

FPN-SENet-FL deep convolutional neural network model for differentiating benign and malignant breast tumors and predicting molecular subtypes of breast cancers based on ultrasonic images

ZHOU Xiaoxin¹, CHEN Junyu², LU Huanchong¹, ZHAO Zhidan², CHEN Shaoqi^{1*}

(1. Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; 2. Department of Computer Science, School of Engineering, Shantou University, Shantou 515063, China)

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility of FPN-SENet-FL deep convolutional neural network models for differentiating benign and malignant breast tumors and predicting molecular subtypes of breast cancers based on ultrasonic images. **Methods** Totally 480 preoperative ultrasonic images of 273 breast cancer patients and 113 preoperative ultrasonic images of 41 benign breast tumor patients were retrospectively analyzed. The ultrasonic image dataset was constructed, and the images were randomly divided into the training set or validation set at the ratio of 7:3. Data augmentations were applied in the training set, based on which a binary task model and a quinary task model were trained, respectively. The diagnostic performance of the binary task model in differentiating benign breast tumors from malignant ones and the quinary task model in identifying benign breast tumors and different molecular subtypes of breast cancers were evaluated with the receiver operating characteristic curve and the area under the curve (AUC), and the confusion matrix, as well as the accuracy, precision, recall rate and F1-score of the tasks were calculated. **Results** The accuracy, precision, recall rate and F1-score of binary task model was 94.71%, 91.32%, 91.30%, and 0.913, respectively, with AUC of 0.976, of quinary task model was 71.78%, 72.48%, 72.11% and 0.721, respectively, with AUC of 0.860 to 0.976, and the highest AUC (0.976) was noticed in differentiating benign breast tumors from malignant ones, followed (0.944) in differentiating Luminal B breast cancers from others. **Conclusion** FPN-SENet-FL deep convolutional neural network model might assist ultrasonic differentiation of benign and malignant breast tumors, with high efficacy for predicting Luminal B breast cancers.

[Keywords] deep learning; breast neoplasms; immunophenotyping; ultrasonography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.011

基于超声图像 FPN-SENet-FL 深度卷积神经网络模型 鉴别乳腺良、恶性肿瘤及预测乳腺癌分子分型

周晓欣¹, 陈俊谕², 卢焕冲¹, 赵志丹², 陈绍琦^{1*}

(1. 汕头大学医学院第一附属医院超声科, 广东 汕头 515041; 2. 汕头大学工学院计算机系, 广东 汕头 515063)

[摘要] **目的** 探讨 FPN-SENet-FL 深度卷积神经网络模型基于超声图像鉴别乳腺良、恶性肿瘤及预测乳腺癌分子分型的可行性。 **方法** 回顾性分析 273 例乳腺癌 480 幅及 41 例乳腺良性肿瘤 113 幅术前超声图像, 以之构建数据集, 并以

[基金项目] 2022 年汕头市科技计划医疗卫生类别项目(220516096491790)。

[第一作者] 周晓欣(1997—), 女, 广东汕头人, 在读硕士, 医师。研究方向: 乳腺超声。E-mail: 21xxzhou@stu.edu.cn

[通信作者] 陈绍琦, 汕头大学医学院第一附属医院超声科, 515041。E-mail: 1036587183@qq.com

[收稿日期] 2023-10-09 **[修回日期]** 2024-01-05

7:3 比例随机纳入训练集或验证集。对训练集数据进行扩增,以训练二分类及五分类任务模型,评估二分类任务模型鉴别乳腺良、恶性肿瘤,以及五分类任务模型鉴别乳腺良性肿瘤与 4 种不同分子分型乳腺癌的效能;绘制受试者工作特征曲线,计算曲线下面积(AUC)、混淆矩阵及完成各项任务的准确率、精确率、召回率及 F1 分数。**结果** 二分类任务模型的准确率、精确率、召回率及 F1 分数分别为 94.71%、91.32%、91.30% 和 0.913,其 AUC 为 0.976;五分类任务模型分别为 71.78%、72.48%、72.11% 及 0.721, AUC 取值范围为 0.860~0.976,其识别良性肿瘤的 AUC 最高(0.976),其次为识别 Luminal B 型乳腺癌时(0.944)。**结论** FPN-SENet-FL 深度卷积神经网络模型可辅助超声鉴别乳腺良、恶性肿瘤,且预测 Luminal B 型乳腺癌效能较佳。

[关键词] 深度学习; 乳腺肿瘤; 免疫表型分型; 超声检查

[中图分类号] R737.9; R445.1; TP181 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)03-0372-06

乳腺癌在全球大多数国家的发病率和死亡率均位居女性恶性肿瘤榜首^[1]。早期诊断并获取其分子分型对于治疗乳腺癌和判断预后至关重要^[2],而如何在术前无创准确判断良、恶性乳腺肿瘤并预测乳腺癌分子分型是目前亟需解决的问题。乳腺超声是常用乳腺癌筛查手段^[3]。受惠于良好的图像自动识别、分割和信息提取能力,深度卷积神经网络在医学影像领域的应用已获得极大成效^[4]。本研究基于乳腺超声图像训练深度卷积神经网络模型,观察其鉴别良、恶性乳腺肿瘤及预测不同 St. Gallen 分子分型乳腺癌的能力。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析汕头大学医学院第一附属医院 2016 年 1 月—2022 年 4 月 273 例乳腺癌及 2021 年 2 月—2022 年 3 月 41 例乳腺良性肿瘤患者,均为女性,年龄 18~86 岁,平均(53.5±13.3)岁。纳入标准:①经术后病理确诊乳腺癌或良性肿瘤;②乳腺癌分子分型^[5]免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)资料完整,包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)和 Ki-67;③术前接受常规乳腺超声检查且图像清晰。排除标准:①乳腺超声检查前接受任何干预或治疗;②病灶超出探头单次最大可扫描范围;③孕妇或哺乳期患者。参照文献^[6]标准将乳腺

癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性。本研究通过院医学伦理委员会批准(B-2022-125)。检查前患者均知情同意。

1.2 构建数据集 采用 Mindray Resona 7 超声诊断仪、频率 4.0~14.0 MHz L14-5 WU 线阵探头采集超声图像,扫描范围(最大)54.4 mm。嘱患者仰卧、充分暴露双侧乳房及腋窝后扫查双侧乳腺,深度以能包括乳房组织及后方胸肌并显示胸膜为宜,发现病灶后于其最大径线切面(纵切面)及与之垂直的最大径线切面(横切面)进行观察,并于超声工作站中留存显示病灶最清晰的图像。

从工作站中以 JPG 格式导出乳腺肿瘤超声图像,构建原始数据集。按 7:3 随机将图像分组。对前者进行数据扩增,对每幅图像进行 90°、180°逆时针旋转、水平翻转及随机裁剪^[7],使数据扩大 5 倍作为训练集;以后者为验证集。见图 1。

1.3 构建和验证模型 以 ResNet 为主体模型,结合特征金字塔网络(feature pyramid network, FPN)和特征融合,将 ResNet50 中每个 CONV BLOCK 对应阶段的末个残差块分别记为 C2、C3、C4 及 C5,以 1×1 卷积和上采样使以上层特征图构建的新特征图和原始下层特征图尺度相同。将新特征图与原始下层特征图中的每个对应元素相加,实现高层特征与低层特征融合;再将融合后每层特征图均输出为一个新特征图 M2、

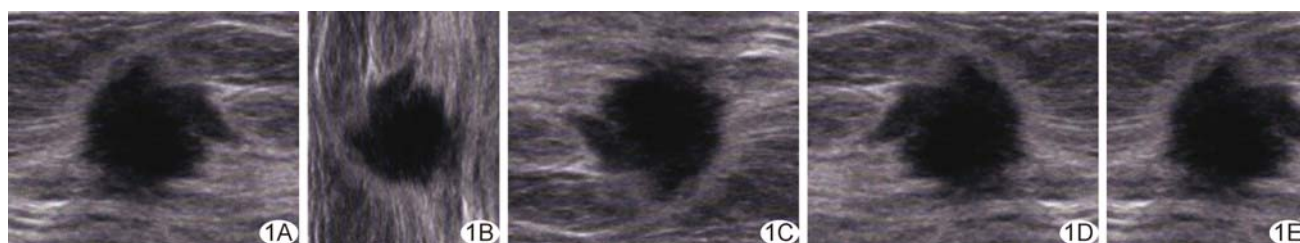


图 1 数据扩增示例图 患者 68 岁,左侧乳腺病灶 BI-RADS 4C 类,术后病理诊断为 Luminal A 型乳腺癌 A. 术前二维声像图; B. 90°逆时针旋转图; C. 180°逆时针旋转图; D. 水平翻转图; E. 随机裁剪图

M3、M4 及 M5 并以 3×3 卷积进行平滑处理,得到融合得更加充分的特征图 P2、P3、P4 及 P5;加以拼接后得到最终预测特征图 F。

在 C2 到 C5 过程中加入通道注意力机制之 SE 模块(squeeze-and-excitation networks, SENet)。以上一阶段输出作为输入特征图,先行 $H \times W$ 压缩,得到 $1 \times 1 \times C$ 特征矩阵,再经 Excitation^[8-9]操作以乘法将输出权重逐通道加权于输入特征,以在通道维度上对原始特征进行重锚定。FPN-SENet 深度卷积神经网络结构见图 2。

最后将 Focal Loss 作为损失函数^[10]用于模型以调整训练参数,构建 FPN-SENet-FL 深度卷积神经网络模型,使之适应二分类任务(鉴别乳腺良、恶性肿瘤与)和五分类任务(预测乳腺良性肿瘤与 4 种不同分子分型乳腺癌)。开展 3 次模型验证,包括以训练集构建分类预测模型,并在验证集中基于混淆矩阵、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及其曲线下面积(area under the curve, AUC)评估其平均诊断效能,并计算其完成不同分类任务的准确率、精确率、召回率及 F1 分数。混淆矩阵以列代表预测类别、以行代表实际病理结果;绘制 ROC 曲线时,对

目标病理结果赋值为 1、其他赋值为 0。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 描述正态分布计量资料,集间行方差分析;以中位数(上下四分位数)描述偏态分布计量资料,集间行 Kruskal-Wallis H 检验。以例(%)描述计数资料,组间行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 273 例乳腺癌中, Luminal A 型 69 例、Luminal B 型 83 例、HER-2 过表达型 56 例、三阴性 65 例;针对各分型分别有 112、120、118 及 130 幅超声图像符合数据库要求,以之与 41 例良性乳腺肿瘤的 113 幅超声图像共同构成原始数据集。随机进行的 3 次构建和检验分类预测模型实验中,患者年龄差异无统计学意义($P > 0.05$);乳腺癌各分子分型间,仅训练集三阴性乳腺癌占比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 分类结果

2.2.1 二分类 二分类任务模型的混淆矩阵以及 ROC 曲线见图 3,其准确率、精确率、召回率及 F1 分数分别为 94.71%、91.32%、91.30% 及 91.28%。其中,混淆矩阵显示预测结果大部分落在主对角线上,仅 2 幅

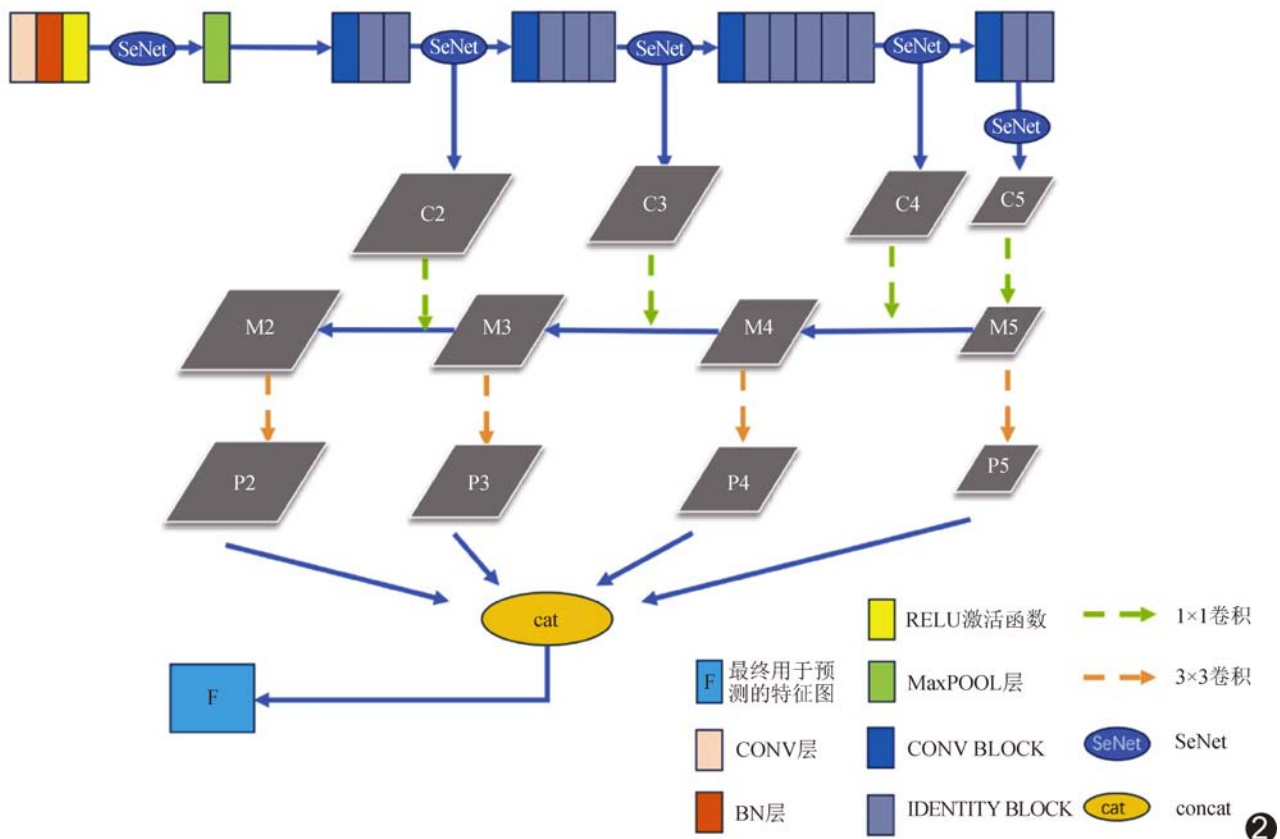


图 2 FPN-SENet 深度卷积神经网络结构示意图

表 1 3 次乳腺肿瘤分类预测随机实验病理分类构成结果

组别	年龄(岁)	乳腺肿瘤病理分型(例)				
		乳腺良性肿瘤	Luminal A 型乳腺癌	Luminal B 型乳腺癌	HER-2 过表达型乳腺癌	三阴性乳腺癌
实验 1 训练集(n=257)	53.0±13.3	39(15.18%)	52(20.23%)	83(32.30%)	51(19.84%)	32(12.45%)
实验 2 训练集(n=258)	53.2±13.3	37(14.34%)	46(17.83%)	83(32.17%)	50(19.38%)	42(16.28%)
实验 3 训练集(n=259)	53.5±13.2	34(13.13%)	54(20.85%)	69(26.64%)	45(17.37%)	57(22.01%)
t/χ ² 值	0.120	0.449	0.833	2.550	0.582	8.493
P 值	0.942	0.799	0.659	0.279	0.748	0.014

组别	年龄(岁)	乳腺肿瘤病理分型(例)				
		乳腺良性肿瘤	Luminal A 型乳腺癌	Luminal B 型乳腺癌	HER-2 过表达型乳腺癌	三阴性乳腺癌
实验 1 验证集(n=136)	53.0±13.9	22(16.18%)	19(13.97%)	39(28.68%)	28(20.59%)	28(20.59%)
实验 2 验证集(n=136)	52.5±13.8	24(17.65%)	22(16.18%)	36(26.47%)	25(18.38%)	29(21.32%)
实验 3 验证集(n=136)	52.3±13.5	24(17.65%)	29(21.32%)	29(21.32%)	28(20.59%)	26(19.12%)
t/χ ² 值	0.065	0.138	2.724	2.039	0.277	0.212
P 值	0.968	0.933	0.256	0.361	0.871	0.900

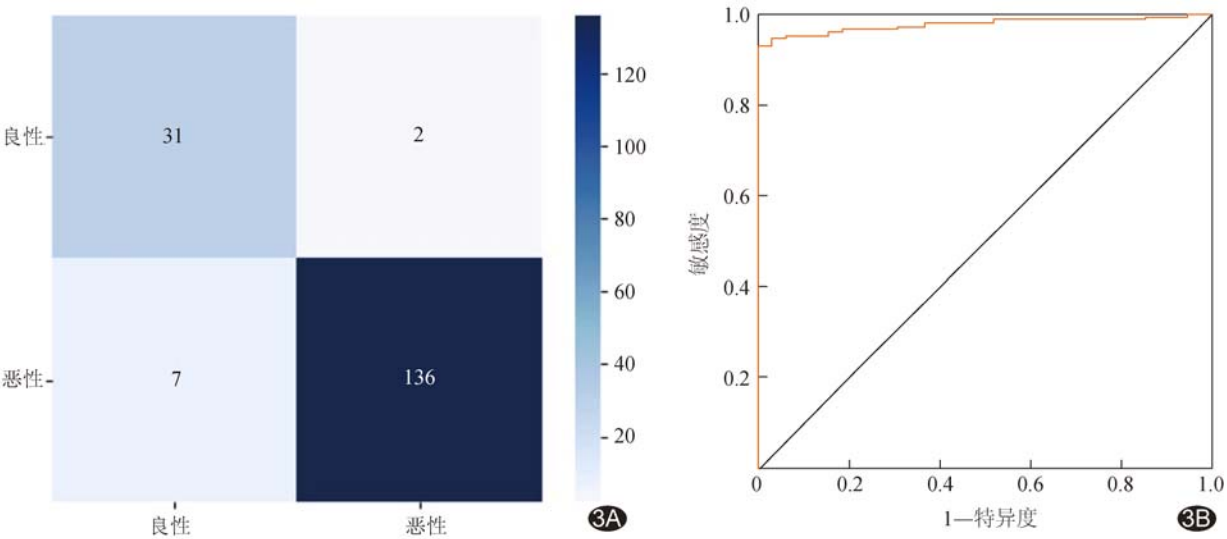


图 3 二分类任务模型预测结果的混淆矩阵(A)及 ROC 曲线(B)

良性、7 幅恶性乳腺肿瘤图像被错误分类。以二分类预测模型鉴别乳腺良、恶性肿瘤的 AUC 为 0.976。

2.2.2 五分类 五分类任务模型的混淆矩阵及 ROC 曲线见图 4。混淆矩阵显示,大部分预测结果落在主对角线上,模型预测准确率、精确率、召回率及 F1 分数分别为 71.78%、72.48%、72.11% 及 0.721。该模型识别良性肿瘤效果最好,混淆矩阵显示仅 4 幅图像被错误分类,其分类 AUC 为 0.976;在预测乳腺癌分型方面,模型预测 Luminal B 型的 AUC 为 0.944,效果相对较好。

3 讨论

早期判断乳腺癌分子分型可指导临床进行精准治疗^[11]。乳腺癌部分超声特征与其分子分型相关^[12-16]。

影像组学研究需人工勾勒病灶^[17]。利用深度卷积神经网络能自动识别、分割图像,提取信息并分析肉眼难以识别的纹理特征^[18],有助于弥补不同年资医师之间水平的差异并进行诊断^[19-20],现已广泛用于分析乳腺癌。

在基于超声图像进行的乳腺肿瘤良恶性二分类研究中,FUJIoka 等^[21]所用 GoogleNet Inception v2 卷积神经网络模型的二分类准确率达 92.5%、AUC 达 0.913;MA 等^[22]以 Fus2Net 模型分类乳腺良、恶性肿瘤的准确率为 92%、AUC 达 0.97。目前大多数相关预测乳腺癌分子分型的深度卷积神经网络模型系针对四分类^[5,23]及两分类任务^[24-26],均无法同时鉴别良、恶性肿瘤及区分乳腺癌分子分型,使其临床应用受限。

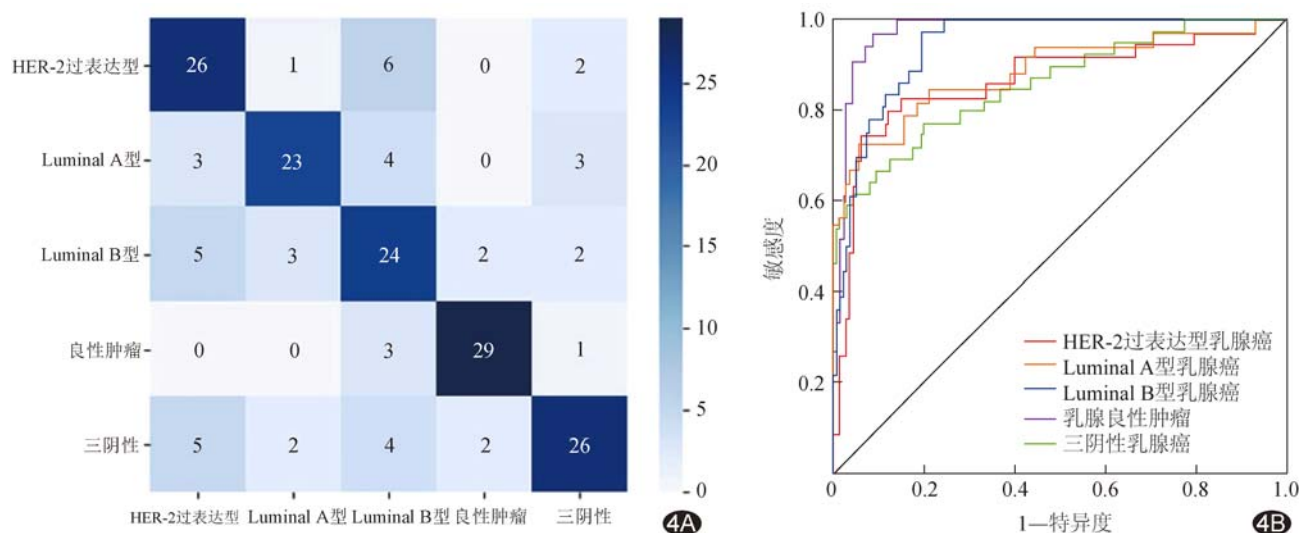


图4 五分类任务模型预测结果的混淆矩阵(A)及ROC曲线(B)

本研究以 ResNet50 网络结构为主干,结合 FPN 和特征融合,以同时利用图像语义特征及几何信息;并添加了通道注意力机制 SENet,以显式构建卷积特征通道之间的相互依赖性,使其专注于重要特征;以 Focal Loss 作为损失函数构建 FPN-SENet-FL 深度卷积神经网络模型,以有效解决样本不均衡、提高模型分类准确率。所获模型在二分类任务中的准确率为 94.71%、AUC 为 0.976,且混淆矩阵预测结果大多数落在主对角线上,表明其模型能基于超声图像准确鉴别乳腺良、恶性肿瘤;在五分类任务的准确率为 71.78%,AUC 为 0.860~0.976,尤以鉴别乳腺良、恶性肿瘤的 AUC 及混淆矩阵预测准确率最高,表明其诊断乳腺良性肿瘤的能力最佳,其次为 Luminal B 型乳腺癌,但准确率未达 80%,可能与样本量小及图像数量欠均衡有关。

综上,FPN-SENet-FL 深度卷积神经网络模型可辅助超声鉴别乳腺良、恶性肿瘤,且预测 Luminal B 型乳腺癌效能较佳。但本研究为单中心、回顾性分析,样本量较小,且未设置外部验证,有待后续进一步观察。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:周晓欣研究实施、统计分析、撰写文章;陈俊谕图像处理;卢焕冲统计分析;赵志丹指导;陈绍琦指导、经费支持、审阅文章。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] ŁUKASIEWICZ S, CZECZELEWSKI M, FORMA A, et al. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(17):4287.
- [3] 沈松杰,孙强.中国女性乳腺癌筛查现状及适宜模式探索[J].协和医学杂志,2018,9(4):298-302.
- [4] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521(7553):436-444.
- [5] ZHOU B Y, WANG L F, YIN H H, et al. Decoding the molecular subtypes of breast cancer seen on multimodal ultrasound images using an assembled convolutional neural network model: A prospective and multicentre study [J]. EBioMedicine, 2021, 74:103684.
- [6] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, WINER E P, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1700-1712.
- [7] MIKOŁAJCZYK A, GROCHOWSKI M. Data augmentation for improving deep learning in image classification problem[C/OL]// 2018 International Interdisciplinary PhD Workshop (IIPhDW), May 09-12, 2018, Świnouście, Poland. Piscataway, NJ: IEEE, 2018:117-122.
- [8] HU J, SHEN L, ALBANIE S, et al. Squeeze-and-Excitation Networks[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2020, 42(8):2011-2023.
- [9] PAWAN S J, SHARMA R, REDDY H, et al. WideCaps: A wide attention-based capsule network for image classification[J]. Mach Vis Appl, 2023, 34(4):52.
- [10] LIN T Y, GOYAL P, GIRSHICK R, et al. Focal loss for dense object detection [J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell,

- 2020, 42(2):318-327.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组. 基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022 版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(4):346-362.
- [12] 高君蓉, 曹曼卿, 张雪君, 等. 不同分子分型女性乳腺癌常规超声特征分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(18):2259-2265.
- [13] 郁玉文, 范晓芳. GCDP-15、ER、PR、C-erbB-2、Her2/Neu 表达与乳腺癌超声征象的关系[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2021, 22(1):75-78.
- [14] SAVARIDAS S L, SIM Y T, VINNICOMBE S J, et al. Are baseline ultrasound and mammographic features associated with rates of pathological complete response in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? [J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):67.
- [15] LI J W, ZHANG K, SHI Z T, et al. Triple-negative invasive breast carcinoma: The association between the sonographic appearances with clinicopathological feature[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9040.
- [16] CHEN Q, XIA J, ZHANG J. Identify the triple-negative and non-triple-negative breast cancer by using texture features of medical ultrasonic image: A STROBE-compliant study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(22):e25878.
- [17] 秦思源, 刘珂, 郎宁. 肿瘤影像学成像方式及分割感兴趣区方法进展[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(9):1416-1419.
- [18] GEIRHOS R, RUBISCH P, MICHAELIS C, et al. ImageNet-trained CNNs are biased towards texture; increasing shape bias improves accuracy and robustness// *International Conference on Learning Representations* [C]. Washington: OpenReview, 2019:1-22.
- [19] CIRITSIS A, ROSSI C, EBERHARD M, et al. Automatic classification of ultrasound breast lesions using a deep convolutional neural network mimicking human decision-making[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10):5458-5468.
- [20] HU H T, WANG W, CHEN L D, et al. Artificial intelligence assists identifying malignant versus benign liver lesions using contrast-enhanced ultrasound [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(10):2875-2883.
- [21] FUJIOKA T, KUBOTA K, MORI M, et al. Distinction between benign and malignant breast masses at breast ultrasound using deep learning method with convolutional neural network[J]. *Jpn J Radiol*, 2019, 37(6):466-472.
- [22] MA H, TIAN R, LI H, et al. Fus2Net: A novel convolutional neural network for classification of benign and malignant breast tumor in ultrasound images[J]. *Biomed Eng Online*, 2021, 20(1):112.
- [23] JIANG M, ZHANG D, TANG S C, et al. Deep learning with convolutional neural network in the assessment of breast cancer molecular subtypes based on US images: A multicenter retrospective study[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(6):3673-3682.
- [24] MA M, LIU R, WEN C, et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer and identifying interpretable imaging features using machine learning algorithms [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3):1652-1662.
- [25] LI C, HUANG H, CHEN Y, et al. Preoperative non-invasive prediction of breast cancer molecular subtypes with a deep convolutional neural network on ultrasound images[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:848790.
- [26] ZHANG X, LI H, WANG C, et al. Evaluating the accuracy of breast cancer and molecular subtype diagnosis by ultrasound image deep learning model[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:623506.