROI 图像;其次,将原始图像旋转一定角度后(旋转度为  $30^\circ, 60^\circ, 90^\circ$  等),再截取 ROI 图像;再次,采用滑动窗截取 ROI 图像,滑动窗完全覆盖病灶区域;最后,将以上截取的 ROI 图像进行水平和竖直镜像操作,再将所有 ROI 图像通过双线性掺入的方式,统一采样为  $227 \times 227$  像素大小的图像。

2 方法原理

通过深入了解深度卷积神经网络结构与运算原理,本文将训练数据输入网络训练预测模型,利用测试数据与预测模型得到预测结果,并通过多个指标评价模型来预测性能。

2.1 深度卷积神经网络结构

深度卷积神经网络结构一般包括卷积层、激活层、池化层、全连接层及分类器等<sup>[9]</sup>,其计算包括两个阶段:第一阶段为卷积计算,主要是卷积层、激活层及池化层交替连接,进行图像特征提取;第二阶段是分类预测,卷积特征输入全连接层与 Softmax 分类器进行预测,计算得到不同类别得分。CNN 结构示意图如图 2 所示,其不同层具有功能不同。卷积层通过多个卷积核对输入数据进行卷积计算,每个卷积核提取不同特征,并实现特征图的权值共享;激活层 ReLU 是表现较好的非线性激活层函数,在反向传播、梯度下降计算时,ReLU 具有更高的计算效率;池化层采用较多的是最大池化,即计算选定区域窗口内最大值作为输出,特征图经过池化操作后,特征图分辨率降低,但保留了有效特征,同时池化操作也达到了降低维度的目的;全连接层起到汇集卷积输出的特征图作用,同时可以结合 Dropout 层,使一些冗余参数失效,防止模型过拟合。

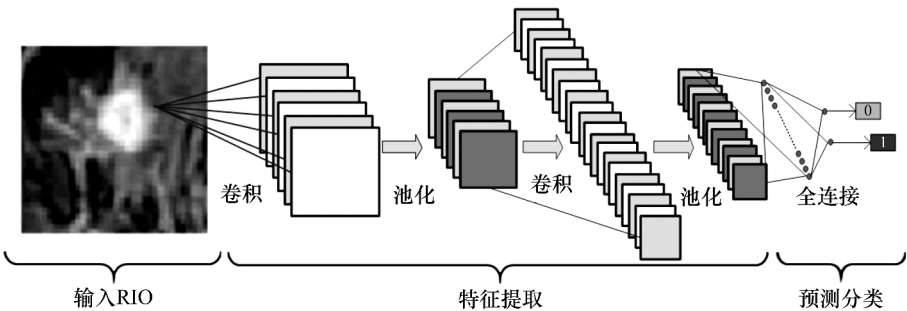


图 2 深度卷积神经网络结构示意图

设计 CNN 结构是本文研究的关键之一,在网络结构设计中,参考了文献[9]中的网络模型。CNN 结构及其参数设置如表 2 所示。

表 2 针对乳腺癌分子分型设计的 CNN 结构及参数设置

层数	操作	输入尺寸	通道	卷积核	步长	填充	特征图	参数量	激活函数
1	输入	227×227	1	—	—	—	—	51 529	—
2	卷积 1	227×227	96	11	4	0	55×55	290 400	ReLU
3	池化 1	55×55	96	3	2	0	27×27	69 984	—
4	卷积 2	27×27	256	5	1	2	27×27	186 624	ReLU
5	池化 2	27×27	256	3	2	0	13×13	43 264	—
6	卷积 3	13×13	384	3	1	1	13×13	64 896	ReLU
7	卷积 4	13×13	384	3	1	1	13×13	64 896	ReLU
8	卷积 5	13×13	256	3	1	1	13×13	43 264	ReLU
9	池化 5	13×13	256	3	2	0	6×6	9 216	—
10	全连 6	6×6	1 024	—	—	—	1×1 024	1 024	ReLU
11	全连 7	1×1 024	512	—	—	—	1×512	512	ReLU
12	全连 8	1×512	2	—	—	—	1×2	2	—
13	输出层	1×2	—	—	—	—	—	2	—

2.2 训练测试及评价方法

2.2.1 训练与测试

训练前将数据按病例分成 Luminal B 和非 Luminal B 两类,分别为 93 例和 78 例。随机选择病例的 80%作为训练集,剩余 20%作为测试集,并进行交叉验证,具体分组如表 3 所示。然后,将训练组数

据扩充到原始数据的 120 倍,测试组数据扩充到原始数据的 15 倍。在训练组中,分别取两类的图片数各 3.5 万张图像,共 7 万张图像;在测试组中,分别取两类的图片各 1 000 张,共 2 000 张图像。

表 3 交叉验证下训练组与测试组的分配情况

例

组别	训练组		测试组		总计
	Luminal B	非 Luminal B	Luminal B	非 Luminal B	
1	75	63	18	15	171
2	75	63	18	15	171
3	74	62	19	16	171
4	74	62	19	16	171
5	74	62	19	16	171

训练与测试计算流程如图 3 所示,训练方式采用从头学习和迁移学习两种训练方法,从头学习时,CNN 初始参数是随机赋值;迁移学习时,将已经训练好的模型参数赋值到 CNN 卷积层中。在训练前将迁移学习基础学习率适当调小,本文中迁移学习采用的是文献[9]中模型。

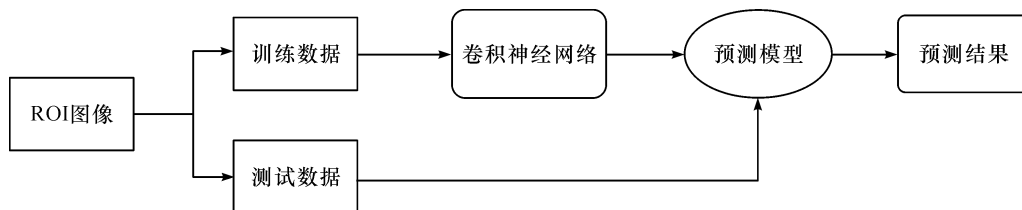


图 3 训练与测试计算流程示意图

实验计算平台为 Dell 工作站 T5610,处理器 Intel E5-2650(双 E5),内存容量 64 GB;独立显卡 Quadro K5000,显存容量 4 GB;开发工具 MATLAB 2014a,深度学习框架 Caffe 1.0。其中数据预处理部分主要在 Windows 下的 MATLAB 上进行处理,CNN 计算部分在 Ubuntu14.04 下的 Caffe 框架中进行运算。训练一个 CNN 模型耗时约 14 h,在测试过程中每张图片耗时约 0.8 s。

### 2.2.2 评价方法

采用以 ROI 图片为单元和以病例为单元的评价方法,并从图片预测加权得到病例预测。采用准确度(Accuracy, ACC)、灵敏度(Sensitivity, SEN)、特异性(Specificity, SPE)、受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)及其下方面积(Area Under Curve, AUC)评价预测结果。设 Luminal B 为阳性,非 Luminal B 为阴性,阳性预测正确为真阳性(True Positive, TP),预测错误为假阴性(False Negative, FN),阴性预测正确为真阴性(True Negative, TN),预测错误为假阳性(False Positive, FP)。

准确度表示为  $V_{ACC} = \frac{N_{TP} + N_{TN}}{N_{TP} + N_{FP} + N_{TN} + N_{FN}}$ ,灵敏度表示为  $V_{SEN} = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN}}$ ,特异性表示为  $V_{SPE} = \frac{N_{TN}}{N_{TN} + N_{FP}}$ 。其中, $V_{ACC}$  表示指标 ACC 的值, $V_{SEN}$ , $V_{SPE}$  分别表示对应指标的值; $N_{TP}$  表示 TP 的数量, $N_{FN}$ , $N_{TN}$ , $N_{FP}$  分别表示对应类别的数量。

## 3 实验结果与分析

分别以图片和病例为单位,在从头学习和迁移学习两种方式下训练得到分类模型的测试结果如表 4 所示,相应的 ROC 曲线如图 4 所示。

表 4 以图片和病例为单位的预测结果

评价指标值	图片		病例	
	从头学习	迁移学习	从头学习	迁移学习
$V_{ACC}$	0.608	0.653	0.600	0.691
$V_{SEN}$	0.597	0.647	0.579	0.696
$V_{SPE}$	0.619	0.659	0.625	0.685
$V_{AUC}$	0.611	0.671	0.589	0.697

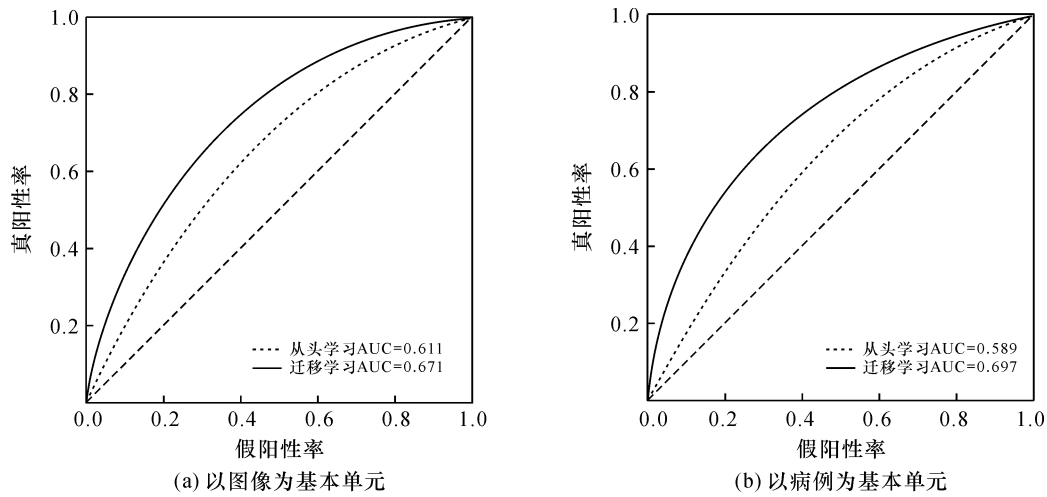


图 4 从头学习与迁移学习模型测试结果的 ROC 曲线图

传统提取特征方法的预测结果与深度学习方法中以病例为单位迁移学习预测结果对比如表 5 所示。传统方法从 DCE-MRI 影像中分割病灶,然后从病灶图像中提取特征,经选择得到 91 维特征,然后用随机森林分类器计算得到预测结果。

表 5 不同提取特征方法预测结果对比

方法	$V_{ACC}$	$V_{SEN}$	$V_{SPE}$	$V_{AUC}$
传统提取特征方法	0.660	0.728	0.592	0.712
深度学习方法	0.691	0.696	0.685	0.697

分析实验结果可知,虽然乳腺癌分子分型预测结果不理想,但两类预测结果的 AUC 值均超过 0.6,在随机下两类预测结果的 AUC 值接近 0.5,本文预测结果的 AUC 值均高于随机下的 AUC 值,由此可知本文方法的预测存在一定效果。其次,两种训练方式下所得模型的预测结果存在显著差异,迁移学习比从头学习预测效果更好。最后,深度学习与传统方法结果对比可见,传统方法的 AUC 值为 0.712,略高于深度学习方法的 AUC 最大值;对比两种方法处理过程可知,传统方法需要进行病灶区域分割、特征提取、特征选择等过程,而深度学习的特征是通过 CNN 自动地从图像中学习,不需要对特征进行一系列复杂的操作。

## 4 结束语

本文采用深度学习方法,通过乳腺癌患者 DCE-MRI 影像,预测其分子分型。实验结果表明,深度学习对乳腺癌分子分型具有一定预测效果,能自动学习影像中特征,不同于手动提取人工特征的传统预测方法,为预测分子分型提供了新的思路。后续研究中,将通过增加数据样本量及构建不同的神经网络结构,优化模型,深入分析影响预测结果的因素,进一步提高预测结果。

## 参考文献

[1] CHEN W Q, ZHENG R S, JEMAL A, et al. Cancer statistics in china, 2015[J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2016,66(2):115-132.

- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2016,66(1):7-30.
- [3] SCHNITT S J. Will molecular classification replace traditional breast pathology[J]. *International Journal of Surgical Pathology*, 2010,18(3):162-166.
- [4] 赵毅,邓鑫. 乳腺癌分子分型与治疗策略[J]. *中国实用外科杂志*, 2015,35(7):704-708.
- [5] GOLDHIRSCH A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011[J]. *Annals of Oncology*, 2011,22(8):1736-1747.
- [6] GRIMM L J, ZHANG J, MAZUROWSKI M A. A computational approach to radiogenomics of breast cancer: luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2015,42(4):902-907.
- [7] SUTTON E J, OH J H, DASHEVSKY B Z, et al. Breast cancer subtype intertumor heterogeneity: MRI-based features predict results of a genomic assay[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2015,42(5):1398-1406.
- [8] 王世健,范明,张娟,等. 乳腺癌 DCE-MRI 影像特征与分子分型的关联性研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2016,36(5):533-540.
- [9] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks[J]. *International Conference on Neural Information Processing Systems, NIPS*, 2012,60(2):1097-1105.
- [10] CHEANG M C U, CHIA S K, VODUC D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009,101(24):1730-1731.
- [11] MARRONE S, PIANTADOSI G, FUSCO R, et al. An investigation of deep learning for lesions malignancy classification in breast DCE-MRI[C]//*International Conference on Image Analysis and Processing*. Springer, Cham, 2017:479-489.

## Molecular Typing Prediction of Breast Cancer Based on Convolutional Neural Network

REN Xiang, ZHANG Peng, FAN Ming, LI Lihua

(School of Life Information Science and Instrument Engineering, Hangzhou Dianzi University,  
Hangzhou Zhejiang, 310018, China)

**Abstract:** In this study, we explored the application of convolution neural network in prediction of molecular subtypes in breast cancer. 171 malignant breast cancer patients with immunohistochemical and DCE-MRI examinations before chemotherapy were retrospectively analyzed. The patients were divided into 4 molecular subtypes including Luminal A, Luminal B, HER-2 overexpression and Basal-like 4 subtypes according to the immunohistochemistry results. Considering the imbalance of sample number in different subtypes, two molecular subtypes prediction study were conducted: prediction of Luminal B and non-Luminal B (including the other three subtypes) including 93 and 78 cases, respectively. Firstly, we extracted the object region that contains the lesion area from original DCE-MRI image based on the lesion information marked by the physician. Then, the convolution neural network was used to establish the molecular subtype prediction model. Finally, the effectiveness of the model was evaluated by (calculating AUC values). The results show that the deep convolutional neural network has a certain effect on prediction of molecular subtypes in DCE-MRI for breast cancer. In addition, the method provides a new idea for diagnosis of molecular subtypes and has potential clinical values.

**Key words:** breast cancer; molecular subtype; convolution neural network; deep learning