

科技部補助

大專學生研究計畫研究成果報告

* ***** ***** *
* 計 畫 *
* : EGFR 基因是否有突變之辨識系統使用肺腺癌 CT 影像 *
* 名 稱 *
* ***** ***** *

執行計畫學生： 詹亭甄
學生計畫編號： MOST 105-2815-C-040-054-E
研究期間： 105 年 07 月 01 日至 106 年 02 月 28 日止，計 8 個月
指導教授： 秦群立

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2 年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學資訊學系

中華民國 106 年 03 月 30 日

(一) 摘要

肺腺癌為目前台灣最常見的肺癌類型，男性肺癌患者中約有 4 成為肺腺癌，女性肺癌患者中約有 7 成為肺腺癌。然而肺腺癌症狀通常不具特異性，且早期難以察覺，高達 50~55% 的患者確診時已是肺腺癌第四期。晚期的肺腺癌患者通常會透過基因檢測來選擇治療方法，其中以上皮生長因子受體(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)突變的檢測最為常見，若基因檢測結果呈陽性則可使用標靶治療，如常見的 Iressa、Afatinib 等即為針對 EGFR 基因突變的標靶藥物。然而患者是否需要做 EGFR 基因突變的檢測，是由醫放科醫師針對其肺部 CT 影像進行觀察與評估，需仰賴醫師的診斷經驗，較為主觀；除此之外，患者需要自費做基因檢測且花費兩個星期的時間等待報告結果，無法立即接受到有效的治療。

為了解決上述問題，本計畫建立一套「EGFR 基因是否有突變之辨識系統使用肺腺癌 CT 影像」，利用 Otsu 演算法尋找門檻值，對 CT 影像進行前處理，接著讓醫師框選影像中肺腺癌區域的最大外接矩形，利用區域成長法(Region Growing)自動選取肺腺癌部分並用膨脹(Dilation)填補空洞，切割出完整的肺腺癌區域。接下來以肺腺癌區域的中心點為基準框選大小固定的 patch，並利用資料擴增(Data Augmentation)增加 patch 數量，最後輸入至 Deep CNN 深度學習分類器進行訓練與辨識，分析 EGFR 基因突變與否，其準確率達 97.656%，能有效輔助醫師在最短時間內進行診斷，並減少肺腺癌患者做基因檢測的費用與等待結果的時間。

(二) 研究動機與研究問題

肺癌是指肺部組織內因為細胞生長失去控制所形成的惡性腫瘤，這種細胞生長可能會造成轉移，侵入相鄰的組織以及滲透到肺部以外。絕大多數肺癌是肺部惡性上皮細胞腫瘤，由上皮細胞病變造成。肺癌主要分為非小細胞肺癌[1]和小細胞肺癌[2]，其中肺腺癌(lung adenocarcinoma)佔非小細胞肺癌的 35~40%，數量僅次於鱗狀上皮細胞肺癌。

根據近年來的統計數字顯示，肺腺癌的患者有增加的趨勢，而肺腺癌患者多為女性與抽菸者。肺腺癌症狀在初期較無徵兆，有約一半以上的患者在發現罹患肺腺癌時已經是晚期，治療上會有相當程度的困難，如果及早發現，施用開刀切除腫瘤，存活率有機會達四成以上；但如果是晚期才發現，可以活過一年的患者不到 50%，肺腺癌中有一種突變為上皮生長因子受體突變(EGFR mutation)，這種基因突變所製造出來的酪氨酸激酶，會影響細胞內部的訊息傳導，使癌細胞不斷生長；由於 EGFR 主要存在於腫瘤細胞，幾乎不存在於身體的正常細胞，因此在近年來被視為重要的癌症標靶治療的標的。而治療肺癌的 Iressa 標靶藥物，它直接作用在 EGFR 位於細胞內的部份，使它失去刺激癌細胞增生、轉移的功能。從進一步的研究發現，Iressa 對於 EGFR 有突變的肺腺癌患者效果最好，而這類患者多半為亞洲人，85% 的患者病情穩定或有進步，平均延長壽命 9 個月。且對於晚期肺腺癌患者而言，EGFR 基因篩檢很重要，據 EGFR 基因檢測結果，若為陽性建議選擇標靶藥物治療，可大幅提升患者存活率，但陰性則無治療效果。雖然目前許多醫學中心已經提供 EGFR 的基因檢測，但缺點在於患者需要自費且等待報告結果需要兩個禮拜的時間，就目前的治療策略來看，EGFR 基因沒有變異的肺腺癌患者確實受限於藥物的選擇。所以 EGFR 是否變異，目前已是醫師擬定肺癌患者治療策略的重要依據。

然而目前肺腺癌患者是否要進行 EGFR 基因的突變篩檢，是由醫放科醫師進行評估。如果醫師在觀察 CT 影像後，判斷患者 EGFR 基因突變的機率極大時，會建議患

者進行基因的篩檢；反之如果醫師判斷突變的機率不高時，則會採取其他治療方法。經過一段時間的治療後，若有患者復原成效不佳的情況發生，醫師會重新評估患者的 EGFR 基因是否突變，建議患者進行基因的突變篩檢，根據篩檢結果再重新擬定新的治療方針。這種診斷的策略十分依賴醫放科醫師的診斷經驗，肺腺癌患者是否能在最短時間內接受最合適的治療，與醫師的評估結果息息相關。

近年來，隨著科技的進步，電腦處理巨量資料的能力與速度不斷提升，且人工智慧的學習能力與自動修正調整的能力也不斷改良，人工智慧與機器學習的重要性與日俱增，應用的領域也越加廣泛。其中，「深度學習(Deep Learning)[3-5]」為目前機器學習最熱門研究領域之一，它是模仿神經網路的運算模式，以多節點、分層的運算來分析影像上的特徵。有別於以往傳統機器學習的技術，深度學習可以提供一種有效率的學習架構，每一個組件、每一個階段都能進行訓練。「卷積神經網路(Convolutional Neural Networks, CNN)」是一種深度學習結構，主要由多個卷積層(convolutional layer)、池化層(pooling layer)以及全連接層(fully connected layer)所組成，隨著更有效率的訓練方法被提出和硬體設備的進步，CNN 的效能相較於十幾年前有大幅的提升。

由於深度學習演算法具有優異的特徵學習能力，有利於視覺化或分類，因此本計畫將深度學習應用於 EGFR 基因突變的辨識，開發一套診斷輔助系統。透過擷取 CT 影像中肺腺癌的區域，輸入至 CNN 架構進行學習與分類，進而辨識 EGFR 基因是否有突變，以提升醫師診斷的速度，做為開立處方的依據，並減少患者做表皮生長因數基因檢測的費用以及等待報告結果的時間。

(三) 文獻回顧與探討

癌症已連續 33 年高居台灣十大死因榜首，根據 2016 年衛生福利部國民健康署公佈的資料，2013 年肺癌的總病例數排行第二，罹癌死亡率第一，高達 25.3%，如圖 1 所示[6]。台灣每年約新增 9000 名肺癌患者，其中肺腺癌患者超過 5000 人，當中逾 3000 人發現時已屬晚期。為了能盡早且有效地針對患者進行治療，EGFR 基因的篩檢十分重要，若能夠建立一套系統輔助醫放科醫師更加快速的判斷患者是否有 EGFR 突變，不僅能減少篩檢時間，更能提升醫師即時判斷的準確性。為了探討肺腺癌 CT 影像和 EGFR 突變之間的關聯性，本計畫將著重於 CNN 架構的學習、訓練與影像切割的方法，並針對相關文獻進行探討。

順序	總病例數 (2013年)	發生時間 (1人/分鐘)	死亡率 (單位%)
1.大腸癌	15140	34.7	14.9
2.肺癌	11751	44.7	25.3(罹癌 死亡率第一)
3.肝癌	11424	46	24.2
4 乳癌 (女性 罹癌首位)	11281	46.6	11.6
5.口腔癌	7248	72.5	8.2
6攝護腺癌	4801	109.5	6.6
7.胃癌	3768	139.5	6.2
8皮膚癌	3655	143.8	0.8
9甲狀腺癌	3122	168.4	0.5
10食道癌	2496	210.6	5

資料來源：衛福部國民健康署 公布日期：2016.04.15

圖 1、2013 年台灣十大癌症發生資料統計報告

2017年 Thijs Kooi 等學者發表一篇將大尺度深度學習用於乳房病灶之電腦輔助診斷的論文[7]，近年來電腦輔助診斷系統(Computer Aided Detection and Diagnosis systems, CAD systems)的開發與應用十分廣泛，但 CAD 的有效性取決於醫師的經驗與較精確的人為特徵，再者卷積神經網路(CNN)的效能隨著更有效的訓練方法被提出以及硬體技術的突破而增加，越來越多學者利用 CNN 進行醫學影像相關的研究，因此此篇研究將 CNN 應用於乳房病灶(lesion)的判斷，並與傳統 CAD 進行效能的比較。此研究首先利用候選區偵測找到區域最佳解(local optima)，即乳房病灶可能的區域，接著以區域最佳解框選出 patch，再以資料擴增(Data augmentation)的方法增加 patch 的數量，將所得的 patch 輸入至 CNN 進行學習與訓練，並在 CNN 架構中設置兩層全連接層(fully connected layer)，另外手動抽取多種特徵，將特徵向量輸入至第二層全連接層進行二次訓練與分類。從實驗結果可以得知 CNN 的正確率與效能皆比傳統的 CAD 高，而此研究所提出的資料擴增與加入特徵向量的方法，比起使用原始訓練集輸入至 CNN 進行訓練，其正確率更有明顯的提升，具實用性與創新性。

在 2016 年，Haoqiang Fan 和 Erjin Zhou 學者發表了一篇藉由深度學習處理水平人臉特徵點定位的論文[8]，雖然人臉辨識的技術發展迅速，但由於臉部影像可能因表情或拍攝角度不同而會有較大的變化，因此目前在臉部特徵點定位上較不穩且不易控制，這仍是一項尚未解決的問題。因此此研究提出將卷積神經網路(CNN)套用至 Coarse-to-fine prediction 的方法中，藉以增強穩健性。在 CNN 的部分共有 10 層，其中 convolutional layers 有 8 層，比一般典型的 4 層具有更深的架構，輸入人臉影像後，便會經過多次的 convolution、pooling 及非線性激發等過程；而 Coarse-to-fine prediction 架構則是指會先從影像中區塊較大的部份開始做，接著慢慢切割出小區塊再做，以此類推。此研究所提出將 CNN 套用至 Coarse-to-fine prediction 的方法極具創新性，不僅透過深度網路加強效能，更運用了 Coarse-to-fine prediction 從粗略到精簡的分割處理方式有效改善以往人臉辨識中特徵點定位可能會遇到的問題。

2015 年 Nijad Al-Najdawi 等學者發表了有關於乳房攝影影像之增強、切割與分類的論文[9]，首先針對乳房攝影的影像進行去雜訊，接著採用三種方法增強影像：對比有限自適應直方圖均化(Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization, CLAHE)、中值濾波器(Median filtering)以及高斯平滑化(Gaussian smoothing)。接下來利用 Canny 進行邊緣偵測，切割出影像中感興趣的區域(Region of Interest, ROI)，最後將切割的影像分類，首先計算腫塊的似圓性(Roundness)並得到一值 Metric，接著設定 Metric 的閾值，將腫塊分為四類：良性、較可能為良性、較可能為惡性以及惡性。此研究提出結合 CLAHE 和 Median filtering 的影像增強方法，所切割出的區域跟醫放科醫師判斷的區域較為接近，但其特徵只採用似圓性進行分類，方法過於單一，因此準確性有待商榷。

而在 2013 年，Wei Huang 等學者發表了一篇利用不同分類方法切割出鼻咽癌病變區域的論文[10]，裡面提及傳統腫瘤的切割主要可分為基於輪廓(Contour-based)與基於區域(Region-based)兩種方法，但基於輪廓的切割方法須由醫師手繪出初始輪廓並手動定義參數，若醫師較缺乏特定知識，此種切割方式較為不方便。因此此系統提出兩種基於區域的鼻咽癌腫瘤切割方法，分別為半監督式的“Generative Clustering-Based Segmentation Method with Metric-Based Similarity Learning”及透過 SVM 進行分類的“Discriminative Classification-Based Segmentation Method with Kernel Learning”。前者透過監督式譜聚類演算法(Spectral Clustering Algorithm)找出空間權重的相似點並學習，再透過非監督式的 Out-of-Sample Extension 對腫瘤進行切割；後者則是利用非線性的 SVM 作為分類器，並透過 radius-margin bound 方法學習核心參數，最後再進行

切割。此研究提出兩種腫瘤切割方法，有效改善傳統針對輪廓進行切割的不便性。但此研究只針對影像切割進行探討，並無對後續特徵抽取與分類部分做更深入的研究。

綜合以上的文獻探討，本計畫發現近一兩年來大部份的文獻在分類的部分使用了深度學習演算法，不僅具有創新性，更能有效提升分類的正確性與效能，因此本計畫提出了一套結合 Deep CNN 深度學習分類器的方法來完成分析 CT 影像與肺腺癌患者 EGFR 基因突變之間的關聯性。

(四) 研究方法及步驟

本計畫的流程如圖 2 所示，其步驟可以分為「輸入原始肺部 CT 影像」、「擷取肺腺癌區域」、「框選 patch」、「資料擴增」和「Deep CNN 深度學習分類器」五個部分，以下將詳細說明。

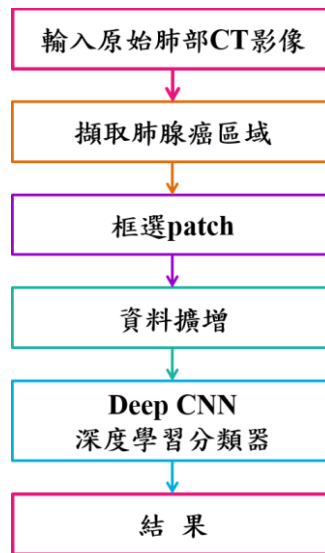


圖 2、系統流程圖

一、肺部 CT 影像輸入

輸入一張肺部的 CT 影像之後，如圖 3(a)所示，此影像有一個區域為肺腺癌，如圖 3(b)所示，接下來會將含有肺腺癌的區域切割出來，以便進行後續的辨識與分析。

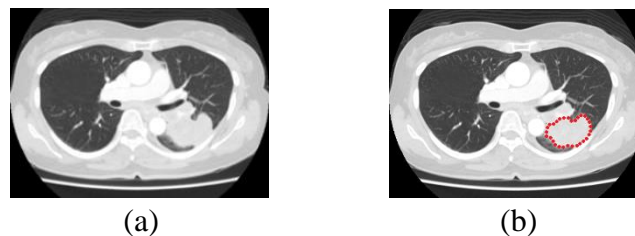


圖 3、(a)肺部 CT 影像，(b)虛線框選部分為肺腺癌區域

二、肺腺癌區域的擷取

由於肺腺癌可能擴散至其他組織器官，如淋巴與肝臟等，因此採用半自動的方式分割含有肺腺癌區域的影像，其流程如圖 4 所示，可分為四個步驟：「選取候選區域」、「手動框選肺腺癌矩形區域」、「利用區域成長法(Region Growing)選取肺腺癌區域」與「利用膨脹(Dilation)選取完整的肺腺癌區域」。

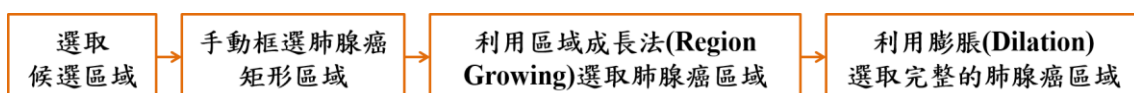


圖 4、肺腺癌區域擷取的流程圖

1. 選取候選區域

為了加快醫師的判讀，在此步驟會先去除不是肺腺癌的區域。圖 5(a)為原始 CT 影像，首先經過觀察影像的直方圖(histogram)後可以發現，其灰階分佈可分為明顯的兩群，如圖 5(b)所示，因此利用 Otsu 演算法[11]取得二值化的最佳閾值，如圖 5(c)直線所示，接著對 CT 影像進行處理，將低於閾值的點之灰階值調整為黑色，而高於閾值的點則保留原本的灰階值，以便去除影像中不可能為肺腺癌的部分，避免干擾切割時系統的判斷，提升切割的準確性，其結果如圖 5(d)和圖 5(e)所示。

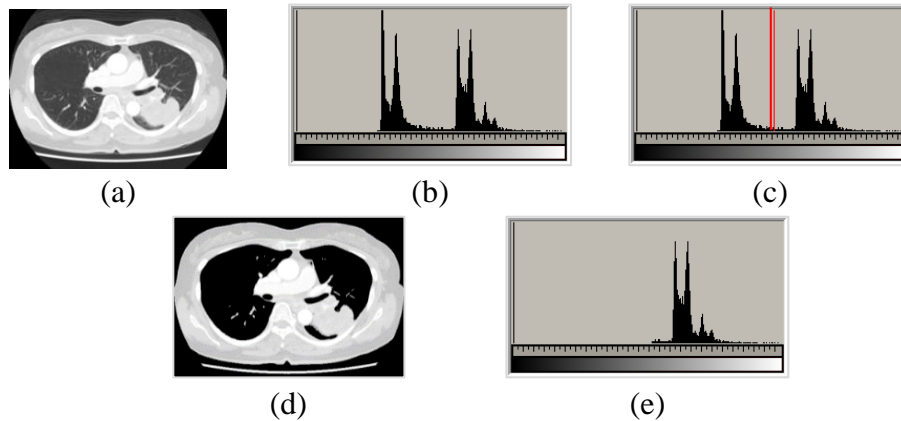


圖 5、(a)原始 CT 影像，(b)原始 CT 影像的直方圖，
(c)直線為利用 Otsu 演算法取得之閾值，
(d)前處理後的 CT 影像，(e)前處理後 CT 影像的直方圖

2. 手動框選肺腺癌矩形區域

經過上述步驟 1 的處理後，接下來會讓醫放科醫師用手動方式框選出肺腺癌區域的最小外接矩形並將此區域切割出來，如圖 6(a)和(b)所示。



圖 6、(a)手動框選肺腺癌區域的最大外接矩形，(b)含肺腺癌的矩形區域

3. 利用區域成長法(Region Growing)選取肺腺癌區域

如圖 7(a)所示，為了準確地將肺腺癌的區域切割出來，在觀察含肺腺癌的矩形區域的直方圖之後，可以發現灰階值集中於一個範圍內，因此本計畫利用區域成長法(Region Growing)，透過設定種子點(seed point)和容許範圍來選取肺腺癌區域，然而不同的種子點所選取的區域不完全相同，如圖 7(b)和(c)所示。

為了盡可能的選取範圍較完整的肺腺癌區域，本計畫將數量最多的灰階值，即直方圖中灰階分佈的峰值(peak)設為種子點，並將容許範圍設為 α ，來選取影像中灰階值符合 $\text{peak} \pm \alpha$ 的點，選取後的區域如圖 7(d)所示。

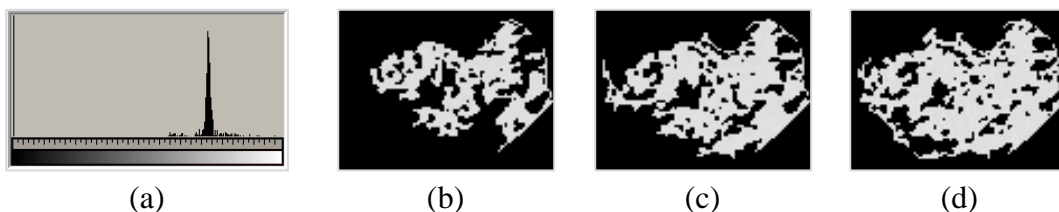


圖 7、(a)肺腺癌矩形區域的直方圖，(b)(c)設定種子點所選取的肺腺癌區域，
(d)以峰值為種子點所選取的肺腺癌區域

4. 利用膨脹(Dilation)選取完整的肺腺癌區域

由於上一步驟所取得的肺腺癌區域會有零碎和不完整的區塊，因此利用膨脹(Dilation)的方法將空隙填滿，使得選取範圍更加連貫，最終取得較為完整的肺腺癌區域影像，如圖 8 所示。



圖 8、肺腺癌區域影像

三、框選 patch

每張 CT 影像中肺腺癌大小都不相同，如圖 9(a)和圖 9(b)中虛線選取範圍所示，為了避免 CNN 在執行時發生錯誤，輸入至 CNN 的影像大小必須一致。首先計算上一步驟得到的肺腺癌區域影像大小，取得其中心點位置，再設一個大小為 32×32 的矩形框選肺腺癌區域的中心，如圖 9(c)所示，即可從肺腺癌區域影像擷取出 patch，如圖 9(d)所示。

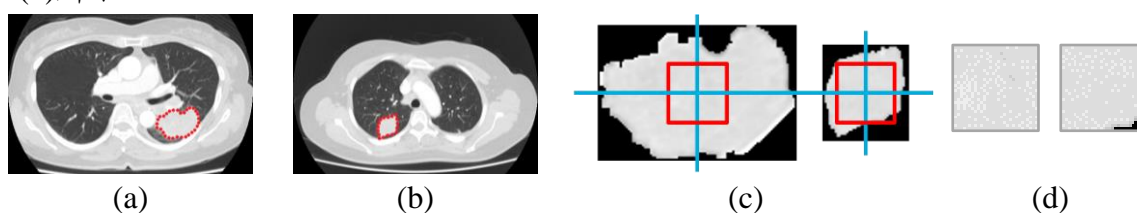


圖 9、(a)大小為 99×67 像素的肺腺癌，(b)大小為 43×48 像素的肺腺癌，
(c)框選 patch，(d)擷取 32×32 的 patch

四、資料擴增(Data Augmentation)

在深度學習中，為了避免神經網路出現過度擬合(Overfitting)的狀況，通常需要輸入大量的資料。本計畫採用「資料擴增(Data Augmentation) [7]」的方法獲得更多的影像，即對原有的影像進行幾何變換，改變影像像素的位置並保持影像的特徵不變。幾何變換的方法有許多種，如：平移(shift)、旋轉(rotation)、縮放(scale)、鏡像(flip)等，本計畫採用「平移」這種幾何變換的方法，針對每一個 patch 進行多次的平移，每次變換的大小為 1 個像素，如圖 10 所示，以得到更多的 patch 數量並輸入至 CNN。



圖 10、以中間的 patch 為基礎進行 (a)上下平移，(b)左右平移

五、Deep CNN 深度學習分類器

取得資料擴增後的 patch 後，接下來將它們輸入至 CNN 進行訓練與分類[12-14]。CNN 架構如圖 11 所示，輸入與輸出分別為前面步驟獲得的 patch 以及分類結果，中間包含 2 層 convolutional layers、1 層 pooling layer 與 fully connected layer。

首先將大小 32×32 的影像輸入至第一層 convolutional layer (filter 大小為 5×5)，取得 40 張大小為 28×28 的 feature maps，其代表 40 個特徵；接著利用 max pooling 將 feature maps 的大小降為 7×7 ，max pooling 的 filter 大小為 4×4 ；再將 7×7 的 feature maps 輸入至第二層 convolutional layer (filter 大小為 7×7)，從中抽取更複雜的 10 個特徵，即取得 10 張大小為 1×1 的 feature maps；最後將 10 張 feature maps 透過 fully connected layer 進行分類，得到 2 種分類結果 (EGFR 基因有突變、沒有突變)。實作之程式碼如圖 12 所示。

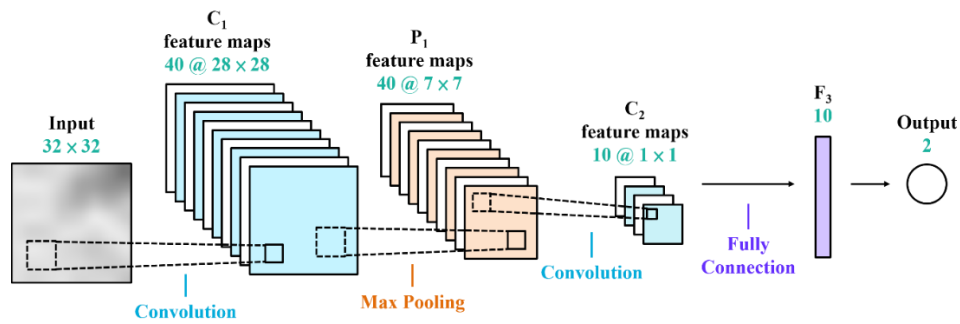


圖 11、CNN 架構

```

local function train(trainData)
  -- epoch tracker
  epoch = epoch or 1
  -- local vars
  local time = sys.clock()
  -- shuffle at each epoch
  local shuffle = torch.randperm(trainData:size())
  -- do one epoch
  print(sys.COLORS.green .. '=> doing epoch on training data:')
  print("=> online epoch # " .. epoch .. " [batchSize = " .. opt.batchSize .. " ]")
  for t = 1,trainData:size(),opt.batchSize do
    -- disp progress
    xlua.progress(t, trainData:size())
    collectgarbage()
    -- batch fits?
    if (t + opt.batchSize - 1) > trainData:size() then
      break
    end
    -- create mini batch
    local idx = 1
    for i = t,opt.batchSize-1 do
      x[idx] = trainData.data[shuffle[i]]
      yt[idx] = trainData.labels[shuffle[i]]
      idx = idx + 1
    end
    -- create closure to evaluate f(X) and df/dX
    local eval_F = function(w)
      -- reset gradients
      dE_dw:zero()
      -- evaluate function for complete mini batch
      local y = model:forward(x)
      local E = loss:forward(y,yt)
      -- estimate df/dW
      local dE_dy = loss:backward(y,yt)
      model:backward(x,dE_dy)
      -- update confusion
      for i = 1,opt.batchSize do
        confusion:add(y[i],yt[i])
      end
      -- return f and df/dX
      return E,dE_dw
    end
  end
end

```

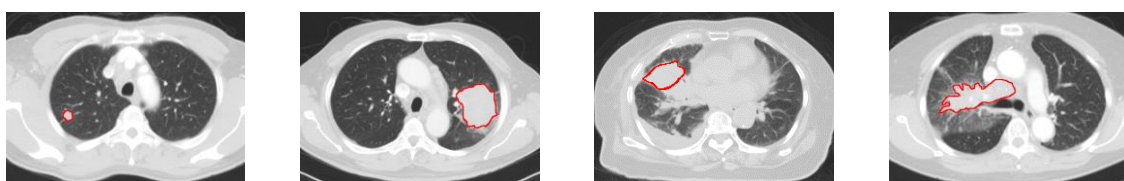
圖 12、Deep CNN 深度學習分類器之實作程式碼

(五) 結果

一、實驗樣本

本計畫所使用的影像為 DICOM 格式的肺部 CT 影像，影像由中山醫學大學附設醫院(Chung Shan Medical University Hospital)醫學影像放射科醫師所提供。影像大小為 512x512，切片厚度為 5.0 mm，有打顯影劑，使用 CT 肺窗(lung window)觀看影像，窗位(window level)為-500，窗寬(window width)為 1500。

經過觀察發現肺腺癌影像有許多類型，肺腺癌有大有小，且有些會擴散到其他組織器官，如圖 13 所示，本計畫要透過這些影像判斷 EGFR 基因是否有突變。將影像切割與進行資料擴增之後，總共取得 300 個大小一致的 patch，如圖 14 所示，其中 Training Data 與 Testing Data 各佔 50%。



小於 3cm 的肺腺癌影像

大於 3cm 的肺腺癌影像

擴散到肝臟前方的肺腺癌影像

擴散到淋巴組織的肺腺癌影像

圖 13、不同類型的肺腺癌影像

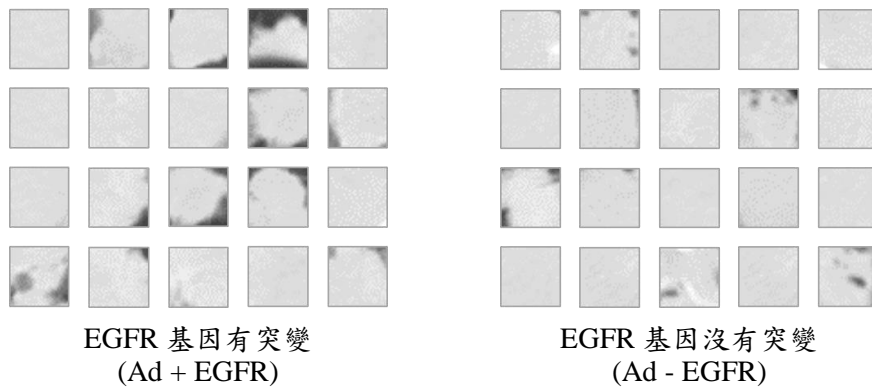


圖 14、肺腺癌 patch 影像

二、開發環境

在實作方面，本計畫透過 NVIDIA GPU 加速深度神經網路的訓練，GPU 含有數千個更小型、更高效率的核子，其加速運算效能高且能有效處理平行運算，負責運算密集的工作進而減輕 CPU 的負擔，可在極短的時間內處理大量的資料，學習速度提高 10 至 100 倍以上。

本計畫使用的深度學習開發工具為 Facebook 所開發的 Torch，Torch 是一個支持機器學習演算法的計算框架，其運行在 LuaJIT，有較好的靈活性和速度，適用於卷積神經網路模型。

未來本計畫預計使用 NVIDIA Jetson TK1 嵌入式開發套件，此嵌入式系統搭載全球超級電腦所採用的 NVIDIA Kepler™ 運算核心，能以較低的價格擁有全功能的 NVIDIA CUDA® 平台，如圖 15 所示。



圖 15、NVIDIA Jetson TK1 嵌入式開發套件

三、實驗結果

將 patch 輸入至 Deep CNN 進行學習與分類後，Training 和 Testing 得到的實驗結果如表 1 與表 2 所示。

表 1、Training 階段的結果

Training		預期輸出 (PREDICTED VALUE)	
		Ad + EGFR (prediction positive)	Ad - EGFR (prediction negative)
(ACTUAL VALUE) 實際輸出	Ad + EGFR (condition positive)	True positive (TP) = 65	False negative (FN) = 2
	Ad - EGFR (condition negative)	False positive (FP) = 1	True negative (TN) = 60

表 2、Testing 階段的結果

Testing		預期輸出 (PREDICTED VALUE)	
		Ad + EGFR (prediction positive)	Ad - EGFR (prediction negative)
(ACTUAL VALUE) 實際輸出	Ad + EGFR (condition positive)	True positive (TP) = 60	False negative (FN) = 2
	Ad - EGFR (condition negative)	False positive (FP) = 1	True negative (TN) = 65

由表 1 可以計算 Training 階段的 performance index，包含準確率(Accuracy rate)、TPR、FNR、FPR 與 TNR 等五項，其計算的方程式如下：

1. Accuracy rate

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+FN+FP+TN} \times 100\% = \frac{65+60}{65+2+1+60} \times 100\% = 97.656\% \quad (1)$$

2. True Positive Rate (TPR)

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\% = \frac{65}{65 + 2} \times 100\% = 97.015\% \quad (2)$$

3. False Negative Rate (FNR)

$$FNR = \frac{FN}{TP + FN} \times 100\% = \frac{2}{65 + 2} \times 100\% = 2.985\% \quad (3)$$

4. False Positive Rate (FPR)

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \times 100\% = \frac{1}{1 + 60} \times 100\% = 1.639\% \quad (4)$$

5. True Negative Rate (TNR)

$$TNR = \frac{TN}{FP + TN} \times 100\% = \frac{60}{1 + 60} \times 100\% = 98.361\% \quad (5)$$

由表 2 可以計算 Testing 階段的 performance index，同樣包含準確率(Accuracy rate)等五項，其計算的方程式如下：

1. Accuracy rate

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+FN+FP+TN} \times 100\% = \frac{60+65}{60+2+1+65} \times 100\% = 97.656\% \quad (6)$$

2. True Positive Rate (TPR)

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\% = \frac{60}{60 + 2} \times 100\% = 96.774\% \quad (7)$$

3. False Negative Rate (FNR)

$$FNR = \frac{FN}{TP + FN} \times 100\% = \frac{2}{60 + 2} \times 100\% = 3.226\% \quad (8)$$

4. False Positive Rate (FPR)

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \times 100\% = \frac{1}{1 + 65} \times 100\% = 1.515\% \quad (9)$$

5. True Negative Rate (TNR)

$$TNR = \frac{TN}{FP + TN} \times 100\% = \frac{65}{1 + 65} \times 100\% = 98.485\% \quad (10)$$

從上述結果明顯可以看出，利用 Deep CNN 進行肺腺癌影像的辨識，Training 和 Testing 階段的準確率皆達 97% 以上且錯誤率在 5% 以下，代表其實用性高，能有效判斷肺腺癌有無 EGFR 基因的突變，輔助放射科醫師進行診斷。

(六) 結論

近年來不抽菸的肺腺癌患者，由其是女性，有逐年增加的趨勢。對癌症患者來說，化學治療是必要的，但它好壞細胞通殺，往往造成病人體力衰弱，甚至引起感染。相較於化療，標靶治療較具有專一的療效且副作用較少，然而必須先確定肺腺癌患者具有 EGFR 突變，醫師才可以開立標靶藥物，患者做 EGFR 基因突變的檢測需自費八千至一萬元，且每月的藥物費用約六、七萬元，目前只有使用在第一線、第二線用藥都失效後，做為第三線時才能獲健保給付，由此可知患者光是在檢測與藥物的部分就需要付出不少的費用。

基於想要利用 CT 影像就能辨識肺腺癌患者是否具有 EGFR 突變的目的，本計畫結合影像處理技術和深度學習演算法，透過 NVIDIA GPU 和 Torch 建置 Deep Learning

環境，開發一套輔助診斷系統。其準確率達 97% 以上且錯誤率低，能正確找到肺部 CT 影像與 EGFR 基因之間的關聯性，判斷患者是否有 EGFR 基因的突變，提供醫師一個肺腺癌治療的診斷指標，輔助醫師快速且精準的做出診斷與開立處方，就此減少肺腺癌患者做基因檢測的金錢以及等待時間的花費，給予患者即時的治療與良好的醫療服務，進而提升醫院的醫療品質。

未來，本計畫希望能收集到更大量的肺腺癌影像，輸入至 Deep CNN 進行辨識，提升系統的效能。除此之外，有些肺腺癌會擴散到其他組織器官，例如肝臟前方或淋巴組織，沒辦法明顯分辨出肺腺癌的邊緣，本計畫會持續與放射科醫師討論，參考相關的研究，改善切割的方法。

(七) 參考文獻

- [1] Y. Tsutani, Y. Miyata, H. Nakayama, "Sublobar Resection for Lung Adenocarcinoma Meeting Node-Negative Criteria on Preoperative Imaging," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 97, pp. 1701-1707, 2014.
- [2] A. Haro, T. Yano, M. Kohno, "Ground-glass opacity lesions on computed tomography during postoperative surveillance for primary non-small cell lung cancer," *Lung Cancer*, vol. 76, pp. 56-60, 2012.
- [3] Jürgen Schmidhuber, "Deep learning in neural networks: An overview," *Neural Networks*, vol. 61, pp. 85-117, 2015.
- [4] Yann LeCun, Yoshua Bengio, Geoffrey Hinton, "Deep learning," *Nature*, vol. 521, pp. 436-444, 2015.
- [5] Y. Bengio, A. Courville, P. Vincent, "Representation Learning: A Review and New Perspectives," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 35, pp. 1798-1828, 2013.
- [6] 衛生福利部國民健康署, "2013年癌症登記報告 - 台灣癌症安寧緩和醫學會", https://www.wecare.org.tw/weshare/wp-content/uploads/2015/10/102年_癌症登記報告.pdf.
- [7] Thijs Kooi et al. "Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions," *Medical Image Analysis*, vol. 35, pp. 303-312, 2017.
- [8] Haoqiang Fan, Erjin Zhou, "Approaching human level facial landmark localization by deep learning," *Image and Vision Computing*, vol. 47, pp. 27-35, 2016.
- [9] Nijad Al-Najdawi, Mariam Biltawi, Sara Tedmori, "Mammogram image visual enhancement, mass segmentation and classification," *Applied Soft Computing*, vol. 35, pp. 175-185, 2015.
- [10] Wei Huang, Kap Luk Chan, Jiayin Zhou, "Region-Based Nasopharyngeal Carcinoma Lesion Segmentation from MRI Using Clustering and Classification-Based Methods with Learning," *Journal of Digital Imaging*, vol. 26, pp. 472-482, 2013.
- [11] Nobuyuki Otsu, "A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. 9, pp. 62-66, 1979.
- [12] Shijie Li, Yong Dou, Xin Niu, Qi Lv, Qiang Wang, "A fast and memory saved GPU acceleration algorithm of convolutional neural networks for target detection," *Neurocomputing*, vol. 230, pp. 48-59, 2017.
- [13] Mohammad Havaei et al. "Brain tumor segmentation with Deep Neural Networks," *Medical Image Analysis*, vol. 35, pp. 18-31, 2017.
- [14] B. Sahiner et al. "Classification of mass and normal breast tissue: a convolution neural network classifier with spatial domain and texture images," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 15, pp. 598-610, 1996.