

以類神經網路及分類迴歸樹輔助肝癌病患 預測存活情形

陳正美^{1,2} 徐建業^{1,3,*} 邱泓文¹
白其卉⁴ 吳柏勳¹

目標：使用台灣癌症登記資料，以資料探勘技術，建立肝癌存活的預測模型。**方法：**收集台灣北部某醫院中心2004至2008年癌症登記資料，新診斷為肝癌的個案共227筆；經文獻查證，專家諮詢及考量病患認知程度，找出9個與肝癌存活有關的變項納入分析，先以T檢定與卡方檢定篩選，有6個達顯著差異，再使用類神經網路與分類迴歸樹演算法，分別以1個(臨床期別)、6個(達顯著差異)、9個(包含無顯著差異)的變數為輸入變項，五年是否存活為輸出變項的方式進行測試。**結果：**以9個輸入變項建立的類神經網路預測模型成效最佳($p < 0.001$)，ROC曲線下的面積0.843、準確率0.78、敏感度0.76、特異度0.80。**結論：**類神經網路所建立肝癌存活的預測模型優於分類迴歸樹。未來在臨床應用上，我們則建議建置「肝癌病患存活預測的資訊系統」，使用9個輸入變項，將類神經網路演算過程電腦化，預測結果以自動化的方式呈現，輔助肝癌病患，了解個人的存活情形與治療成效。(台灣衛誌 2011；30(5)：481-493)

關鍵詞：肝癌、類神經網路、分類迴歸樹、預測模型

前言

肝癌是世界上常見癌症之一，全球每年約有六十萬人死於肝癌，約有75%集中於亞太地區；在台灣肝及肝內膽管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤的13.77%，發生率男性第1位、女性第3位，死亡率男性第1位、女性第2位[1,2]，因而逐漸引起大家的重視而致力於肝癌的研究。

醫學預後是指醫師評估病人存活機會與

病情變化，進行適當的治療，並協助病患了解治療成效與存活情形。臨床上肝癌預後的預測有：Okuda系統是最早的分期系統(1985)考慮腫瘤侵犯及肝臟存留機能；JIS系統(Japanese Integrated Score)是日本學者2004年提出，由臨床分期與臨床症狀評估病患的肝功能；CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)系統由義大利團隊於1998年提出，評估Child-Pugh期別、腫瘤單、多顆及體積、血清甲型胎兒蛋白值、及有無肝門靜脈栓塞等四項因子[3,4]。而與肝癌存活有關的預後因子，有癌症分期、腫瘤大小、有無淋巴結或其他器官的擴散、腫瘤侵犯程度、年齡、性別、肝臟存留機能等[5-7]。

一般估計特定病患於特定期間的存活分析，常使用Kaplan-Meier method或Cox proportional hazard model等統計方法。例如陳錫杰等人[8]使用台灣癌症資料以Kaplan-

¹ 台北醫學大學醫學資訊研究所

² 新光吳火獅紀念醫院管理部

³ 台北醫學大學卓越癌症研究中心

⁴ 台北醫學大學公共衛生學系

* 通訊作者：徐建業

聯絡地址：台北市信義區吳興街250號

E-mail: cyhsu@tmu.edu.tw

投稿日期：99年12月22日

接受日期：100年4月14日

Meier繪製存活曲線，分析病患接受遵循指引治療對存活情形的影響。近年來資料探勘技術已廣為應用於醫學領域，類神經網路與分類迴歸樹即是運用分類、預測的分析方法。類神經網路(Artificial Neural Networks ANN)是指利用電腦使用大量相連人工神經元來模仿生物神經網路的計算系統[9]，透過訓練方式，讓類神經網路反覆學習，調整權值，使其輸出與目標值間誤差越來越小。當幾乎不再變化時，稱此類神經網路已收斂(convergence)。其學習模式以倒傳遞類神經網路(Back-Propagation Network BPN)應用最普遍，屬於監督式學習網路(supervised learning)，從特定問題中提供輸入與輸出訓練樣本，網路則從中學習其間的對應[10]，其結構包含：輸入層(input layer)、隱藏層(hidden layer)及輸出層(output layer)，輸入層的神經元，是指網路的輸入變數；隱藏層的神經元，是處理輸入層送來的資料，使用線性轉換函數；輸出層是指網路的輸出變數，將訓練值和實際值的誤差權值調整，直至網路收斂為止[9,11]。

分類迴歸樹(Classification and Regression Tree CART)是一個樹狀結構，由Breiman在1984年提出，以反覆運算方式，由根部開始建立二元分支樹，直到終止條件為止。資料分析時，若目標變數是類別型，則稱為分類樹；若是連續型變數，則稱為迴歸樹。包含兩個步驟：

- 一、建立樹狀結構：以訓練樣本，根據所選擇的測試條件分成不同子集合，直到所有樣本都可分成同一類別子集合，即完成樹狀結構。
- 二、修剪樹狀結構：依所建構的準則，從樹的底部進行向上修剪(pruning procedure)，直到修剪準則被滿足為止[12]，結果並產生規則，以此預測新樣本的類別。

但是當肝癌病患個人想了解存活情形時，對於有些臨床上的預後因子，則有不易了解的困擾。經文獻查證，Yang等人[13]研發出B型帶原者，罹患肝癌風險的預測方式，以簡單方法提供病患做為追蹤與治療參考指標；但少有提供肝癌病患使用的預測存

活方法，因此引發本研究動機與目的，使用台灣癌症登記資料，以資料探勘技術，建立肝癌存活預測模型，輔助肝癌病患預測存活情形。

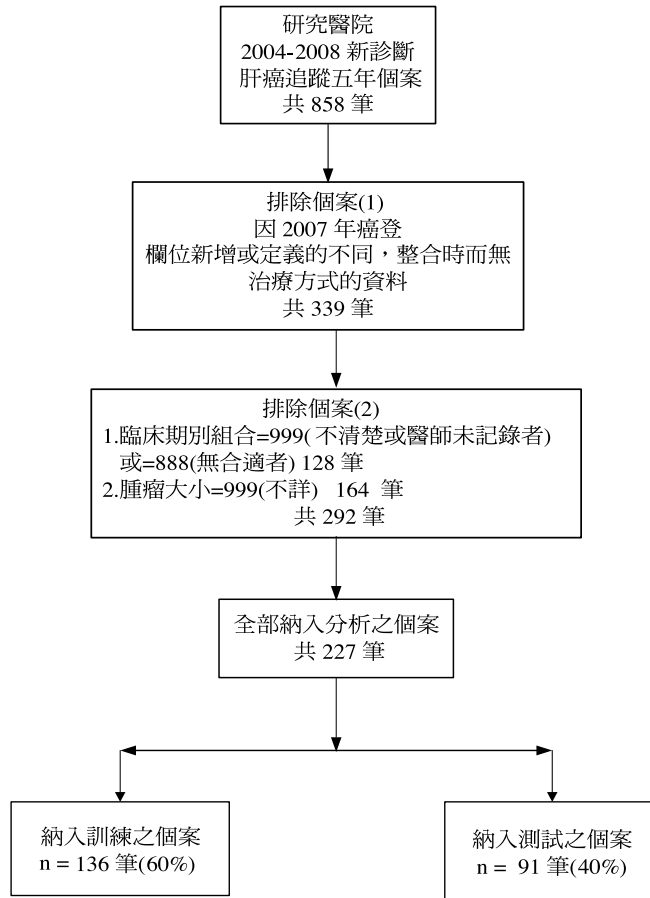
材料與方法

一、研究樣本取得

由研究者取得研究醫院醫學倫理暨人體試驗審查委員會(IRB)核發之「同意臨床試驗證明書」後，收集台灣北部某醫學中心，2004至2008年癌症登記資料共227筆，取自其中依國際疾病腫瘤分類第三版(ICD-O-3)定義腫瘤部位(primary site)為C22.0-C22.1新診斷的肝癌個案，以AJCC (TNM)6th edition為標準，記錄期別，存活狀態追蹤至2010年03月止，但排除2007年因癌登長表從65欄位新增為95欄位及治療方式定義的差異，造成整合時有部份個案的治療方式資料遺失；以及依據『台灣癌症登記長表摘錄手冊』去除其中編碼範圍為888或999者，包括：臨床期別組合=999 (不清楚或醫師未記錄者)或=888(無合適者)及腫瘤大小=999 (不詳)者；並經過癌症登記資料邏輯偵測，進行資料異常值、邏輯值偵錯，確保資料欄位的正確性與有效性。區分60%個案為訓練樣本136筆與40%個案為測試樣本91筆，資料清洗步驟如圖一。

二、網路模型建立

經過文獻查證[5-7]，專家諮詢及考量肝癌病患認知程度，納入分析的連續型輸入變項有「年齡」、「腫瘤大小」、「追蹤時間」；類別型輸入變數有「性別」、「臨床期別」及接受「手術」、「放射線」、「化學藥物」、「血管栓塞」治療共9個；及「五年是否存活」類別型輸出變項1個，存活為「1」，死亡為「0」。並分別以 p 值=0.05進行連續型變項的 t 檢定，類別型變項的卡方與fisher exact檢定，檢定各變項與實際個案的「生存狀態」是否有顯著差異，包括連續型變項的平均值、標準差與類別型變項的次數、 p value等，如表一所示；結果顯著差異變項有6個，無顯著差異變項有3個。



圖一 本研究資料清洗步驟

並分別以1個(臨床期別)、6個(顯著差異)、9個(包含無顯著差異)的變數為輸入變項及五年是否存活為輸出變項的方式進行測試。

三、參數設定

類神經網路的訓練成效，取決於與預測誤差及收斂速度有關參數的設定，包括輸入神經元數、隱藏層數、隱藏層神經元單元數、學習循環次數、學習率、慣性因子等；但因為目前未有完善的方法建立理想的類神經網路模型[14]，因此本研究以嘗試方法(trial and error)找出一個最佳的組合後進行測試[15,16]。

四、預測模型評估

以ROC曲線下的面積(Area Under the

Receiver Operating Characteristic Curve AUC)與敏感度(sensitivity)、特異度(specificity)、準確率(accuracy)為預測模型成效評估的指標。

五、Kaplan-Meier存活曲線圖

進一步使用Kaplan-Meier存活分析，驗證類神經網路與分類迴歸樹演算法預測的存活結果，亦可顯示整體的存活率。以25%、50%存活率為切點，將肝癌個案的存活情形區分為「good良好」、「intermediate中等」、「poor差」三組，以Kaplan-Meier方法繪製存活曲線圖，以log-rank test鑑別各組存活時間的分布在統計上有無顯著差異。

表一 本研究使用變項與生存狀態的檢定(n=227)

	存活	死亡	p value
人數	83 (37%)	144 (63%)	
年齡	64.78±10.56	64.53±12.43	0.043*
腫瘤大小	32.42±23.35	76.12±140.0	0.006*
追蹤時間	36.63±13.26	12.13±12.83	0.585
性別			0.967
男	58 (36%)	101 (64%)	
女	25 (37%)	43 (63%)	
臨床期別			0.000*
I	56 (61%)	36 (39%)	
II	19 (37%)	33 (63%)	
III	8 (14%)	48 (86%)	
IV	0 (0%)	27(100%)	
手術			0.000*
Y	33 (60%)	22 (40%)	
N	50 (29%)	122 (71%)	
放射線治療			0.012*
Y	4 (15%)	23 (85%)	
N	79 (40%)	121 (60%)	
化學治療			0.000*
Y	2 (6%)	31 (94%)	
N	81 (42%)	113 (58%)	
血管栓塞治療			0.117
Y	47 (42%)	66 (58%)	
N	36 (32%)	78 (68%)	

註：*p < 0.05為有顯著差異；「Y」為有接受此治療方式；「N」為無接受此治療方式。

六、統計方法

t檢定，卡方檢定，fisher exact檢定，Kaplan-Meier存活分析。

七、研究工具

上述統計方法使用SPSS 16.0統計軟體；類神經網路使用STATSOFT出版之Statistica6.0軟體；分類迴歸樹使用SPSS出版之Clementine12.0軟體；AUC分析則使用MedCalc 10.0軟體。

結 果

本研究樣本中以死亡者佔多數63%，死亡與存活的比例約6:4；性別以男性佔多數70%；年齡以70歲以上佔多數36%，其次是

61~70歲佔28%，病患屬於中老年族群；臨床期別以第一期佔多數41%，其次是第三期25%；病患接受的治療方式以血管栓塞佔多數50%，其次是手術佔24%；追蹤時間以1年以下佔多數45%，其次是1年至2年35%，第三是3年16%。

一、類神經網路

本研究採用倒傳遞網路模型進行測試，經多次網路訓練後，以9個變項的輸入點，隱藏層數為1、隱藏層神經元單元數為6、學習循環次數為200、學習速率為0.1、慣性因子為0.8及1個變項輸出點的整體收斂表現最佳，結果當網路模型MLP 9:14-12-1:1，即輸入層神經元個數為14，隱藏層神經元個數為12，輸出層神經元個數為1，為最佳網路模

型，架構如圖二，而分析輸入變項的權重分級(weight ranking)，以臨床期別、手術、年齡分佔前三位。

二、分類迴歸樹

經測試樹狀結構所建構的準則，以【最大樹狀圖分佈】的根以下層級4層，決策樹設定成長至4階段；模型【模式】設定為【simple】，選擇最簡易者當作最佳樹木的選擇；沿用相同的研究樣本與測試流程，結果以9個變項的輸入點，1個變項的輸出點，整體表現最佳，最主要的分類規則是，「追蹤時間」> 9.5個月為存活，≤ 9.5個月為死亡。若將「追蹤時間」此變項去除，則主要的分類規則會是，TNM「臨床期別」1或3B為存活，其餘2、3A、3C、4期為死亡，產生的規則，決策樹如圖三。

三、實證結果比較

本研究以1個(臨床期別)、6個、9個為輸入變項及五年是否存活為輸出變項，以訓練樣本建立類神經網路與分類迴歸樹的預測模型，並分別以測試樣本(91筆)及全部樣本(227筆)驗證預測成效。測試樣本、全部樣本，兩者都有測試計算，整體預測結果如表二。以9個輸入變項建立的類神經網路預測

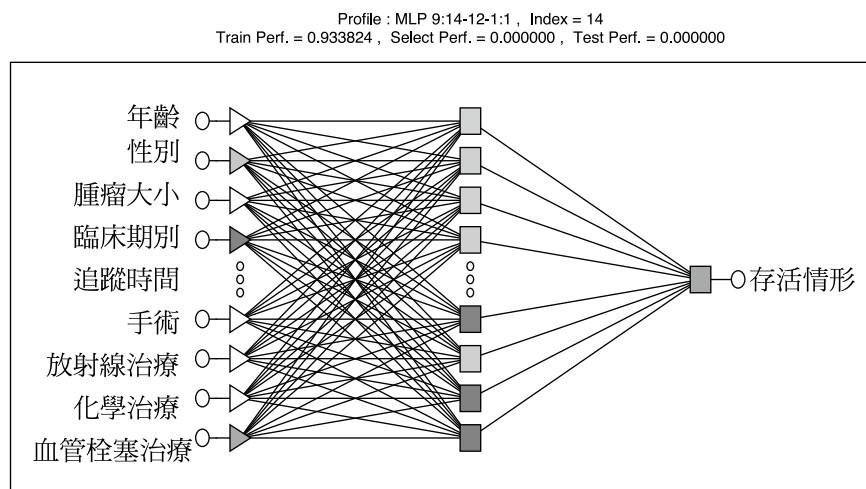
模型成效最佳($p < 0.001$)，以測試樣本驗證：ROC曲線下的面積0.843、準確率 0.78、敏感度0.76、特異度0.80；若以全部樣本驗證：ROC曲線下的面積0.915、準確率0.87、敏感度0.88、特異度0.87；ROC曲線評估如圖四， $p < 0.001$ 。

四、Kaplan-Meier 存活分析結果

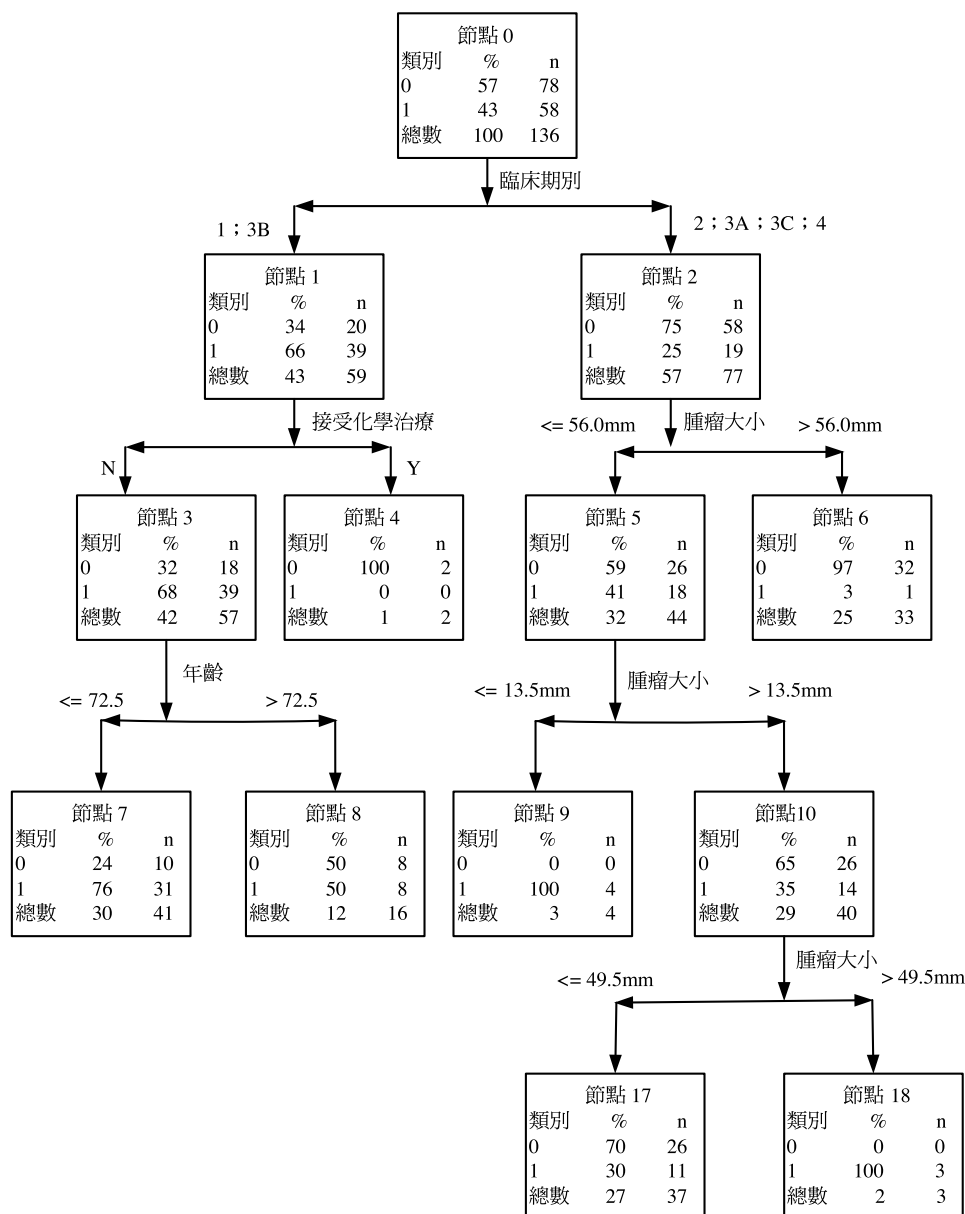
本研究將肝癌個案的存活情形區分為「good良好」、「intermediate中等」、「poor差」三組；原始樣本、類神經網路與分類迴歸樹的整體存活率如表三所示；log-rank test皆為0.000 ($p < 0.05$)；繪製的存活曲線圖如圖五。

討 論

罹癌後的存活情形是每位肝癌病患最想知道的問題，本研究變項的選取，都是肝癌病患容易得知的資訊，其中年齡、腫瘤大小、臨床期別和接受手術、放射線、化學藥物等治療，達統計上顯著差異(如表一)，以接受手術病患的存活率較高，周嘉揚的研究[7]指出，由於各種儀器、手術技巧的改進，目前手術死亡率已降到2%以下，是一種治癒性的治療。而接受血管栓塞治療雖



圖二 本研究類神經網路架構圖【MLP 9:14-12-1:1】



圖三 分類迴歸樹分析的決策樹

無顯著差異，但在林裕民等人[17]的研究結果發現，接受含血管栓塞治療的肝癌患者存活率優於無接受該治療者，顯示其雖非治癒性療法，卻可能影響存活率；而鄭慧雲等人[18]與Hirai等人[19]研究也顯示，血管栓塞治療是臨床上影響肝癌破裂預後因子。

而如表一數據顯示，變項中之「臨

床期別」確實對於存活與死亡有顯著性 ($p < 0.05$)。但是，本研究所建立之多變項 ANN 預測模型，其成效比只有「臨床期別」單一變項模型為佳。「臨床期別」是一個重要變項，所以我們要列入分析，但仍有其他的變項，因此本研究分別以1個(臨床期別)、6個(顯著差異)、全部9個(包含無顯著

表二 類神經網路與分類迴歸樹模型之整體預測結果

	AUC	SE	95% CI	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ann_1(t)	0.773	0.060	0.656 to 0.890	0.71	0.76	0.70	0.49	0.88
ann_6(t)	0.727	0.064	0.623 to 0.815	0.62	0.60	0.62	0.38	0.80
ann_9(t)	0.843	0.052	0.752 to 0.911	0.78	0.76	0.80	0.59	0.90
cart_1(t)	0.728	0.055	0.621 to 0.836	0.71	0.76	0.70	0.49	0.88
cart_6(t)	0.705	0.057	0.600 to 0.796	0.66	0.72	0.64	0.43	0.86
cart_9(t)	0.771	0.050	0.671 to 0.853	0.74	0.80	0.71	0.51	0.90
ann_1(o)	0.759	0.035	0.692 to 0.827	0.71	0.70	0.72	0.60	0.80
ann_6(o)	0.801	0.032	0.743 to 0.851	0.69	0.70	0.72	0.59	0.80
ann_9(o)	0.915	0.022	0.871 to 0.948	0.87	0.88	0.87	0.79	0.93
cart_1(o)	0.711	0.034	0.644 to 0.777	0.71	0.70	0.72	0.59	0.81
cart_6(o)	0.671	0.036	0.605 to 0.731	0.70	0.77	0.66	0.57	0.83
cart_9(o)	0.751	0.032	0.689 to 0.805	0.83	0.89	0.79	0.71	0.93

註：(t)為測試樣本；(o)為全部樣本；SE為標準差；95%CI為95%信賴區間；PPV為 Positive predictive value陽性預測值；NPV為negative predictive value陰性預測值。

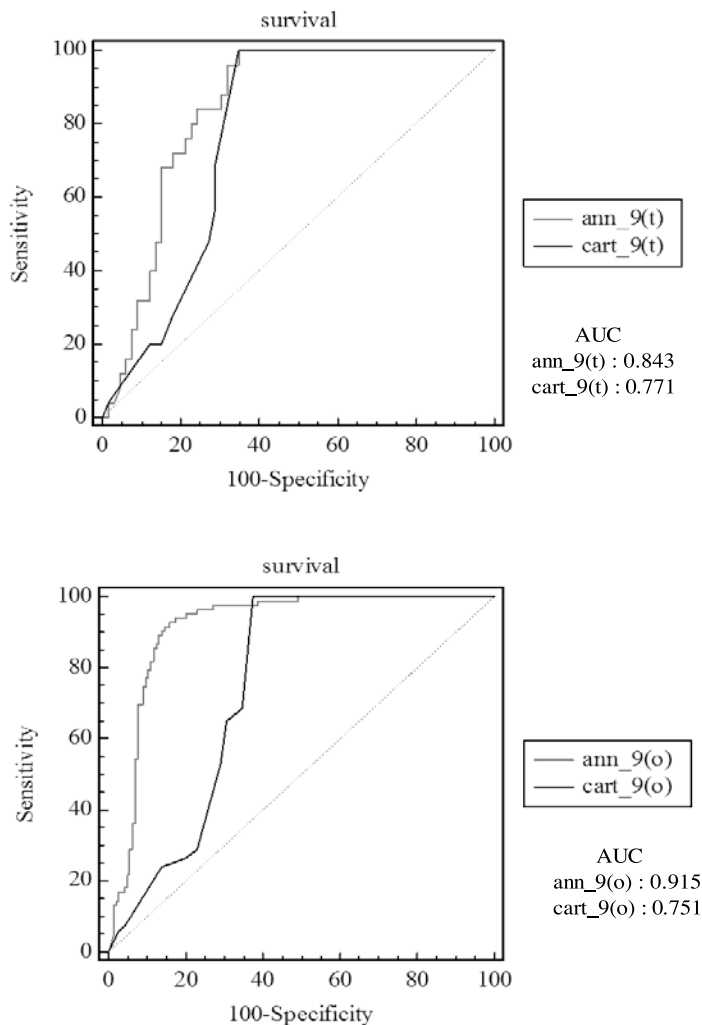
差異)的變數為輸入變項，進行測試。結果顯示，以9個包含無顯著差異變項的預測成效最佳(如表二)。這是我們利用ANN模型的目的，變項一起分析後，可以有較好的預測表現，例如，Burke等人[20]於乳癌與大腸癌存活預測的研究結果，亦使用臨床期別為唯一的輸入變項，類神經網路預測成效則較優，若再增加變項，例如人口特性及解剖變數等，則可提高預測的準確率。因此，ANN有下述幾個特性：

- 一、對於變項的選取有較大的自由度，沒有如傳統統計方法般的限制[21]，其運作具有很高的錯誤容忍度，即使有較不重要的資訊，亦不會影響正確性。
- 二、可建構非線性的模型，可以接受不同種類的變數作為輸入，適應性強，包括連續型與類別型變數等。
- 三、有良好推廣性，當類神經網路訓練完成後，對於與訓練樣本相近的輸入，亦能給予合理的輸出。

而類神經網路應用於肝癌的研究，有蔡蕙如等人[21]找出診斷肝癌患者的分類模式；王琪珍等人[22]台灣地區肝癌危險因子之世代研究；游崇善等人[23]以肝臟組織樣本的特徵，進行類神經網路的分類等，卻較少應用於肝癌存活的預測。但在其他癌症

的存活預測研究上[24-26]，使用以人口特性資料、臨床分期、腫瘤大小、接受治療方式等相關的輸入變項，則都有0.8以上的準確性，例如Sato等人[24]於食道癌存活預測AUC為0.88；Snow等人[25]前列腺癌診斷與預後整體準確率為0.87；Snow等人[26]的研究，大腸癌經過治療後的存活預測AUC為0.87；而本研究以9個輸入變項於肝癌存活預測，以測試樣本驗證AUC為0.843；若以全部樣本驗證AUC為0.915，也得到相當的結果。

此外，在醫學研究中，常收集病患從確診為癌症到死亡之間的存活時間，但因追蹤的時間並不夠長，無法觀察到所有研究樣本最後的結果，及所有發生死亡的時間點。這樣的存活時間資料，必須要以統計的方法來分析。本研究以五年存活情形的資料，利用類神經網路與分類迴歸樹演算法預測的存活結果(存活為「1」，死亡為「0」)，進一步使用Kaplan-Meier方法繪製三組的存活曲線圖，以類神經網路存活曲線的表現與原始樣本的存活曲線較接近，鑑別力較高，且log-rank test = 0.000 ($p < 0.05$)表示各組的存活時間分佈在統計上達顯著差異。此結果顯示以特定存活時間的資料，利用類神經網路演算法預測的存活結果，亦可顯示整體的存活率。

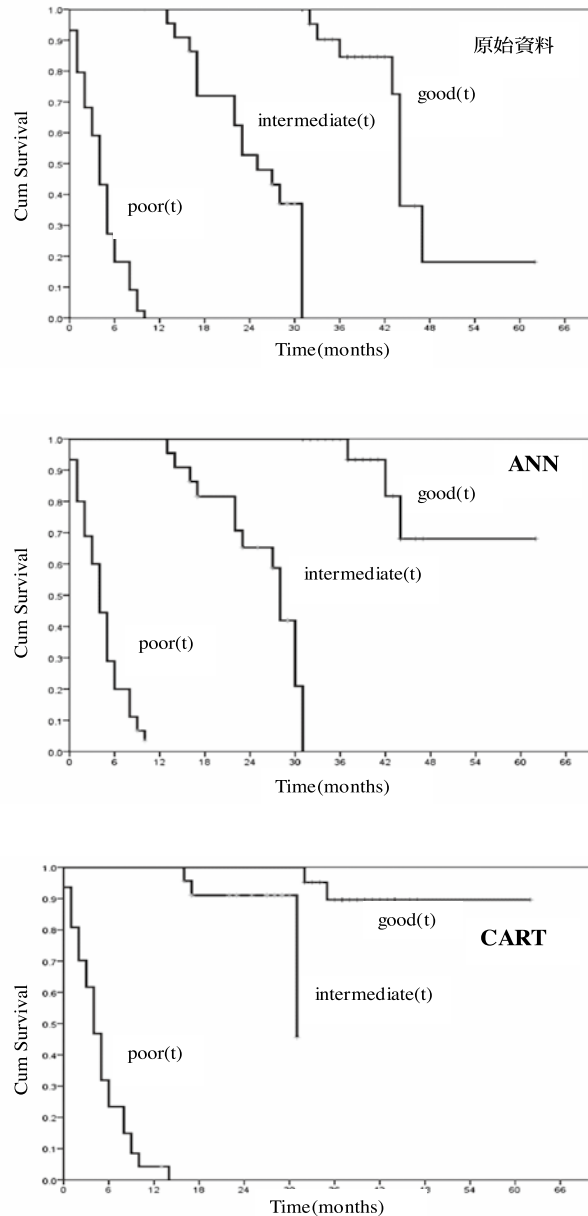


圖四 以9個輸入變項建立的類神經網路與分類迴歸樹模型之ROC曲線評估

表三 肝癌整體存活率

	1 年存活率(%)			2 年存活率(%)			3 年存活率(%)			5 年存活率(%)		
	原始 樣本	ANN	CART	原始 樣本	ANN	CART	原始 樣本	ANN	CART	原始 樣本	ANN	CART
good (t)	100	100	100	100	100	100	84.6	100	89.6	18.1	68.1	89.6
Intermediate (t)	100	100	100	52.8	65.3	91.1	N.D	N.D	45.5	N.D	N.D	N.D
Poor (t)	N.D	N.D	4.3	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
Overall (t)	50.5	51.6	49.4	40.2	43.1	43.4	29.8	34.7	38.9	6.4	25.3	38.9
good (o)	100	100	94.1	100	100	81.8	87.2	90.8	71.5	43.0	49.3	46.6
Intermediate (o)	100	100	N.D	70.5	70.1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
Poor (o)	16.1	11.0	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
Overall (o)	56.8	56.5	56.8	45.4	48.4	49.3	35.7	39.6	43.2	17.6	21.5	28.1

N.D: Non detectable 無法量測；(t)為測試樣本；(o)為全部樣本。



圖五 Kaplan-Meier繪製的存活曲線圖

而分類迴歸樹在本研究的預測準確率則不如類神經網路，所產生的主要分類規則以「追蹤時間」為主，是指病患被確診為肝癌時間至最後聯絡時間(以月為單位)，經諮詢專業醫師後，表示此分類顯得粗糙，這只能表示該病患在該醫院的最後資訊，也許是失聯、轉院或放棄治療等原因，並不能以

此單一變項做為存活情形的主要分類。若將「追蹤時間」變項去除，主要的分類規則會是TNM「臨床期別」1或3B為存活，其餘2、3A、3C、4期為死亡，產生的規則，決策樹(如圖三)。以測試樣本驗證的準確率0.65 (ROC曲線下的面積0.64、敏感度0.68、特異度0.64)；以全部樣本驗證的準確率0.75

(ROC曲線下的面積0.59、敏感度0.73、特異度0.76)；仍不如以9個輸入變項建立的類神經網路預測成效(測試樣本準確率0.78，全部樣本準確率0.87)。

分類迴歸樹其模型建立過程較直觀，可產生容易了解的規則，較接近人類思考的模式，也不需太多計算即可進行分類。但在分類時，只是根據單一變項來做二分法的分類，無法同時考量所有相關的變項，而在實際分類系統中，類別劃分往往與多個變項有關。例如，預測肝癌存活或死亡的分類，其預後因素不可能僅依據單一的因子(追蹤時間或是臨床期別)，訂定是否存活的規則，在臨床上也會顯得較無意義。而且其分類種類易趨於過多容易增加誤差。因此，分類迴歸樹較適用規則導向的領域，而如何將決策樹演算法擴充到考慮多變項，則是一個有待研究的議題。相對類神經網路的分析，具多元性能處理廣泛的問題，所建立之多變項預測模型，較符合本研究目的。

此外，在臨床上應用於肝癌預後的預測系統中，有學者認為CLIP分期系統可能是較佳的評估系統[27-29]。而Lee等人[30]的研究則認為，早期肝癌病患經過週波腫瘤燒灼術治療後，以JIS系統預測成效較高，這些系統預測肝癌預後都有相當準確性，但何種系統最適用，目前則尚無定論[4]。

因此，本研究結果以類神經網路建立肝癌存活的預測模型，希望可輔助肝癌病患除了聽取醫療專業的說明外，自己也可以使用一般，容易得知的資訊，了解治療成效，預測個人的存活情形。

而在臨床應用的評估上，本文討論有關肝癌「預後」的議題，而研究者之前亦針對肝癌的治療方式選擇進行研究，並已發表相關論文[31-33]。而且本研究已經使用測試樣本來評估所發展之ANN模型(AUC=0.843)，同時，對於具體之臨床應用，我們的建議是建置「輔助肝癌病患存活預測的資訊系統」。

未來此系統的使用者可以是肝癌病患或家屬；用來預測肝癌存活情形的預後因素，是本研究的9個輸入變項；系統核心程式可以Statistica軟體，轉換ANN模型的原始碼為

主。以Windows Server 2003為開發環境、使用SQL Server資料庫及asp.net開發工具，建置此web based系統，將類神經網路演算過程電腦化，預測結果以自動化方式呈現，提供肝癌病患或家屬，可不受時間、空間上的限制，即時取得相關資訊及了解治療後可能的結果。系統建置以「輔助」與「病患」為主軸，預計提供的功能有肝癌相關資訊的提供及依據類神經網路預測模型，自動導出五年內是否存活的預後評估等。並可與醫療機構合作，以提高系統使用率，進行系統使用者滿意度調查的系統評估；亦與臨床肝癌預後的預測系統，例如Okuda、Child系統比較，提升預測的準確率。

此外，研究者認為，資訊是一種工具，如何使用資訊技術，應用於肝癌控制的各個環節，包括防治、診斷、治療與預後，建立以「肝癌病患」為中心的醫療照護體系，使肝癌病患的疾病進展能夠有效的控制，提供適切的癌症診療服務，使病患擁有較高的希望程度，以提升其生活品質，這才是實際臨床應用最大的貢獻與價值。且在醫療人員方面，則建議除了訂立診斷外，應該有照顧肝癌病患心理與生理病痛的胸懷，這絕不是任何輔助或預測工具可取代的。也許，應試著去了解並利用資訊科技的特性來補足人類的不完美，降低人們犯錯的可能性，讓臨床醫學的應用能藉著電腦的輔助而更上一層樓。

參考文獻

1. 林志陵、高嘉宏：肝癌的流行病學。中華醫學會誌 2008；**24**：277-81。
Lin CL, Kao JH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. J Chinese Oncol Soc 2008;**24**:277-81. [In Chinese: English abstract]
2. Lin TM, Chen CJ, Tsai SF, Tsai TH. Hepatoma in Taiwan. J Natl Public Health Assoc(ROC) 1988;**8**:91-100.
3. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;**56**:918-28.
4. 徐千彝、霍德義：肝癌的預後評估及分期系統。

- 臨床醫學 2010 ; **66** : 216-24。
- Hsu CY, Huo DY. Liver cancer prognosis and staging system. *Clinical Medical* 2010;**66**:216-24. [In Chinese]
5. Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer* 1998;**83**:2302-11.
6. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int* 2009;**29**:502-10.
7. 周嘉揚：肝切除治療肝細胞癌。中華癌醫會誌 2008 ; **24** : 311-7。
- Chau GY. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Chinese Oncol Soc* 2008;**24**:311-7. [In Chinese: English abstract]
8. 陳錫杰、蘇慧芳、李中一、賴美淑、謝碧晴：醫師的遵循行為可促進病患的存活嗎？以台灣非小細胞肺癌病患為例。台灣衛誌 2010 ; **29** : 118-30。
- Chen HC, Su HF, Li CY, Lai MS, Hsien PC. Can physician adherence to treatment guidelines improve patient survival? A population-based analysis of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Taiwan. *Taiwan J Public Health* 2010;**29**:118-30. [In Chinese: English abstract]
9. 巫沛倉：類神經網路簡介。 <http://www.im.isu.edu.tw/faculty/pwu/expert/ann.ppt>。引用 2010/11/22。
- Wu PC. Introduction of artificial neural network. Available at: <http://www.im.isu.edu.tw/faculty/pwu/expert/ann.ppt> . Accessed November 22, 2010. [In Chinese]
10. Dayhoff JE, DeLeo JM. Artificial neural networks opening the black box. *Cancer* 2001; **91**(8 Suppl):1615-35.
11. 盧瑜芬：使用三種資料探勘演算法—類神經網路、邏輯斯迴歸及決策樹—預測乳癌患者存活情形之效能比較。台北：國防醫學院公共衛生研究所碩士論文，2006。
- Lu YF. Predicting breast cancer patients' survivability: the comparison of using three data mining methods- artificial neural networks, logistic regression and decision tree [Dissertation]. Taipei: School of Public Health, National Defense Medical Center, 2006. [In Chinese: English abstract]
12. 廖述賢、溫志皓：資料採礦與商業智慧。台北：雙葉書廊，2009。
- Liao SH, Wen CH. Data Mining and Business Intelligence. Taipei: Yeh Yeh Book Gallery, 2009. [In Chinese]
13. Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010;**28**:2437-44.
14. Miller AS, Blott BH, Hames TK. Review of neural network applications in medical imaging and signal processing. *Med Biol Eng Comput* 1992;**30**:449-64.
15. Davies PC. Design issues in neural network development. *Neurovest J* 1994;**5**:21-5.
16. Lin CC, Wang YC, Chen JY, et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;**91**:91-9.
17. 林裕民、張鴻俊、廖朝聖、陳瑞瀨、楊國卿：TACE對TNM不同期別肝癌存活率之影響—癌症登記資料分析。中華民國消化系聯合學術演講年會。台北：台北醫學大學，2009。
- Lin YM, Chang HC, Liao CS, Chen RH, Yang KC. TACE on survival of various TNM stages of liver cancer - cancer registry data analysis. In: *Proceedings of Joint Conference on Gastrointestinal in Taiwan*. Taipei: Taipei Medical University, 2009. [In Chinese]
18. 鄭慧雲、朱正心、林錫泉等：肝癌破裂的臨床經驗與預後因子之分析。內科學誌 2001 ; **12** : 14-8。
- Cheng HY, Chu CH, Lin SC, et al. Ruptured hepatocellular carcinoma: clinical experience and analysis of prognostic factors. *J Intern Med Taiwan* 2001;**12**:14-8. [In Chinese: English abstract]
19. Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, et al. Transcatheter arterial embolization for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1986;**4**:275-9.
20. Burke HB, Goodman PH, Rosen DB, et al. Artificial neural networks improve the accuracy of cancer survival prediction. *Cancer* 1997;**79**:857-62.
21. 蔡蕙如、柯明中、張偉斌、劉德明：應用類神經網路與分類迴歸樹於肝癌分類模式。北市醫學雜誌 2007 ; **4** : 658-67。
- Tsai HJ, Ko MC, Chang WP, Liou DM. Application of artificial neural networks and classification tree models in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Taipei City Med J* 2007;**4**:658-67. [In Chinese: English abstract]
22. 王琪珍、藍忠孚、陳建仁：台灣地區肝癌、肺癌、胃癌多重危險因子之世代研究。中華衛誌 1994 ; **13** : 308-14。
- Wang QZ, Lan ZF, Chen JR. Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of liver cancer, lung cancer and stomach cancer in Taiwan. *Chinese J Public Health* 1994;**13**:308-14. [In Chinese: English abstract]

23. 游崇善、黃聖方、江國賢：應用腹部電腦斷層掃描影像之肝臟腫瘤自動輔助診斷系統。台灣國際醫學資訊研討會。台北：台北醫學大學，2009。
Yu CS, Huang SF, Chiang KH. An automatic segmentation method for liver lesions using abdominal computer tomography. In: Proceedings of Joint Conference on Medical Informatics in Taiwan. Taipei: Taipei Medical University, 2009. [In Chinese: English abstract]
24. Sato F, Shimada Y, Selaru FM, et al. Prediction of survival in patients with esophageal carcinoma using artificial neural networks. *Cancer* 2005;**103**:1596-605.
25. Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural network in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol* 1994;**152**:1923-6.
26. Snow PB, Kerr DJ, Brandt JM, Rodvold DM. Neural network and regression predictions of 5-year survival after colon carcinoma treatment. *Cancer* 2001;**91**(8 Suppl):1673-8.
27. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008;**19**:1117-26.
28. 陳明杰、王豐裕、胡志棠、黃世哲、陳健麟：CLIP評分系統與東台灣肝癌患者之預後。http://www.skh.org.tw/gi/an_meet/一般演講(4)/肝癌-II/103-1.pdf。引用2010/10/14。
Chen MJ, Wang FY, Hu JT, Huang SJ, Chen JL. Validation of CLIP scoring system for prognosis of patients with hepatoma in Eastern Taiwan. Available at: [http://www.skh.org.tw/gi/an_meet/一般演講\(4\)/肝癌-II/103-1.pdf](http://www.skh.org.tw/gi/an_meet/一般演講(4)/肝癌-II/103-1.pdf). Accessed October 14, 2010. [In Chinese]
29. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;**28**:2889-95.
30. Lee JH, Han SY, Jo JH, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Korean J Gastroenterol* 2007;**49**:17-23.
31. 陳正美、徐建業：肝癌病患選擇治療方式的偏好評估與決策支援系統建置。台灣國際醫學資訊聯合研討會。台北：國立台北護理健康大學，2010。
Chen CM, Hsu CY. A decision support system for liver cancer patient's treatment preference evaluation. In: Proceedings of Joint Conference on Medical Informatics in Taiwan. Taipei: National Taipei University of Nursing and Health Science, 2010. [In Chinese: English abstract]
32. Chen CM, Hsu CY, Chao CJ. Developing a computer system to help decision making on liver cancer treatments. In: Proceedings of Experimental Biology. USA: Washington, DC, 2011.
33. Chen CM, Hsu CY, Chao CJ. Predict liver cancer patients' survival using classification and regression trees. In: Proceedings of Experimental Biology. USA: Washington, DC, 2011.

Prediction of survival in patients with liver cancer using artificial neural networks and classification and regression trees

CHENG-MEI CHEN^{1,2}, CHIEN-YEH HSU^{1,3,*}, HUNG-WEN CHIU¹,
CHYI-HUEY BAI⁴, PO-HSUN WU¹

Objectives: This study created a survival prediction model for liver cancer using data mining algorithms. **Methods:** The data were collected from the cancer registry of a medical center in Northern Taiwan between 2004 and 2008. A total of 227 patients were newly diagnosed with liver cancer during this time. Following a literature review, expert consultation, and collection of patients' data, nine variables pertaining to liver cancer survival rates were analyzed using t-tests and chi-square tests. Six variables were significant. An artificial neural network (ANN) and a classification and regression tree (CART) algorithm were adopted as prediction models. The models were tested in three conditions: one variable (clinical stage alone), six significant variables, and all nine variables (significant and non-significant). Five-year survival was the output prediction. **Results:** The ANN model with nine input variables was a superior predictor of survival ($p < 0.001$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) was 0.843, and 0.78, 0.76, and 0.80 for accuracy, sensitivity, and specificity respectively. **Conclusions:** An artificial neural network was more accurate than a CART system in predicting liver cancer survival. In the future, we suggest developing a computer system using the nine input variables in the ANN prediction model to predict liver cancer survival. The system would use an ANN algorithm to automatically calculate the prediction result and assist patients in understanding their potential treatment outcomes and survival. (*Taiwan J Public Health. 2011;30(5):481-493*)

Key Words: *Liver Cancer, Artificial Neural Networks, Classification and Regression Trees, Prediction Model*

¹ Graduate Institute of Medical Informatics, Taipei Medical University, No. 250, Wu-Xin St., Xinyi Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Management Department, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

³ Center of Excellence for Cancer Research, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁴ School of Public Health, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

*Correspondence author. E-mail: cyhsu@tmu.edu.tw

Received: Dec 22, 2010 Accepted: Apr 14, 2011