

基于深度学习的非小细胞肺癌耐药性研究

韦涛^{1*}, 李璧江¹, 穆亮¹, 梁婵¹, 张学军^{1,2#}

¹广西大学计算机与电子信息学院, 广西 南宁

²广西多媒体通信与网络技术重点实验室, 广西 南宁

Email: #xjzhang@gxu.edu.cn, 429197597@qq.com

收稿日期: 2020年10月7日; 录用日期: 2020年10月22日; 发布日期: 2020年10月29日

摘要

非小细胞肺癌(NSCLC)是一种最常见的肺部癌症,临床上主要通过分子靶向药物进行治疗。随着时间的推移,NSCLC患者很容易对药物产生不同类型的耐药性,增加了临床治疗的难度。为了捕捉肿瘤不同时间点的生物学特性来预测患者的耐药性类型,本文提出了一种基于卷积神经网络(CNN)和循环神经网络(RNN)的深度学习模型,CNN用于提取不同时间点的肿瘤图像特征,并将这些特征输入到RNN中做进一步的纵向分析。168例NSCLC患者数据按3:1的比例划分为训练组和测试组,结合迁移学习完成模型构建。经检验,模型在测试集上的预测精度为79.16%,表明了将本方法用于预测NSCLC患者的耐药性类型具有一定的可行性。

关键词

深度学习, 非小细胞肺癌(NSCLC), 耐药性预测, 医学图像序列, 迁移学习

Research on Drug Resistance of Non-Small Cell Lung Cancer Based on Deep Learning

Tao Wei^{1*}, Bijiang Li¹, Liang Mu¹, Chan Liang¹, Xuejun Zhang^{1,2#}

¹School of Computer, Electronics and Information, Guangxi University, Nanning Guangxi

²Guangxi Key Laboratory of Multimedia Communications and Network Technology, Nanning Guangxi

Email: #xjzhang@gxu.edu.cn, 429197597@qq.com

Received: Oct. 7th, 2020; accepted: Oct. 22nd, 2020; published: Oct. 29th, 2020

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the common lung cancers and mainly treated clinical-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 韦涛, 李璧江, 穆亮, 梁婵, 张学军. 基于深度学习的非小细胞肺癌耐药性研究[J]. 计算机科学与应用, 2020, 10(10): 1853-1862. DOI: 10.12677/csa.2020.1010195

ly through Molecular targeted drugs. However, NSCLC patients are prone to develop different types of drug resistance, which increase the difficulties of clinical treatment. This study proposed a deep learning model based on Convolutional Neural Network (CNN) and Recurrent Neural Network (RNN) to predict the type of drug resistance of NSCLC patients by capturing the biological characteristics of tumors at different time points. CNN is used to extract tumor image features at different time points, and output these features into RNN for further longitudinal analysis. A total of 168 NSCLC patients are split 3:1 into training cohort and test cohort, which are combined with transfer learning to build the model. Experimental results show that the model achieves 79.16% accuracy on test set, which indicates that this method has certain feasibility for predicting the resistance type of NSCLC patients.

Keywords

Deep Learning, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Drug Resistance, Serial Medical Imaging, Transfer Learning

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是一种常见的恶性肿瘤，2015 年中国肺癌新发病例 73.3 万，死亡病例 61.0 万，发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位[1]。其中，约 85% 的肺癌是非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)，大部分 NSCLC 患者确诊时即为晚期。在临床上 NSCLC 多使用分子靶向药物进行治疗，EGFR-TKI 作为一种分子靶向药物，具有疗效显著且安全性良好等优点，因而常被用作为晚期 NSCLS 患者的标准治疗方案[2]。大部分患者在接受药物治疗后会出现肿瘤消退的现象，且其中绝大多数会在一年时间左右对 EGFR-TKI 产生获得性耐药[3] [4]。2010 年美国的 Jackman 等[5]提出了 EGFR-TKI 获得性耐药的临床定义，该定义的核心是患者使用 EGFR-TKI 取得完全缓解或部分缓解后出现耐药进展的患者，我国的 Yang 等[6]根据不同的耐药发生情况进一步将耐药类别分为三类：缓慢进展、局部进展和爆发进展。临床上通常采用不同的治疗策略来应对不同的耐药情况，例如，如果一个患者的耐药进展是爆发性的，则必须更换治疗药物，相反，则可以继续沿用原来的治疗方案。因此，为帮助医生制定合理的治疗方案，提高临床治疗的精准性和有效性，NSCLC 患者耐药性类型的预测研究受到很多学者的关注。

近年来，人工智能(Artificial intelligence, AI)在医学图像中的应用引起了学术界的广泛关注，深度学习(Deep Learning)作为一种新兴的人工智能技术，已经在自动驾驶、人脸识别、医疗卫生等多个领域得到了成功的应用。传统的机器学习算法需要人为地设计特征提取这一过程，这一过程往往会耗费大量的时间成本，而深度学习能够自动地提取图像的特征[7]，并且在图像识别、目标检测等领域的表现已经超过了许多传统的机器学习算法。卷积神经网络(Convolutional Neural Network, CNN)是一种在计算机视觉领域使用得最广泛的深度学习模型，它能够自动提取图像的不同层次特征并学习到大量复杂数据中的非线性关系。许多研究表明，经过大量自然图像训练的 CNN 可以通过迁移学习的方式应用于医学图像识别任务中，并能取得良好的效果[8]。

在医学图像分析领域，多数研究都集中在单个时间点上[9]，即只考虑了数据的横向关系，而没有考虑数据的纵向关系。然而，肿瘤是一种动态生物学系统，意味着它会随着时间而变化，可能无法在单个

时间点上完全捕获肿瘤的特征。为了更好地区分不同的耐药性类型，应分析患者在离散时间序列上的 CT 数据，从而捕捉到不同耐药类型患者肿瘤的变化规律。循环神经网络(Recurrent neural networks, RNN)是在自然语言处理(Natural Language Processing, NLP)任务中使用得最多的深度学习模型，主要用于分析诸如文本、语音和视频之类的纵向数据，它可以处理多个时间点的输入数据并计算得出一个结果，因此，在分析离散时间序列的相关问题上，RNN 具备一定的优势。

本文提出了一种基于 CNN 和 RNN 的预测方案，考虑到数据集相对较小，使用了数据增强和迁移学习技术来构建网络模型，通过分析 NSCLC 患者的时序 CT 图像来提前预测他们的耐药性类型，实验结果表明该模型在预测 NSCLC 患者的耐药性类型任务上取得了初步的成效。

2. 数据和方法

2.1. 数据集构成

本次研究针对产生 EGFR-TKI 耐药性的晚期 NSCLC 患者，患者数据主要来源于广西医科大学第一附属医院。由于每个病例检查次数的不同以及用药后的反应差异，只有满足采集标准的数据才会被纳入研究，纳入研究的标准如下：1) 接受 EGFR-TKI 治疗时间超过 6 个月；2) 病理检查和基因检测证实了对 EGFR-TKI 产生耐药性；3) 至少具有 3 次 CT 检查图像资料：接受 EGFR-TKI 治疗后第 1、第 3 以及第 6 个月的 CT 检查图像。最终共收集到 168 个满足标准的病例，并根据 Yang 的标准将这些病例分为快速进展组、局部进展组和缓慢进展组，同时对他们的 CT 检查图像进行标注。不同时期的肿瘤大小不一，为了能够获取更多的肿瘤图像的信息，选取 2.5 mm 薄层平扫 CT 成像来构成数据集，以 3:1 的比例将其划分为训练集和测试集，分别用于模型构建和性能评估。

2.2. 图像预处理

由于肿瘤存在时间上的特异性，每次检查的 CT 图像中含有肿瘤的切片数量通常都不同，一般选择病灶体最大的切片作为研究对象。图 1 显示了患者在接受药物治疗后 3 个不同时期的肺部 CT 影像，为了能够让模型更好地学习病灶体特征，输入模型的图像只包含了病灶体部分，通过从原图中裁剪出一个矩形 ROI (Region of Interest)来实现[10]，如图 1 中的黄色虚线标注区域。

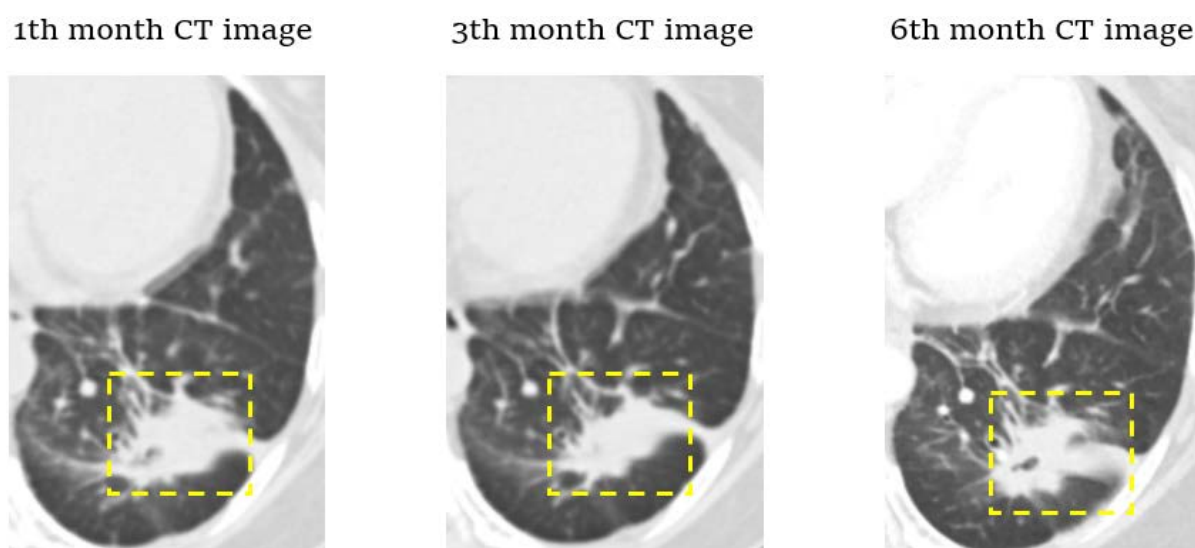


Figure 1. Serial medical images
图 1. 时序医学图像

通过这种方式获取的 ROI 大小可能会受到不同时期病灶体大小变化的影响, 针对这一问题, 本文使用了三次样条插值的方法将裁剪图像统一调整为 50×50 像素大小, 来满足 CNN 对输入图像尺寸大小的要求。此外, 显现出病灶体区域较大的切片图像通常包含了更多的有用信息, 可以采用图 2 中的方法将病灶体较大的切片及其上下两层的切片融合成一张三通道的图像作为 CNN 的输入图像, 提升模型的学习能力。

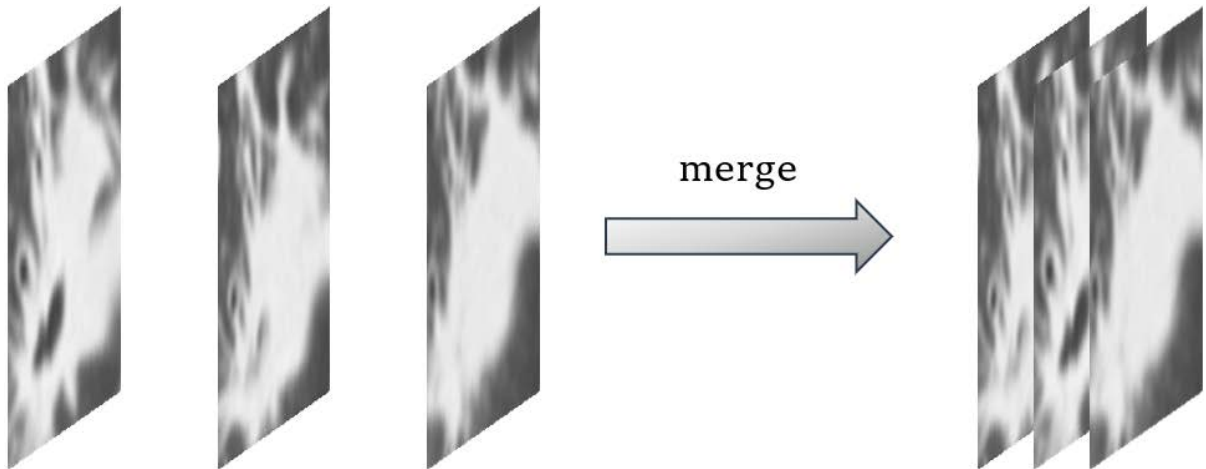


Figure 2. Three-channel combined image
图 2. 三通道融合图像

2.3. 神经网络结构

2.3.1. 卷积神经网络

卷积神经网络的基本架构如图 3 所示, 主要由卷积层、池化层和全连接层三个部分组成, 一些卷积神经网络还包括批量归一化层(BN) [11]和 dropout [12]层。

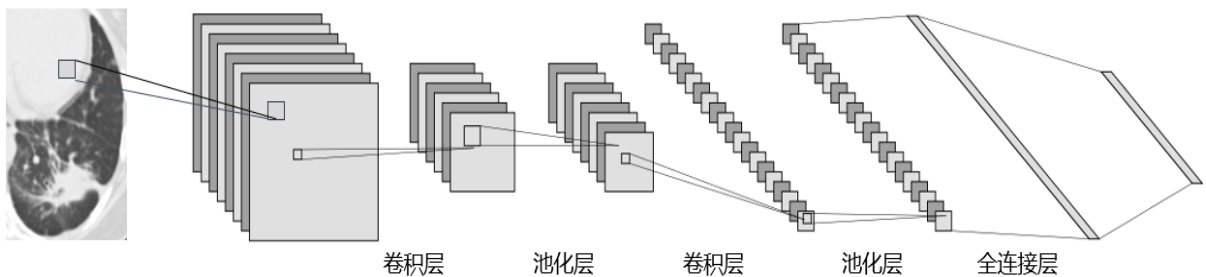


Figure 3. Basic structure of convolutional neural network
图 3. 卷积神经网络基本架构

卷积层是卷积神经网络的核心部分, 也被称为特征提取层, 主要用于提取输入数据的特征。一个卷积层包含多个卷积核, 不同的卷积核提取不同的数据特征, 卷积核越多, 能学习到的特征就越丰富。输入图像与卷积核进行卷积操作并通过一个非线性激活函数计算后可得到一系列特征图, 即卷积层提取到的数据特征, 可通过式子(1)表示:

$$y(i) = f\left(\sum_{h=1}^n \sum_{w=1}^n \sum_{d=1}^m x_{h,w,d} \times w_{h,w,d}^i + b^i\right) \quad (1)$$

式中 n 表示卷积核的高度和宽度, d 表示卷积核的深度, $x_{h,w,d}$ 表示与卷积核相连区域的 (h, w, d) 处的值, $w_{h,w,d}^i$ 表示卷积核 (h, w, d) 处的权重参数, b^i 表示卷积核的偏置项, $f(\cdot)$ 表示激活函数。

池化层也叫下采样层，通常紧跟在卷积层之后，可以降低特征图的分辨率，从而减少计算量，加速网络训练。

全连接层位于多个卷积层和池化层之后，是多层感知机(Multilayer Perceptron, MLP)的隐藏层部分，层中的每个神经元与前一层的所有神经元进行全连接。全连接层的作用是整合卷积层或者池化层中具有类别区分性的局部信息[13]。

2.3.2. 循环神经网络

循环神经网络能够处理任意长度的时间序列，常用于机器翻译、对话生成以及语音识别等自然语言处理领域，网络结构如图4所示。

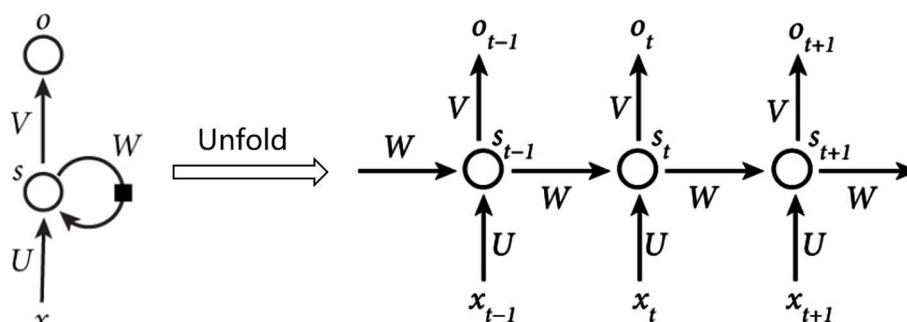


Figure 4. Structure of recurrent neural network
图4. 循环神经网络结构

其中，每一个圆圈代表一个全连接的神经网络，分别用来处理不同时间点的输入数据，两两之间通过一个权重矩阵相连，通过这种方式来将过去时间点的输入考虑到当前时间点的输出中，具体过程如式(2)所示：

$$o_t = g \left(Vf \left(Ux_t + Wf \left(Ux_{t-1} + Wf \left(Ux_{t-2} + \dots \right) \right) \right) \right) \quad (2)$$

式中 o_t 表示 t 时刻的输出向量， $x_t, x_{t-1}, x_{t-2}, \dots$ 表示不同时刻的输入向量，这些向量构成了时间序列， W 表示连接不同神经网络的权重矩阵， U 表示一个神经网络中输入层到隐藏层的权重矩阵， V 表示一个神经网络中隐藏层到输出层的权重矩阵。

2.3.3. CNN + RNN 融合模型

本文基于 CNN 和 RNN 的特点提出了一种融合二者的模型，该神经网络模型在 Keras 深度学习框架上完成构建，包括 python 3.6.5、Keras 2.3.1 以及 TensorFlow 1.14.0 等工具。模型由 CNN 和 RNN 两个部分构成，CNN 部分用于提取病灶体的特征，这些特征在时间轴上存在特定的关系，这种关系可以被 RNN 处理。本文使用经过预训练的 Inception-V3 网络作为图像的特征提取器，即 CNN 部分，Inception-V3 [14] 是一种深度卷积神经网络模型，在各种计算机视觉任务中均取得了出色的表现；RNN 部分，选择长短时记忆网络(Long Short Term Memory Network, LSTM)来处理特征提取器输出的时序特征向量。

据此可以构建出如图5所示的网络模型，其中 CNN 部分包含三个卷积神经网络，分别用来处理不同时期的病灶体输入图像。图像经过卷积及池化后再通过一个全连接层整合输出，输出向量包含该时期病灶体抽象信息的同时与其他输出向量构成时间上的联系。三个输出向量构成了一个时间序列，使用三个时间步的 LSTM 网络来接收这些时间序列，内部的神经网络结构可以关联这些时间序列信息，并在 LSTM 中前向传播，在网络的最后一个时间步输出。在输出端引入一个全连接层，用来汇聚 LSTM 网络的输出信息，同时提高模型的学习能力，并在其之后应用一个 BN 层和一个 dropout 层来提高模型的泛化能力，最后通过一个 softmax 层输出最终的预测结果。

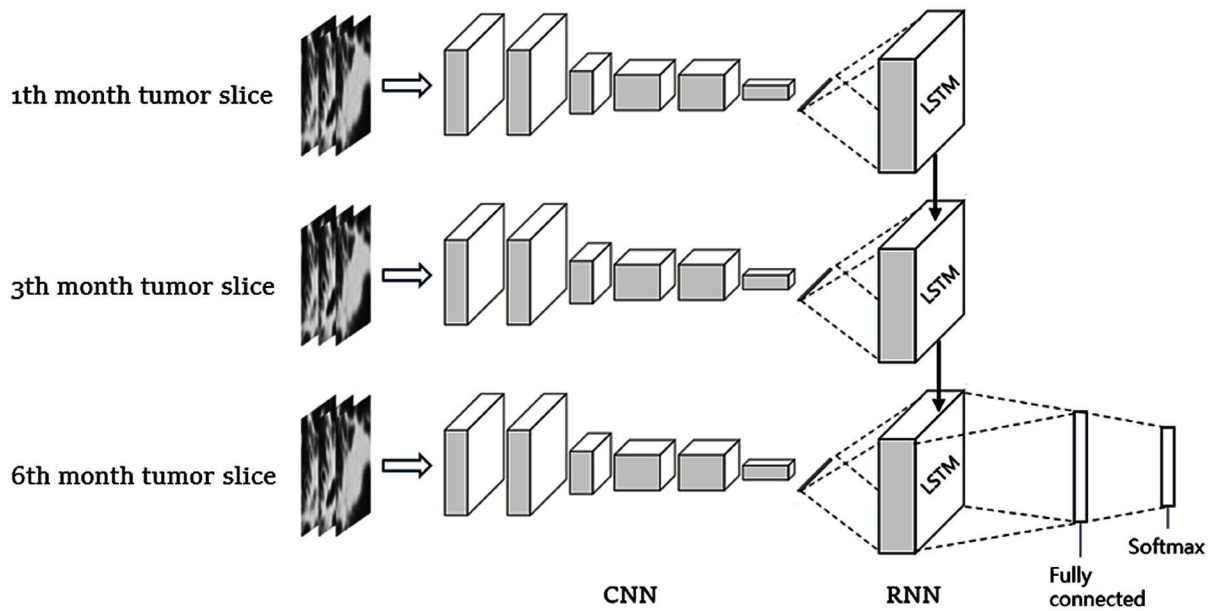


Figure 5. The neural network architecture
图 5. 神经网络结构

2.4. 迁移学习和数据增强

医学图像数据的收集相对比较困难，主要有两个原因：第一，医学图像数据涉及病患的隐私和安全等信息，因此公开的医学图像数据会比较少；第二，对医学图像进行标注的过程十分繁琐，需要至少一名该领域的专家才能确保数据标注的准确性，这个过程将消耗大量的时间成本。网络训练的过程中，数据集过小可能带来过拟合等问题，针对这些问题，许多医学图像领域的研究使用迁移学习和图像增强的方法来弥补数据集较小带来的影响。

迁移学习是一种知识共享技术，网络模型首先在一个具有大量自然图像的数据集上训练，学到了大量丰富的特征以及复杂数据之间的非线性关系，当迁移到一个新的任务上时，降低了对新数据的依赖，从而减少构建深度学习模型所需的训练数据并提高模型的泛化能力。另外，医学图像和自然图像也有一定的共性，如图像中的物体都会有轮廓、纹理、线条等低级的特征，因此当预训练模型在新的数据集上训练时，可以在一定程度上加快收敛的速度。本文使用微调的方式来实现模型的迁移学习，模型的每一个 Inception-V3 网络首先在 ImageNet 数据集上进行预训练，该数据集含有 1.4 亿张自然图像，卷积神经网络能够从中学习到大量的抽象特征。当训练迁移到我们的数据集上时，固定模型 CNN 部分的权重参数，只训练模型 RNN 部分的权重参数。

迁移学习使模型的训练更高效，但并未从根本上解决数据集较小的问题。为进一步扩充训练数据，可以使用图像增强的方法，利用相关算法或技术对现有的数据进行处理，以此获得新的样本数据，从而达到扩充数据集的目的。常用的数据增强操作有旋转平移图像、扭曲图像特征、改变图像尺寸大小以及增强图像噪声等。这些增强数据的操作只应用于模型的训练集，为了避免训练样本的类别不平衡，不同类别的训练样本将进行不同规模的数据扩充。

3. 实验结果及分析

3.1. 模型训练

训练过程在广西大学高性能计算平台上进行，其搭载 AMD Opteron 8431 2.4 Ghz 六核计算处理器以及

Nvidia Tesla V100 图形处理器(显存 32GB, 计算能力 7.0), 训练时可以根据具体情况调用多个 GPU 节点提高训练效率。为了使训练后模型具有更好的鲁棒性, 使用了交叉训练的方法构建模型。即对于每个 epoch, 训练样本都会被分为训练部分和验证部分, 模型会分别在这两个部分进行训练和验证。采用自适应梯度矩估计 (Adaptive moment estimation, Adam) 算法自适应调整学习率, 并以式(3) softmax 交叉熵损失函数作为目标函数,

$$L = -\log \frac{e^{z_y}}{\sum_{i=1}^n e^{z_i}} \quad (3)$$

式中, n 为模型预测的类别数, z_i 为模型预测每个类别的概率, z_y 为样本的标签。

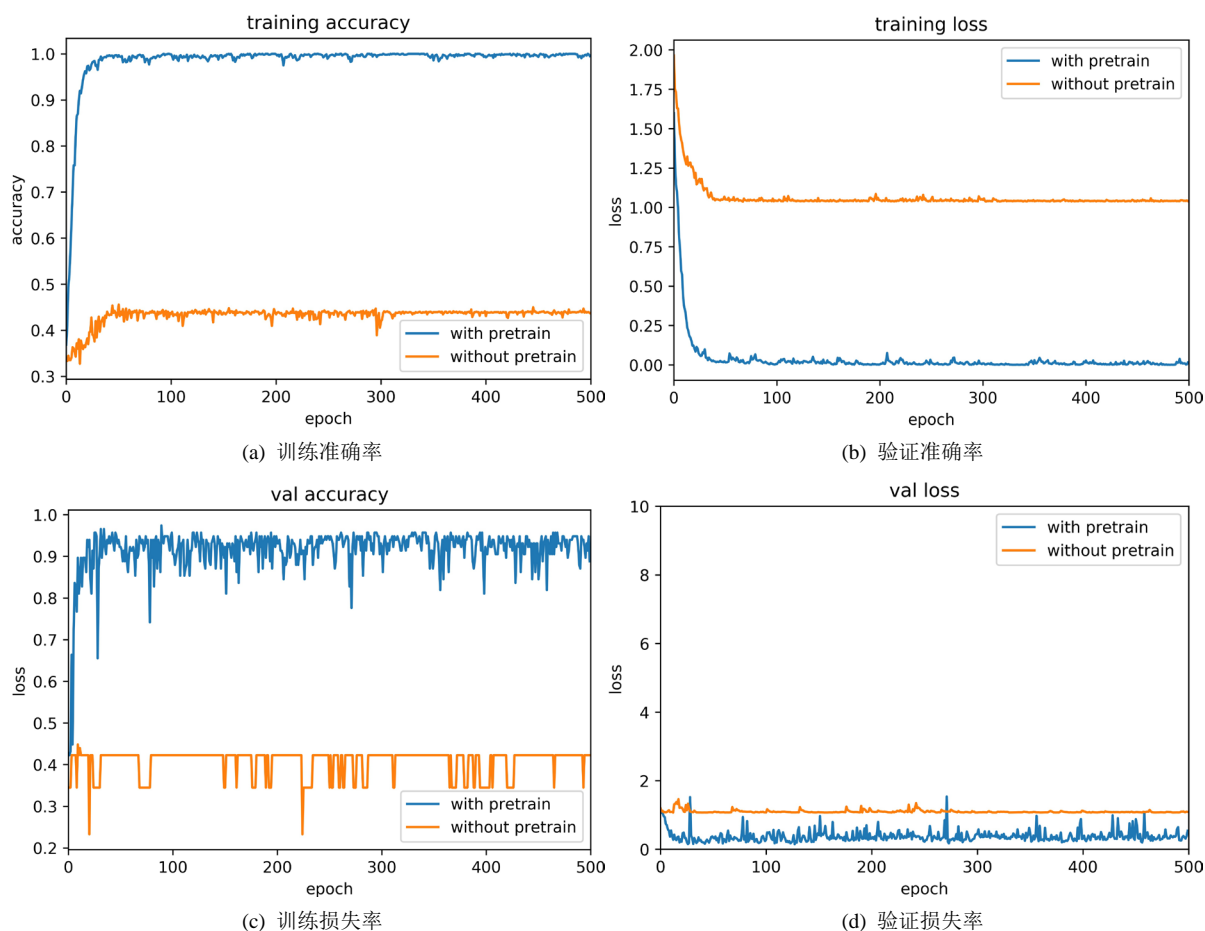


Figure 6. Training result

图 6. 训练结果

模型训练过程的平均准确率为 98.76%, 验证过程的平均准确率为 95.16%, 训练和验证过程中准确率的变化如图 6(a)~(b)中蓝色曲线所示, 损失率的变化也如图 6(c)~(d)蓝色曲线所呈现, 在迁移学习的基础上, 模型迅速收敛, 在 60 个 epoch 后 loss 值趋于稳定。为了进一步验证迁移学习的实际应用效果, 实验对比了使用预训练模型前后对训练结果的影响, 图 6(c)~(d)中的黄色曲线为使用随机初始化参数模型的训练过程, 模型基本无法收敛, 证明了迁移学习对该模型训练的有效性。

3.2. 评价指标

本次研究的目的是预测非小细胞肺癌患者对分子靶向药物产生的耐药性类型, 本质上是一个深度学

习的分类任务,因此使用分类任务中的评估参数来作为模型性能的评价指标,如准确率(Accuracy, ACC)、精确率(precision)、召回率(Recall)以及 F1score 等参数。这些参数可以通过表 1 中的具体数值进行计算,其中, TP 表示将正例预测为正的个数, FP 表示将负例预测为正的个数, FN 表示将正例预测为负的个数, TN 表示将负例预测为负的个数,通过这 4 个值可以计算出上述评估参数的值,公式如下:

$$\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}) \tag{4}$$

$$\text{Precision} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) \tag{5}$$

$$\text{Recall} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \tag{6}$$

$$\text{F1 score} = 2\text{TP} / (2\text{TP} + \text{FP} + \text{FN}) \tag{7}$$

这些评估参数常作为二分类任务的评估指标,多分类任务的评估参数的计算主要有两种方法:第一种方法是微平均法(Micro Average),对于某个类别,除它之外的其他类别都当作负例,通过这种方式计算出每个类别的混淆矩阵,然后对每个混淆矩阵对应位置处的 TP, FP, TN, FN 求平均来得到一个平均混淆矩阵,再使用上述公式计算出 APRF (Accuracy, Precision, Recall 和 F1 score)的值。第二种方法是宏平均法(Macro Average),该方法同样先求出每个类别的混淆矩阵,不同的是它先计算出每个混淆矩阵的 APRF 的值,然后再对这些值求算数平均来得到最后的多分类评估参数的值。

Table 1. Confusion matrix
表 1. 混淆矩阵

混淆矩阵		预测	
		真(正)	假(负)
实际	真(正)	TP	FN
	假(负)	FP	TN

另外,本文还使用 ROC (Receiver Operating Characteristics)曲线作为分类任务的评价指标。曲线的横坐标和纵坐标分别为假阳性率(False Positive Rate, FPR)和真阳性率(True Positive Rate, TPR),曲线下的面积大小(Area Under Curve)用来衡量模型分类结果的好坏,通常, AUC 值在 0.5~0.7 之间时,模型的分类性能可能较低;在 0.7~0.9 之间时,分类性能可以认为是较好的;AUC 值大于 0.9 时,则表示模型的分类性能非常好。

3.3. 测试结果

测试集包含 44 例 NSCLC 患者的病灶体图像,用来测试构建模型的分类性能。使用宏平均法计算上述 4 个评估指标,结果如表 2 所示,模型在测试集上的准确率适中,表明总的分类结果是良好的,而精确率(precision)、召回率(Recall)以及 F1score 的值都在 70% 以上,意味着模型对于每个类别的分类也取得了较好的结果。

Table 2. Evaluation results
表 2. 评估结果

Accuracy	precision	recall	F1 score
79.16%	70.92%	73.74%	71.87%

为更直观的观察模型的分类性能,为每个类别单独绘制了 ROC 曲线,如图 7(a)所示,以及它们的平

均 ROC 曲线, 如图 7(b)所示, 平均 ROC 曲线通过微平均法和宏平均法两种方法计算得到。从图 7 中可以看出, 每一个类别的 AUC 值都在 0.7 以上, 平均 AUC 的值也达到了 0.8 左右。尽管测试集的病例较少, 可能无法体现模型的泛化性能, 但是这些结果仍然说明了该方法在预测 NSCLC 患者耐药性类型的任务上的有效性。

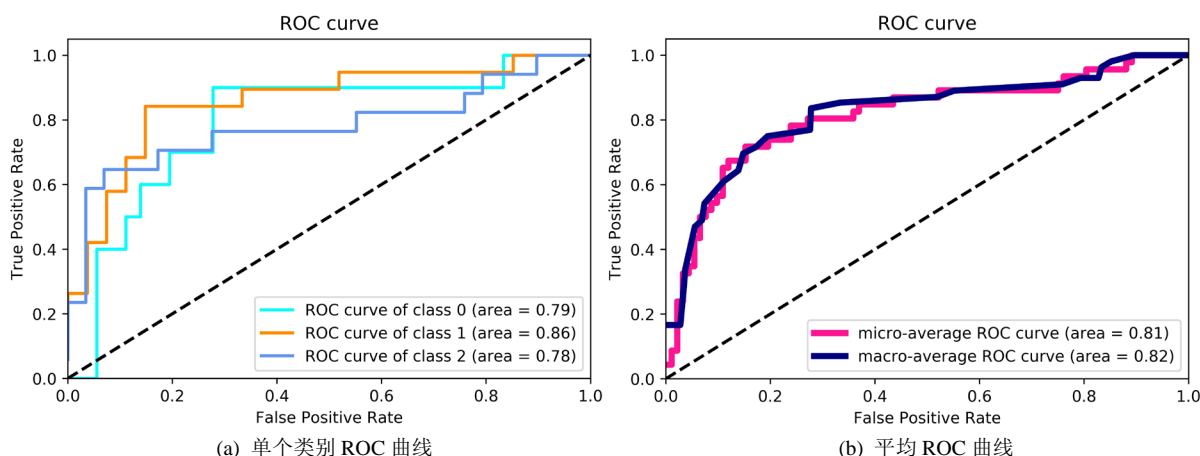


Figure 7. The ROC of classification results
图 7. 分类结果的 ROC 曲线

4. 结论

NSCLC 患者容易对 EGFR-TKI 产生获得性耐药, 耐药发生情况的多样性, 使临床的治疗变得十分困难。针对这个问题, 本文提出了一种基于 CNN 和 RNN 的 NSCLC 患者耐药性预测模型, 从纵向角度分析了肺癌肿瘤变化对于患者耐药性的影响。由于数据集大小的限制, 仅用三个时期的病灶体图像作为输入数据, 尽管这可能很难完全反映出肿瘤变化的过程, 但实验结果同样证明了使用该方法来预测患者耐药性类型是可行的。从理论上讲, 随着输入数据量以及时间步的增加, 模型能够取得更好的表现。

基金项目

广西自然科学基金资助项目(2017JJA170765y); 广西研究生教育创新计划资助项目(YCSW2020064)。

参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] 石远凯, 孙燕, 丁翠敏, 等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(7): 397-400.
- [3] Costa, D.B., Kobayashi, S., Tenen, D.G., *et al.* (2007) Pooled Analysis of the Prospective Trials of Gefitinib Monotherapy for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lungcancers. *Lung Cancer*, **58**, 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.05.017>
- [4] Miller, V.A., Riely, G.J., Zakowski, M.F., *et al.* (2008) Molecular Characteristics of Bronchioloalveolar Carcinoma and Adenocarcinoma, Bronchioloalveolar Carcinoma Subtype, Predict Response to Erlotinib. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1472-1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.0062>
- [5] Jackman, D., Pao, W., Riely, G.J., *et al.* (2010) Clinical Definition of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 357-360. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.7049>
- [6] Yang, J.J., Chen, H.J., Yan, H.H., *et al.* (2013) Clinical Modes of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Failure and Subsequent Management in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **79**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.09.016>

-
- [7] LeCun, Y., Bengio, Y. and Hinton, G. (2015) Deep Learning. *Nature*, **521**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>
- [8] Shin, H.-C., Roth, H.R., Gao, M., Lu, L., Xu, Z., Nogues, I., *et al.* (2016) Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **35**, 1285-1298. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2528162>
- [9] Dandil, E., Cakiroglu, M., Eksi, Z., Ozkan, M., Kurt, O.K. and Canan, A. (2014) Artificial Neural Network-Based Classification System for Lung Nodules on Computed Tomography Scans. *6th International Conference on Soft Computing and Pattern Recognition*, Tunis, 11-14 August 2014, 382-386. <https://doi.org/10.1109/SOCPAR.2014.7008037>
- [10] Wang, S., Shi, J., Ye, Z., *et al.* (2019) Predicting EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma on CT Image Using Deep Learning. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1800986. <https://doi.org/10.1183/13993003.00986-2018>
- [11] Ioffe, S. and Szegedy, C. (2015) Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. *Proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning*, Lille, Volume 37, 448-456.
- [12] Srivastava, N., Hinton, G., Krizhevsky, A., *et al.* (2014) Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting. *The Journal of Machine Learning Research*, **15**, 1929-1958.
- [13] Sainath, T.N., Mohamed, A., Kingsbury, B., *et al.* (2013) Deep Convolutional Neural Networks for LVCSR. *Proceeding of the IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, Vancouver, 8614-8618. <https://doi.org/10.1109/ICASSP.2013.6639347>
- [14] Szegedy, C., Vanhoucke, V., Ioffe, S., Shlens, J. and Wojna, Z. (2016) Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. 2016 *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Las Vegas, 2818-2826. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.308>
- [15] Fawcett, T. (2006) An Introduction to ROC Analysis. *Pattern Recognition Letters*, **27**, 861-874. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>