

# 乳腺癌组织病理学图像分类方法研究综述



满芮<sup>1</sup> 杨萍<sup>1</sup> 季程雨<sup>1</sup> 许博文<sup>2</sup>

1 北京联合大学智慧城市学院 北京 100101

2 北京工业大学信息学部 北京 100124

(manrui0831@163.com)

**摘要** 乳腺癌组织病理学检查是乳腺癌诊断的“金标准”。乳腺癌组织病理学图像的分类已经成为医学图像处理领域的研究热点。图像的精确分类,在辅助医生诊断病情、满足临床应用需求等方面有着重大的应用价值。文中跟踪了乳腺癌组织病理学图像分类算法的研究进展,分析了相关算法的优缺点。按照是否需要手动提取图像特征,将乳腺癌组织病理学图像分类算法分为两大类,分别是传统的人工提取乳腺癌组织病理学图像特征的分类方法,以及基于深度学习算法的乳腺癌组织病理学图像分类方法。然后,对基于深度学习算法的乳腺癌组织病理学图像进行二分类或多分类的研究进行了进一步跟踪。最后,给出了应用深度学习最新理论的乳腺癌组织病理学图像分类算法,得出乳腺癌组织病理学图像分类研究的结论,并讨论了进一步的研究方向。

**关键词**: 乳腺癌; 病理学图像; 特征提取; 图像分类; 深度学习

**中图分类号** TP3-05

## Survey of Classification Methods of Breast Cancer Histopathological Images

MAN Rui<sup>1</sup>, YANG Ping<sup>1</sup>, JI Cheng-yu<sup>1</sup> and XU Bo-wen<sup>2</sup>

1 Smart City College, Beijing Union University, Beijing 100101, China

2 Faculty of Information Technology, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

**Abstract** Histopathological examination of breast cancer is the “gold standard” for breast cancer diagnosis. The classification of breast cancer histopathological images has become a hot research topic in the field of medical image processing. The accurate classification of images has great application value in the fields of assisting doctors to diagnose the disease and meeting the needs of clinical application. This paper assesses the advantages and disadvantages of one breast cancer histopathological image classification algorithm. The methods are classified into two categories, depending on whether or not it is necessary to manually extract feature of breast cancer histopathological images or if the classification of breast cancer histopathological images can be based on a deep learning algorithm. The research on binary or multi-classification of breast cancer histopathology images is further tracked. Finally, the classification algorithm of breast cancer histopathology images using the latest theory of deep learning is given. Conclusions of the classification study of breast cancer histopathological images are drawn, and possible directions in the future are discussed.

**Keywords** Breast cancer, Histopathological images, Feature extraction, Image classification, Deep learning

### 1 引言

乳腺癌(Breast Cancer)是全球女性常见的癌症类型之一,也是全球女性死亡率最高的癌症之一<sup>[1]</sup>。如图1所示,在一些情况下,癌细胞可能在乳房的不同区域如小叶、导管或组织之间生长。

从20世纪70年代末开始,全球乳腺癌的发病率一直呈上升趋势。乳腺癌在中国的发病率以每年3%~4%的速度增长,五年生存率为73%。美国在I期阶段就诊断出乳腺癌的概率超过80%;而中国在I期阶段诊断出乳腺癌的概率不到20%,一旦查出,多数已经转移或扩散。因此,对于乳腺癌的治疗,早期诊断特别重要。诊断延误是乳腺癌死亡率高的主要原因之一<sup>[2]</sup>。

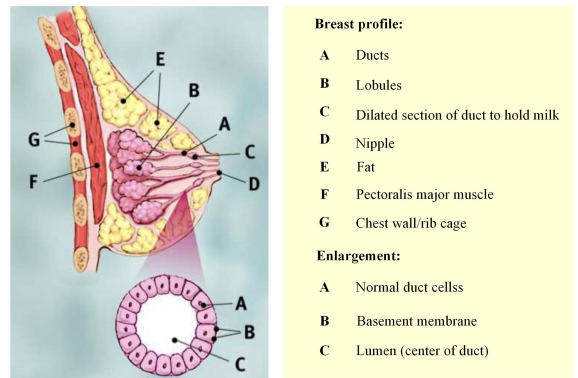
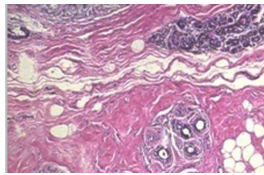


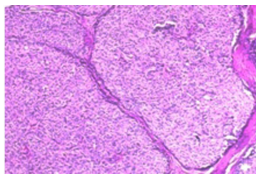
图1 乳房剖面

Fig.1 Anatomy of breast

乳房 X 检查 (Mammogram) 是早期诊断的第一步,但是它很难检测到青春女性致密性乳腺中的癌症,并且 X 光的辐射对患者和放射科医生的健康造成了威胁。计算机断层扫描 (Computed Tomography) 属于定位性质的检查,并不能根据观察到的异常判断患者罹患乳腺癌。为了克服以上问题,需要对患者进行组织病理学检查。通过采用切除活检 (excisional biopsy)、切口活检 (incisional biopsy) 和细针穿刺活检 (fine-needle aspiration biopsy) 来获取乳房病变部位的组织和细胞,再进行固定、脱水、浸蜡、包埋、切片和染色等步骤得到乳腺组织切片<sup>[3]</sup>。组织病理学中常用的染色方法是苏木精和伊红 (Hematoxylin and Eosin, H&E)。苏木精与脱氧核糖核酸 (DNA) 结合,将细胞核染成蓝紫色,伊红与蛋白质结合,将其他结构染成粉红色。使用苏木精和伊红染色的良性和恶性乳腺癌组织病理学图像如图 2 所示。



(a) 良性



(b) 恶性

图 2 苏木精和伊红染色的乳腺癌组织病理学图像

Fig. 2 Hematoxylin &amp; Eosin images of breast carcinoma

乳腺癌组织病理学图像的分类是医学图像处理领域的研究热点。对人体解剖结构和病变区域进行精确的分类,能够最大程度地辅助医生精确、快速地诊断病情。由于乳腺癌组织病理学图像的特殊性,早期研究的基本思想是先对乳腺癌组织病理学图像进行预处理、分割,再进行特征提取和分类;随着深度学习方法日渐成熟,近年来多使用深度学习方法进行乳腺癌组织病理学图像的自动分类。文中对传统的人工提取乳腺癌组织病理学图像特征的分类方法以及应用自动提取乳腺癌组织病理学图像特征的深度学习方法的研究进行了总结,并分别介绍了上述方法的优缺点,然后给出应用深度学习领域的最新理论在乳腺癌组织病理学图像分类领域的应用,最后得出乳腺癌组织病理学图像分类研究的结论及未来的发展趋势。

## 2 基于人工特征提取和传统机器学习算法的乳腺癌病理图像分类

随着组织病理学检查被大量应用于乳腺癌的临床诊断,对乳腺癌组织病理图像的研究也越来越多。传统的乳腺癌组织病理学图像的分类由图 3 所示的 4 个模块组成:图像预处理与图像中感兴趣区域 (Region of Interest, ROI) 的提取、图像分割、特征提取与分类<sup>[4]</sup>。其中最关键的模块是特征提取,一些常用的图像特征提取算法也被应用于乳腺癌组织病理学图像的分类。

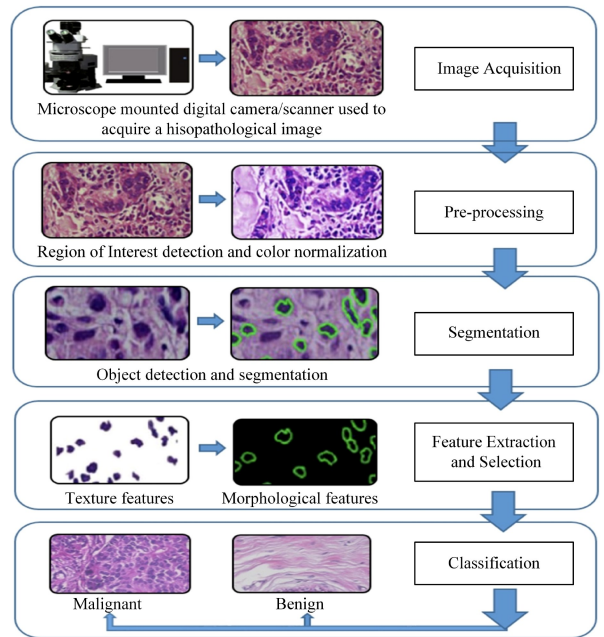


图 3 传统的乳腺癌组织病理学图像的分类

Fig. 3 Traditional classification of breast cancer histopathology images

### 2.1 乳腺癌组织病理图像的人工特征提取方法

常见的图像特征包括颜色特征、纹理结构、灰度分布等。国内外有许多研究者对此作了研究。Haralick 等<sup>[5]</sup>提出了一种经典的灰度共生矩阵 (Gray-Level Co-occurrence Matrix, GLCM) 来提取图像的纹理特征。灰度共生矩阵定义为像素对的联合概率分布,它不仅反映了图像灰度在相邻方向、相邻间隔以及灰度变化幅度方面的综合信息,也反映了相同灰度级像素之间的位置分布特征,是计算纹理特征的基础。局部二值模式 (Local Binary Pattern, LBP) 是一种用来描述图像纹理特征的算子,最早由芬兰奥卢大学的 Ojala 等<sup>[6]</sup>在 1996 年提出。在 2002 年时, Ojala 等<sup>[7]</sup>在 PAMI 上又发表了一篇关于 LBP 算子的文章,其清楚地阐述了多分辨率、灰度尺度不变性、旋转不变性、等价模式改进的 LBP 算子。Guo 等<sup>[8]</sup>提出了与传统 LBP 算子不同的 Completed Local Binary Pattern (CLBP) 算子,它具有 3 个描述子,分别是 CLBP-C, CLBP-S, CLBP-M, 这 3 个描述子可通过串联、并联或者串并联其直方图的形式进行融合,对纹理特征分类进行了显著的改善。将提取的纹理特征作为分类器的输入,从而区分乳腺癌的良性和恶性图像。

除此之外,在组织病理学图像中,细胞核的排列和形状与癌症的发展有关。形态学特征主要集中在细胞核的大小、形状、结构和边缘等局部特征上。病理学专家认为细胞核的形态变化是判断患者是否罹患癌症的重要标准。细胞的形态学特征包括细胞核的面积和半径等,它反映了细胞核的光滑度、致密度、对称性、长轴和短轴的长度和偏心率等。形态学特征用于分割细胞核的边界,以检测细胞核中的异常,从而使病理学专家区分恶性细胞与良性细胞以完成人工特征提取。

### 2.2 基于机器学习算法的乳腺癌病理图像分类

在早期乳腺癌组织病理学图像分类方面,国内外学者们已经进行了很多研究,并取得了一系列重要的研究进展。Kowal 等<sup>[9]</sup>采用自适应阈值技术和高斯混合聚类对乳腺癌组

织病理学图像中的细胞核进行分割,在 500 幅乳腺癌病理图像上的准确率为 92%~98%。由于大多数的细胞核分割算法在高分辨率的乳腺癌组织病理学图像上不能很好地工作,Filipcuk 等<sup>[10]</sup>采用圆形霍夫变换的方法估计细胞核的位置,并提出了一种基于细针活检组织病理学图像分析的乳腺癌诊断系统,将乳腺癌组织病理学图像区分为良性或恶性。使用 25 维特征向量训练的 4 种分类器,在 737 幅图像组成的数据集上的准确率为 98%。George 等<sup>[11]</sup>不仅利用圆形霍夫变换检测乳腺癌组织病理学图像中的细胞核位置,还利用了 Otsu 阈值法和模糊 C 均值聚类消除了图像中的噪声,使用不同的机器学习模型,如神经网络和支持向量机,在 92 张图像组成的数据集上取得了 76%~94% 的准确率。为了进一步提高算法的鲁棒性,Wang 等<sup>[12]</sup>提出了一种使用计算机辅助诊断系统对乳腺癌组织病理学图像进行分析的方法,其采用多尺度区域生长和小波变换相结合的方法对图像中感兴趣区域进行细胞核的检测和分割,再使用支持向量机算法对 68 幅乳腺癌病理图像进行分类,准确率达到了 96.19%。Osareh 等<sup>[13]</sup>结合最近邻算法(K-Nearest Neighborhood,KNN)、支持向量机(Support Vector Machine,SVM)、概率神经网络(Probabilistic Neural Network,PNN)等方法进行乳腺癌的诊断,以区分良性和恶性乳腺肿瘤。乳腺癌组织病理学图像的分类需要可靠的实验结果来证明所提出方法的有效性,但大部分实验通常只是在非公开数据集上进行的。为此,Spanhol 等<sup>[14]</sup>创建了一个包含 82 名乳腺癌患者的良性和恶性图像的数据集 BreaKHis,其中包含 7909 张乳腺肿瘤组织显微图像,每组图像都由不同放大倍数(40X,100X,200X 和 400X)的图像组成,此数据集为机器学习领域提供了新的研究方向。作者采用了局部二值模式、灰度共生矩阵、无参数阈值邻接统计(Parameter-Free Threshold Adjacency Statistics,PFTAS)等 6 种特征描述子进行图像特征的提取,并使用最近邻算法、支持向量机、决策树、随机森林等不同的分类器进行分类,准确率达到 80%~85%。

基于人工特征提取和传统机器学习算法的乳腺癌病理图像分类方法需要手动设计乳腺癌病理图像中感兴趣区域的图像特征,再对提出的特征进行选择,然后用这些特征来训练分类器,最后使用测试集进行测试。由于缺乏经验丰富的病理学专家进行图像特征的标注,并且病理学专家的过度疲劳往往会导致误诊,因此此类方法所选的特征往往不具有代表性,导致最终的分类准确度没有达到理想的效果,影响了患者后期的治疗。尽管如此,这类方法也为基于深度学习的乳腺癌组织病理学图像分类的研究奠定了基础。

### 3 基于深度学习的乳腺癌病理图像的分类

经过几十年的发展,深度学习已经吸收了大量神经学、统计学以及应用数学的知识。在最近几年中,由于计算机的性能不断增强,更大的数据集以及一些训练深度网络的新技术已经被广泛应用在图像识别与分类领域。

#### 3.1 基于深度学习的乳腺癌病理图像的二分类方法

Spanhol 等<sup>[15]</sup>使用 AlexNet 网络在 BreaKHis 数据集上采用不同的融合块分类概率的方法,该方法可以自动提取图像特征并进行分类,准确率比传统机器学习算法高出 6%。为了探索 BreaKHis 数据集独立于放大倍数的算法并进一步

提高分类的准确率,Bayramoglu 等<sup>[16]</sup>首次提出独立于放大倍数的分类算法,采用单任务卷积神经网络预测恶性肿瘤,并采用多任务卷积神经网络同时预测恶性肿瘤和图像的放大倍数,使用深度学习对不同放大倍数的乳腺癌组织病理学图像进行分类,其准确率约为 83%。使用 Fisher vectors 进行编码的特征具有良好的分类潜力<sup>[17]</sup>,Song 等<sup>[18]</sup>受此启发提出了一种将卷积神经网络与 Fisher vectors 相结合的分类模型,并将其应用于 BreaKHis 数据集上进行乳腺癌组织病理学图像的分类,准确率进一步得到了提高。Fisher vectors 存在两个可能会限制其性能的问题:高维数和突发性视觉元素。为了解决这些问题,Song<sup>[19]</sup>设计了一种带有神经网络模型的监督内嵌入算法,将基于卷积神经网络的 Fisher vectors 转化为更具区分性的特征表示,从而获得更大的判别空间。在 BreaKHis 数据集上,该算法获得了更好的分类性能。为了进一步满足临床应用的需求,Wei 等<sup>[20]</sup>提出了一种基于深度卷积神经网络的 BiCNN 模型,该模型将类和子类的乳腺癌标签作为先验知识来构建乳腺癌组织病理学图像二分类模型,分类的正确率达到了 97%,但是该分类方法存在模型复杂、计算量大、训练时间消耗过长等问题。为了减少计算的时间,Wang 等<sup>[21]</sup>在最可能包含癌细胞的区域内进行分析,使用数以百万计的阳性或阴性的图像块来训练深层卷积神经网络,以进行图像级别的预测,从而区分良性肿瘤与恶性肿瘤。若将原始图像直接输入基于深度学习的模型,并且提取基于全局特征,将不利于提高分类的准确性。对此,Nahid 等<sup>[22]</sup>使用图像的频域信息代替原始图像,使用长短期记忆网络(Long Short Term Memory,LSTM)以及门控循环单元(Gated Recurrent Unit,GRU)将乳腺组织图像分为良性和恶性。该模型在 BreakHis 数据集上的准确率为 93.01%。

深度学习能够自动从图像中学习特征,从而避免了传统算法中人工提取特征的复杂性和局限性;另一方面,卷积神经网络在自然语言处理、物体识别、图像分类识别等领域获得了广泛应用,为卷积神经网络在乳腺癌组织病理学图像中的应用奠定了基础。但是,仅仅对乳腺癌进行二分类是远远不够的,需要对其进行多分类,以达到更好的诊断和治疗效果。

#### 3.2 基于深度学习的乳腺癌病理图像的多分类方法

乳腺癌的最佳治疗方案依托于精细的分类。为了提供准确可靠的乳腺癌组织病理学图像分类的结果,需要对乳腺癌组织病理学图像进行多分类。了解乳腺癌从属类别的医生可以及早控制癌细胞的转移,并根据不同类型的乳腺癌的特殊临床表现制定有效的治疗方案。

Araújo 等<sup>[23]</sup>将乳腺癌组织病理学图像分为 4 类:正常组织,良性病变,原位癌和浸润性癌。其提出了包括 3 个卷积层和 3 个完全连接层的卷积神经网络,并且从卷积神经网络中提取了图像的深层特征,使用支持向量机进行分类。通过实验得出,该卷积神经网络的二分类准确率为 90%,最高四分分类准确度为 85%。

Han 等<sup>[24]</sup>在如图 4 所示的 BreaKHis 数据集下进行了分类实验,提出了一种基于类结构的深度卷积神经网络(Class Structure-based Deep Convolutional Neural Network,CSDC-NN)。CSDCNN 采用端到端的训练方式,可以自动学习从低级到高级的语义和判别层次的特征。特征空间的距离是衡量图像相似性的标准,然而,来自同一类的样本的特征空间距离

可能大于来自不同类的样本。CSDCNN 充分考虑了同一类别和不同类别之间特征空间的关系,以克服各种组织病理学图像中的障碍。其制定了一些集成到 CSDCNN 中的特征空间距离约束,用于控制不同类别的组织病理学图像的特征相似性。实验得出其二分类的准确率为 92.1%~98.8%,多分类的准确率为 90.7%~95.9%。

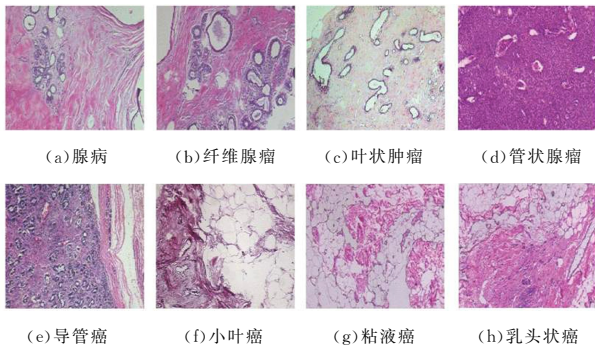


图 4 BrecaKHis 数据集中的乳腺癌组织病理学图像

Fig. 4 Breast cancer histopathology images of BrecaKHis

Bardou 等<sup>[25]</sup>比较了将乳腺癌组织学图像自动分类为良性和恶性以及良性和恶性子类的两种机器学习方法,第一种方法基于两个编码模型 (bag of words, locality constrained linear coding) 编码的特征并采用支持向量机进行训练,第二种方法基于卷积神经网络;并通过相关实验测试了数据增强技术、“手工特征+卷积神经网络”和“卷积神经网络提取特征+分类器”技术对乳腺癌组织病理学图像的分类准确性。在 BrecaKHis 数据集上进行的实验结果表明,卷积神经网络优于基于手工特征的分类器,二元分类的准确率达到 96.15%~98.33%;但是多类分类的准确率较低,为 83.31%~88.23%。

实际上,乳腺癌组织病理学图像的分类需要调整原始数字病理图像的大小使其适合卷积神经网络的输入层。然而一些研究人员更喜欢从原始数字病理图像中提取小尺寸图像块,以避免丢失任何包含关键特征的信息。由于恶性乳腺癌组织病理学图像中也存在良性区域,因此只有少量的提取图像块被正确标记。为了解决图像块标签被错误标记的问题,Sudharshan 等<sup>[26]</sup>注意到 BrecaKHis 数据集在患者和图像级别分布与多示例学习 (Multiple Instance Learning, MIL) 的理论类似,提出了对随机提取的乳腺癌组织病理学图像块使用多示例学习的方法,进行两种不同的设置。第一个设置符合图像级别的标签,其中每张原始图像都被视为示例包。第二种设置将每位患者视为一个示例包。其探索了 12 种不同的多示例学习方法,包括基于深度学习的 MIL-CNN<sup>[27]</sup> 和非参数 MIL<sup>[28]</sup>;引入了一个基于多示例学习的卷积神经网络层,称之为多示例池化层 (MIP),旨在从每个示例包中选择最具判别力的示例,而不是捕获所有示例。因此,基于多示例学习的方法无需标记提取的所有图像块就可以达到理想的多分类效果。

此类方法不仅实现了乳腺癌组织病理学图像的二分类问题,还实现了多分类问题,对医生进一步的诊断以及患者的进一步治疗都具有十分重要的意义。未来的研究重点也会集中在乳腺癌组织病理学图像多分类的问题。

## 4 应用深度学习最新理论的乳腺癌组织病理学图像分类

目前的研究已经表明,采用深度学习的方法对乳腺癌组织病理学图像进行分类可以极大地提高分类的准确性,从而帮助医生进行诊断,使病人更好地进行治疗。然而,深度学习网络并不是越深越好,有时候仅仅增加网络的深度并不能提高分类的准确性,反而会出现分类性能退化的现象。为了解决该问题,基于 DenseNet 和基于迁移学习的深度学习算法应运而生。

### 4.1 基于 DenseNet 的深度学习算法

Huang 等<sup>[29]</sup>设计的 DenseNet 提出了一个更紧密的密集连接机制——如图 5 所示的 dense block 示意图,即所有的层都互相连接,前面所有层的激活映射被视为单独的输入传递给后续所有的层。该机制可以使用较少的参数实现特征的复用,以达到更好的分类效果。Gupta 等<sup>[30]</sup>将预先训练的基于 DenseNet 的卷积神经网络作为乳腺癌组织病理学图像的特征提取器。图像样本在特定阶段具有很高的分类置信度标签时,该样本将在这一阶段确定其标签。否则,样本将会传递到下一阶段,这一过程主要考虑了底层、中层和高层特征对分类性能的共同影响。各种实验均证实,Gupta 等提出的多层深度特征融合的分类方法确实优于仅使用最高层次特征的分类方法。此外,由于大多数数字病理图像的分辨率较高,使用卷积神经网络直接处理这些图像需要花费昂贵的成本。为了应对这些挑战,Li 等<sup>[31]</sup>利用深度反向主动学习 (Deepreverse Active Learning, DRAL) 算法去除训练集中被错误标记的图像块,采用 Atrous DenseNet (ADN) 实现乳腺癌组织病理学图像多尺度特征的提取。在 3 个乳腺癌组织病理学图像数据集上,该方法的准确率均达到了理想的效果。

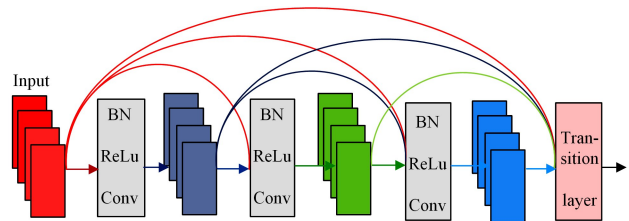


图 5 一个增长率为  $k=4$  的四层 dense block

Fig. 5 4-layer dense block with a growth rate of  $k=4$

这表明,在乳腺癌组织病理学图像分类中,所有底层、中层和高层特征都具有有用的图像特征信息。基于 DenseNet 的卷积神经网络加强了图像特征之间的传递,实现了多尺度特征的提取,在一定程度上减少了参数的数量,减轻了梯度消失的问题。该方法优于大多数最先进的分类方法。

### 4.2 基于迁移学习的深度学习算法

人类发现如果将以前学习到的东西应用在一些新的问题当中,可以很快地解决或者取得一个更好的结果,迁移学习的研究由此产生。传统机器学习与迁移学习学习过程的区别如图 6 所示。针对源领域和目标领域样本是否标注以及任务是否相同,我们可以将迁移学习分为 3 种类型:归纳式、直推式和无监督类型<sup>[32]</sup>。Spanhol 等<sup>[33]</sup>使用迁移学习的方法,运用预先训练的 BVLC CaffeNet 架构的权重来提取一组乳腺癌组织病理学图像的深度特征并将它们输入到分类器,使准确率达到了 83.6%~84.8%。He 等<sup>[34]</sup>为了避免人工提取特征

的复杂性和局限性,采用一种改进的深度学习模型来实现乳腺癌组织病理学图像的自动分类。由于数据集样本较少,其采用先进的数据增强方法和迁移学习来防止训练过程中出现过拟合现象,从而提高图像分类的准确率,以适应高标准的临床需求。Ahmad 等<sup>[35]</sup>为了解决训练时间过长的问题,采用基于 ImageNet 预先训练的 AlexNet,GoogleNet 和 ResNet 网络进行乳腺癌组织病理学图像的分类,有效解决了训练时间过长和训练集数据不足的问题。

基于迁移学习的深度学习算法本质上是将一个问题上训练所得的网络参数用于改进另一个问题上的训练效果,从而避免重复初始化以及参数训练,有利于节省训练时间。未来将探索其他网络结构的迁移学习能力,以进一步提高精度。

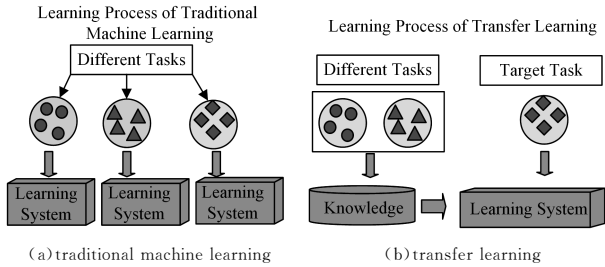


图 6 传统机器学习与迁移学习的学习过程的对比<sup>[32]</sup>

Fig. 6 Comparison of learning processes between traditional machine learning and transfer learning<sup>[32]</sup>

**结束语** 文中对国内外乳腺癌组织病理学图像分类研究进行总结,可以得出:(1)基于人工特征提取和传统机器学习算法的乳腺癌组织病理学图像分类算法需要病理学专家的专业领域知识,完成特征提取工作需要耗费大量的时间和精力,并且提取出具有区分性的高质量图像特征往往存在一定的困难,这严重制约了传统机器学习算法在乳腺癌组织病理学图像分类中的应用。(2)深度学习能够自动从数据中学习特征,避免了传统算法中人工提取图像特征的复杂性和局限性。基于深度学习的乳腺癌组织病理学图像的分类可以提高癌症分析的效率和准确率,从而提升模型对乳腺癌组织病理学图像的特征提取能力,得到更具表征意义的特征图。通过对特征图的分类,以获得更好的精度,达到可应用于临床计算机辅助诊断的要求,给医生提出准确的判断意见,有效防止医生因疏忽而出现误诊、漏诊等过失。(3)由于不同的研究是在不同的数据集下开展的,不同算法之间很难进行对比分析,因此迫切需要构建一个公开的大型乳腺癌组织病理学图像数据集促进对乳腺癌自动分类领域的进一步研究。(4)针对大多数研究仅使用准确率作为评价指标不能客观地评价算法性能的问题,应进一步探索算法的 F1 值与 Area Under Curve(AUC)以更加客观且全面地评价算法的性能。(5)目前有关乳腺癌组织病理学图像分类的研究应该为乳腺癌的多分类问题为主,以便于医生为更精确的肿瘤分类提出更好的治疗方案,从而充分发挥计算机辅助诊断系统的作用,更好地满足临床应用。

参 考 文 献

[1] WANG S, LIU J, BI Y Y, et al. Automatic Recognition of Breast Gland Based on Two-step Clustering and Random Forest [J]. Computer Science, 2018, 45(3): 249-254.  
 [2] BISWAS M, KUPPILI V, SABA L, et al. State-of-the-art review on deep learning in medical imaging[J]. Frontiers in bioscience

(Landmark edition), 2019, 24: 392-426.  
 [3] ROBERTSON S, AZIZPOUR H, SMITH K, et al. Digital image analysis in breast pathology—from image processing techniques to artificial intelligence [J]. Translational Research, 2018 (194): 19-35.  
 [4] XU J, XIANG L, LIU Q, et al. Stacked sparse autoencoder (SSAE) for nuclei detection on breast cancer histopathology images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2015, 35(1): 119-130.  
 [5] HARALICK R M, SHANMUGAM K, DINSTEN I. Textural Features for Image Classification[J]. Studies in Media and Communication, 1973, SMC-3(6): 610-621.  
 [6] OJALA T, PIETIKINEN M, HARWOOD D. A Comparative Study of Texture Measures with Classification based on Feature Distribution[J]. Pattern Recognition, 1996, 29: 51-59.  
 [7] OJALA T, PIETIKINEN M, MAENPAA T. Multiresolution Gray-Scale and Rotation Invariant Texture Classification with Local Binary Patterns[J]. Pattern analysis and Machine Intelligence, 2002, 24(7): 971-986.  
 [8] GUO Z, ZHANG L, ZHANG D. A Completed Modeling of Local Binary Pattern Operator for Texture Classification [J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2010, 19(6): 1657-1663.  
 [9] KOWAL M, FILIPCZUK P, OBUCHOWICZ A, et al. Computer aided diagnosis of breast cancer based on fine needle biopsy microscopic images[J]. Computers in Biology and Medicine, 2013, 43(10): 1563-1572.  
 [10] FILIPCZUK P, FEVENS T, KRZYSAK A, et al. Computer-aided breast cancer diagnosis based on the analysis of cytological images of fine needle biopsies[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2013, 32(12): 2169-2178.  
 [11] GEORGEY M, ZAYED H H, ROUSHDY M I, et al. Remote computer-aided breast cancer detection and diagnosis system based on cytological images[J]. IEEE Systems Journal, 2013, 8(3): 949-964.  
 [12] WANG P, HU X, LI Y, et al. Automatic cell nuclei segmentation and classification of breast cancer histopathology images [J]. Signal Processing, 2016, 122: 1-13.  
 [13] OSAREH A, SHADGAR B. Machine learning techniques to diagnose breast cancer[C]// 2010 5th International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics. IEEE, 2010: 114-120.  
 [14] SPANHOL F A, OLIVEIRA L S, PETITJEAN C, et al. A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification[J]. IEEE transactions on biomedical engineering, 2015, 63(7): 1455-1462.  
 [15] SPANHOL F A, OLIVEIRA L S, PETITJEAN C, et al. Breast Cancer Histopathological Image Classification using Convolutional Neural Networks[C]// 2016 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). New York: IEEE Press, 2016: 2560-2567.  
 [16] BAYRAMOGLU N, KANNALA J, HEIKKILÄ J. Deep learning for magnification independent breast cancer histopathology image classification[C]// 2016 23rd International Conference on Pattern Recognition (ICPR). New York: IEEE Press, 2016: 2440-2445.  
 [17] CIMPOI M, MAJI S, VEDALDI A. Deep filter banks for texture recognition and segmentation[C]// Proceedings of the IEEE

- Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. New York: IEEE Press, 2015: 3828-3836.
- [18] SONG Y, ZOU J J, CHANG H, et al. Adapting fisher vectors for histopathology image classification[C]//2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). IEEE, 2017: 600-603.
- [19] SONG Y, CHANG H, HUANG H, et al. Supervised intra-embedding of fisher vectors for histopathology image classification [C]// International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Cham: Springer, 2017: 99-106.
- [20] WEI B Z, HAN Z Y, HE X Y, et al. Deep learning model based breast cancer histopathology image classification[C]//2017 IEEE 2nd International Conference on Cloud Computing and Big Data Analysis (ICCCBDA). IEEE, 2017: 348-353.
- [21] WANG D, KHOSLA A, GARGRYA R, et al. Deep learning for identifying metastatic breast cancer[J]. arXiv: 1606. 05718, 2016.
- [22] NAHID A A, MEHRABI M A, KONG Y. Frequency-domain information along with LSTM and GRU methods for histopathological breast-image classification[C]//2017 IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology (ISSPIT). IEEE, 2017: 410-415.
- [23] ARAÚJO T, ARESTA G, CASTRO E, et al. Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks[J]. PloS One, 2017, 12(6): e0177544.
- [24] HAN Z, WEI B, ZHENG Y, et al. Breast cancer multi-classification from histopathological images with structured deep learning model[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 4172.
- [25] BARDOU D, ZHANG K, AHMAD S M. Classification of breast cancer based on histology images using convolutional neural networks[J]. IEEE Access, 2018, 6: 24680-24693.
- [26] SUDHARSHAN P J, PETITJEAN C, SPANHOL F, et al. Multiple instance learning for histopathological breast cancer image classification[J]. Expert Systems with Applications, 2019, 117: 103-111.
- [27] SUN M, HAN T X, LIU M C, et al. Multiple instance learning convolutional neural networks for object recognition[C]//2016 23rd International Conference on Pattern Recognition (ICPR). New York: IEEE Press, 2016: 3270-3275.
- [28] VENKATESAN R, CHANDAKKAR P, LI B. Simpler non-parametric methods provide as good or better results to multiple-instance learning [C] // Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision. New York: IEEE Press, 2015: 2605-2613.
- [29] HUANG G, LIUZ, VAN DER MAATER L, et al. Densely connected convolutional networks[C]// Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. New York: IEEE Press, 2017: 4700-4708.
- [30] GUPTA V, BHAVSAR A. Sequential modeling of deep features for breast cancer histopathological image classification [C] // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops. New York: IEEE Press, 2018: 2254-2261.
- [31] LI Y, XIE X, SHEN L, et al. Reverse active learning based atrous DenseNet for pathological image classification[J]. BMC Bioinformatics, 2019, 20(1): 445.
- [32] PAN S J, YANG Q. A survey on transfer learning[J]. IEEE Transactions on knowledge and data engineering, 2009, 22(10): 1345-1359.
- [33] SPANHOL F A, OLIVEIRA L S, CAVALIN P R, et al. Deep features for breast cancer histopathological image classification [C]// 2017 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC). New York: IEEE Press, 2017: 1868-1873.
- [34] HEX Y, HAN Z Y, WEI B Z. Automatic classification of histopathology images of breast cancer based on deep learning [J]. Computer Engineering and Applications, 2018, 54(12): 126-130.
- [35] AHMAD H M, GHUFFAR S, KHURSHID K. Classification of Breast Cancer Histology Images Using Transfer Learning[C]// 2019 16th International Bhurban Conference on Applied Sciences and Technology (IBCAST). New York: IEEE Press, 2019: 328-332.



**MAN Rui**, born in 1996, postgraduate. Her main research interests include medical image processing and so on.



**YANG Ping**, born in 1973, associate professor, master supervisor. Her main research interests include signal and information processing.