

宁波市第二医院科研项目可行性报告

项目名称：基于深度卷积神经网络的计算机辅助诊断在乳腺癌早期诊断及评估预后中的价值的研究

1、立项的背景和意义

乳腺癌发病率逐年上升，早诊早治是影响预后的关键。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，全球每年约有 167.1 万例新发乳腺癌，2017 年美国约 3.1 万例确诊，欠发达国家的乳腺癌发病率相对发达国家略低^[1]。根据美国癌症协会的数据显示，2017 年乳腺癌预计将占女性所有新发癌症病例的 30%^[2]。在我国，乳腺癌的发病率居女性首位，严重危害女性健康，且发病率及死亡率呈上升趋势。^[3]。临床分期不同，乳腺癌的预后截然不同。乳腺的原位癌是几乎可以是 100%治愈的。I 期乳腺癌 5 年生存率是 97%，II 期乳腺癌 5 年生存率是 75.9%，III 期仅为 45%^[4]。早期乳腺癌不仅具有较高的生存率，并且可行保乳手术，从而提高生存质量和美容效果。因此，乳腺癌的早期诊断至关重要，是提高患者生存率和生存质量、提高治愈率、降低死亡率的关键，基于此共识已经吸引了众多学者将研究热点投向乳腺癌的早期诊断^[5]。

超声是目前诊断乳腺癌的重要手段，但在早癌筛查中仍存在一些困境。乳腺癌的术前诊断主要是以影像学检查为主，目前包括：超声、钼靶、MRI 等多种影像检查手段。随着仪器的不断更新，乳腺超声因其经济、简便、无痛苦、无损伤、患者容易接受等优点，经不断改进，已成为了一种重要的乳腺癌早期诊断手段。已有的研究表明超声已成为 40 岁以下女性乳腺首选的筛查方式^[6]，以及超声新技术，如超声造影、超声剪切波弹性成像等在前哨淋巴结检出、乳腺癌预后判断等方面的应用^[7-8]，使得超声成为乳腺检查最重要的手段。但是，目前超声对于早期乳腺癌的诊断仍存在一些困境：①早期乳腺癌图像特征不明显；尚未突破基底膜或者虽突破基底膜但尚未向周围组织扩散的早期乳腺癌，其间质反应不明显，超声难以观察到精细结构的变化，且无法显示微血管等因素^[9]。从而无法发现早期病变，导致一部分早期乳腺癌的漏诊、误诊。②超声诊断对操作者的依赖性较强；除了易受医生疲劳程度、超声仪器性能调节等因素的影响外，医生通常由于经验、知识层次不同，很难全面分析边界、形态、回声、血流、声阻抗差异等信息，易因个人因素导致诊断偏差^[10]。基于上述原因导致超声在早期乳腺癌的检出率很低。因此早期乳腺癌的超声诊断既是超声检查的重点，又是超声诊断的难点。我们需要寻找一种新的诊断方式，来改善这一现状。

基于深度卷积神经网络的计算机人工智能为乳腺癌的早期诊断带来了新的希望。计算机辅助诊断（computer aided diagnosis, CAD）作为一种计算机人工智能技术，在医学领域日益受到重视。国内外学者^[11-12]对乳腺超声影像计算机分析和 CAD 进行了广泛研究，证实 CAD 在不同程度上可以提高超声对乳腺恶性肿瘤的诊断效能。深度学习^[13]是机器学习^[14]中的新领域，卷积神经网络（convolution neural network, CNN）^[15]是深度学习的重要模型，一般包括卷积层、池化层、激活层、全连接层及分类器等^[16]。CNN 结构示意图如图 1 所示，其不同层具有功能不同。CNN 具有强大的自动特征提取、复杂模型构建以及高效的特征表达能力，使之成为一个特别适合图像处理的深度学习模型，更重要的是深度学习能逐级提取原始数据中的特征，为解决医学图像面临的新问题提供了新思路，成为计算机视觉领域和图像处理的重要工具^[17]。国内外现有的研究^[12、18]表明运用 CAD 对乳腺超声的结果进行计算机处理，能够提高乳腺肿块诊断的特异性、敏感度和准确度，计算机能够挖掘人眼无法捕捉的声像图信息，将成为提高乳腺癌超声诊断的极具潜力的重要工具，它不仅能够提供准确、客观的分析，而且能够减轻医生的繁重诊断过程，作为医生的“第二双眼睛”弥补人眼的惰性及缺陷，从而使诊疗快速、准确，对医生和患者都有重要的意义^[19]。

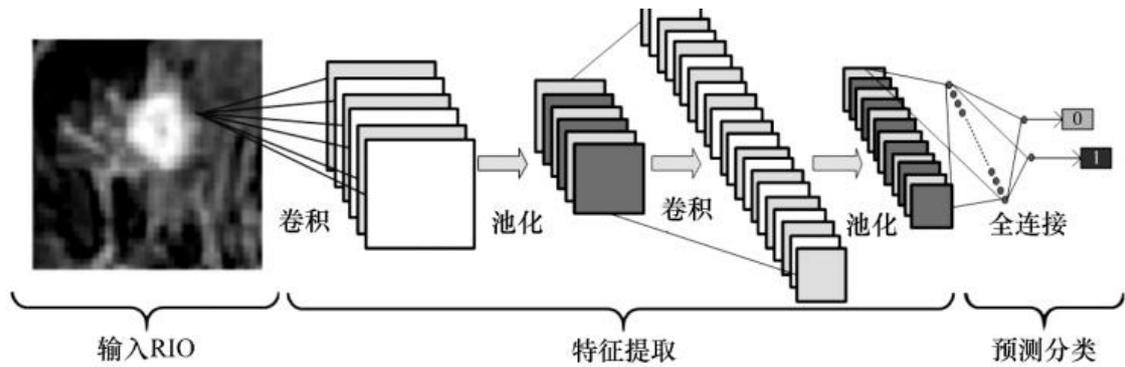


图 1 深度卷积神经网络结构示意图

2、国内外现状和发展趋势

目前对于早期乳腺癌的概念尚无一致的认识。国内外定义早期乳腺癌的标准不同，多数学者定义早期乳腺癌为病灶局限于乳腺，最大直径小于或等于1.00cm，无周围组织浸润及远处转移的乳腺癌，病理分期为 $T_0N_0M_0 \sim T_{1b}N_0M_0$ 。本研究中采用此标准诊断早期乳腺癌。超声虽已经成为评价乳腺重要的检查手段。但由于早期声像图不典型、操作者对微钙化等的检出及认识不足、仪器操作使用不当、超声医师繁重的工作、诊断水平参差不齐等这些主、客观因素影响了乳腺癌的早期检出率^[20]。

提高早期乳腺癌的检出率，已经成为超声检查的重点和难点，为此大量学者做了相关的研究。梁铭等^[9]对212个乳腺肿块，其中早期乳腺癌119例，进行弹性成像（Ultrasonic Elastography，UE）和超声造影（Contrast-enhanced Ultrasonography，CEUS）的评估，结果显示UE、CEUS对早期乳腺癌有较好的诊断价值，二者差异无统计学意义，但有互补的作用。郭国强等^[21]回顾性研究分析72例经病理证实的早期乳腺癌，采用BI-RADS分级，超声、钼靶以及两者联合诊断乳腺原位癌，认为超声对乳腺原位癌的诊断准确率比钼靶高，两者联合可以大大提高乳腺原位癌的诊断准确率。

CAD作为一种计算机人工智能技术，在医学领域日益受到重视。国内外学者对乳腺超声计算机分析和CAD技术进行了广泛研究，证实CAD在不同程度上可以提高超声对乳腺恶性肿瘤的诊断效能。国内外已有研究^[22-23]表明初级的基于支持向量机的乳腺超声CAD诊断乳腺良恶性肿瘤的灵敏度、特异度和准确度都大幅提升。国外学者Moon等^[12]报道了一种基于纹理特征的CAD系统区分超声图像上的TNBC和良性纤维腺瘤，纳入169例经病理证实的肿瘤超声图像（大小0.70~3.00cm，平均1.65cm），良性纤维腺瘤84例，TNBC 85例。形态、传统纹理、多分辨率灰度不变纹理特征集的ROC下面积分别为0.847、0.854及0.970，组合特征集的CAD系统的ROC下面积为0.970。Lo等^[17]开发了一个CAD系统用于从弹性图像中提取定量应变特征，并提供一个乳腺肿块自动分类程序。从图像数据库中选择45个恶性和45个良性乳腺肿块，测试得出应变特征的敏感度、特异度和准确度均为80%，将应变特征与B模式特征相结合可获得更好的ROC下面积（0.930）。目前国外加拿大Medipattern公司的乳腺超声CAD软件系统已投入临床使用；国内技术多局限于实验室，研究内容主要包括乳腺超声分割、乳腺肿瘤形态和超声纹理特征分析，研究的深度和广度有限。目前深度学习在医学影像领域应用案例有脑部磁共振图像用于儿童自闭症早期诊断^[24]；乳腺钼靶影像用于乳腺癌筛查^[25]；皮肤表面图像用于皮肤癌检测^[26]；视网膜眼底图像用于糖尿病性视网膜病变检测^[27]；等，鲜有基于深度卷积神经网络的计算机辅助诊断技术在乳腺癌的早期诊断和预后评估方面的研究。

为了提高早期乳腺癌的检出率，进一步了解乳腺癌声像图特征与预后的关系，本课题组根据以上研究积累的经验，做了以下前期研究：

①设计研发了一套CNN技术，实现了基于超声影像的甲状腺肿瘤自动精准检测和良恶性识别，甲状腺结节超声智能诊断率较人工诊断平均水平提高10-25%，为乳腺癌的超声智能诊断研究提供重要的技术基础。

②初步完成了乳腺超声影像数据库的建立，目前录入获得明确病理诊断的乳腺癌超声影像数据图像5万余张，由团队专家完成了肿瘤图像的人工勾画，并在此基础上修正算法，完成人工智能辅助诊断系

统对乳腺肿瘤自主学习,目前已能初步自主识别肿瘤,准确率达70%。

并且在此前期研究基础上提出科学假说:将医师本身拥有的主观经验能力和计算机辅助诊断系统客观的分析计算能力相结合,能有效提高早期乳腺癌的检出率,预测患者预后疗效。

本研究旨在构建早期乳腺癌的筛查模式,充分利用现有的超声扫查技术,结合计算机辅助诊断及人工智能学习技术,提高对早期乳腺癌的检出率,同时尝试利用人工智能分析预测疾病的预后,并通过积累分析实验数据资料,探索整个过程的变化规律,促进其更快成熟,应用于临床患者,达到提高乳腺癌患者生存率、生存质量、提高疾病治愈率、降低死亡率的目的。

参 考 文 献

1. Desantis C E , Ma J , Goding Sauer A , et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017,67(6):439-448. DOI: 10.3322/caac.21412
2. Gamirov R, Komarova L, Khasanov R, et al. Early Diagnosis of Breast Cancer: Public Health and Mammographic Screening[J]. Bionanoscience, 2018, 8(1):407-411.
3. 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, (13):668-674. DOI:
4. doi:10.3969/j.issn. 1000- 8179.20150571
5. Maass N, Fasching P A, Fehm T, et al. Breast Cancer Update 2014 - Focus on the Patient and the Tumour. [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015, 75(02):170-182. DOI:10.1055/s-0035-1545704
6. Fan T, Mao Y, Sun Q, et al. Branched rolling circle amplification method for measuring serum circulating microRNA levels for early breast cancer detection. [J]. Cancer Science, 2018, 109(9):2897-2906. DOI: 10.1111/cas.13725
7. 王娇, 杜丽洁, 李健丁. 乳腺癌影像诊断的现状与进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(4):579-583. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.04.030
8. 李娟, 卢漫, 李卉等. 乳腺癌前哨淋巴结超声造影的学习曲线研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(9):800-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.09.014
9. 贾美红, 李海康, 薛继平, 等. 乳腺癌剪切波弹性模量最大值与其免疫组化相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(6):510-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.06.011
10. 梁铭, 欧冰, 吴嘉仪, 等. 超声弹性成像和超声造影对早期乳腺癌诊断价值的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(10):907-909.
11. Park C S, Kim S H, Jung S L, et al. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. [J]. Journal of Clinical Ultrasound Jcu, 2010, 38(6):287-293. DOI: 10.1002/jcu.20689
12. 孔小函, 檀韬, 包凌云, 王广志. 基于卷积神经网络和多信息融合的三维乳腺超声分类方法[J]. 中国生物医学工程学报, 2018, 37(4):414-422. DOI: CNKI:SUN:ZSWY.0.2018-04-004
13. Moon WK, Huang YS, Lo CM, et al. Computer-aided diagnosis for distinguishing between triple-negative breast cancer and fibroadenomas based on ultrasound texture features[J]. Med

- Phys, 2015, 42(6): 3024-3035. DOI:10.1118/1.4921123.
14. Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks[J]. Science, 2006, 313(5786): 504-507. DOI:10.1126/science.1127647
15. 周志华. 机器学习[M]. 北京: 清华大学出版社, 2016: 1-18.
16. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks[J]. Advances in neural information processing systems, 2012, 25(2): 1097-1105. DOI:10.1145/3065386
17. 洪浩, 伯晓晨, 李非. 深度学习在生物医学数据中的应用[J]. 医学信息学杂志, 2018, 39(3): 2-9. DOI:10.3969/j.issn.1673-6036.2018.03.001
18. 刘飞, 张俊然, 杨豪. 基于深度学习的医学图像识别研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2018(1). DOI:10.3969/j.issn.0258-8021.2018.01.012
19. Lo C M, Chang Y C, Yang Y W, et al. Quantitative breast mass classification based on the integration of B-mode features and strain features in elastography. [J]. Computers in Biology & Medicine, 2015, 64(2): 91-100. DOI:10.1016/j.compbiomed.2015.06.013
20. 刘士远, 萧毅. 基于深度学习的人工智能对医学影像学的挑战和机遇[J]. 中华放射学杂志, 2017(12). DOI:10.3760/cmaj.issn.1005-1201.2017.12.002
21. 张建兴. 影响早期乳腺癌超声检出的原因[C]. // 第十二次全国中医、中西医结合乳房病学术会议论文集. 广东省中医院/广州中医药大学第二附属医院/广州中医药大学第二临床医学院, 2011: 528-531
22. 郭国强, 李泉水, 罗长锐, et al. BI-RADS 超声与钼靶分级以及两者联合对乳腺原位癌的诊断[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(9): 790-794. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2013.09.007
23. 陈壮威, 王红玫, 吴剑斌, 等. 基于支持向量机的乳腺超声计算机辅助诊断临床分析[J]. 中华医学杂志, 2017(48). DOI:10.3760/cmaj.issn.0376-2491.2017.48.012
24. Hwang K H, Lee J G, Kim J H, et al. Computer aided diagnosis (CAD) of breast mass on ultrasonography and scintimammography[C]. // Enterprise networking and Computing in Healthcare Industry, 2005. HEALTHCOM 2005. Proceedings of 7th International Workshop on. IEEE, 2005.: 187-189. DOI:10.1109/HEALTH.2005.1500435
25. Hazlett H C, Gu H, Munsell B C, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder[J]. Nature, 2017, 542(7641): 348-351. DOI:10.1038/nature21369
26. Kooi T, Litjens G, Van G B, et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. [J]. Medical Image Analysis, 2017, 35: 303-

312. DOI: 10.1016/j.media.2016.07.007

27. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks[J]. Nature, 2017, 542:115. DOI: 10.1038/nature21056

28. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. [J]. Jama, 2016, 316(22):2402. DOI: 10.1001/jama.2016.17216

3、研究内容、研究目标、拟解决的问题和今后研究思路

(1) 研究内容: 本项目针对乳腺癌的早期诊断和预后预测的关键科学问题, 利用人工智能技术和影像技术, 通过对海量图像的特征提取研究, 建立基于超声影像的乳腺癌早期诊断及预后预测评估体系。总体设计思想如下: 前期利用现有的乳腺 CNN 技术、常规超声、弹性成像三者联合诊断, 构建早期乳腺癌的筛查模式。后期在诊断平台上, 通过自主研发的网络架构 Light3, 建立基于 5 万张以上标准图像信息的乳腺癌超声影像智能诊断及与腋窝淋巴结转移相关性深度模型, 基于与淋巴结转移相关的超声影像特征做出乳腺癌的预后预测, 并在此基础上建立通过超声特征预测乳腺癌预后的预测模型。

①构建具备深度学习能力的乳腺癌的人工智能模型

根据 CNN 网络数据库, 建立人工智能学习模型, 录入海量乳腺癌典型超声图像, 完成了乳腺智能诊断系统的学习, 计划通过录入获得明确病理诊断的乳腺癌超声影像数据图像 5 万余张, 由团队专家完成肿瘤图像的人工勾画, 并在此基础上修正算法, 完成人工智能辅助诊断系统对乳腺肿瘤自主学习, 达到自主识别肿瘤, 判读良恶性的目的, 目标实现系统判读准确率 80% 以上。

②建立超声技术、弹性成像技术联合 CAD 辅助诊断的早期乳腺癌筛查模式。

本次研究预计将约 2000 例 (其中早期乳腺癌至少 200 例) 经粗针穿刺或手术活检病理证实的乳腺癌患者手术前进行常规超声检查, 并根据超声表现进行 BI-RADS 分类。然后进行压迫性弹性成像, 并用改良五分法进行良恶性病灶诊断。继而应用团队开发的基于深度卷积神经网络的乳腺超声 CAD 系统对收集的乳腺肿块的边缘、内部结构、有无钙化、回声是否均匀等特征进行分析, 由计算机辅助判定肿块的良恶性结果, 给出 BI-RADS 分类。应用常规超声、弹性成像技术、CAD 辅助诊断技术三者联合对早期乳腺癌进行全面诊断, 评估诊断的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值, 构建早期乳腺癌筛查的模式, 提高早期乳腺癌的检出率。

③在此基础上, 建立多通道预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的预后预测模型

建立一个具有旋转不变性的多通道 CNN 模型, 同时输入超声影像与临床实验室检查数据, 协同学习, 以更好的学习到影像深层次的纹理特征, 并采用预训练的方法提高网络识别准确率。然后利用 Z-score 方法将各乳腺癌对应的临床信息归一化; 并与 CNN 学习的深层特征融合。通过对超声影像与临床数据先提取影像组学特征及相关的诸如肿块的分叶、边缘毛刺、内部回声、内部微钙化、后方回声衰减等多源特征, 利用 Logistic 回归方法在这些特征中进一步筛选及评估其与腋窝淋巴结转移的相关性, 训练出一个可预测乳腺癌与腋窝淋巴结转移概率的回归模型。回归模型训练之后, 在测试集数据上评估模型的预测准确性, 并在此基础上建立通过超声特征预测乳腺癌预后的预测模型;

(2) 研究目标

①以乳腺癌的早期诊断为目标, 以超声影像数据为基础, 以人工智能为方法, 构建早期乳腺癌的筛查模式, 以提高早期乳腺癌超声诊断的敏感性和准确性;

②基于与淋巴结转移相关的超声影像特征做出乳腺癌的预后预测, 为乳腺癌 T N M 分期、手术方式的选择、以及判断预后提供依据, 为制定个体化治疗方案奠定基础, 达到提高乳腺癌患者生存率、生存质量、提高乳腺癌治愈率、降低死亡率的目的。

(3) 拟解决的问题

①继续完善乳腺癌超声图像数据库, 通过持续自主学习, 进一步提高人工智能辅助诊断系统的准确率。

②构建基于超声影像数据和病理信息的早期乳腺癌智能诊断技术, 建立早期乳腺癌智能超声诊断系统, 解决超声诊断早期乳腺癌敏感性低、特异性低、检出率低的问题。

③充分利用海量影像数据与临床信息数据，建立深度 DenseNet 模型和多通道 CNN 模型，并与 CNN 学习的深层特征融合，训练出一个可预测乳腺癌与腋窝淋巴结转移概率的回归模型，并在此基础上建立通过超声特征预测乳腺癌预后的预测模型，解决超声对腋窝转移淋巴结检出率低的问题。

(4) 今后研究思路：

建立基于卷积神经网络的 CAD 辅助诊断早期乳腺癌的模型，并在此基础上，进一步进行以下研究：①通过超声特征预测乳腺癌预后的预测模型，并与大样本手术结果相比较，建立高风险人群预警系统；②进一步完善模型算法，通过三维可视化技术，构建 3D 肿瘤模型，为外科精准治疗提供更多帮助。

4、研究方法、技术路线和进度安排

(1) 研究方法

①研究对象：本次研究预计选取我院约 2000 例经粗针活检或手术活检病理证实的乳腺肿物患者为研究对象，其中早期乳腺癌至少 200 例。将入组病例分别进行常规超声、弹性成像、计算机 CAD 辅助诊断。结果分为四组：A 组-常规超声组，B 组-常规超声+弹性成像组，C 组-常规超声+CAD 辅助诊断组、D 组-常规超声+弹性成像+CAD 辅助诊断组，分别统计各组的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值。纳入标准：年龄 18 周岁（含）以上，男女不限，超声探及乳腺肿块，其中确诊为乳腺癌的患者术前均未经过化疗，且患者行胸片、彩超、CT 或骨扫描等检查证实无远处重要脏器转移。患者心、肝、肺、肾功能均正常，一般情况良好，之前未接受任何相关治疗如化疗、放疗、内分泌治疗和靶向治疗等。排除标准：i、孕妇；ii、哺乳期妇女；iii、乳腺假体植入者；iv 患侧乳腺手术者；v、放化疗史；vi、乳腺肿块曾行活检。本研究已通过医院伦理委员会审核，并签署患者知情同意书。

②仪器与方法

i、常规超声检查

首先全部病例进行常规超声检查，规范存图，将图像信息储存在 PACS 系统中。使用仪器为 Siemens ACUSON S3000、飞利浦 IU22、百胜 M90 超声成像仪。病人仰卧位或对侧后斜卧位，同侧手臂举过头部，通过不同角度观察乳腺肿块的形状、生长方式、边缘、边界、内部回声、后方回声、有无钙化、周边组织情况和内部血流信号，按照统一的标准进行乳腺肿块的 BI-RADS 分类。将超声出现形态不规则、边缘出现毛刺征、肿块内有微钙化定义为常规超声诊断恶性肿瘤的 3 大主要征象，将形态呈圆形、边缘成角、边缘微小分叶、方位不平行、导管扩张、复杂囊肿和后方回声衰减定义为常规超声诊断恶性肿瘤的 7 个次要征象。BI-RADS 3 类为没有可疑征象，BI-RADS 4a 类为出现 ≤ 2 个次要征象，BI-RADS 4b 类为出现 ≥ 3 个次要征象，BI-RADS 4c 类为出现 ≥ 1 个主要征象，BI-RADS 5 类为出现 ≥ 2 个主要征象。将 BI-RADS 4 级(IV 类)(可疑恶性病变)和 5 级(V 类)(高度怀疑恶性)定为阳性。

ii、弹性超声

经常规超声扫查后，对乳腺肿块进行按压式弹性成像，采用改良评分标准进行打分：1 分：病灶整体或大部分显示为绿色；2 分：病灶显示为中心呈蓝色，周边为绿色；3 分：病灶范围内显示为绿色和蓝色所占比例相近；4 分：病灶整体为蓝色或内部伴有少许绿色；5 分：病灶及周边组织均显示为蓝色，内部伴有或不伴有绿色。1-3 分定为良性；4-5 分定为恶性。

iii、CAD 诊断

应用团队开发的基于深度卷积神经网络的乳腺超声 CAD，从肿块的边缘特征、结构特征、有无高回声点、均匀特征等方面将其量化为分类器所需特征，输入分类模型中检测诊断，给出相应的 BI-RADS 分类。软件工作流程图见图 2。

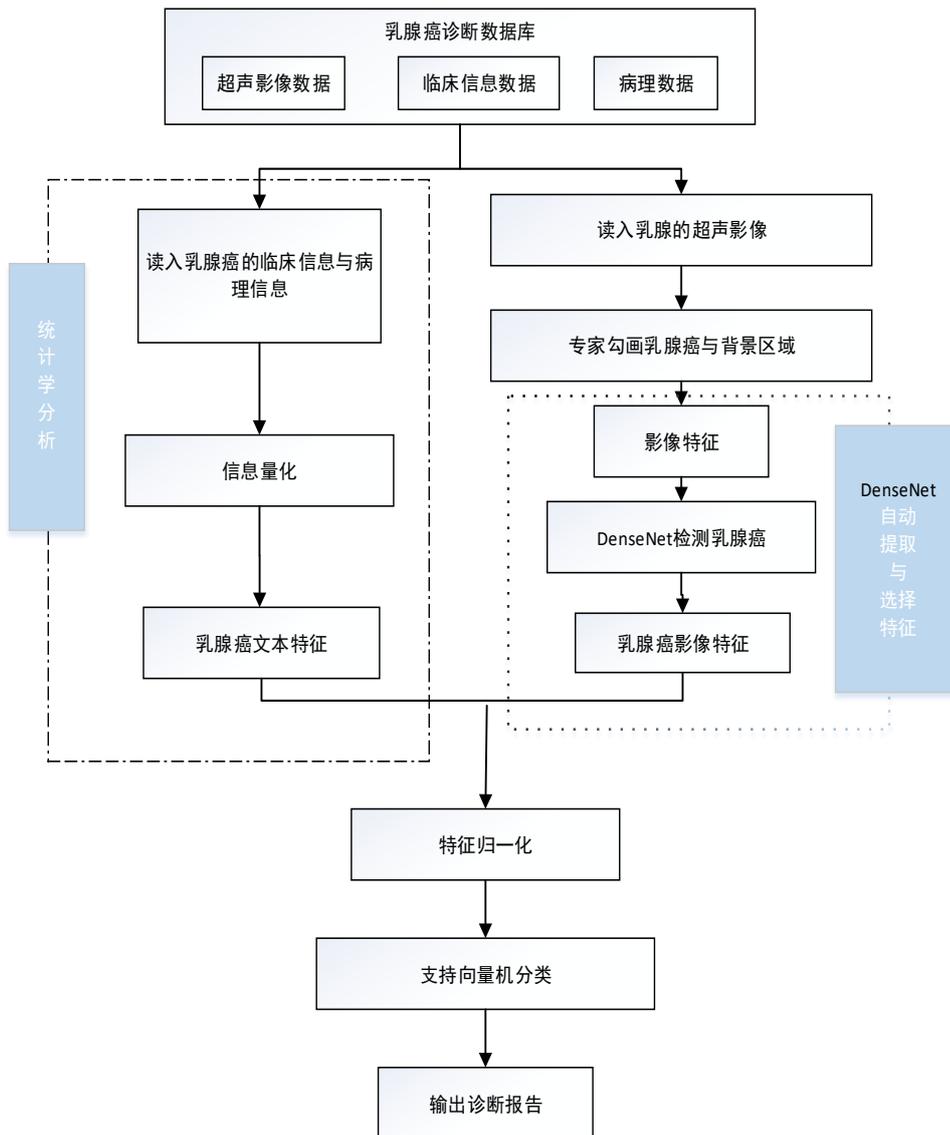


图 2 乳腺癌超声智能诊断流程

iv. 乳腺癌超声影像特征与腋窝淋巴结转移关联性模型建立

建立一个具有旋转不变性的多通道 CNN 模型，同时输入超声影像与临床实验室检查数据，协同学习，以更好的学习到影像深层次的纹理特征，并采用预训练的方法提高网络识别准确率。然后利用 Z-score 方法将各乳腺癌对应的临床信息归一化；并与 CNN 学习的深层特征融合。通过对超声影像与临床数据先提取影像组学特征及相关的诸如肿块的分叶、边缘毛刺、内部回声、内部微钙化、后方回声衰减等多源特征，利用 Logistic 回归方法在这些特征中进一步筛选及评估其与腋窝淋巴结转移的相关性，训练出一个可预测乳腺癌与腋窝淋巴结转移概率的回归模型。回归模型训练之后，在测试集数据上评估模型的预测准确性，并在此基础上建立通过超声特征预测乳腺癌预后的预测模型；

③统计学方法

比较常规超声、常规超声联合弹性成像、计算机 CAD 辅助诊断联合常规超声、以及常规超声、弹性成像、计算机 CAD 辅助诊断三者联合对早期乳腺癌诊断的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值。将 CAD 诊断乳腺肿块量化特征的定量值，通过受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 确定 cut off 值, 敏感度, 特异度以及曲线下面积 (area under the ROC, AUROC)。利用 Logistic 回归分析与腋窝淋巴结转移的特征。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有

统计学分析在 SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, USA) 软件中完成。

(2) 技术线路

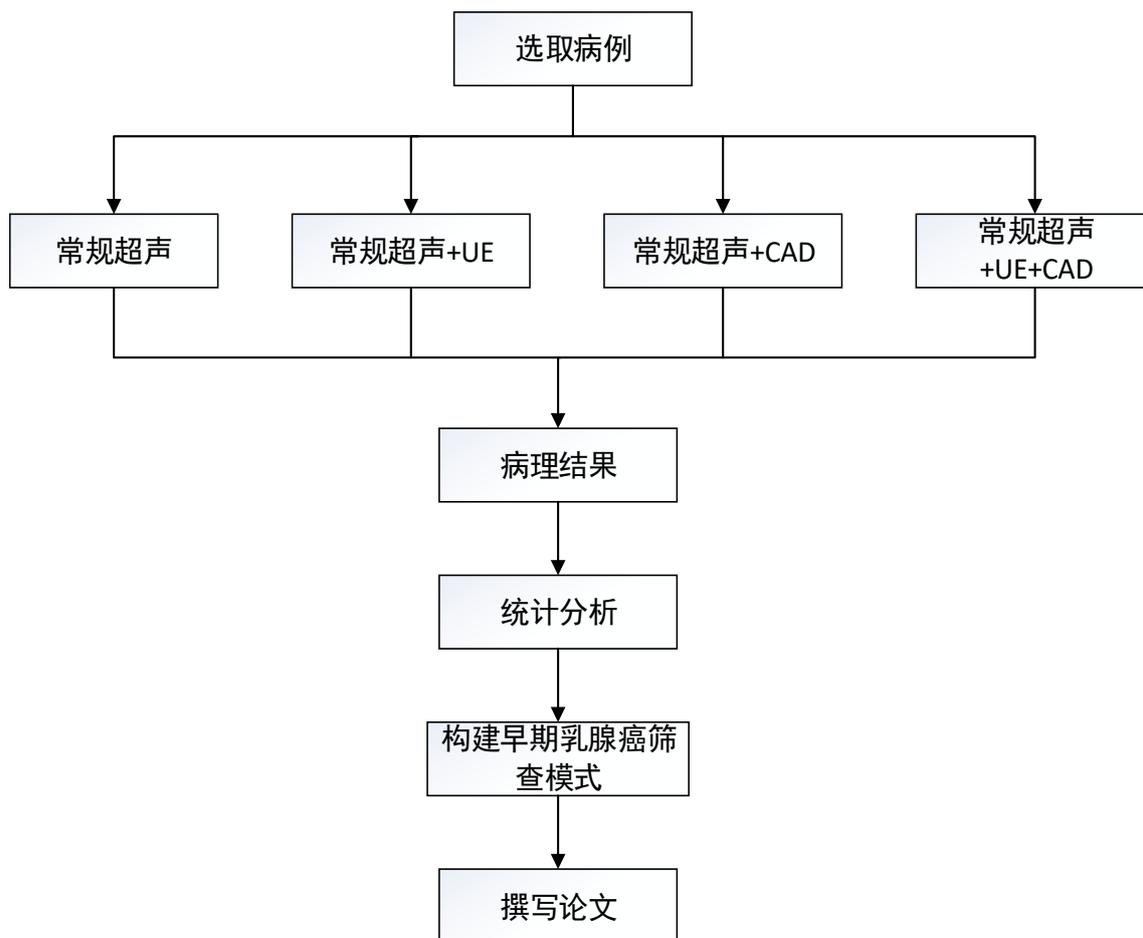


图 3 构建早期乳腺癌筛查模式

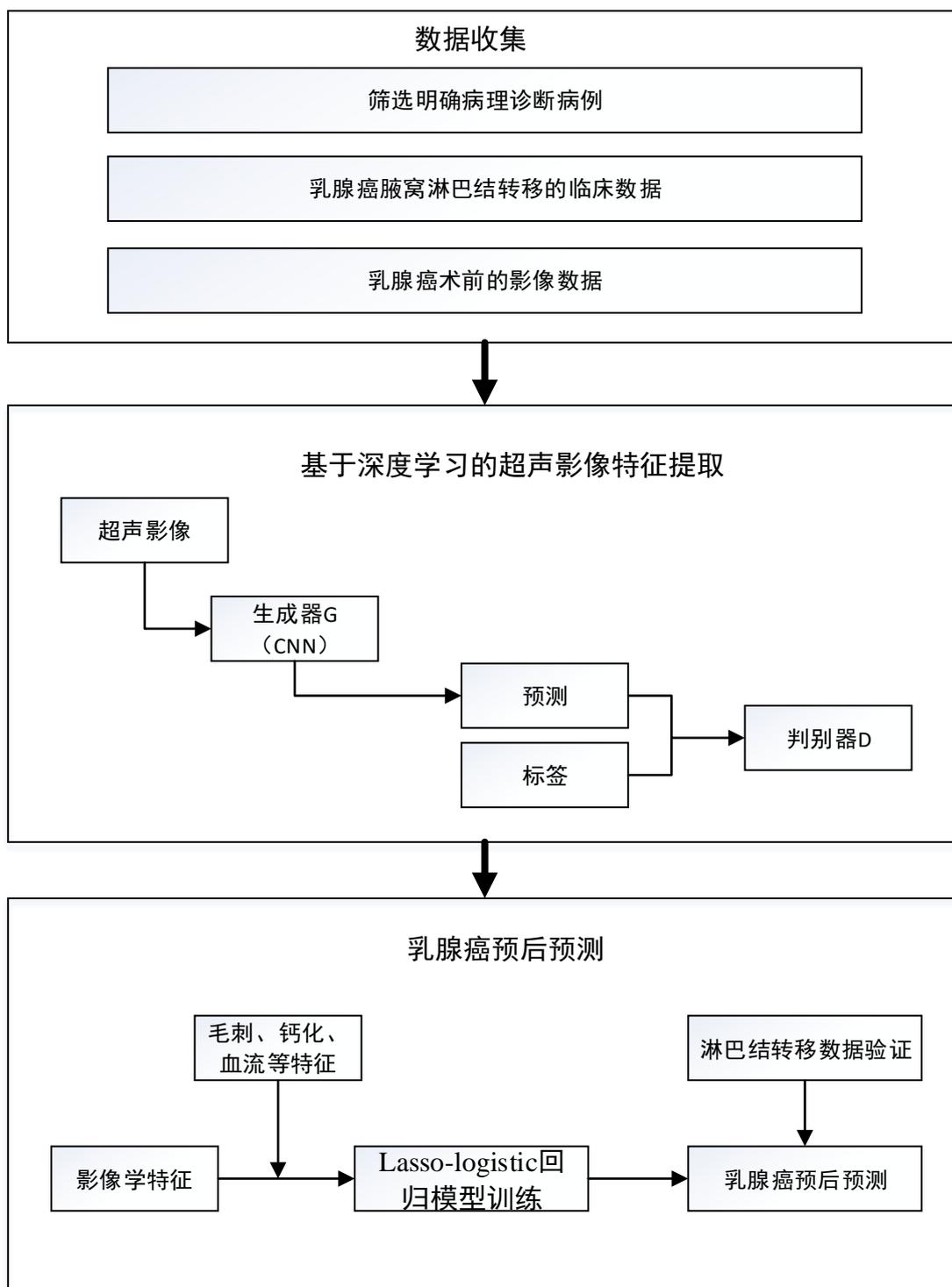


图 4 建立乳腺癌预后预测模型

(2) 进度安排

起止年月	进度安排
2019年1月至2019年6月	完成课题前期准备工作，包括：文献检索，课题组成员 CAD 软件，与相关临床及辅助科室间的协调工作。
2019年7月至2019年12月	按照课题方案纳入研究对象，完成各项检查。
2020年1月至2020年6月	继续纳入部分研究对象，将所有资料归纳整理及数据的 Excel 表录入，并进行相关数据分析，撰写论文。

2020年7月至2020年12月	撰写并发表科研论文，项目鉴定、验收、课题结题。
------------------	-------------------------

5、主要创新点

基于深度卷积神经网络的计算机辅助诊断技术在早期乳腺癌中的筛查是内容上的创新，既往的研究集中于 CAD 在乳腺钼靶、肺结节 CT 影像、甲状腺结节的超声诊断方面；利用 Z-score 方法将各乳腺癌对应的临床信息归一化，并与 CNN 学习的深层特征融合预测乳腺癌的预后是试验设计上的创新。

6、项目预期成果、考核指标、利用研究结果计划和今后发展思路

(1) 项目预期成果

- ①构建早期乳腺癌的筛查模式
- ②建立通过乳腺癌超声特征预测腋窝淋巴结转移的乳腺癌预后的预测模型

(2) 考核指标

- ①发表 2 篇核心期刊论著，争取发表 SCI 论文；
- ②培养规培生一名

(3) 利用研究结果计划和今后发展思路：建立基于卷积神经网络的 CAD 辅助诊断早期乳腺癌的模型，并在此基础上，进一步进行以下研究：①通过超声特征预测乳腺癌预后的预测模型，并与大样本手术结果相比较，建立高风险人群预警系统；②进一步完善模型算法，通过三维可视化技术，构建 3D 肿瘤模型，为外科精准治疗提供影像学信息。

7、现有工作基础和条件（包括前期工作说明；项目负责人的主要学术成就和技术指导能力、技术团队研究水平；申报单位研究条件等）

(1) 前期工作

①团队在肝脏及甲状腺病变影像智能诊断已取得初步成果

基于甲状腺的浅表超声影像，利用团队自主研发的 CNN 架构建立了自动检测甲状腺结节与识别其良恶性的智能诊断系统。相应的结果有 2 篇论文分别发表在国际期刊 Medical Physics, Ultrasonics 上，有 1 篇论文发表在国际权威期刊 Physics in Medicine & Biology 上。而且检测指标 AUC 值可达 98.51%，良恶性的诊断率较三甲医院临床医生平均水平提高 10-25%。

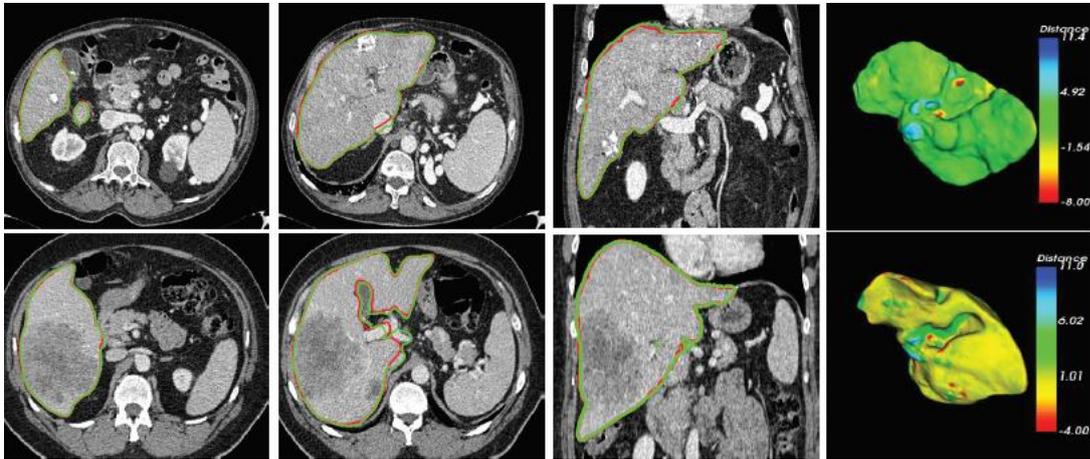


图 5 公开数据集 Sliver07-I 上分割示例（红线：人工分割结果；绿线：算法分割结果）

②已完成对乳腺 CAD 智能诊断模型的初步调试，通过约 5 万张乳腺癌的超声图像的自主学习，人工智能已基本完成乳腺肿瘤的勾画和良恶性判读，结果显示 CAD 诊断具有良好的学习能力和成长性，目前准确率达到 70%左右，计划进一步提升准确率至 80%以上。

③此外应用弹性成像、CAD 软件对 60 例经病理证实的乳腺肿块进行预实验分析，图 6 是一例导管内原位癌在三种检查诊断上的差异，预实验样本中包括良性 30 例，早期乳腺癌 30 例，比较常规超声联合弹性成像、常规超声联合 CAD 诊断早期乳腺癌的诊断效能，具体见表 1。结果显示在小样本研究中 CAD+常规超声在早期乳腺癌筛查的敏感性和特异性上均优于 UE+常规超声。

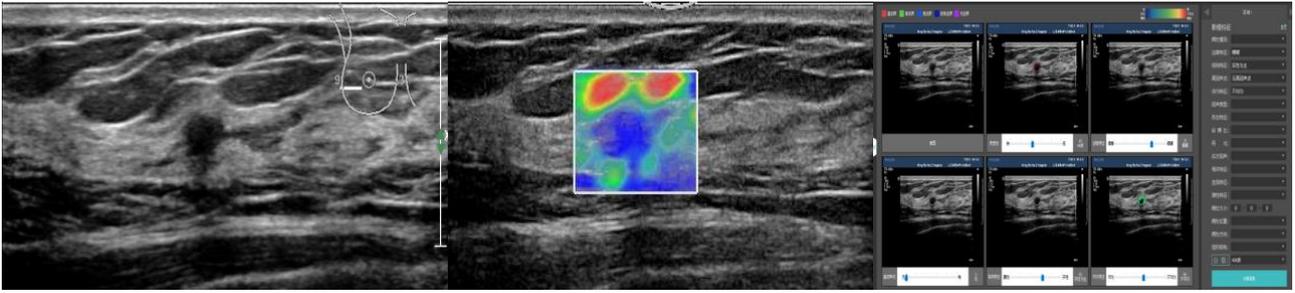
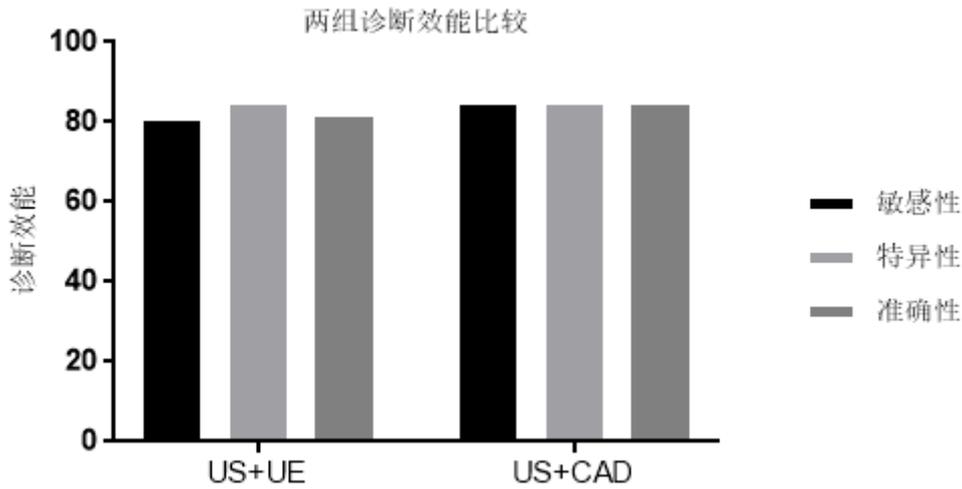


图 6 从左至右分别为：常规超声诊断 BI-RADS 3 类；弹性评分 5 分；CAD 诊断 BI-RADS 4A 类

	敏感性	特异性	准确性
常规超声+UE	80.00	84.78	81.89
常规超声+CAD	84.62	84.78	84.68

表 1 常规超声+UE 与常规超声+CAD 对早期乳腺癌的诊断效能比较



(2) 项目负责人的主要学术成就和技术指导能力

本项目负责人为高年资主治医师，从 2012 年开始，课题负责人确定以乳腺、甲状腺等的诊断为研究重点方向，积累了丰富的病例资料，医院随访系统提示对乳腺疾病的超声诊断正确率较高，并擅长弹性成像，弹性成像约 2 千例/年，是科室的业务骨干，在杭州等地进修深造专业技术。

本项目第二负责人马金连，毕业于浙江大学计算机科学与技术学院，博士后。

近年来主持及参与多个人工智能相关科研项目：1. 浙江省自然科学基金青年基金项目，LQ18A010003，基于深度卷积神经网络的肺癌分割方法，2018/01-2020/12，8 万元，在研，参加 2. 国家自然科学基金面上项目，11771160，面向肝肿瘤高精度自动语义分割的深度建模及模型跨域迁移算法研究，2018/01-2021/12，48 万元，在研，参加 3. 国家自然科学基金面上项目，81770654，计算机深度学习 MR 影像指导克罗恩病个体化治疗及疗效评估，2018/01-2022/12，56 万元，在研，参加 4. 国家自然科学基金面上项目，81671710，基于多模态影像三维导航系统的粒子植入自动化布源规则及方法研究，2017/01-2020/12，58 万元，在研，参加 5. 国家自然科学基金重大研究计划培育项目，91330105，非光滑凸优化问题的快速算法及其在图像分析中的应用，2014/01-2016/12，65 万元，结题，参加

近年来发表的相关论文：

① Ma Jinlian, Wu Fa, Jiang Tian' an, Zhu Jiang, Kong Dexing*. Cascade convolutional neural networks for automatic detection of thyroid nodules in ultrasound images. Medical Physics, 2017, 44(5): 1678-1691 (期刊论文)

② Ma Jinlian, Wu Fa, Jiang Tian' an, Zhao Qiyu, Kong Dexing*. Ultrasound image-based thyroid nodule automatic segmentation using convolutional neural

networks. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2017, 11(11): 1-16 (期刊论文)

③Tang Donghui, Tao Shuang, Ma Jinlian, Hu Peijun, Long Dan, Wang Jun, Kong Dexing*. The effect of short cardio on inhibitory control ability of obese people. International Journal of Imaging Systems & Technology, 2017, 27(4): 345-353 (期刊论文)

④ Ma Jinlian, Wu Fa, Zhu Jiang, Xu Dong, Kong Dexing*. A pre-trained convolutional neural network based method for thyroid nodule diagnosis. Ultrasonics, 2016, 73: 221-230 (期刊论文)

论著之外的代表性研究成果和学术奖励

①Jinlian Ma, Convolutional Neural Network Based Method for Thyroid Nodule Diagnosis. International Conference on Image Processing: Theory, Method and Applications. Department of Mathematics, School of Science, Harbin Institute of Technology, Harbin, China. May 19-21, 2017 (学术报告)

②孔德兴, 吴法, 马金连, 一种基于深度卷积神经网络自动识别甲状腺结节良恶性的辅助诊断系统, 2015.11.30, 中国, 201510861902.9 (公开) (专利)

③郑笑娟, 马金连, 朱凌源, 孔德兴, 一种提高甲状腺结节良恶性识别的辅助装置, 2016.04.05, 中国, 201610203669X (公开) (专利)

(3) 技术团队研究水平

本项目合作单位浙江大学数学科学学院, 在数学与医学相交叉的研究领域内已进行多年的研究和探索, 在基于数理算法的肝脏、血管、肿瘤自动分割、配准建模研究, 以及肝脏数字化、超声影像智能诊断领域取得了系列显著研究成果。实验室近年来承担了 8 项国家自然科学基金及多项省、厅级科研项目, 并获浙江省科学技术二等奖 1 项, 国际模式识别协会 (IAPR) 最佳科学论文奖 1 项, 目前已经发表相关研究的 SCI 论文 100 余篇, 获得国家发明专利 6 项。

相关学术论文及国家发明专利情况:

- 1) Jinlian Ma, FaWu, Tian-An Jiang, Jiang Zhu, Dexing Kong*, Cascade convolutional neural networks for automatic detection of thyroid nodules in ultrasound images, Medical Physics 44 (2017), 1978-1691.
- 2) Jinlian Ma, Fa Wu, Jiang Zhu, Dong Xu, Dexing Kong*, A Pre-trained Convolutional Neural Network Based Method for Thyroid Nodule Diagnosis, Ultrasonics 73 (2017), 221-230.
- 3) Jinlian Ma, Fa Wu, Tian-An Jiang, Qiyu Zhao, Dexing Kong*, Ultrasound image based thyroid nodule automatic segmentation using convolutional neural networks, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, DOI: 10.1007/s11548-017-1649-7, 2017.
- 4) 基于深度卷积神经网络自动识别甲状腺结节良恶性的方法, 国家发明专利, 申请号: 201610362069.8, 发明人: 孔德兴、吴法、马金连。
- 5) 基于深度卷积神经网络和区域竞争模型的多器官分割方法, 国家发明专利, 申请号: 201610539736.5, 发明人: 孔德兴、胡佩君、吴法。
- 6) 一种基于 B 超图像的自动下肌筋膜检测及肌纤维与下肌筋膜夹角测量的方法, 国家发明专利, 申请号: 201710271058.3, 发明人: 孔德兴、严子旭、吴法。

本研究团队是国家住院医师规范化培训基地, 目前共有超声诊断医师 11 人, 目前拥有各种类型高端超声仪器 13 台, 承担多项市级和院级课题 (具体见表 1), 并致力于各项超声及超声介入新技术的临床应用。介入治疗科负责全院所有乳腺外科门诊及住院病人的常规检查, 平均每年需要完成乳腺超声检查近八千人次。此外, 本科室一直追求学术、科研和临床紧密结合、共同发展, 在本地区的超声学术届有很大地位, 吸引了不少下级和同等级医院的超声科医师进修、参观和学习。本课题组主要成员都是本院科研的核心力量, 长期从事超声检查以及相关课题研究工作, 有扎实的业务水平, 有良好的研究基础和团队意识。

序号	项目名称（编号）	项目来源
1	超声微泡造影剂靶向组织金属蛋白酶抑制因子 1 下调腺病毒治疗肝纤维化的研究（2017KY590）	2017 年浙江省医药卫生科技计划
2	超声引导下经皮射频消融治疗甲状腺结节的临床应用价值研究（2017C50070）	2017 宁波市科技惠民项目
3	TGF- β 信号通路失活调控对超声引导下射频消融联合 PD-1 单抗治疗原发性肝癌的研究（2019KY175）	2019 年浙江省医药卫生科技计划
4	CRISPR/Cas9 靶向调控 PI3K、STAT 和 RAS 信号通路之间“串话”对结直肠癌凋亡的影响及其机制研究（2017HYMY38）	2017 年宁波市第二医院华美基金项目

表 2 近年来本团队负责的基金项目

（4）申报单位研究条件

合作单位浙江大学数学科学学院，是国家批准成立的首批“国家理科基础研究与教学人才培养基地”。应用数学（联合基础数学）是首批国家重点学科，基础数学为国家重点学科，2007 年浙江大学数学学科被评为国家一级重点学科。数学系设有博士后流动站、数学一级学科博士点，是“九五”和“十五”“211”工程重点建设学科，也是浙江大学 CAD & CG 国家重点实验室的创办单位和主要依托单位。已建成的数学系资料室总面积 800 多平方米，馆藏书刊 8 万多册，计算机 100 余台，具有 12G 或者 16G 内存，2 个 Intel(R)Core(TM)i5-3470 CPU@ 3.20GHz 处理器；高性能的服务器 5 台，均具有 256G 内存，2 个 Intel(R)Xeon(R)CPU E5-2680 v4@ 2.4GHz 的处理器，8 个 NVIDIA Tesla P40 的 GPU，实验室拥有教授、副教授 10 人，硕士、博士研究生 24 名，博士后 3 名。

本团队所在医院是一家集医疗、教学、科研于一体的三级甲等综合性医院，是多家医学院及医科大学的教学医院，现有床位 2100 张，肿瘤科是本院的重点学科，是浙东专病专治中心，本院设立有单独的乳腺外科，在本地区我院的乳腺诊疗水平位列前茅，同时我院也是市医学会乳腺外科分会主任委员单位。2017 年度乳腺外科门诊量为 36441 人次，乳腺外科手术量为 3149 人次，其中乳腺癌 459 台，2018 年上半年乳腺癌的数量达 362 例，其中乳腺早期癌有近 150 例。可为本研究项目提供大量的病例，同时能够保证本研究项目的顺利开展。

同时，医院也为本课题提供了良好的学习环境和学习氛围。医院领导高度重视乳腺癌患者方面的课题研究，不断加大科研的经费投入，为课题组提供了充足的研究经费，在课题前期调研阶段所需的业务培训、资料收集等方面的费用已经落实。课题启动后，医院将在研究经费上予以全力保障，确保开题论证、中期评估、结题鉴定以及调查实验、资料采集、会议研讨、论文出版等各项支出及时到位、如期支付，并积极搭建平台，创设良好科研氛围，为课题的开展提供了良好的环境。同时，建立符合本单位实际的科学完善的课题研究制度，切实保障该研究顺利实施，医院设立课题领导管理小组，建立健全研究组织网络，以保障课题研究的可行性和高效性。

8、经费预算与说明

费用名称	金额（万元）	计算依据及理由
------	--------	---------

设备费		
材料费	1.2	用于课题研究过程中所需一次性耗材费用。
试验化验加工费		
会议费		在课题研究开发过程中为组织开展学术研讨、咨询以及协调项目或课题等活动而发生的会议费用。
管理费		
燃料动力费		
差旅费		在课题研究开发过程中开展科学实验、科学考察、业务调研、学术交流等所发生的会议费用。
出版/文献/信息传播知识产权事务费	0.4	在课题研究开发过程中需要支付的出版费、资料费、专用软件购买费、文献检索费、专业通信费及其他知识产权事务等费用。
合作、协作研究与交流费		
专家咨询费	0.4	在课题研究开发过程中支付给临时聘请的咨询专家的费用。
人员劳务费		本课题组以外的其它相关人员劳务补助
外拨费用		
其他开支		

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/tcr-23-2122>