

暑期專題計劃書

肺部電腦斷層掃描之非小細胞癌 PD-L1 表現預測：
結合多任務自監督學習與生成對抗網路

申請者：戴偉璿

May 29, 2025

1 研究背景

PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) 表現量是免疫治療中一個重要的生物標記，常用以評估非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者是否適合接受 PD-1/PD-L1 抑制劑。然而，現有檢測方法依賴組織切片與免疫染色，具有侵入性、區域異質性與判讀主觀性等缺點。

以下是 PD-L1 表現的兩個例子，50% 是 NSCLC 中 PD-L1 表現的高低分界， $>50\%$ 表示高表現，適合單藥免疫治療，預後較好； $<50\%$ 表示低表現，需聯合治療或非免疫療法，預後較差

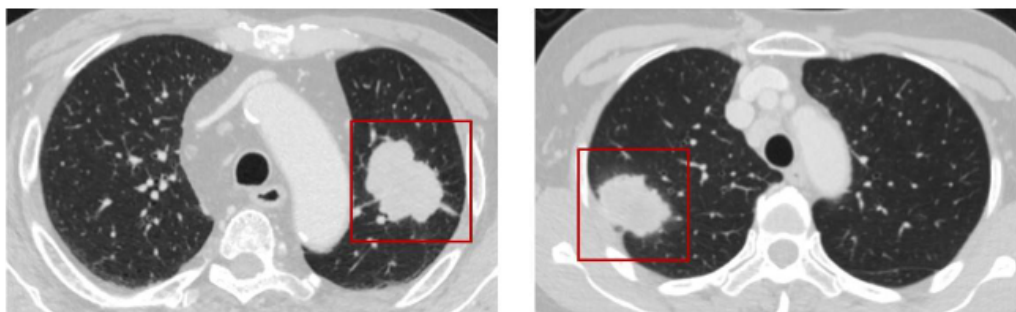


Figure 1: 左：PD-L1 表現 $>50\%$ ；右：PD-L1 表現 $<50\%$ 。圖片來源：周姍妤學姐碩士論文。

然而，隨著醫學影像技術的進步，肺部電腦斷層掃描 (CT) 已成為非小細胞肺癌診斷的重要工具。但遇到了新的挑戰：樣本數量不足。相較於其他領域，醫學影像的取得尤為困難，不只是因為需要專業的醫療設備與人員，還因為涉及患者隱私與倫理問題。因此，如何在有限的資料條件下，準確預測 PD-L1 表現並且盡可能提昇模型的泛化能力，成為一個亟待解決的問題。

近年來，自監督學習 (Self-supervised Learning) 的發展為解決資料稀缺問題提供了新的思路。自監督學習通過從未標記的資料中學習有用的特徵表示，能夠在少量標記資料的情況下，顯著提升模型性能。特別是多任務自監督學習 (Multi-task Self-supervised Learning) 方法，通過同時學習多個相關任務，能夠進一步增強模型的表徵學習能力。

周姍妤學姐的碩士論文：「肺部電腦斷層掃描之非小細胞癌 PD-L1 表現預測: 結合遮蓋圖像模型與生成對抗網路」中提出了一種基於 Masked autoencoder (MAE) 模型改良後的多模態模型 MTMAE，MAE 模型是一種自監督學習方法，通過遮蔽部分輸入影像來學習有效的特徵表示。學姐使用了實驗室之前研究出的 GAN 生成 CT 影像對模型進行預訓練，並在微調階段使用真實的醫學影像進行訓練。該模型結合了自監督重建、腫瘤分割與分類任務，在低資料條件下有效提升了 PD-L1 表現的預測準確率。基於該模型的潛力，我想嘗試看看這個方法能否有進一步改進的空間。

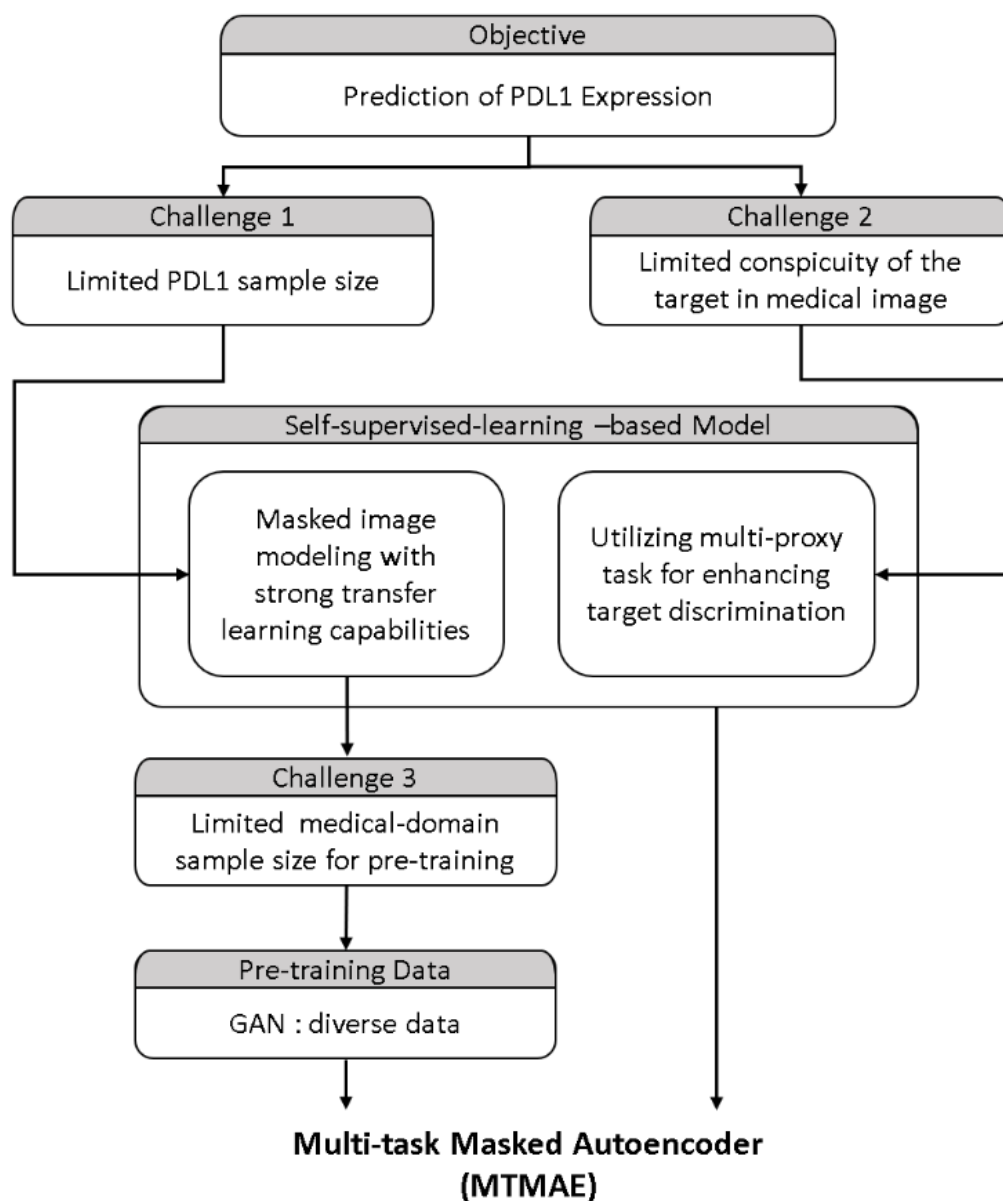


Figure 2: MTMAE 模型架構。圖片來源：周姍妤學姐碩士論文。

2 研究目標

1. 建立以 MTMAE 為基礎之 PD-L1 表現預測模型
2. 探討加入對比學習對自監督表徵學習的增強效果。
3. 在 ViT encoder 中嵌入 GNN，建構 patch 間關聯性以提升特徵整合能力。
4. 評估多模型集成（ensemble）策略對預測穩定性與泛化能力的影響。

3 研究方法

本研究將基於周姍妤學姐的碩士論文所提出的 MTMAE 模型進行改良，模型核心為 Multi-task Masked Autoencoder (MTMAE)。由於影像資料的缺乏，我們先使用 GAN 生成批量的影像，對模型進行預訓練，接下來再使用真正的醫學影像進行微調。

針對上述的研究目標，首先我將嘗試建立一個以 MTMAE 為基礎的 PD-L1 表現預測模型，除了讓我熟悉 MTMAE 的架構外，這個基礎的模型也將作為後續改良的基準。

3.1 對比學習

對比學習是一種自監督學習方法，通過學習樣本之間的相似性與差異性來增強模型的表徵學習能力，其擅長利用未標籤數據進行預訓練，減少對標籤數據的依賴。本專題中，我將在 MTMAE 模型中加入對比學習模組，使用不同遮蔽策略產生的影像對作為正樣本，以提升 encoder 對語意一致性的建模能力。這將有助於模型在少量標記資料的情況下，學習到更豐富的特徵表示，從而提高 PD-L1 表現預測的準確性。

3.2 GNN 結合

圖神經網路 (Graph Neural Network, GNN) 是一種專門處理圖結構數據的深度學習模型，能夠有效捕捉節點之間的關聯性與結構信息。在本專題中，我將在 ViT encoder 中嵌入 GNN 模組，將輸出的 patch token 建構為圖結構，節點間依位置或注意力建邊，透過節點間的關聯性進行訊息傳遞，強化區域語意整合。這將有助於提升模型對局部特徵的捕捉能力，進一步提高 PD-L1 表現預測的準確性。

3.3 模型集成

模型集成 (Ensemble Learning) 是一種通過結合多個模型的預測結果來提高整體性能的方法。在本專題中，我將採用模型集成策略，利用隨機初始化、遮蔽方式或 GAN 輸入生成多個 MTMAE 模型，最後透過投票的方式整合各模型的預測結果，以提升整體穩定性與泛化能力。這種方法能夠減少單一模型的偏差與過擬合風險，從而提高 PD-L1 表現預測的穩定性。除了原生的模型以外，我也會嘗試將對比學習、GNN 模組與集成模型結合，以進一步提升預測效能。

4 實驗設計

4.1 實驗材料

本專案預計使用來自於台大醫院、台大醫院新竹分院、台大醫院雲林分院提供之非小細胞肺癌患者 CT 與 PD-L1 標記資料做為輸入資料。此外，為了解決資料稀缺問題，本專案也會使用實驗室先前所開發之 Gabor-GAN 模型，使用公開資料庫 LIDC-IDRT (Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative) 生成批量的樣本。

使用 GAN 生成的影像來訓練模型常面臨真實性的爭議，能夠生成準確的肺結節影像是關鍵。為了控制生成影像的真實性（結核的大小以及形狀），我們使用結節分割標記引導生成。流程包括：首先分割肺結節與肺實質背景，將背景與分割 mask 輸入 GAN，訓練生成肺結節樣本。Gabor-loss GAN 使用 CNN 架構，訓練時除了真偽分類損失，還透過 Gabor filter 計算濾波特徵的損失 (Gabor-loss)，增強結節紋理並避免過擬合。訓練完成後，使用肺部組織分割演算法提取肺實質背景，選取 $64 \times 64 \times 64$ 的 VOI 作為輸入，將真實結節標記置於中間，排除與肺壁、心臟等重疊的區域，並確保標記體積保留 80% 以上。最後用高斯濾波器和平滑處理優化結節與背景的邊界。

藉由以上複雜的生成流程，我們期許能獲得高品質、高準確率的肺結節影像，增加模型預測的準確率。

4.2 性能指標

在判斷模型的預測效能時，我們將使用以下指標進行評估：正確率 (Accuracy)、靈敏度 (Sensitivity)、特異度 (Specificity) 與 AUC (Area under curve)，而這些指標的計算方式可由混淆矩陣得出 (Confusion Matrix) 得出，具體的混淆矩陣可分為四個象限：

- 真陽性 (True Positive, TP)：模型正確預測為陽性的數量。
- 假陽性 (False Positive, FP)：模型錯誤預測為陽性的數量。
- 真陰性 (True Negative, TN)：模型正確預測為陰性的數量。
- 假陰性 (False Negative, FN)：模型錯誤預測為陰性的數量。

在本專題中，我們稍微修改了混淆矩陣的定義，將陽性定義為 PD-L1 表現高於 50% 的患者，陰性則為低於 50% 的患者。

	實際陽性	實際陰性
預測陽性	TP	FP
預測陰性	FN	TN

Table 1: 混淆矩陣

藉由混淆矩陣，我們可以計算出以下指標：

4.2.1 正確率 (Accuracy)

正確率是指模型正確預測的比例，在本專題中即正確分辨出 PD-L1 表現高於 50% 與低於 50% 的患者比例。正確率是衡量模型整體預測準確性的指標，計算公式為：

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (1)$$

4.2.2 靈敏度 (Sensitivity)

靈敏度（也稱為召回率）是指模型正確預測為陽性的比例。在本專題中，靈敏度即預測 PD-L1 表現高於 50% 的患者中，實際上也高於 50% 的比例。靈敏度是衡量模型對陽性樣本識別能力的指標，計算公式為：

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (2)$$

4.2.3 特異度 (Specificity)

特異度是指模型正確預測為陰性的比例。在本專題中，特異度即預測 PD-L1 表現低於 50% 的患者中，實際上也低於 50% 的比例。特異度是衡量模型對陰性樣本識別能力的指標，計算公式為：

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (3)$$

4.2.4 AUC (Area under curve)

AUC 是指 ROC 曲線下的面積，ROC 曲線是以假陽性率 (False Positive Rate) 為橫軸，真陽性率 (True Positive Rate) 為縱軸所繪製的曲線。AUC 值介於 0 與 1 之間，值越大表示模型的預測能力越好。計算公式為：

$$\text{AUC} = \int_0^1 \text{TPR}(FPR) d(FPR) \quad (4)$$

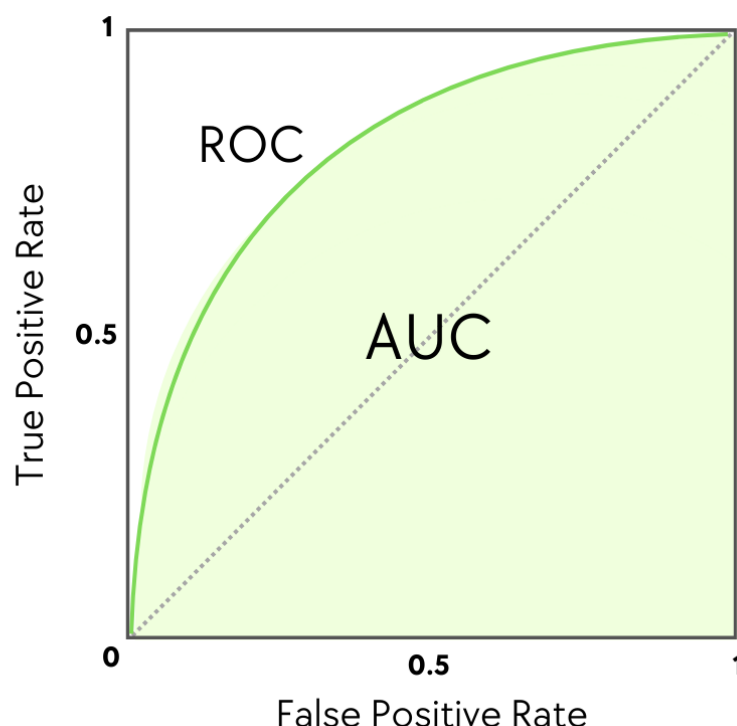


Figure 3: ROC 曲線及其 AUC 值。

圖片來源：<https://www.blog.trainindata.com/auc-roc-analysis/>

4.3 實驗方法

本專題將使用 TensorFlow 框架實現 MTMAE 模型，並在此基礎上進行改良。首先，我將建立一個基於 MTMAE 的 PD-L1 表現預測模型，並使用實驗室先前開發的 Gabor-GAN 生成 CT 影像進行預訓練。接著，將使用真實的醫學影像進行微調，並在此基礎上嘗試加入對比學習模組、GNN 模組與模型集成策略。在實驗過程中，我將使用 K-fold 交叉驗證方法來評估模型的泛化能力，並使用上述的性能指標（正確率、靈敏度、特異度與 AUC）來評估模型的預測效能，同時比較不同改良方法對預測準確率的影響。

5 預期成果

根據論文內容，MTMAE 模型在 PD-L1 表現預測任務上的預測準確率僅為 0.724，然而，若要達到臨床應用的標準，預測準確率需要達到 0.8 以上。因此，本專題的目標是通過改良 MTMAE 模型，提升 PD-L1 表現預測的準確率。

針對上述提出的研究目標，本專題期許能將準確率進一步提升至 0.8 以上，並且在靈敏度、特異度與 AUC 等指標上也能達到臨床應用的標準。同時也驗證對比學習、GNN 以及模型集成等方法對於預測效能的提升效果。期望透過這些改進能顯著提升模型的準確度與泛化能力。

6 進度規劃

週次	日期	工作內容
1	6/16~6/22	閱讀論文、蒐集訓練資料、整理背景知識、建立 MTMAE 架構
2~3	6/23~7/6	嘗試導入對比學習模組進行實驗
4~5	7/7~7/20	嘗試加入 GNN 模組進行實驗
6~7	7/21~8/3	嘗試集成模型進行實驗
8	8/4~8/14	整理研究內容，撰寫書面報告
9	8/15~8/21	完成最終簡報與口頭報告準備

7 參考文獻

1. 周姵妤，肺部電腦斷層掃描之非小細胞癌 PD-L1 表現預測: 結合遮蓋圖像模型與生成對抗網路，碩士論文，國立臺灣大學，2024。
2. PD-L1，https://en.wikipedia.org/wiki/PD-1_and_PD-L1_inhibitors
3. 自監督式學習，<https://ithelp.ithome.com.tw/m/articles/10325328>
4. 對比學習，<https://u9534056.medium.com/對比學習-Contrastive-Learning-主流方法一覽-bddf2afc5e5f>
5. 圖像神經網路，<https://ithelp.ithome.com.tw/m/articles/10365828>
6. 交叉驗證，<https://ithelp.ithome.com.tw/articles/10279240>
7. 混淆矩陣，<https://ithelp.ithome.com.tw/articles/10254593>
8. 集成式學習，<https://ithelp.ithome.com.tw/m/articles/10276102>