

行政院國家科學委員會補助產學合作研究計畫
第一年進度報告暨第二年計畫書

中文計畫名稱：乳房腫瘤之超音波影像電腦輔助診斷系統開發

英文計畫名稱：The CAD System for the Sonographic Breast Lesions

計畫類別：產學合作研究計畫

計畫編號：NSC93-2622-E002-004

執行期間： 93年 6月 1日至 95年 5月 31日

計畫主持人：陳中明

共同主持人：李百祺、周宜宏

處理方式：因涉及專利、技術移轉案或其他智慧財產權，不予公開。

執行單位：國立台灣大學醫學工程學研究所

中 華 民 國 94 年 4 月 25 日

行政院國家科學委員會產學合作研究計畫申請書

壹、綜合資料

(格式大小為 A4 紙)

| | | | | | | | |
|--|--|-----------|-------|-----------------------------------|----------------|-----|----|
| 申請機關 | 國立台灣大學 | | 執行單位 | 醫學工程學研究所 | | | |
| 總主持人 | 姓名：陳中明 | | 共同主持人 | 姓名：李百祺 服務單位：台大電機系 職稱：教授 | | | |
| | 職稱：教授 | | 共同主持人 | 姓名：周宜宏 服務單位：台北榮總超音波科 職稱：主任/副教授 | | | |
| 合作企業 | 名稱：商之器科技股份有限公司 | | | 負責人 | 盤文龍 | | |
| | 聯絡人：蘇永昌 職稱：品管部經理 | | | 電話 | 8751-4567# 205 | | |
| 執行期限 | 自 94 6 1 起 | | | 自 93 6 1 起 | | | |
| | 本年度計畫： 年 月 日 至 95 5 31 止 | | | 全程計畫： 年 月 日 至 95 5 31 止 | | | |
| 計畫名稱 | 中文：乳房腫瘤之超音波影像電腦輔助診斷系統開發 | | | | | | |
| | 英文：The CAD System for the Sonographic Breast Lesions | | | | | | |
| 計畫歸屬：自然 () 工程 (<input checked="" type="checkbox"/>) 生物 () 光電小組 () 其他 () | | | | | | | |
| 研究計畫經費 | 向本會申請補助款 | | | 合作企業配合款 | | | 備註 |
| | 第一年 | 第二年 | 第三年 | 第一年 | 第二年 | 第三年 | |
| 人事費 | 2,670,864 | 2,727,276 | | 0 | 0 | | |
| 研究設備費 | 430,000 | 530,000 | | 310,000 | 280,000 | | |
| 其他研究有關費用 | 240,000 | 161,000 | | 810,000 | 860,000 | | |
| 管理費 | 267,269 | 273,462 | | 89,600 | 91,200 | | |
| 共計 | 3,608,133 | 3,691,738 | | 1,209,600 | 1,231,200 | | |
| 貴重儀器使用費 | | | | | | | |
| 博士後研究人員 | 共 名 | 共 名 | 共 名 | | | | |
| 計畫聯絡人：陳中明 電話：(公)(02) 33665273 傳真：(公)(02)33665274 | | | | | | | |
| 填寫說明 | 請參考本會專題研究計畫及產學合作研究計畫有關申請補助經費之規定填寫。 | | | | | | |
| 本計畫是否申請其他機構之經費補助 <input type="checkbox"/> 是 〈請填機構名稱： 〉 <input checked="" type="checkbox"/> 否 | | | | | | | |

1、計畫主持人簽章：

2、合作企業公司章：

公司負責人簽章：

貳、合作企業資料

企業名稱：商之器科技股份有限公司

負責人：盤文龍

地址：北市內湖區內湖路一段 516 號 5F

| | | | |
|----------------------------|--|--|-------------|
| 一、出資 〈全程計畫共 <u>2</u> 年〉 | | 第一年出資 <u>1,209,600</u> 元 第二年出資 <u>1,231,200</u> 元 合 計 <u>2,440,800</u> 元 | |
| 公司資本額 | 新台幣 <u>5400</u> 萬元 | 統一編號 | 22743619 |
| 年營業額 | 約 13000 萬 | 經營領域 | 醫療影像系統 |
| 研發部門名稱 | 研發部 | 部門負責人 | 王安宇 |
| 年研發經費 | 新台幣 1500 萬元 | 研究人力 | <u>12</u> 人 |
| 本案聯絡人 | 蘇永昌 | | |
| 聯絡電話 | 8751-4567# 205 | 傳 真 | 26598241 |
| 一、相關證件資料影本 〈資料影本請置於附件三〉 | 工廠登記證 營利事業登記證 當年度公會會員證 經會計師認證之最近一年損益表及資產負債表 營業稅或營利事業所得稅最近一期之繳款收據 | | |
| 主要儀器設備 | 1. 超音波影像伺服器 2. 超音波影像工作站 3. 醫用掃瞄器 | | |
| 三、派員共同研究 | 每年 <u>2</u> 名 | | |

四、以往研究發展成果：

1. 研發出 DICOM 醫療影像視圖軟體
2. 研發出放射科資訊系統
3. 研發出超音波影像報告系統
4. 研發出呼吸照護系統
5. 研發出牙醫數位影像系統
6. 研發出 3D 醫療影像軟體

參、計畫摘要

(請分別以中、英文就全部計畫要點作一概述，各以五百字為限)

一、中文部份：

關鍵詞：電腦輔助診斷、乳房腫瘤、超音波影像、B-mode 影像、彩色都卜勒影像、參數影像

乳癌不僅已連續五年居於國內女性惡性腫瘤死因之第四位。在美國的婦女中，每八人就有一人罹患乳癌，而在已開發國家中，乳癌甚至是女性最主要之死亡原因。就乳癌之早期診斷而言，乳房攝影是目前最為廣泛使用的方法。然而乳房攝影對於乳癌的高偽陽性，已導致了相當高比例之不必要的組織切片檢查。一般而言，組織切片檢查是一個既昂貴又令人有挫折感的程序。近年來許多研究都證實使用乳房超音波影像可以有效的降低組織切片的數目。可是這些研究所倚賴的多是經驗豐富的醫師的影像判讀，存在著因人而異的缺點。

隨著影像分析與人工智慧的發展，電腦輔助診斷已逐漸成為增加診斷的正確性及降低人為因素影響的重要方法。近五年來，本研究團隊致力於乳房腫瘤超音波影像之電腦輔助診斷的研究。在乳房腫瘤的影像分割技術以及尋找不受影像系統參數設定影響的影像特徵上，獲得突破性的進展。二者皆為將電腦輔助診斷實際應用於臨床的關鍵技術。以 ROC curve 的 A_z 值而言，可以達到 0.95 乃至於 0.98。若以最佳正確率而言，約在 $94\pm 1\%$ 左右。受到此一研究成果的鼓勵，以及美國 FDA 先後核准了三家 X 光乳房攝影電腦輔助診斷(此意味著電腦輔助診斷已逐漸為醫師與患者所接受，市場規模逐年成長之中)，本研究團隊與商之器公司乃決定把握此一契機，提出此一二年期產學合作計畫，期能在兩年內完成乳房腫瘤超音波影像電腦輔助診斷系統的雛型機種，進而在最短時間內獲得美國 FDA 之認證。而相較於其他乳房腫瘤超音波影像電腦輔助診斷的研究，本產學合作研究計畫的主要特色有四：

- 融合 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像的影像特徵；
- 不受影像系統參數設定影響的影像特徵；
- 超音波影像之乳房腫瘤邊緣的自動萃取；
- 不斷自我學習的電腦輔助診斷系統。

在此兩年的研究過程中，商之器公司將與本研究團隊密切合作。由於商之器公司在醫療影像系統軟硬體系統開發與申請國外認證方面，有極為豐富的經驗，其主要著力點則為系統軟體的開發、系統品質的控制、以及申請美國 FDA 認證的準備工作。

二、英文部份

Keywords : Computer-aided diagnosis, breast lesion, ultrasound images, B-mode images, color-Doppler images, parametric images

Breast cancer has been ranked the fourth leading cause of cancer deaths for females in Taiwan for the past five years in a row. It has also been reported that one of every eight women in the USA was affected by the breast cancer and the breast cancer had become the first cause of death for the female populations in the developed countries. While mammography has been the most widely used approach for early detection of breast cancers, the high false positive rate for the breast lesions using mammography has led to a high percentage of unnecessary biopsy referral, which is an expensive and disconcerting procedure. Recently, many studies have shown that it has a very high potential to use the breast sonography to reduce the number of biopsies. Nevertheless, these studies were usually made by highly experienced medical doctors and the sonographic features suggested by them were very dependent on the interpretation of the ultrasound images.

With the advance of image analysis and artificial intelligence, computer-aided diagnosis (CAD) has gradually become an important approach to enhancing the diagnosis accuracy and minimizing the effect of human factors. In the past 5 years, our team has made a great endeavor in the study of developing an intelligent CAD system to assist differential diagnosis of benign and malignant breast lesions. Notably, we have attained a significant breakthrough in automatic detection of lesion boundary and identification of nearly setting-independent features on sonographic breast images, both of which are the keys to clinical use of the CAD system in practice. The performance was shown to be as high as 0.95~0.98 and $94 \pm 1\%$ in terms of the area under the ROC curves (A_z) and best accuracy, respectively. Encouraged by the promising results and the fact that the FDA of the US has granted permissions for three mammographic CAD systems since 1998 (which implies that medical doctors and patients start to accept using CAD systems as diagnostic tools and the market of CAD systems is growing), our team and the EBM Technologies Incorporated have decided to grasp the turning point in the market of CAD systems for sonographic breast lesions. In this two-year project, we propose to develop a prototype of the CAD system for sonographic breast lesions. We plan to obtain the FAD approval shortly after the end of this two-year project. In comparison with the conventional approaches, the proposed CAD system for sonographic breast lesions features:

- integration of image features extracted from the B-mode images, color Doppler images, and parametric images;
- nearly setting-independent images features;
- automatic detection of lesion boundary;
- a CAD system with self-learning capability.

During this two-year project, the EBM Technologies Incorporated will be closely in collaboration with our team. Since the EBM Technologies Incorporated has been very experienced both in the development of medical imaging software and hardware systems and in obtaining the international approvals, her role in this two-year project will be mainly in the development of system software, in the control of system quality and in the preparation work for filing FDA approval.

三、合作企業配合之研究發展整體計畫：

計畫背景：

商之器科技公司（以下簡稱本公司）在數位醫療影像儲傳系統(PACS)上已耕耘多年，產品除已行銷國內外之外，在品質方面，也獲得美國 FDA 的認證。因此，本公司在此三年期產學合作中將扮演兩個重要角色。第一個角色是乳房腫瘤超音波影像之電腦輔助診斷系統的系統軟體開發與品質控管。本公司將根據過去開發醫學影像軟體系統的經驗，將此研究團隊的研究成果充分融入本公司醫學影像軟體的系統平台，使其與醫療體系的使用者需求更為貼近。而第二個角色則是達成商品化的目的，並導入市場。其中最重要的工作，就是 FDA 認證的申請了。由於，美國 FDA 對於醫療器材的審查極其嚴格，一般廠商申請時，基本上需具備下列條件：

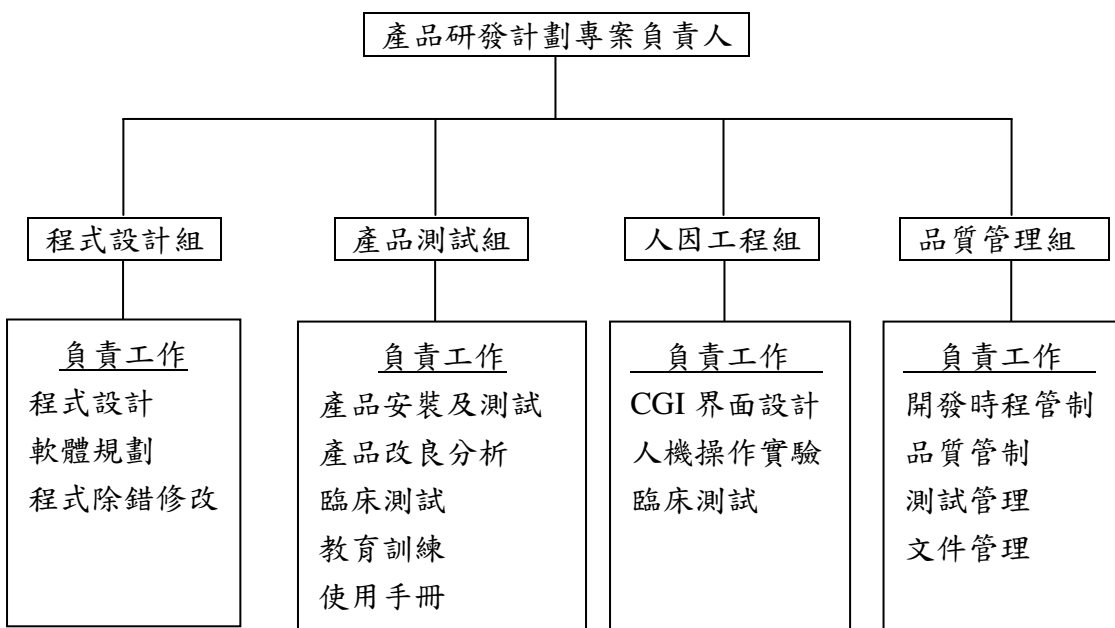
- 充分了解 FDA 相關法規
- 有能力建立軟體品質管理系統者
- 符合 GMP 認證之醫療器材廠商者
- 充分了解 FDA 申請相關工作者

本公司希望藉由此一產學合作計畫，一方面將 FDA 認證的經驗與學術界作分享，另一方面，也能夠獲得學術界的研究成果，並持續地改良以期能商品化，甚至進入國際市場。在此二角色上，本公司在此一產學合作研究計畫中的工作項目，說明如下：

計畫目標： 將研究發展之成果商品化，並為導入市場作準備。

計畫時程： 採兩年計劃，分階段完成各子目標。

專案組織架構：



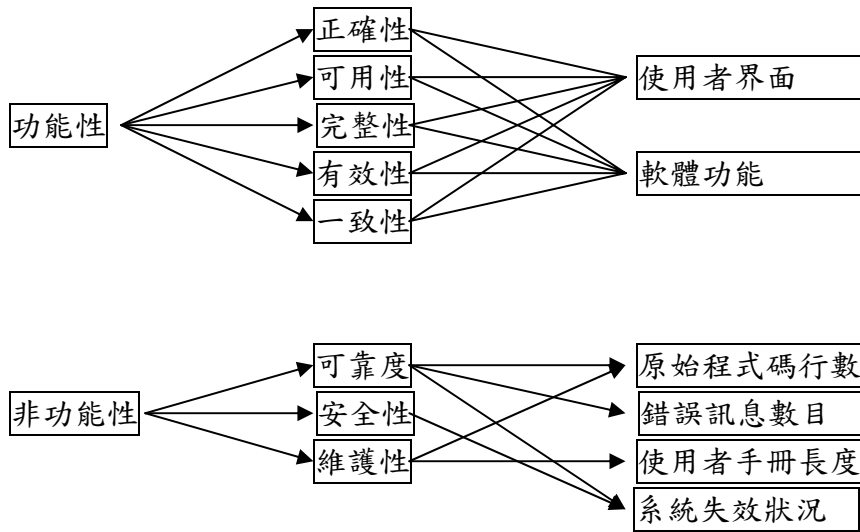
計畫說明：

第一階段—產品原型(Prototype)的分析及發展

預計完成之工作內容：

1. 產品需求規格之分析
 - a. 分析軟體功能，以符合市場之需求。
 - b. 了解未來客戶實際操作之不同特性，例如：使用者及管理者之區別。
2. 界定產品分項規格需求
 - a. 功能需求方面：包括軟體功能表及定義輸入資料、處理程序及輸出資料。
 - b. 非功能需求方面：包括系統之可靠度、可用度及可維護度。
3. 產品界面需求分析與確認
 - a. 軟體環境及平台分析：包括適用之硬體及作業系統平台、通訊協定等。
 - b. 使用者界面分析：包括軟體界面的目的、格式、訊息、內容及傳遞方式。
 - c. 產品需求規格確認
4. 訂定軟體發展計劃
 - a. 建立軟體開發的平台及工具：包括選擇合適的平台環境及資料分析工具等，進行軟體的設計。
 - b. 產品可行性分析
軟體技術的成熟度與市場需求之分析。
 - c. 產品成本效益分析
預計投入之成本及市場效益分析。
 - d. 風險分析
 - e. 訂定產品開發之品質管理
 - 釐定品質管制之遵循標準
 - 界定軟體品質量度因子

<軟體品質因子關聯圖>



甲、執行時程、人員及文件管理

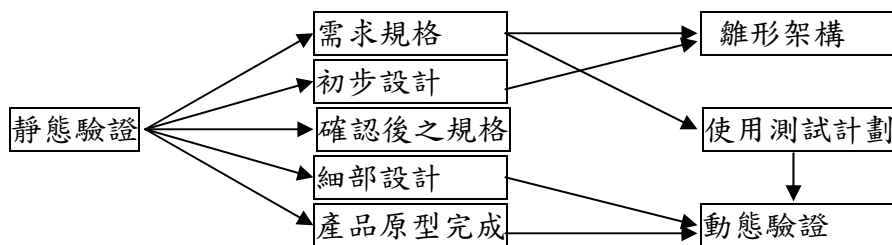
- i. 時程管理-訂定執行軟體開發流程之時程及重要查核點的日期
- ii. 人員管理-訂定執行軟體開發的人員及職責
- iii. 文件管理-訂定軟體版本編號及相關資料文件化

f. 軟體發展計劃確認

第二階段—產品原型(Prototype)的設計、測試與修正

1. 建立確認與驗證機制

- a. 目的：確定軟體遵循它的規格，並符合客戶的需求
- b. 程序如下：



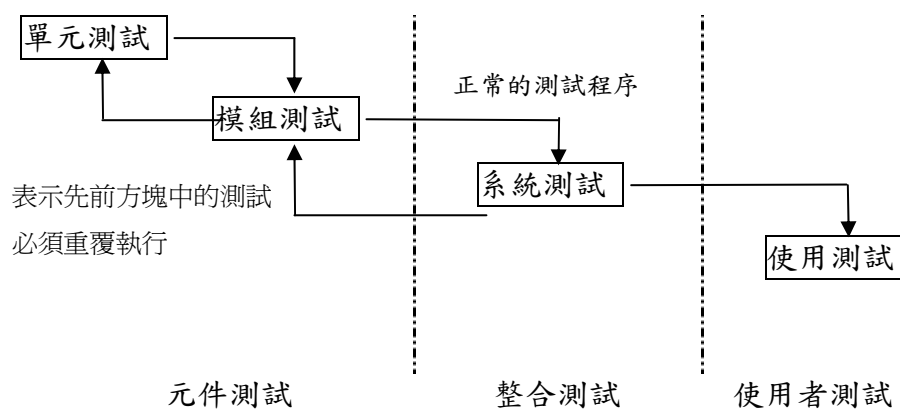
2. 進行軟體設計

- a. 軟體設計方法與工具
- b. 組織架構
- c. 系統流程

- d. 軟體元件規格
- e. 界面設計規格
- f. 資料結構設計規格
- g. 資料庫設計規格

3. 軟體測試與報告

測試流程



(1) 單元測試

個別的元件測試是確保它們能夠正確運作，每一個元件獨立測試而沒有其它的系統元件。

(2) 模組測試

模組是一群相關文件的集合，如物件類別、抽象資料型別或是某些較鬆散的程序與函式的集合。模組將相關元件封裝起來，所以可以測試而不含其它系統模組。

(3) 系統測試

測試系統是否符合功能性與非功能性需求。

(4) 使用測試

在公司內部完成產品的安裝，經由一組工程師模擬使用者實際之操作，目的是在測產品功能是否實際符合使用者需要。

4. 訂定產品測試計劃

- b. 測試目的
- c. 測試範圍
- d. 測試機制
- e. 測試準則
- f. 測試紀錄
- g. 測試工作時程

5. 產品原型之檢討與改進

- a. 分析測試結果
- b. 人因工程設計之分析

(1) 由一組工程師模擬實際之使用者操作，經由不斷地反覆執行產品各項功能、步驟並紀錄結果。

(2) 分析使用者操作難易度，並藉由圖形或符號以幫助使用者之知覺判斷與學習。

- c. 提出產品設計改進方案

6. 臨床實驗計劃

- a. 選擇合適之醫院及儀器設備
- b. 訓練合適的醫師人員，以解產品的實際操作
- c. 配合臨床的診斷工作，進行一段時間的臨床實驗並記錄資料
- d. 蒐集臨床的結果
- e. 分析歸納資料結果
- f. 進行產品設計改良
- g. 重覆進行臨床實驗
- h. 功能達到市場需求

7. 產品設計變更計劃

8. 產品設計變更之測試

第三階段—產品上市前之準備

1. 產品使用手冊製作
 - a. 手冊目的及系統描述
 - b. 系統使用快速索引
 - c. 軟體環境需求
 - d. 安裝指南
 - e. 操作描述
 - f. 疑難排除
 - g. 維護管理

2. 產品包裝設計
 - a. 商標申請
 - b. 包裝設計

3. 專利申請計劃
 - a. 專利申請之文件製作
 - b. 專利申請文件資料之修正

4. FDA 申請計劃
 - a. 了解 FDA 法規
 - b. 蒐集已上市產品之相關資料
 - c. FDA 申請文件之製作
 - d. FDA 申請文件資料之修正

肆、計畫之背景、目的、重要性以及國內外有關之研究情況，並註明重要文獻。

多年以來，惡性腫瘤一直高居國內十大死因之首位。在今年行政院衛生署所發佈之九十二年度台灣地區主要死亡原因中，男性與女性因惡性腫瘤而死亡的比例分別為 27.99% 和 25.70%。而乳癌則已連續五年居於女性惡性腫瘤死因之第四位 (<http://www.doh.gov.tw/statistic/data/死因摘要/92年/92.htm>)。在國外，乳癌也同樣地是女性死亡的主要原因之一。研究顯示，在美國的婦女中，每八人就有一人罹患乳癌，而在已開發國家中，乳癌甚至是女性最主要之死亡原因[1]。

與其他致命疾病一般，早期診斷出乳癌是提高其治癒率的不二法門。而 X 光乳房攝影則是目前最常用於早期檢測出乳房腫瘤並分辨其良惡性的影像方法。一般而言，如果在 X 光乳房攝影上發現腫瘤硬塊或微鈣化群，病人會被要求做進一步的組織切片檢查以確定腫瘤的良惡性。雖然從 X 光乳房攝影中，的確存在著一些準則可用以區分良性與惡性腫瘤[2]，但是基於不錯失任何一個惡性腫瘤以達到早期診斷的原則，使得以 X 光乳房攝影診斷乳癌的 negative predictive value (此值的定義為 $\text{true-negative findings (benign)} / (\text{true-negative findings} + \text{false-negative findings})$) 極低。也因此以 X 光乳房攝影分辨乳房腫瘤的良惡性之錯誤率頗高。許多研究顯示，經 X 光乳房攝影診斷後，進一步做組織切片檢查的乳房腫瘤中，有 60% 是屬於良性的[3, 4]。

為了降低昂貴且易引發病患緊張之不必要的組織切片檢查的數目，乳房超音波影像已被視為 X 光乳房攝影診斷之最重要的合併檢查，尤其是對於可觸知的乳房腫瘤、緻密型的乳房、以及模擬兩可的 X 光乳房攝影診斷。Fornage 等人證明大部份直徑小於一公分的 carcinomas 可以藉由現今高解析度超音波系統確認之[5]。Bassett 等人則報告說對於 35 歲以下的女性，使用超音波影像比使用 X 光乳房攝影可獲得更好的效果[6]。更重要的是，研究顯示使用超音波影像區分簡單囊腫 (simple cysts) 與固態硬塊 (solid masses) 的正確率高達 96-100%[7]。在超音波影像中，內含液體的囊腫通常呈現為一具有良好包覆的腫瘤 (lesion)，無內部回音，以及增強的穿透音波。此類囊腫被視為良性腫瘤。

雖然超音波影像在區別囊腫與固態硬塊的角色扮演上是無庸置疑的，但是從超音波影像中辨認出良性與惡性固態腫瘤卻仍極具爭議性。主要是因為從超音波影像中，針對這兩類固態腫瘤所萃取出的臨床特徵多所重疊之故。然而隨著高頻探頭的出現，它不僅提昇了空間解析度，同時也強化了對比解析度，以致於新的、可能可以用於分辨良性與惡性固態腫瘤之臨床超音波影像特徵逐漸浮現[8, 9]。乳房超音波影像中，良性腫瘤的典型超音波影像特徵為：高回音 (hyperechogenicity)、橢圓形 (ellipsoid shape)、輕度葉狀 (mild lobulation) 和一層薄薄的高亮度覆膜 (thin, echogenic pseudocapsule)。另一方面，惡性腫瘤的典型超音波影像特徵為：針葉狀

(spiculation)、angular margins、顯著的低回音 (marked hypoechogenicity)、超音波徑向腫瘤後方聲波陰影 (posterior acoustic shadowing) 和腫瘤之高 (超音波徑向) 與寬 (垂直超音波徑向) 的比值大於 0.8。例如 Stavros 等人使用上述的某些超音波影像特徵來區分良性、惡性與不確定三類腫瘤而獲致整體的敏感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、正確率、正預測值 (positive predictive value) 和負預測值 (negative predictive value) 分別為 98.4%、67.8%、72.9%、38% 和 99.5%[10]。Skaane 和 Engedal [11]則發現不規則形狀與輪廓、顯著的低回音、陰影、環狀亮帶以及周遭組織的形變是預測惡性腫瘤最有價值的特徵。此外，他們也發現薄薄的高亮度覆膜 (thin echogenic pseudocapsule) 是預測良性固態腫瘤的最重要特徵。在他們的結論中，他們並且認為在區別乳房腫瘤的良惡性上，紋理是沒有作用的。在他們的研究中[11]，敏感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、正預測值 (positive predictive value) 和負預測值 (negative predictive value) 分別為 99.5%、29%、66% 和 98%。

這些研究的結果，意味著使用超音波影像特徵可以顯著的減少不必要的組織切片檢查。然而，從乳房超音波影像中歸納出超音波影像特徵來區分良惡性腫瘤的工作，十分仰賴臨床醫師的判讀。具有不同經驗的超音波影像專科醫師其所判讀出來的結果很可能會不同。也因此使用乳房超音波影像來進行乳癌診斷的可靠性與平均準確率就受到極大的影響，更遑論使用乳房超音波影像做為乳癌篩檢的工具了。而解決此一問題的有效方法之一則為使用電腦輔助診斷，以區別超音波影像中的良性與惡性腫瘤。

乳房超音波影像電腦輔助診斷的基本想法是將視覺上可以萃取的超音波影像特徵轉換為數學模型，並藉此轉換後的數學特徵，經由資料分類技術將腫瘤歸類為良性或惡性。而過去研究中所普遍採用的超音波影像特徵為形狀、輪廓、回音量、回音紋理、音波穿透現象、以及周圍的組織。在過去的十數年中，針對乳房超音波影像電腦輔助診斷，國內外皆有豐富的相關研究。

國內外乳房超音波影像電腦輔助診斷相關研究

在國外，Goldberg 等人[12]使用 run-length 與 Markovian 特徵等紋理資訊，以類神經網路獲致 100% 敏感度與 40% 的特異度。Garra 等人[13]則以 discriminant analysis 和 linear Bayes classifier，在維持 100% 惡性腫瘤敏感度的條件下，成功的剔除了 78% 的 fibroadenomas、73% 的 cysts 和 91% 的 fibrocystic nodules。在他們的研究中發現兩個有用的紋理特徵，分別為在斜方向的 co-occurrence matrix 的 contrast 以及水平方向的 co-occurrence matrix 的 correlation。Zheng 和 Greenleaf [4]設計了一個改良型的 SOM 類神經網路來區分良惡性乳房腫瘤，其所使用的特徵包含兩個紋理特徵和三個描述音波穿透現象的特徵。前者為 run-length 統計量與 Markovian 統計

量，而後者為 relative through transmission、transmission rate 和 anterior-posterior to transverse ratio。它們宣稱組織切片檢查的數目可以在相當高的信心度下，降低 40-59%，並且在不用做組織切片檢查的分組中，不含任何的惡性腫瘤的病例。藉著結合形狀與紋理的特徵，Ruggiero 等人[14]使用類神經網路發展了一套兩階段式方法：在第一階段中先分離固態腫瘤與囊腫，而在第二階段中區別 carcinomas 和 fibroadenomas。Giger 等人[15]則使用了腫瘤邊緣 (lesion margin)、形狀、均勻度 (homogeneity) 和 posterior acoustic attenuation pattern 等數學特徵，藉由 linear discriminant analysis 來分辨腫瘤的良惡性。對於全體資料庫中的案例以及模擬兩可的案例，他們的方法分別獲致 0.94 與 0.87 的 ROC A_z 值。

在國內，就我們所知，除了本研究團隊以外，對於乳房超音波影像電腦輔助診斷有深入研究的團隊主要有二。第一個團隊為中正大學資訊系的張瑞峰教授與中國醫藥學院外科的陳達人教授。此一團隊多年來在此一課題上有著豐富的作品[16-26]。歸納而言，此一團隊使用了兩類主要的紋理特徵：autocorrelation 特徵以及 co-occurrence matrix 衍生特徵。並嘗試了多種不同的分類技術，如 multi-layer feed-forward neural network (MFNN)、SOM 類神經網路 (SOM-ANN)、learning vector quantization neural network (LVQNN)、決策樹、support vector machine (SVM) 等等。而所獲得的 performance 也不盡相同。例如當使用 autocorrelation 特徵，以 MFNN[16]、SOM-ANN[17]和 LVQNN[18]為分類器來區分良惡性腫瘤時，所獲致的正確率、敏感度、特異度、正預測值與負預測值分別如下。MFNN：95%、98%、93%、89%和 99%；SOM-ANN：85.6%、97.6%、79.5%、70.8%和 98.5%；LVQNN：90%、96.7%、86.7%、78.3%和 98.11%。

不同於張瑞峰與陳達人教授的團隊，以陽明大學醫工所江惠華教授和台北榮總周宜宏教授為首的國內第二個團隊，其所提出之乳房超音波影像電腦輔助診斷技術則完全仰賴形狀與輪廓特徵[27, 28]。在他們的研究中，針對臨床上所歸納的七類乳房腫瘤，提出了六種形狀與輪廓特徵。藉由多變數迴歸分析，他們所獲致的正確率、敏感度與特異度分別為 93.7%、90.1%和 100%。

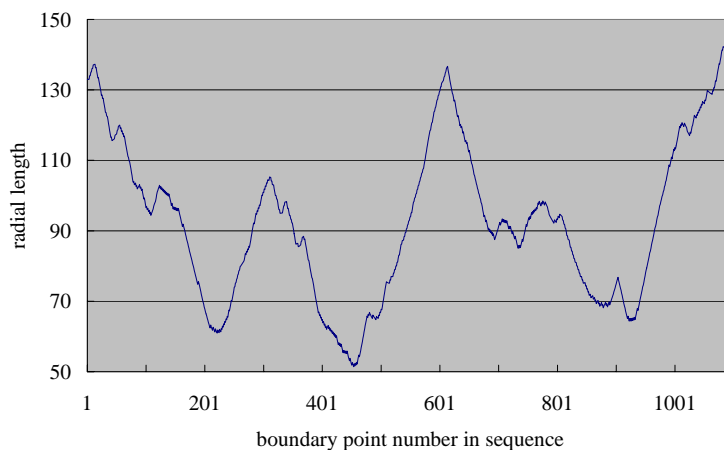
綜觀過去乳房超音波影像電腦輔助診斷的研究，雖然許許多多的方法已經被提出，且呈現出相當不錯的輔助診斷效果，但是離真正門診或篩檢使用仍有一段距離。主要的原因是過去所提出的數學特徵絕大部份都屬於區域性特徵，此類特徵所描述的超音波影像特徵包括：回音量、回音紋理、音波穿透現象與周圍組織。這一類特徵的基本問題是：它們會隨著超音波影像系統參數的設定的改變而改變。也因此，它們會因超音波系統、病患、與操作者不同而變異。舉例而言，co-occurrence matrix 特徵基本上會隨著 TGC、total gain 和 focal depth 等系統參數的改變而改變。又如腫瘤紋理的粗糙度很自然的會隨著影像深度不同而有變化。為了克服這些問題，許多過去的研究都須假定所有的乳房超音波影像皆使用相同的超音波系統參數獲得。顯然的，

這個限制是臨床上所不能接受的。

相對於區域性特徵，描述形狀與輪廓的幾何特徵較不易受到超音波影像系統參數設定的影響。然而過去的幾何特徵大多衍生於邊緣點到質心的徑向長度 (radial length)。雖然這些幾何特徵多少可以描述腫瘤複雜的幾何特性，但它們卻無法重要幾何特徵間的空間相對關係。例如，使用徑向長度無法正確估計每一個針葉 (spicules) 的長度，也無法藉由徑向長度的 profile 來找出輪廓中的 corners。舉例來說，圖 IV-1(a) 所示為一惡性乳房腫瘤，白色曲線所標示者為其輪廓，“+” 為腫瘤質心。圖 IV-1(b) 所示則為此一惡性腫瘤徑向長度的 profile，此一 profile 始自水平白色虛線與輪廓交會點，並以順時針方向描繪之。顯然的，圖 IV-1(b) 中封包的高度與圖 IV-1(a) 中腫瘤輪廓的 lobules 和 spicules 的大小並不一致。同時輪廓中的 corners 也並不全然與 profile 的峰點相對應。這些不一致性主要是來自於將腫瘤模型化為一個圓形。而實際上較好的模型應為橢圓形。



(a)



(b)

圖 IV-1：(a) 此圖所示為一惡性乳房腫瘤，白色曲線所標示者為其輪廓，“+” 為腫瘤質心；(b) 此圖所示為此一惡性腫瘤徑向長度的 profile，此一 profile 始自水平白色虛線與輪廓交會點，並以順時針方向描繪之。

有別於過去的研究，本研究團隊的成員（台北榮總的周宜宏教授與台大醫工所的陳中明教授）三年來致力於發展幾乎不受系統參數影響的超音波影像數學特徵。在幾何特徵方面，我們提出了四個幾乎不受系統參數影響的數學特徵：number of substantial protuberances and depressions (NSPD)、lobulation index (LI)、elliptic-normalized circumference (ENC) 和 elliptic-normalized skeleton (ENS)。在我們最近發表於 Radiology 的研究中，經過嚴謹的實驗設計與嚴格的統計考驗，我們證明使用此四個數學特徵，配合以 MFNN 類神經網路為分類器，可以在不對超音波影像系統參數設限的情況下，獲得極佳的良惡性乳房腫瘤的預測效果[29]。以 ROC curve 的 A_z 值而言，可以達到 0.95 乃至於 0.98。若以最佳正確率而言，約在 $94\pm 1\%$ 左右。而在區域性特徵方面，近來本研究團隊也已為肝臟腫瘤發展出幾乎不受系統參數影響的超音波影像數學特徵[30]（將於材料與方法一節中詳述之）。我們預期同樣的區域性特徵將可應用於乳房超音波影像，進一步地提升以電腦輔助診斷區別良惡性乳房腫瘤的預測效果。

此正其時：開發臨床用乳房超音波影像電腦輔助診斷系統的時機已臻成熟

在醫學影像的領域中，電腦輔助診斷的基本概念乃是藉由影像分析與人工智慧的結合，將醫師的知識轉化為強健 (robust) 的演算法，以降低人為因素的影響，甚而發掘新的知識，期能提供穩定可靠的建議性診斷。在九十年代中期以前，醫師與患者對於電腦輔助診斷的使用有著諸多的疑慮，一方面固然是因為對於機器的信賴感低，一方面也是因為習慣的問題。然而隨著美國 FDA 先後核准了三家 X 光乳房攝影電腦輔助診斷 (Imagechecker CAD system by R2 Technology(1998)、CAD MammoReader software by iCAD Inc.(2002)和 Second Look CAD system by CADx Inc.) 與一家 X 光胸腔腫瘤電腦輔助診斷 (Deus Technologies(2001))，且美國政府與保險公司也願意支付電腦輔助診斷費用的情況下，電腦輔助診斷已逐漸為醫師與患者所接受，市場規模也逐年成長之中。

當電腦輔助診斷的利基逐漸浮現之時，就技術面而言，乳房超音波影像電腦輔助診斷的技術也正臻成熟。尤其是在[29]中，我們在尋找不受系統參數影響的超音波影像數學特徵的課題上，獲得了突破性的進展。當僅使用 NSPD、LI、ENC 和 ENS 四個特徵值來分辨乳房腫瘤的良惡性時，就可達到九成以上的正確率。此外，本研究團隊同時擁有萃取超音波影像幾何特徵的關鍵技術—自動影像分割技術。雖然幾何特徵較不容易受到系統參數設定的影響，但相對於區域性特徵而言，卻較不容易獲取，原因是從超音波影像中得到腫瘤的邊緣是一件相當困難的工作。而本研究團隊的成員（陳中明教授）在過去數年中，針對超音波影像自動分割做了相當深入的研究，並提出了一系列的超音波影像自動分割技術[31-36]。而最近所發展出來的 Cell

Competition 的技術[37]，更使得達到自動超音波影像分割的目標，向前邁進了一大步。

基於電腦輔助診斷已被接受為診斷與篩檢的輔助工具，且普及率正逐年成長，以及本研究團隊近來在乳房超音波影像電腦輔助診斷所獲致的重要突破（包括幾乎不受系統參數影響的超音波影像數學特徵，與超音波影像自動分割技術），我們認為此時正是開發乳房超音波影像電腦輔助診斷系統並在三至五年內搶佔全球市場之時機。也因此我們結合了開發此一電腦輔助診斷系統所需的各種人才，組織成一堅強團隊，提出此一兩年期產學合作計畫，期能在兩年內完成乳房超音波影像電腦輔助診斷系統的雛型機種，進而在最短時間內獲得美國 FDA 之認證。有別於其他乳房超音波影像電腦輔助診斷的研究，本產學合作研究計畫的主要特色為：**融合了 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像的數學特徵**。不論是區域性特徵或是幾何特徵，傳統的乳房超音波影像電腦輔助診斷系統多僅取自於 B-mode 影像。雖然本研究團隊近來在尋找幾乎不受系統參數影響的超音波影像數學特徵有著重要的進展，但為了使開發中的乳房超音波影像電腦輔助診斷系統更為強健（robust），我們將於本研究計畫中，結合 Color Doppler 影像與參數影像的特性，使得系統在分辨腫瘤的良惡性時，有更豐富的資訊作為憑藉。根據本研究團隊周宜宏教授多年的經驗，在腫瘤尚小之時（小於 1cm），依據 Color Doppler 影像來診斷腫瘤之良惡性較依據 B-mode 影像為準確。而參數影像則描述了腫瘤音阻抗以外的物理性質，對於腫瘤良惡性的分辨提供了另一種可能的資訊。而此一特色則建構於我們的研究團隊包括：

1. 經驗豐富的乳房超音波影像臨床專科醫師—周宜宏教授是台北榮總的超音波室主任。使用超音波影像診斷乳房腫瘤已有二十年的經驗。平日除了鑽研更好的乳房超音波影像診斷技術外，更積極參予國內研究乳房超音波影像電腦輔助診斷的三個主要團隊的研究。除了在 B-mode 影像的研究心得外，周教授更歸納出對於小乳房腫瘤而言，Color Doppler 影像可以提供較 B-mode 影像更可靠的判斷資訊。
2. 精熟臨床超音波影像系統理論、設計與製作的專家—李百祺教授是台大電機系的教授，曾在 Acuson 任職多年，負責該公司臨床超音波影像系統的研發工作。回國後更積極參予國內各項臨床超音波影像系統開發的計畫。一方面努力突破現有臨床超音波影像系統的缺點，提高影像的品質。一方面則鑽研參數影像與高頻超音波，期能為臨床超音波影像開拓新的應用領域，提供新的臨床資訊。
3. 浸淫超音波影像分析與電腦輔助診斷多年的專家—陳中明教授是台大醫工所的教授。近十年來，其研究的重心一直都在於超音波影像的分析與電腦輔助診斷。在影像分析方面，尤其著重於超音波影像自動分割技術的發展，經過一系列的探討之後，目前將屆成熟實用的

階段。而在電腦輔助診斷方面，研究的重點則在於超音波影像中，乳房腫瘤良惡性的判斷、肝臟腫瘤良惡性的判斷、以及肝硬化與肝纖維化的區別診斷。其中針對乳房腫瘤良惡性的判斷已獲得突破性的進展，尋找出幾乎不受系統參數影響的超音波影像數學特徵，包括區域性特徵與幾何特徵。

4. 國內數位醫療影像儲存、管理、傳輸、應用的知名廠商：商之器科技股份有限公司 (EBM Technologies Incorporated) 成立於西元 1988 年，專業從事醫療影像系統軟硬體之研發、生產、銷售。商之器擁有下列的優勢，足以進入整個國際的醫療市場。
 - (1) **研發方面:** 商之器擁有堅強的研發團隊，能開發世界一流水準的產品。
 - (2) **市場行銷方面:** 在全球的醫療院所已累積超過 300 家的成功案例。目前全世界已有 2500 套以上的銷售量。我們的客戶群遍佈於美國、日本、中國、台灣、泰國、香港等地。今年是本公司連續第三年參加 RSNA 的展出了，一方面代表著國內唯一的 PACS 廠商能夠擠身於北美的醫療市場中，另一方面也代表國人積極建立國際品牌的企圖心

參考文獻

- [1] Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985: Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
- [2] Bassett LW, Jackson VP, Jahan R, Yao SF, Gold RH. *Diagnosis of diseases of the breast*. Philadelphia, PA: Saunders, 1997.
- [3] Brown ML, Houn F, Sickles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *AJR* 1995; 165: 1373-1377.
- [4] Zheng Y, Greenleaf JF, Gisvold JJ. Reduction of breast biopsies with a modified self-organizing map. *IEEE Trans Neural Networks* 1997; 8: 1386-1396.
- [5] Fornage BD, Sneige N, Faroux MJ, Andry E. Sonographic appearance and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of breast carcinomas smaller than 1cm. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 559-568.
- [6] Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women < 35 yrs old. *Radiography* 1991; 180:831.
- [7] Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990; 177:305-311.
- [8] Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 1989; 172: 671-675.

- [9] Tohno E, Cosgrove DO, Sloane JP. Ultrasound diagnosis of breast diseases. Edinburgh, Scotland:Churchill Livingstone 1994; 50-73.
- [10] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123-134.
- [11] Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR* 1998; 170:109-114.
- [12] Goldberg V, Manduca A, Ewert DL, Gisvold JJ, Greenleaf JF. Improvement in specificity of ultrasonography for diagnosis of breast tumors by means of artificial intelligence. *Med Phys* 1992; 19: 1475-1481.
- [13] Garra BS, Krasner BH, Horii SC, Ascher S, Mun SK, Zeman RK. Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: the value of sonographic texture analysis. *Ultrasonic Imaging* 1993; 15: 267-285.
- [14] Ruggiero C, Bagnoli F, Sacile M, Rescinito CC, Sardanelli F. Automatic recognition of malignant lesions in ultrasound images by artificial neural networks. *Proc of the 20th Annual Intl Conf of the IEEE EMBS* 1998; 20: 872-875.
- [15] Giger ML, Al-Hallaq H, Hui Z, et al. Computerized analysis of lesions in US images of the breast. *Acad Radiol* 1999; 6: 665-674.
- [16] Chen DR, Chang RF, Huang YL. Computer-aided diagnosis applied to US of solid breast nodules by using neural networks. *Radiology* 1999; 213: 407-412.
- [17] Chen DR, Chang RF, Huang YL. Breast cancer diagnosis using self-organizing map for sonography. *Ultrasound in Med. Biol* 2000; 26: 405-411.
- [18] Chang RF, Kuo WJ, Chen DR, Huang YL, Lee JH, Chou YH. Computer-aided diagnosis for surgical office based breast ultrasound. *Arch Surg* 2000; 135: 696-699.
- [19] Chen DR, Chang RF, Huang YL, Chou YH, Tiu CM, Tsai PP. Texture analysis of breast tumors on sonograms. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2000; 21(4): 308-316.
- [20] Kuo WJ, Chang RF, Chen DR, Lee CC. Data mining with decision trees for diagnosis of breast tumor in medical ultrasonic images. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001; 66(1): 51-57.
- [21] Kuo WJ, Chang RF, WK Moon, Lee JH, Chen DR. Computer-aided diagnosis of breast tumors with different US systems. *Academic Radiology* 2002; 9(7): 793-799.
- [22] Kuo WJ, Chang RF, Lee CC, Moon WK, Chen DR. Retrieval technique for the diagnosis of solid breast tumors on sonogram. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2002; 28(7): 903-909.
- [23] Chen DR, Kuo WJ, Chang RF, WK Moon, Lee JH. Use of the bootstrap technique with small training sets for computer-aided diagnosis in breast ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2002; 28(7): 897-902.

- [24] Chen DR, Chang RF, Kuo WJ, Chen MC, Huang YL. Diagnosis of breast tumors with sonographic texture analysis using wavelet transform and neural networks. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2002; 28(10): 1301-1310.
- [25] Chang RF, Wu WJ, Moon WK, Chou YH, Chen DR. Support vector machines for diagnosis of breast tumors on us images. *Academic Radiology* 2003; 10(2): 189-197.
- [26] Chen DR, Chang RF, Chen WM, Moon WK. Computer aided diagnosis for 3-dimensional breast ultrasonography. *Archives of Surgery* 2003; 138(3): 296-302.
- [27] Hung GS. Multivariate analysis of tumor shape features for ultrasound breast cancer diagnosis. Master Thesis. National Yang-Ming University, 2000.
- [28] Chou YH, Tiu CM, Hung GS, Wu SC, Chang TY, Chiang HHK. Stepwise logistic regression analysis of tumor contour features for breast ultrasound diagnosis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2001; 27(11): 1493-1498.
- [29] Chen CM, Chou YH, Han KC, Hung GS, Tiu CM, Chiou HJ, Chiou SY. Computer-aided diagnosis of breast lesions on sonogram using nearly setting-independent features and artificial neural networks. *Radiology* 2003; 226(2): 504-514.
- [30] 楊銘雄，肝臟腫瘤超音波影像電腦輔助診斷方法之研究，台大碩士論文，2004。
- [31] Chen CM, Lu HHS, Lin YC. An early vision based snake model for ultrasound image segmentation. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2000; 26(2): 273-285.
- [32] Chen CM, Lu HHS. An adaptive snake model for ultrasound image segmentation: modified trimmed mean filter, ramp integration and adaptive weighting parameters. *Ultrasonic imaging* 2000; 22(4): 214-236.
- [33] Chen CM, Lu HHS, Han KC. A textural approach based on Gabor functions for texture edge detection in ultrasound images. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2001; 27(4): 515-534.
- [34] Chen CM, Lu HHS, Hsiao AT. A Dual Snake Model of High Penetrability for Ultrasound Image Boundary Extraction. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2001; 27(12): 1651-1665, 2001.
- [35] Chen CM, Lu HHS, Huang YS. Cell-based dual snake model: A new approach to extracting highly winding boundaries in the ultrasound images. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2002; 28(8): 1061-1073
- [36] Chen CM, Lu HHS, Chen YL. A discrete region competition approach incorporating weak edge enhancement for ultrasound image segmentation. *Pattern Recognition Letter* 2003; 24: 693-704.
- [37] Hsiao AT. Cell competition algorithm for ultrasound image segmentation of multiple targets. Master Thesis, Institute of Biomedical Engineering, National Taiwan University, 2003.
- [38] Zimmer Y, Tepper R, Akselrod S A two dimensional extension of minimum cross entropy

- thresholding for the segmentation of ultrasound images. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 1183-1190.
- [39] Boukerroui D, Basset O, Guerin N, Baskurt A. Multiresolution texture based adaptive clustering algorithm for breast lesion segmentation. *Eur J Ultrasound* 1998; 8:135-144.
- [40] Thomas JG, Peters RA, Jeanty P. Automatic segmentation of ultrasound images using morphological operators. *IEEE Trans Med Imaging* 1991; 10: 180-186.
- [41] Hamdan HM, Youssef AB, Rasmy ME. The potential of mathematical morphology for contour extraction from ultrasound images. *Proc the 18th Annual Intl Conf of the IEEE EMBS* 1996; 881-882.
- [42] Fan L, Braden GA, Herrington DM. Nonlinear wavelet filter for intracoronary ultrasound images. *Proc the 1996 23rd Annual Meeting on Computers in Cardiology* 1996; 41-44.
- [43] Kotropoulos C. Nonlinear ultrasonic image processing based on signal-adaptive filters and self-organizing neural networks. *IEEE Trans. Image Processing* 1994; 3: 65-77.
- [44] Heckman T, Searching for contours. *Proceedings of SPIE* 1996; 2666: 223-232.
- [45] Solaiman B, Roux C, Rangayyan RM, Pipelier F, Hillion A. Fuzzy edge evaluation in ultrasound endosonographic images. *Proc the 1996 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering* 1996; 335-338.
- [46] Haas C, Ermert H, Holt S, et al. Segmentation of 3D intravascular ultrasonic images based on a random field model. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 297-306.
- [47] Prokop RJ. The technique of standard moments for global feature object representation. Master Thesis, Cornell University, Ithaca, New York, U.S.A., 1990.
- [48] Haralick RM, et al. *Computer and robot vision*, Addison-Wesley Publishing Company, Inc., New York, U.S.A., 1993,
- [49] Karaman K, Kutay M, Bozdagi G. An adaptive speckle suppression filter for medical ultrasonic imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 1995; 14: 283-292.
- [50] Eisenstein R. Angiogenesis in arteries: review. *Pharmac Ther* 1991; 49: 1-19.
- [51] Ferrara N. Missing link in angiogenesis. *Nature* 1995; 376: 467.
- [52] Folkman J Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-448.
- [53] Sackman M, Pauletzki J, Zwiebel FM, Holl J. Three-dimensional Ultrasonography in hepatobiliary and pancreatic diseases. *Bildgebung* 1994; 61: 104-9.
- [54] Fenster A, Downey D, Rankin R. 3-D allows interactive slicing of sonograms volume rendering. 1994; 11-14.
- [55] Chou YH. US detection of nonpalpable breast cancer. Abstract book of the 11th International Congress of Ultrasonic Examination of the Breast. Seoul, Korea 1999; May 9-11.

- [56] Cherkassky V, Mulier F. Learning from data: concepts, theory, and methods. New York: John Wiley & Sons, 1998.
- [57] Cooley WW, Lohnes PR. Multivariate data analysis. New York : Wiley, 1971
- [58] Li KC. Sliced inverse regression for dimension reduction, (with discussions). J Amer Statist Assoc 1991; 86: 316-342.
- [59] Dillon WR, Goldstein M. Multivariate analysis: method and applications. New York: John Wiley & Sons, 1984.

伍、第一年計畫進度報告

在第一年的計畫中，我們工作的主要重點在於：系統架構的建立、2D 與 3D 腫瘤邊緣偵測工具、腫瘤幾何特徵之擷取、腫瘤血管性容積比計算工具、以及應變影像特徵擷取工具。同時，我們也針對與本計畫相關的專利進行分析，以免無意中使用了他人的專利，造成日後產品上市的困擾。在此節中，我們將首先依序說明此五項工作的成果，然後我們簡要說明專利分析的初步結果，最後再對照第一年的計畫書中，原本預定完成的工作內容，逐條說明達成狀況或解釋變更原因與方式。

A. 系統架構的建立

由於本計畫發展的重心主要是集中在輔助診斷系統，因此，我們將輔助診斷系統規劃為一套建構在 PACS(Pictures Archiving and Communication Systems)上的子系統；如此，我們可透過 PACS 的帳號及影像管理機制(甚至包含一些簡單的影像處理功能)，來完善我們的輔助診斷系統。

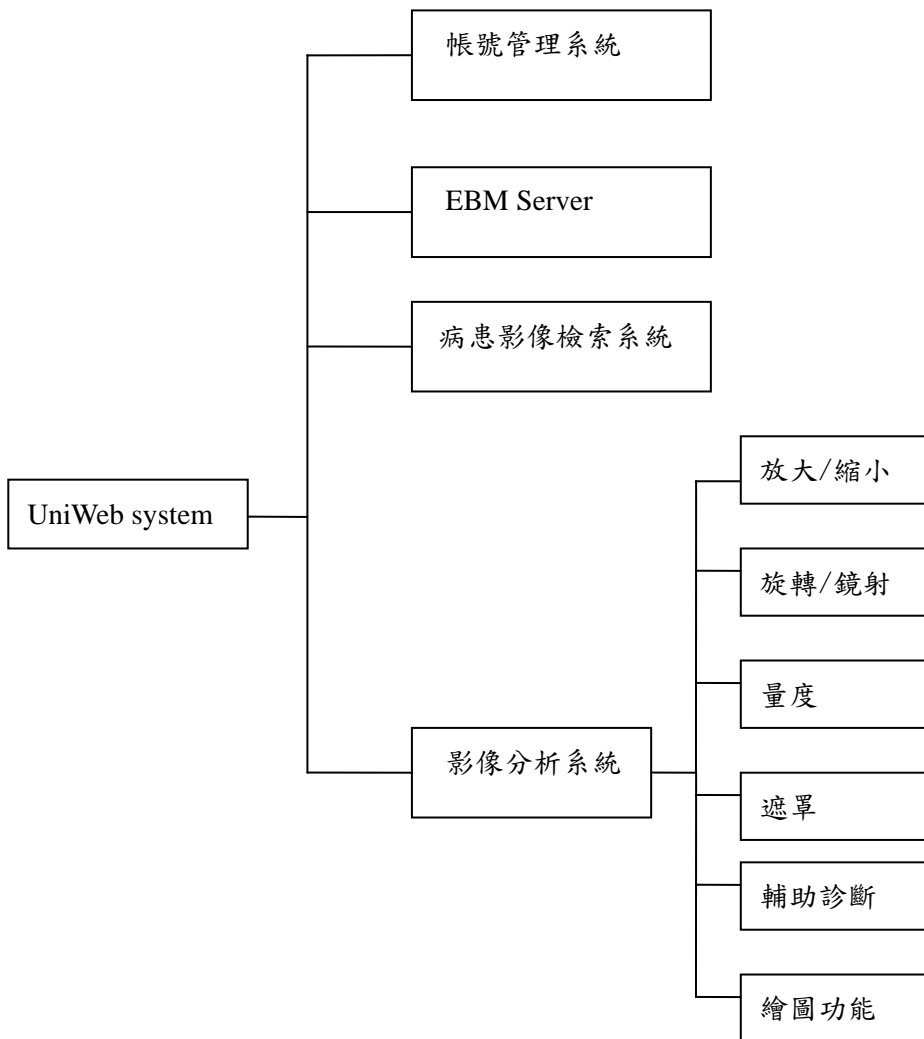
考量本系統發展的便利性、系統間的連結性、系統移植的難易程度、以及系統的長期發展等，我們認為將 PACS 與輔助診斷系統間的獨立性提高，為目前最適合的做法；也就是將輔助診斷系統，以 loosely-coupled 的方式，整合至 PACS 上。實行上，是將系統的連接介面機制最簡化。

商之器的 UniWeb 系統，是一套 PACS 系統，其不但具有完善的帳號和影像管理機制，更提供一些影像及繪圖功能，供使用者調整影像的呈現、calibration 以及 annotation。因此，整個系統的實現上，我們將輔助診斷系統建構在商之器的 UniWeb 軟體的影像分析子系統上，連接方式是透過傳送影像(單張或多張)及其相關資訊(如：圖的 size 等)給輔助診斷子系統，以確保系統間的獨立性。

A.1 商之器 UniWeb 軟體簡介

UniWeb 為一套 web-based 醫學影像資料庫軟體，其提供影像檢索、影像處理等功能，使用者可透過瀏覽器登入系統後，來檢索病患的影像資訊。

系統功能圖：



主要特色

- 可支援多種類型之醫學影像：US(color and grayscale), XA, CT, MR, RF, CR
- 影像處理：翻轉/旋轉/基本繪圖功能/放大與縮小
- 支援搜尋檢閱功能

病患影像紀錄檢索系統

使用者可透過瀏覽器來調閱某位病患在資料庫裡的影像，或依某特定的日期，檢索在該日期範圍內所有病患的影像。如欲檢閱某項紀錄，只要點選該項紀錄後，系統便會叫出 viewer 以供使用者檢閱這項紀錄。

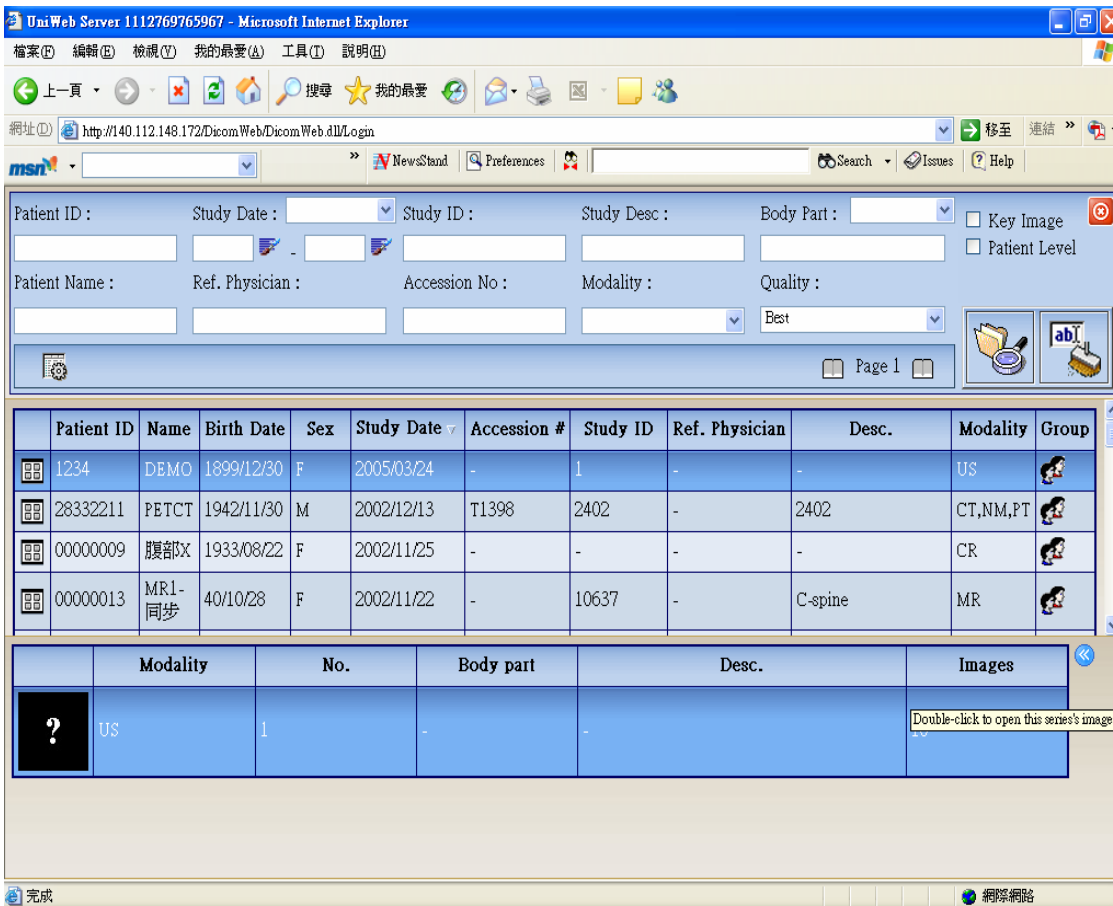


圖 V-A-1: 影像紀錄檢索介面

影像分析系統

當使用者點選某項紀錄後，系統會叫出 viewer 以供使用者檢閱該項紀錄的所有影像。此 viewer 提供了各種基本影像處理功能，如放大、縮小，旋轉、鏡射，遮罩，量度，基本繪圖等功能。如果所檢閱之紀錄為一連續影像，此 viewer 亦提供連續圖播放之功能。圖 V-A-2 即為影像處理功能之介面。

影像分析系統各項功能簡述：

- 放大\縮小：使用者可依自己的喜好調整影像大小
- 旋轉\鏡射：可將影像旋轉至某個角度，或將影像鏡射
- 遮罩：可選遮罩的形狀，如矩形、圓形等，遮罩以外的區域，全部被隱藏
- 量度：使用者可依自定之單位長度，量測影像中物件之大小

- 基本繪圖功能：使用者可在影像上劃圓形、矩形、多邊形等，或者加入文字方塊來對影像加以註解
- 輔助診斷：為本計畫發展之子系統，包含影像分割、彈性分析、血管性容積比分析、輔助判定良惡性
- 播放：如為連續圖，使用者可前序播放、後序播放、停止、調整播放速度等

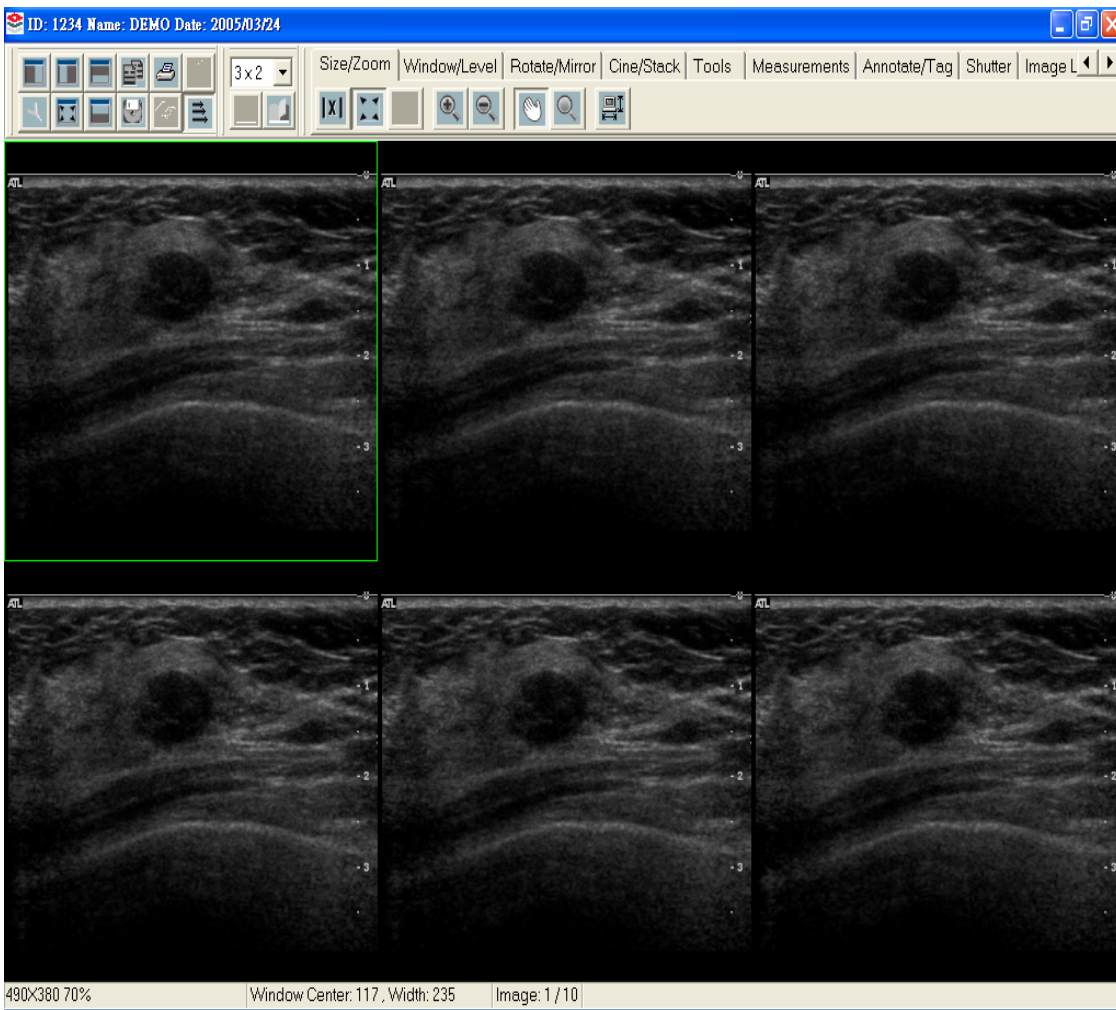


圖 V-A-2: 影像處理介面

帳號管理系統

提供系統管理員管理使用者帳號。

EBM Server

EBM server 為 UniWeb 之後端管理程式。系統管理員可透過此程式來新增、刪除、修改系統資料庫裡的影像紀錄。圖 V-A-3 為管理資料庫界面。

| Patient ID | Patient Name | Birth Date | Sex | Study Date | Study Time | Accession # | Study ID | Referrin... | Description | Serve |
|------------|--------------|------------|-----|------------|------------|-------------|----------|-------------|-------------|-------|
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

圖 V-A-3: 資料庫管理界面

A.2 輔助診斷系統

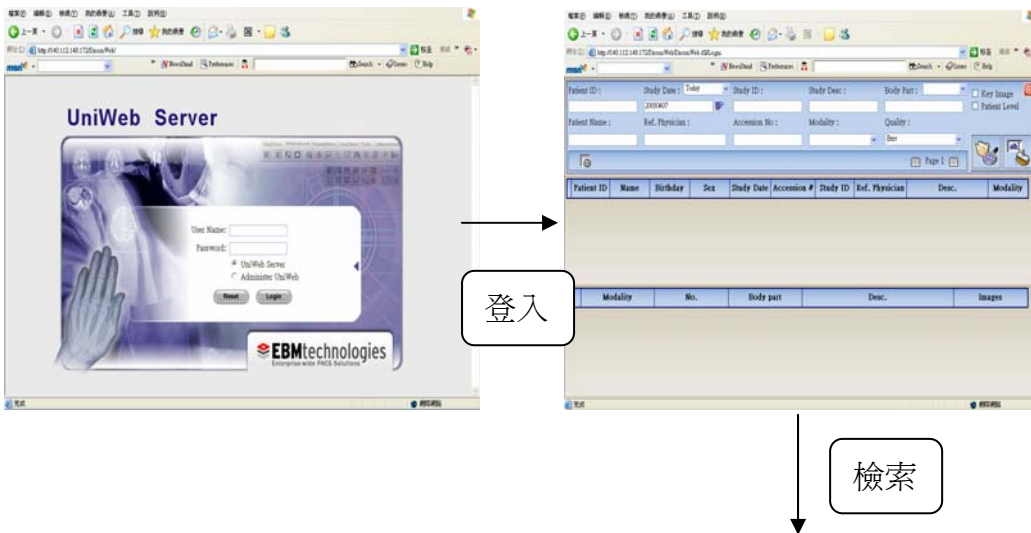
這套系統是建構在於 UniWeb 的 viewer 下的一個子系統。主要目的是希望能夠藉電腦的自動或半自動化，來幫助醫師進行診斷、以及提供新進醫師教學上的一個參考工具。此系統是針對乳房超音波影像所設計的，功能可分為二維影像分割、連續影像腫瘤分割、彩色都卜勒血管性容積比分析、應變影像分析、電腦輔助診斷、影像處理。

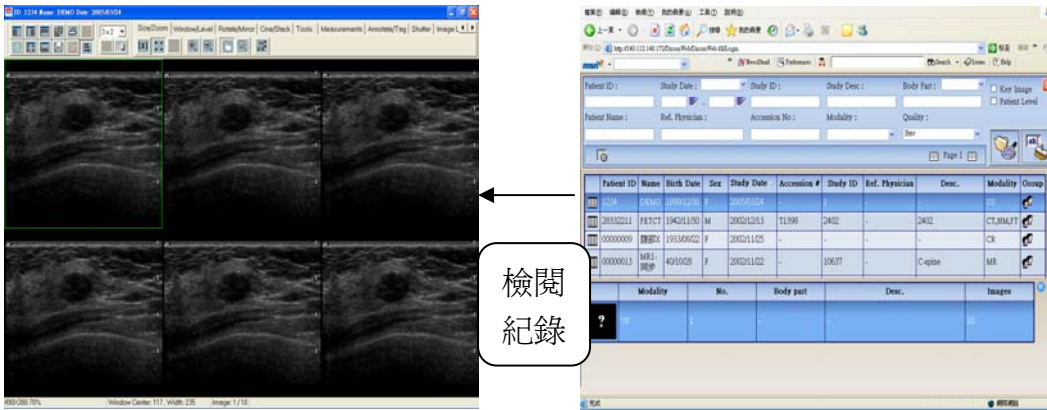
各項功能簡述

- 2D 影像分割：此項功能是使用本研究團隊所發展出來的 2D cell competition 演算法來進行影像分割。影像分割完畢後，會有一個編輯的介面，以供使用者判定及選定哪塊區域為腫瘤疑似物。

- 連續影像腫瘤分割: 當有一串連續圖時，尤其是當圖數量很多的時候，如果要一張一張做分割乃是曠時而費力的工作，且做出來的圖並不一定能保有連續性(因每張圖是獨立分割的)。因此，我們發展一套演算法(two-regions competition conforming to supervisor)來處理這項工作。此功能亦可以來處理一序列的應變影像的分割，以方便日後的應變分析。
- 彩色都卜勒血管性容積比分析: 此項功能是分析腫瘤內的血管量與腫瘤面積/容積比(vascular index)提供醫師一項數據來判定腫瘤的良惡性。
- 應變影像分析: 根據連續壓迫所獲得的影像，來測知彈性模數藉以提供判定腫瘤良惡性之依據。
- 輔助診斷: 使用影像分割技術所獲得之腫瘤的幾何特徵(如: 多足、不規則、大葉狀、小葉狀等...)、彩色都卜勒血管性容積比、與應變影像特徵，藉由資料探勘技術，來判定疑似物的良惡性。
- 影像處理: 提供基本的影像處理功能，如影像模糊化、銳化等功能。

操作流程與說明





點選 Tools 裡的 CCPM 按鈕即可使用輔助診斷功能

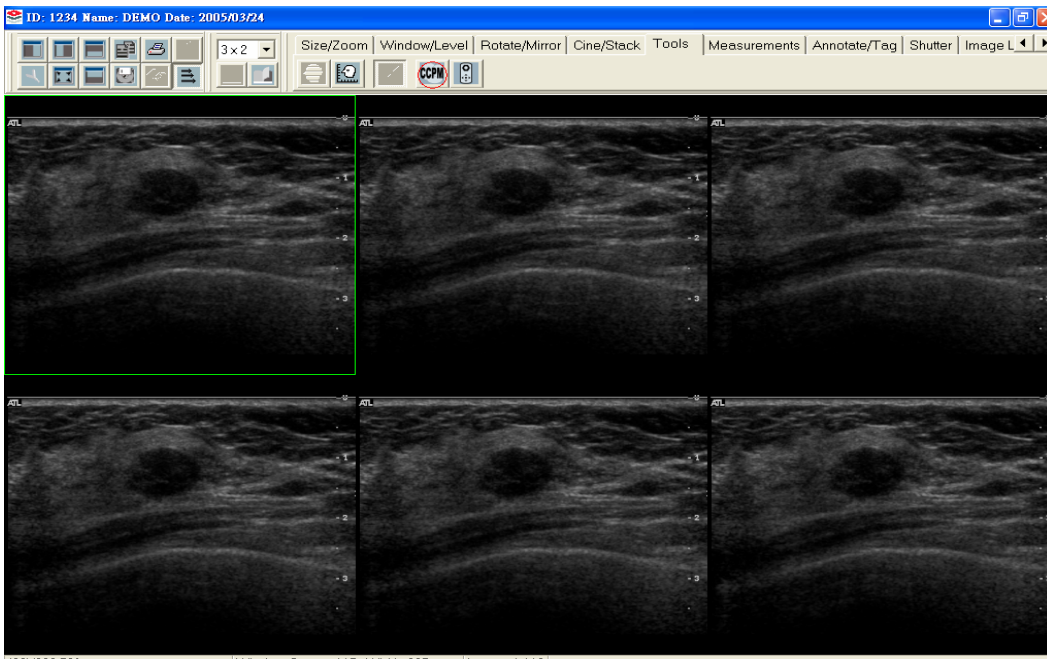


圖 V-A-4：從 UniWeb 呼叫輔助診斷系統的示意圖。

上圖為如何從 UniWeb 呼叫輔助診斷系統的示意圖。圖 V-A-5 為輔助診斷系統的主要介面，系統的選單分為 Image Segmentation、Feature Selection、CAD Analysis、Setting。Tool Bar 內的按鈕，從左至右依序為：選取 ROI、影像分割、3D 影像分割、影像均化、影像高斯模糊化、Laplacian 影像銳化、影像色彩等化等功能。

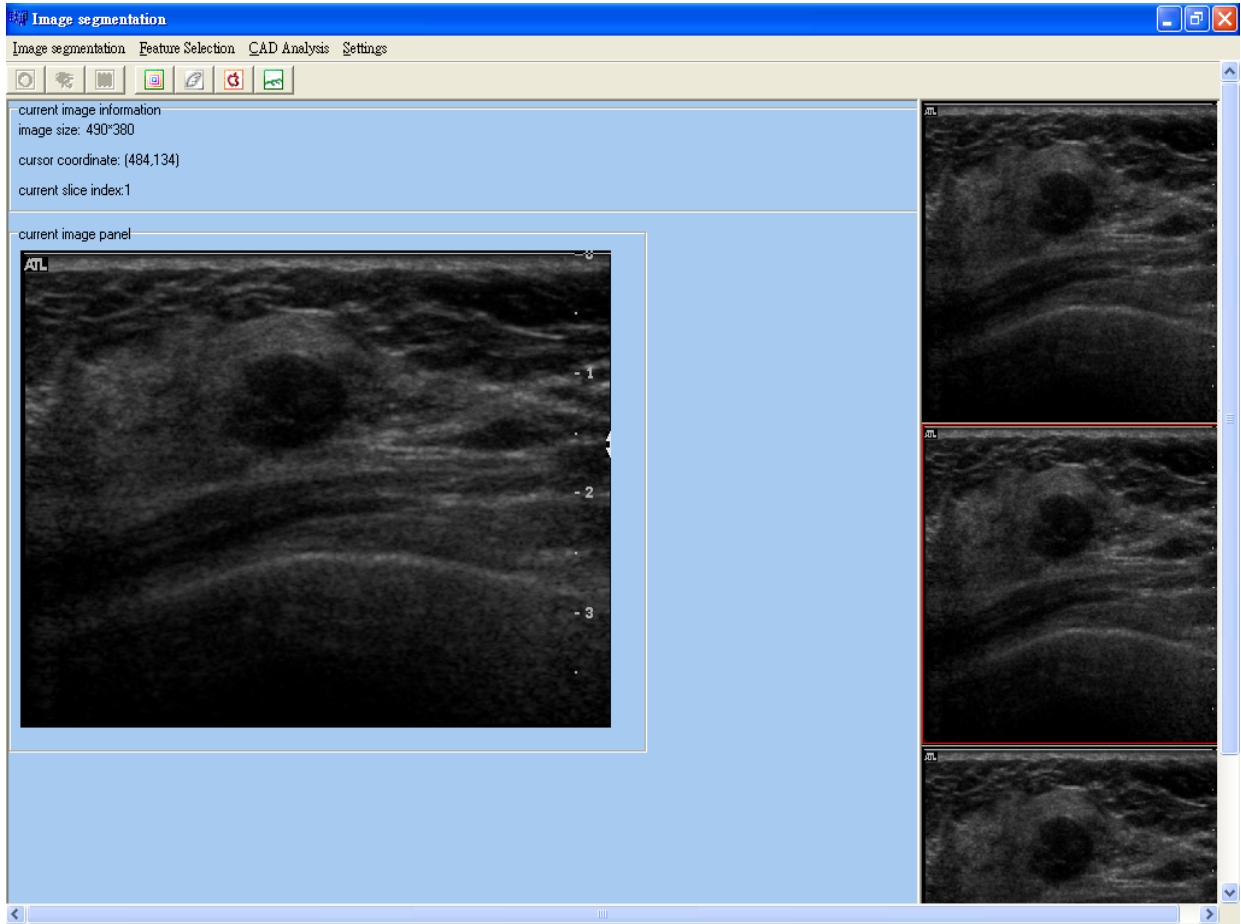


圖 V-A-5：輔助診斷系統的主要介面。

系統選單的 Image Segmentaton 裡有兩個子選單，一為 Single Slice，一為 Sequence。Single Slice 為單張影像分割處理，當呼叫此功能時，使用者按下選取 ROI 的按鈕，於圖上劃出 ROI 後，再按下影像分割的按鈕，系統便會將此張影像做分割，分割完畢後，系統會呈現一張腫瘤編輯畫面，供使用者選定及判定腫瘤的所在處，決定後，便可回系統主畫面。而 Sequece 為多張影像分割處理，當呼叫此功能後，使用者須先選擇主畫面右邊之所有影像縮圖中其中一張圖，然後做單張影像分割，其操作流程與 Single Slce 相同，待單張影像分割完畢後，使用者可按下 3D 影像分割的按鈕，系統便會依據此張結果，處理其餘影像。圖 V-A-6 為腫瘤編輯介面、圖 V-A-7 為多張影像處理後的結果。

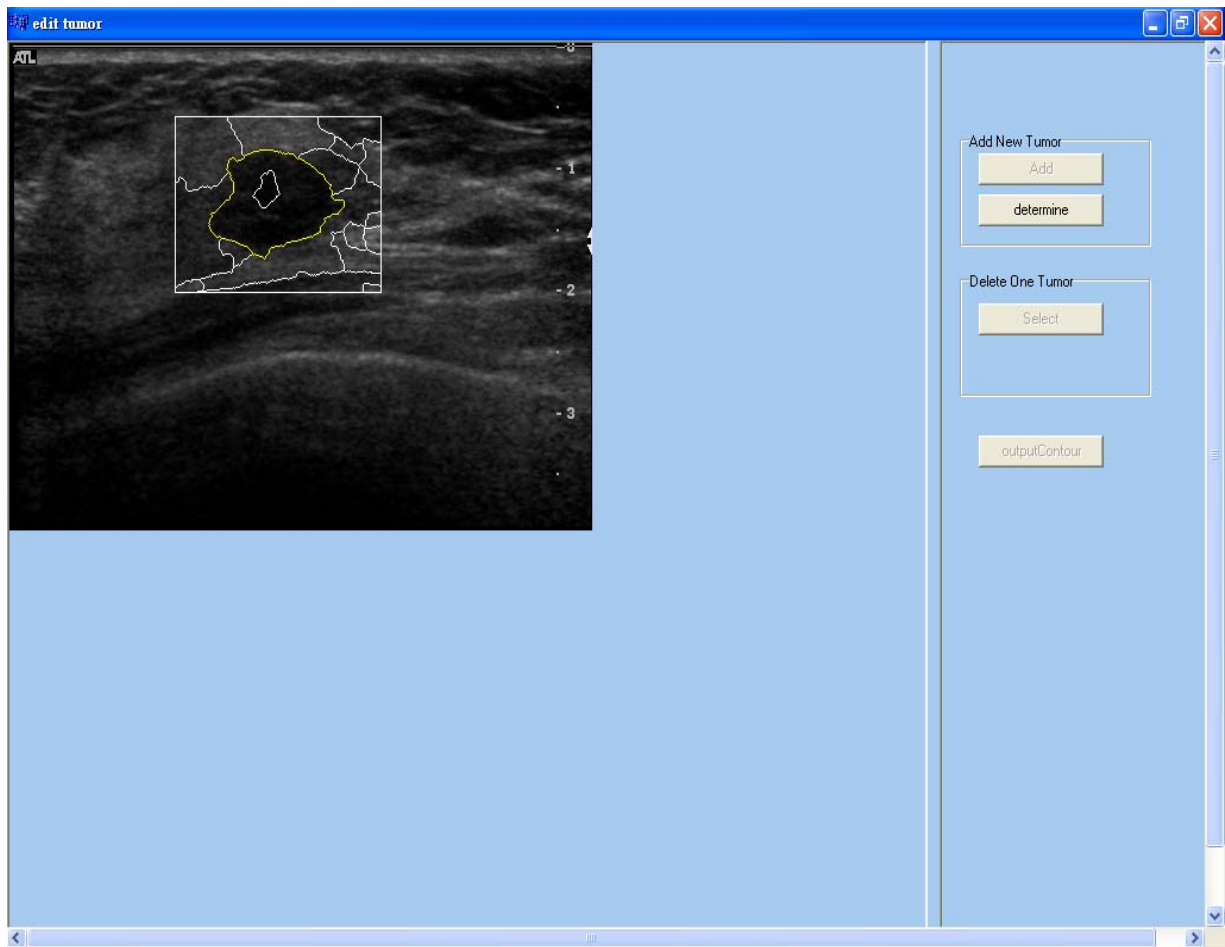


圖 V-A-6：腫瘤編輯介面。

系統選單的 Feature Selection 內有三個子選單，分別為應變影像分析、血管性容積比分析、以及腫瘤幾何形狀分析。應變影像分析為將一連串連續受壓 B-mode 影像用多張影像分割的功能處理後，來分析其腫瘤的彈性係數，藉以作為分析腫瘤良、惡性的依據。血管性容積比分析為分析一連串彩色都卜勒影像腫瘤內的血管量與腫瘤之容積比，目前我們只求出單張 slice 中腫瘤面積與血管量，往後一年將延伸至 3D 分析。圖 V-A-7 為彩色都卜勒影像之血管與面積之報表介面。以腫瘤幾何形狀分析的子選單提供分析腫瘤形狀的幾何特徵，如：多足狀、大葉狀、小葉狀、針刺狀、不規則性等。

系統選單的 CAD Analysis 為分析腫瘤良惡性的功能。此功能尚未成形。

系統選單的 Setting 內有 Segmentation Setting、Feature Selection Setting。Segmentation Setting 為調整影像分割的參數，如第二次 watershed transform 的程度、Cell Competition 的參數等。而 Feature Selection Setting 提供使用者選擇要使用哪些 feature 來做判別良惡性依據。

3D 影像分割、影像均化、影像高斯模糊化、Laplacian 影像銳化、影像色彩等化等按鈕，為提供使用者基本影像處理的工具。

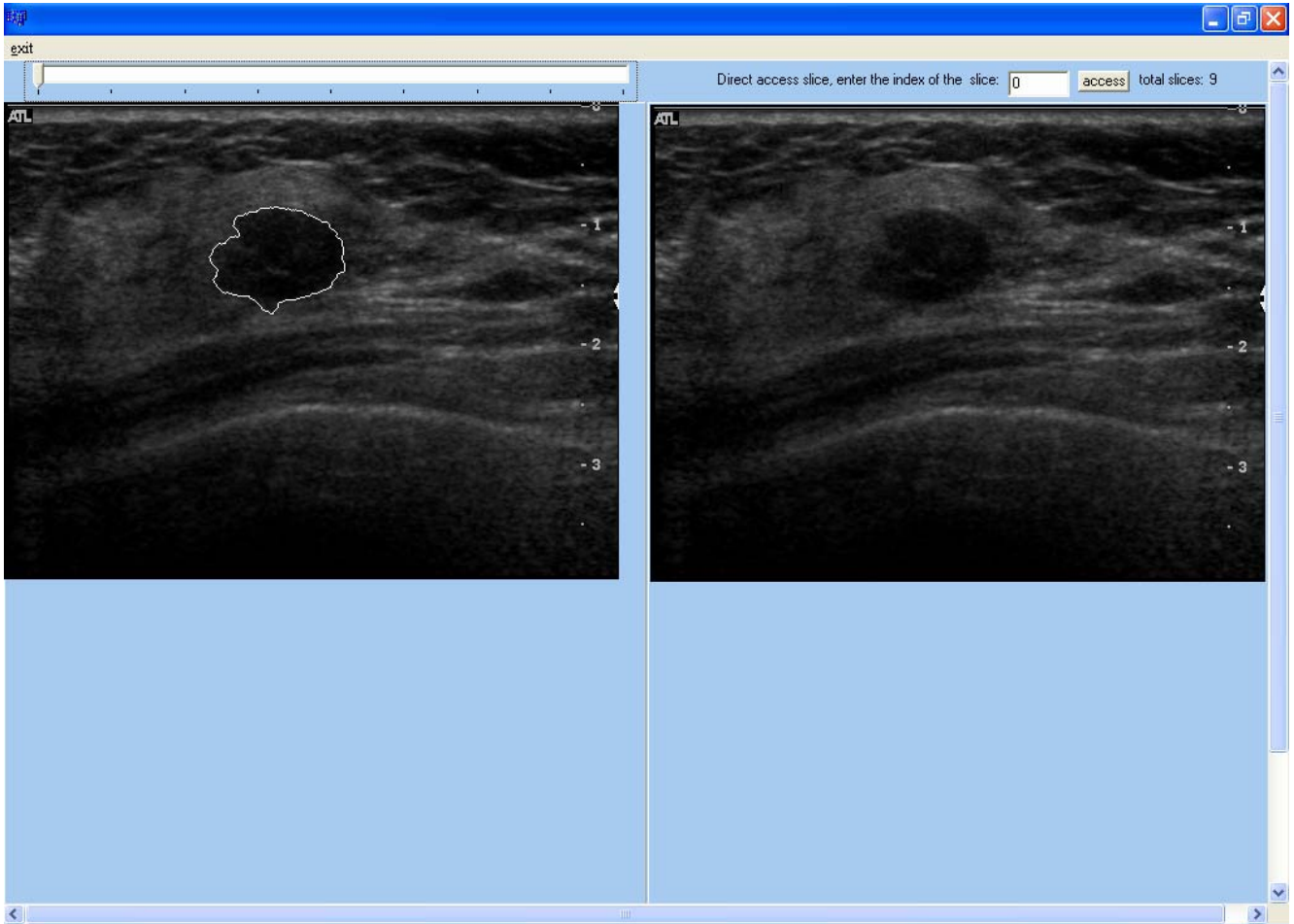


圖 V-A-7：多張影像處理後的結果。左上角的拉 Bar 可讓使用者手動 play 整個腫瘤邊界的變化過程。

B. 2D 與 3D 腫瘤邊緣偵測工具

腫瘤邊緣偵測可謂是一個乳房超音波影像電腦輔助診斷系統是否能實際應用於臨床的重要關鍵。腫瘤邊緣不僅是腫瘤幾何特徵與區域特徵的基礎，同時也是計算腫瘤血管性容積比與應變影像特徵擷取的憑藉。不幸的是，由於超音波影像複雜的本質，一般而言，超音波影像的邊緣偵測是一個非常困難的工作。其困難主要來自於影像中目標物 (object of interest) 的邊緣常常顯得微弱，甚至看不見，以及影像中存在著許多假的邊緣。前者肇因於不同組織間相似的超音波性質和不恰當的系統參數設定，而後者則源自於超音波影像特有的斑點、假影 (artifacts) 以及組織相關的紋理。為了克服這些問題，過去已有相當多的研究提出多種不同的方法嘗試解決超音波影像邊緣偵測的課題。一些重要的方法如：閾值 (thresholding) [38]、群聚分析 (clustering) [39]、數學型態學 (mathematical morphology) [40, 41]、小波分析 (wavelet analysis) [42]、類神經網路 (artificial neural network) [43]、基因演算法 (genetic algorithm) [44]、模糊理論 (fuzzy logic) [45]、形變模型 (deformable model) [31-32, 34-36, 46] 等。

為了提供 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像的數學特徵擷取可靠的腫瘤邊緣，在第一年計畫中，我們致立於強健的腫瘤邊緣偵測工具的開發。考量每一張 2D 乳房超音波影像潛在涵有多個目標的特性，以及 Color Doppler 和參數影像等兩種影像的數學特徵擷取時，需要從一系列的 2D 乳房超音波影像中，獲得腫瘤邊緣，在本年計畫中，我們修改了原始計畫書的規劃，將原本擬完成的 CBDS 形變模型延後到第二年。而在第一年的計畫中，我們選擇將重點放在改良 2D cell competition 演算法，使其不但具有同時分割多目標的能力，也具有偵測腫瘤中隔的能力。此新一代的 cell competition 已投稿至 *Ultrasound in Medicine and Biology*，其詳細介紹與功能分析可參考附件二。在此報告中，我們擇其重點呈現於 B.1 節，以維持此報告的完整性。

除了新一代的 2D cell competition 演算法，在第一年的計畫中，我們也研發了一個新的 3D/2D series 的腫瘤邊緣偵測演算法。此一演算法，除了第一張 2D 乳房超音波影像以外，可以全自動的找出其他 2D 乳房超音波影像中的腫瘤邊緣。它可以應用於尋找 3D 乳房超音波影像中的所有 2D 乳房超音波影像中的腫瘤邊緣，也可以應用於一系列 freehand 所產生的 2D 乳房超音波影像中的腫瘤邊緣。此一新的 3D/2D series 的腫瘤邊緣偵測演算法本來並未規劃於第一年的計畫書中，然而在計畫執行的過程中，我們發現若能有效的找出 3D/2D series 乳房超音波影像中的腫瘤邊緣，將有助於腫瘤血管性容積比之計算以及應變影像特徵之擷取。因此我們更改計畫進行內容，在第一年的計畫中，研發了此一新的 3D/2D series 的腫瘤邊緣偵測工具。其方法說明與結果呈現將略述於 B.2 節。

B.1 具中隔保留能力之 2D Cell Competition 腫瘤邊緣偵測演算法

Cell-competition 形變模型主要建構於兩個概念。一為以 cell 為單元的形變方式，另一為經由 competition 的程序來群聚具有相似性質的 cells。前一個概念確保形變曲線收斂時，形變曲線上的點皆為邊緣點。而 cell competition 的基本想法是所有的 cells 經由 competition 的方式自然形成 cell 的群聚。每一個 cell 群聚稱為一個 region。所謂 competition 的方式指的是每一個 cell 依其與相鄰 regions 的相似程度來決定其應歸屬哪一個 region。重要的是此一歸屬會隨著時間變化而變化。也就是說，當某一 cell 被判定與其某一相鄰 region 有最相似性質而歸屬此 region 後，在下一時刻，若此一 cell 變成與另一相鄰 region 最為相似，則此 cell 便改歸屬於此一新的 region。簡而言之，cell competition 的概念即是指一個 cell 可因相鄰 region 隨時間變化的性質而改變歸屬。相較於一般 split-and-merge 的影像分割演算法，此一概念的特點在於當一個 cell 歸屬於一個 region 後，它仍有機會改便歸屬於另一個更適合的 region。

相較於我們舊有的版本，新一代的 2D cell competition 演算法在兩個方面做了改良，使其不但具有中隔保留能力，也較過去更為強健。其一是，我們加入了偵測中隔的統計量以捕捉中隔的存在。其二是我們發展了全新的 cost function 使得 cell competition 的結果更為強健。此外，我們也增加了一種 cell competition 的模式，使得 competition 的方式更為周全。此新一代的 2D cell competition 演算法摘要如下，詳細的演算法請參考附件二：Cell Competition Algorithm: A New Deformable Model for Delineating Winding Boundaries of Multiple Objects in Ultrasound Images。

Elementary Cells 和 Cells 的定義與產生

Elementary cells 是計算兩個 cells 的邊界的顯著程度的基本單位。而 cells 則是形變的基本單元。其中一個 cell 包含一個到數個 elementary cells。兩類 cells 皆是以 watershed transformation 產生，其產生方式如下。

將 ROI 的 gradient map 的梯度值由小排到大。假設最小梯度值為 l 。以遞迴的方式，在第 i 個 iteration，處理所有 gradient map 之梯度值為 i 的像素點。在剛開始的時候，所有像素點皆標定為“unlabeled”。在第零個 iteration 中，給定每一群具有梯度值為 i 且相連為獨立群聚的所有像素點一個特有的標記。假設在第 i 個 iteration 中，每一個具有梯度值小於 $l+i$ 的獨立群聚皆有一個特有的標記。令 $\Omega_k = \{p_1^k, p_2^k, \dots, p_{n_k}^k\}$ 表示梯度值為 k 的像素點集合，其中 p_j^k 代表 Ω_k 之第 j

個像素點， n_k 代表 Ω_k 之大小。令 $N_{3 \times 3}(p_j^k)$ 表示以 p_j^k 為中心之 3×3 相鄰點的集合（8 個相鄰點）。那麼，在第 $(i+1)$ 個 iteration 中，所有 $p_j^{l+i} \in \Omega_{l+i}$ 以下列的程序給定標記：

- 針對每一個 unlabeled 之 $p_j^{l+i} \in \Omega_{l+i}$ 且 $N_{3 \times 3}(p_j^{l+i})$ 中至少有一個像素點已經被標記，如果 $N_{3 \times 3}(p_j^{l+i})$ 中所有被標記點具有相同的標記，則 p_j^{l+i} 指定此標記。如果 $N_{3 \times 3}(p_j^{l+i})$ 中所有被標記點具有多個不同的標記，則 p_j^{l+i} 定義為一 watershed。反覆此一動作直到沒有任何一個 $p_j^{l+i} \in \Omega_{l+i}$ 可以被指定標記或定義為 watershed 為止。
- 將所有 $p_j^{l+i} \in \Omega_{l+i}$ 無法被指定標記或定義為 watershed 的像素點組成 connected component，每一個 connected component 為一群聚並給定其中的像素點一特有的標記。

在第一次 watershed transform 完成後，每一個封閉區域定義為一 elementary cell。為了保留腫瘤邊緣，在做 watershed transform 前所進行的 smoothing 的動作通常不應讓影像變得太平滑，也因此第一次 watershed transform 的結果所得的 elementary cells 其面積通常不大。不利於進行 cell competition。因此我們將 ROI 的 gradient map 的梯度值做一 thresholding 的處理。其 threshold 乃是 elementary cells 所有邊緣像素點之梯度值的平均值。再將此一 thresholded 過後的 ROI gradient map 進行第二次的 watershed transform。所得的每一個封閉區域則定義為一 cell。

Cell competition 的四種型式與 cost function

在新一代的 2D cell competition 演算法中，cell competition 的過程被視為是許多個 snakes 同時形變的現象。一個 snake 包含了一個或數個 cells。且 cell competition 的型式也由過去的三種增加為四種。Type I 的 cell competition 指得是一個僅包含一個 cell 的 snake 想要合併另一個同類型的 snake。Type II 指得則是一個僅包含一個 cell 的 snake 想要自一個包含多個 cells 的 snake 中脫離。Type III 則是指一個僅包含一個 cell 的 snake 與一個包含多個 cells 的 snake 間競爭一個 cell 的機制。Type IV 則是指兩個包含多個 cells 的 snake 間競爭一個 cell 的機制。此四種競爭型式的圖例可參考附件二。

嶄新的 cost function 是此一新的 cell competition 的演算法主要特色。此一新的 cost function 包含兩個主要成份。一個區域一致性，另一個是邊緣強度。令 \mathcal{R}^i 表示 cell competition 第 i 個 iteration 的區域一致性，它定義為

$$\mathfrak{R}^i = \frac{1}{n\sigma^2} \sum_{\forall s_j^i \in \Theta^i} n_j^i \sigma^2(s_j^i)$$

其中 s_j^i 為第 i 個 iteration 中第 j 個 snake， Θ^i 為第 i 個 iteration 中所有 snakes 的集合， $\sigma^2(s_j^i)$ 為 snake s_j^i 中所有像素點的灰階值的 variance， n_j^i 為 snake s_j^i 中所有像素點的數目， σ^2 為 ROI 中所有像素點的灰階值的 variance， n 為 ROI 中所有像素點的數目。我們可以很容易證明 $0 \leq \mathfrak{R}^i \leq 1$ 。基本上區域一致性是描述每一個 snake 中灰階值分佈的均勻程度。

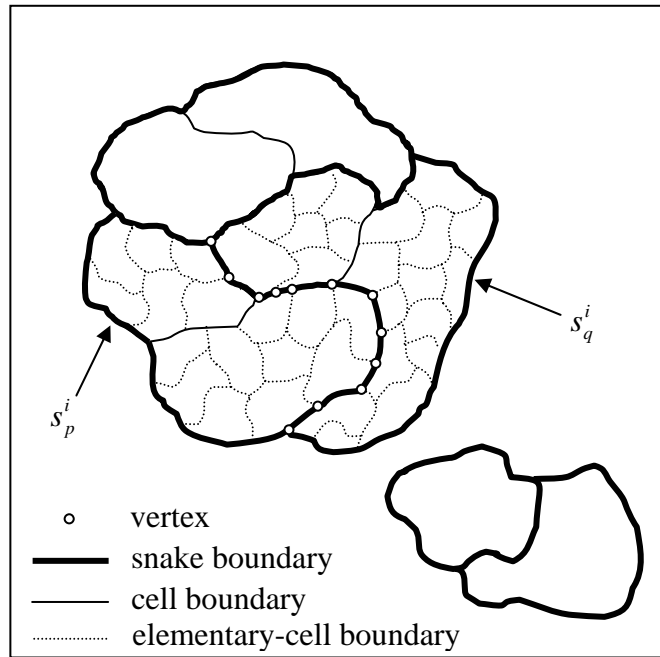


圖 V-B-1：第 i 個 iteration 中 snake 形變的一個剪影 (snapshot)，其中粗實線、細實線與細虛線分別表示 snakes、cells 與 elementary cells 的邊緣。Snakes s_p^i 與 s_q^i 之間的邊緣上的小圈圈則是定義為節點，它們乃是 snakes、cells 與 elementary cells 的邊緣在兩 snakes 間的共同邊界的交點。

Cost function 的第二個主要成份—邊緣強度—主要是量化所有相鄰 snakes 的共同邊界的相似性。為了定義邊緣強度，圖 V-B-1 呈現第 i 個 iteration 中 snake 形變的一個剪影 (snapshot)，其中粗實線、細實線與細虛線分別表示 snakes、cells 與 elementary cells 的邊緣。Snakes s_p^i 與 s_q^i 之間的邊緣上的小圈圈則是定義為結點，它們乃是 snakes、cells 與 elementary cells 的邊緣在兩 snakes 間的共同邊界的交點。定義兩 snakes 間的共同邊界上，兩個節點間的邊緣像素點集合為一 boundary segment。令 $BS(e_{k1}, e_{k2})$ 表示兩個 elementary cells， e_{k1} 與 e_{k2} ，間的 boundary segment。圖 V-B-2 所示即為由相鄰兩節點 v_{j2} 與 v_{j3} 所定義的 boundary segment $BS(e_{j1}, e_{j2})$ ，其中粗實線為兩 snakes 間的共同邊界，而細虛線則為 elementary cells 的邊緣。

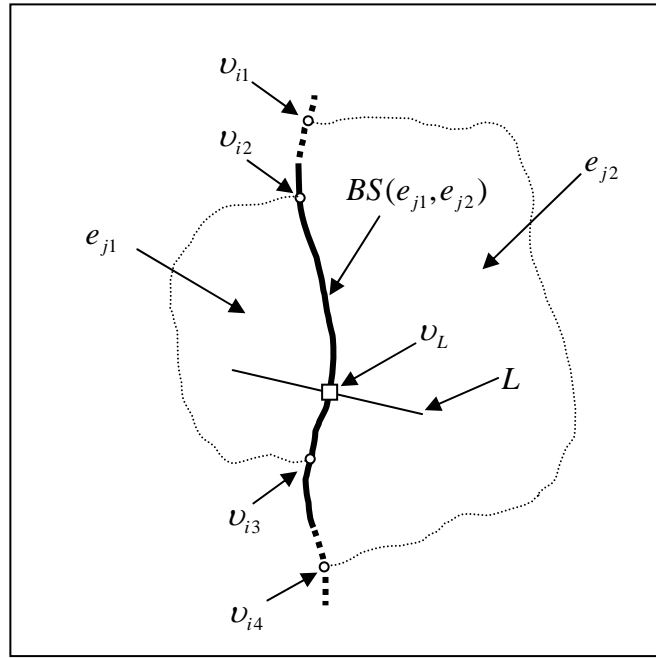


圖 V-B-2: 相鄰兩節點 v_{i2} 與 v_{i3} 所定義的 boundary segment $BS(e_{j1}, e_{j2})$ ，其中粗實線為兩 snakes 間的共同邊界，而細虛線則為 elementary cells 的邊緣。

每一段 boundary segment 皆賦與一個 cost 以描述其所在的 edge profile 以及分享此一 boundary segment 之 elementary cells 的區域相似度。所為 edge profile 指得是此 boundary segment 附近的灰階值的變化。在新一代的 cell competition 演算法中，我們考慮了兩類的 edge profiles，為方便起見，稱其為 classes I 和 II。假設圖 V-B-2 中的線 L 垂直於 $BS(e_{j1}, e_{j2})$ 且與 $BS(e_{j1}, e_{j2})$ 交於像素點 $v_L \in BS(e_{j1}, e_{j2})$ 。圖 V-B-3 描繪了線 L 上，classes I 和 II 兩種 edge profiles。此兩種 edge profiles 的主要差異在於 class II 呈現出快速變化的 overshoot 或 undershoot。約略而言，class I edge profile 可見於一般的組織邊緣，而 class II edge profile 有時可見諸於兩個腫瘤的中隔。

每一段 boundary segment 的 cost 是以三個雙尾 Kolmogorov-Smirnov (KS) tests 的 p -values 定義之。第一個 KS test (表示為 $KS(e_{j1}, e_{j2})$)，檢定 elementary cells e_{j1} 和 e_{j2} 中灰階值分佈的相似程度。其目的在於量化 class I edge 的強度。為了捕捉 class II edge 的 overshoot (或 undershoot) 的特徵，針對每一個 $v_L \in BS(e_{j1}, e_{j2})$ ，令 ζ_L 為 v_L 在線 L 上最近 N_L 個相鄰點中具有最大灰階值的像素點，以及 Λ_L 為所有 $v_L \in BS(e_{j1}, e_{j2})$ 的 ζ_L 的集合。則第二與第三個 KS tests (表示為 $KS(e_{j1}, \Lambda_L)$ 與 $KS(\Lambda_L, e_{j2})$) 分別檢定 e_{j1} 和 Λ_L 以及 e_{j2} 和 Λ_L 的灰階值分佈相似程度。令 Φ^0 為第二次 watershed transform 所產生之 boundary segments 的集合，而 b_k 代表 Φ^0 中第 k 個 boundary segment。令 p_k 為

b_k 之三個 KS tests 的 p -values 中最小的一個，而 $H = \max_{\forall b_j \in \Phi^0} \{-\log p_j\}$ 。則 b_k 的 cost 定義為

$(H + \log p_k) / \sum_{\forall b_j \in \Phi^0} (H + \log p_j)$ 。在第 i 個 iteration 中，其邊緣強度(以 \aleph^i 表示之)定義為所有 $b_k \in \Theta^i$

的 costs 的總和，也就是：

$$\aleph^i = \sum_{\forall b_k \in \Theta^i} \frac{(H + \log p_k)}{\sum_{\forall b_j \in \Phi^0} (H + \log p_j)}$$

綜合而言，在新一代的 2D cell competition 演算法中，其第 i 個 iteration 的 total cost function (以 E^i 表示之) 定義為：

$$\begin{aligned} E^i &= \mathfrak{R}^i + \lambda \aleph^i \\ &= \frac{1}{n\sigma^2} \sum_{\forall s_j^i \in \Theta^i} n_j^i \sigma^2(s_j^i) + \lambda \sum_{\forall b_k \in \Theta^i} \frac{(H + \log p_k)}{\sum_{\forall b_j \in \Phi^0} (H + \log p_j)} \end{aligned}$$

其中

$$\lambda = \frac{N_{bs}}{N_c} \cdot \frac{\frac{1}{n\sigma^2} \sum_{\forall s_j^1 \in \Theta^1} n_j^1 \sigma^2(s_j^1)}{\sum_{\forall b_k \in \Theta^1} \frac{(H + \log p_k)}{\sum_{\forall b_j \in \Phi^0} (H + \log p_j)}}$$

N_c 和 N_{bs} 分別為第一個 iteration 開始時 cells 與 boundary segments 的數目。2D cell competition 演算法採取 steepest gradient descent 的方式進行 cost 的最小化。在第 i 個 iteration 中，本演算法選取會導致 cost 降低最多的 snake 形變進行之。

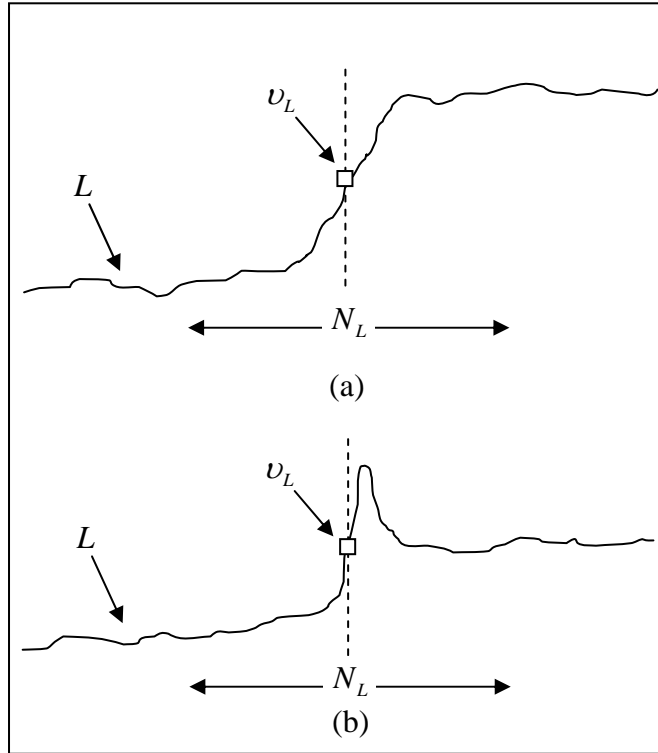


圖 V-B-3：延著線 L 之(a) Class I edge profile；(b) class II edge profile。

應用實例

在附件二中，我們對於新一代的 2D cell competition 演算法的效能有詳細的分析，在此我們僅呈現在四張超音波乳房腫瘤影像應用的成果。圖 V-B-4 為原始影像，而圖 V-B-5 則為以本演算法所得到的腫瘤邊緣。其結果顯示，所求得的腫瘤邊緣與視覺所定義的相當吻合，值得一提的是第一張的腫瘤中隔也被順利偵測出。

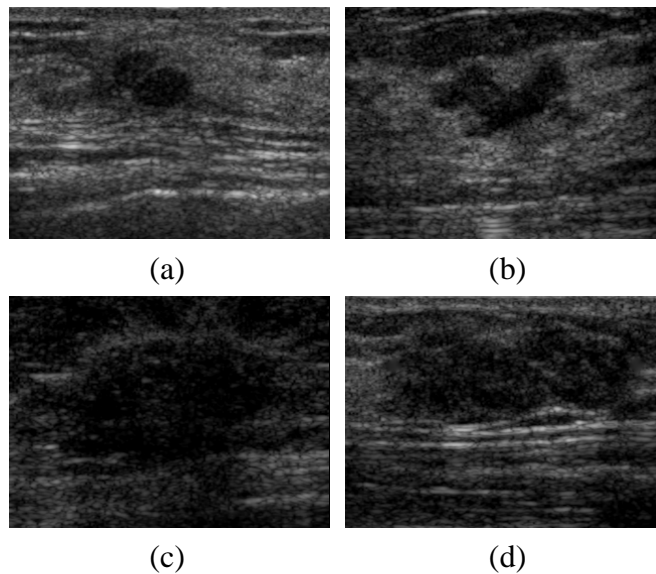


圖 V-B-4：四張原始超音波乳房腫瘤影像。

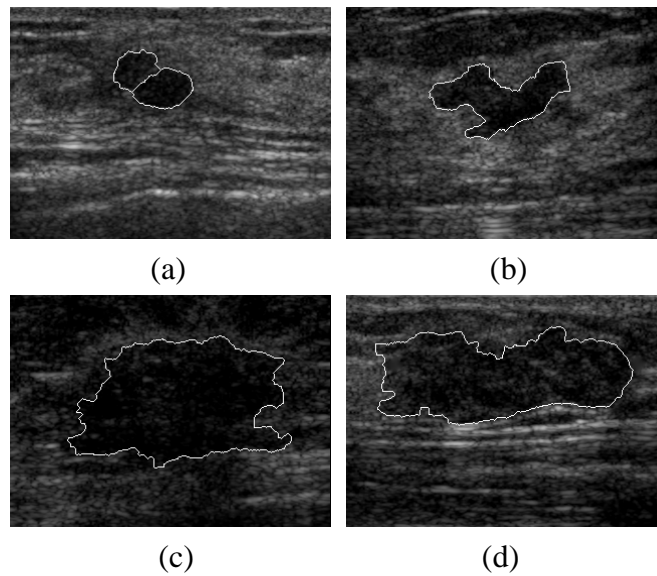


圖 V-B-5：以新一代 2D cell competition 演算法所求得的乳房腫瘤邊緣。

B.2 3D/2D-series Cell Competition 腫瘤邊緣偵測演算法

3D/2D-series Cell Competition 腫瘤邊緣偵測演算法為 2D Cell Competition 的延伸，其基本運作單元仍是第二次 watershed transform 所產生出的 cells。不同點在於此一處理多張 slices 的演算法引進了 Cell Competition Conforming to Supervisor 的概念，即當在處理一張 slice 時，需以前一張的結果為範本，來規範此張 cell competition 的結果。發展此演算法的好處，在於讓使用者以 2D Cell Competition 的方法做完一張 slice 後，能夠自動依序將其他張圖處理完成，這對於日後與應變影像分析結合、計算血管性容積比、甚至於建立 3D 腫瘤視覺化等，都會有所助益。

Cell Competition Conforming to Supervisor

當我們利用第一次與第二次 watershed transform 將單張 slice 做初步的分割後，將前一張 slice 的結果視為模板(即 supervisor)，再依此模板之輪廓邊界將找出疑似為腫瘤內、外的兩個 cells 群落，如圖 V-B-6、圖 V-B-7 所示，其中藍色線條為模板的輪廓。有此初步分類之後，我們希望套用 Cell Competition 的機制，找出腫瘤邊界的最佳解。

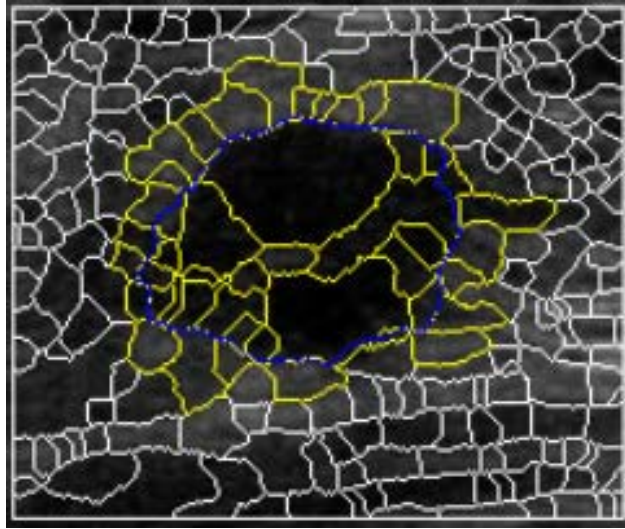


圖 V-B-6：黃色所圈選的 cells 為疑似腫瘤內 cells 群。

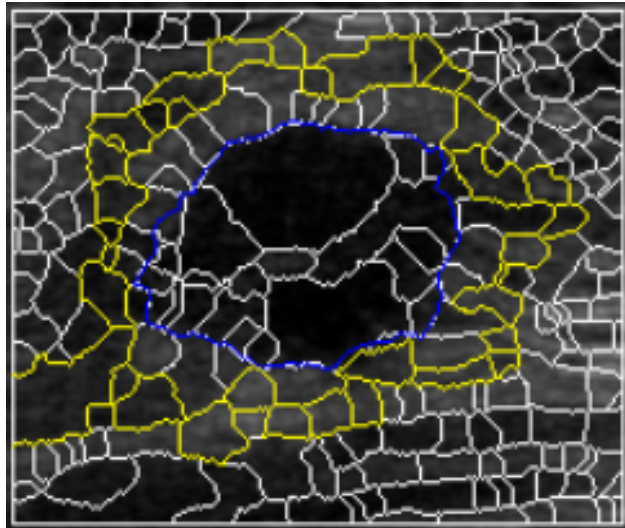


圖 V-B-7：黃色所圈選的 cells 為疑似腫瘤外 cells 群。

由於我們已知腫瘤內、外的兩個 cells 群落，因此腫瘤疑似物分割的問題便可用分兩群的方法來解，同時配合固有的 Cell Competition 的機制，而衍生出了 Two-Region Competition 的機制。在此一機制中，腫瘤內、外兩個 cells 群落的集合視為 total space，然而 competition 的發生，在於兩群落間邊界兩側的 cells，這些 cells 組成了 activation space，而兩群落間的邊界即為 deforming contour。

Activation space 中的每個 cell 有兩種競爭模式：往另一群移動，或原地不動。而競爭的考慮因素，在於邊界的強度，以及 deforming contour 與模板之間的 deviation。由於緊連兩張 slices 中腫瘤邊界的連貫性(coherence)，對於後來的分析(如：應變影像、計算血管性容積比)有著舉足

輕重的影響，是以 deforming contour 與模板之間的 deviation 需控制到可容忍的範圍。因此我們引進一個 supervisor 來指導 activation space 裡 cells 間的 competition，並進一步掌控 deforming contour 與模板間的歧異度。

Activation space 的變動促使著腫瘤邊界的形變；競爭的發生，不只在於 cell 與 cell 間的利益競爭，亦在於 supervisor 的滿意度與 cells 的利益間的競爭。當 supervisor 的滿意度與 activation space 裡 cells 的利益達到平衡時，此時兩 cells 群落間的邊界便為此張 slice 的腫瘤邊界。

Supervisor 的 penalty 與 cost function

在前一節中我們提到，supervisor 功能在於控制 deforming contour 與模板間的歧異度；具體而言，在 Two-region Cell Competition 的過程中 supervisor 賦予一 penalty 來控制 cells 間的 competition costs；而 penalty 的給定準則，與 deforming contour 與模板邊界間距離成正相關性。

我們將 supervisor 的 penalty 定義於 edge 上的新一種 cost, \mathcal{G} ，在此稱之為 penalty cost。Penalty cost 為 edge 上每點到模板邊界上的最小距離和的單調遞增函數，也就是 edge e_i 上的 penalty cost 為：

$$\mathcal{G}_i = f\left(\sum_{p_k \in e_i} d_{p_k}\right), \forall p_k \in e_i, \text{ while } d_{p_k} \text{ 為 } p_k \text{ 至模板的最小距離，且 } f \text{ 為單調遞增函數}$$

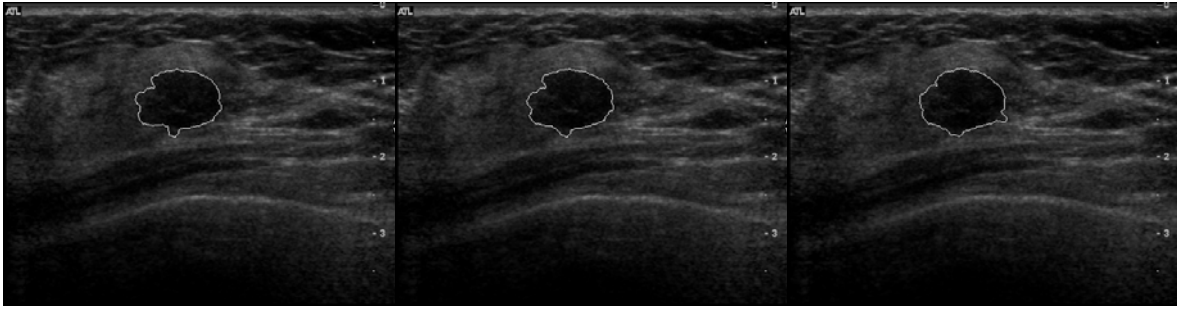
接而言之，由於 action space 中 cells 間的競爭過程等價於腫瘤邊界的形變過程，因此，我們可將 Two-Region Cell Competition 公式化(formulize)為腫瘤邊界的形變過程。定義腫瘤邊界的 cost function h 由 cost penalty 與 p cost 所組成，其公式如下：

$$\begin{aligned} h &= \mathcal{G} + \lambda \mathcal{N} \\ &= \sum_{\forall i \in \Omega} \mathcal{G}_i + \lambda \sum_{\forall p_k \in \Omega} (H + \log p_k) \end{aligned}$$

其中 Ω 為腫瘤邊界上的 edges，而 p_k 、 H 和 λ 的定義請參照 B.1 的”Cell competition 的四種型式與 cost function”小節。如此，我們可用 steepest gradient descent 的方式將 h 最小化，而每次 iteration 的 search band 則縮限在 activation space 裡，且每次 iteration 結束後，active space 會隨之變動。當我們達到 h 的最小值，則整個腫瘤邊界便不再形變。

應用實例

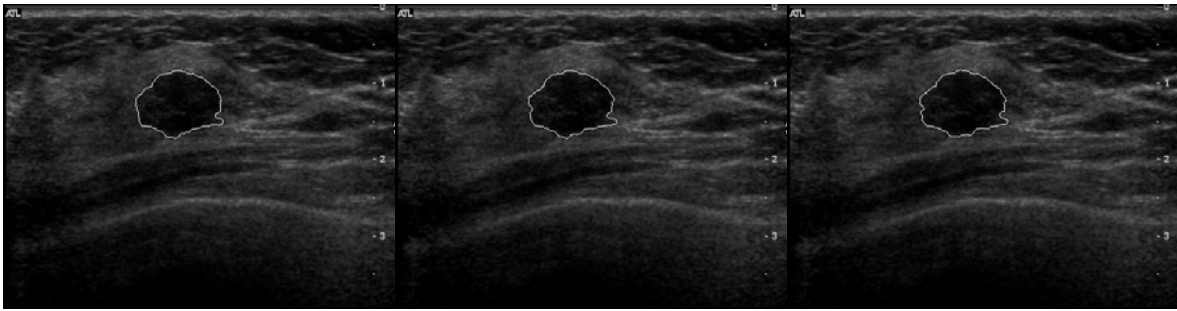
圖 V-B-8 為使用本演算法所產生出的九張結果，其順序為(a), (b), (c), ..., (h), (i)。其中緊連的兩張 slice 中腫瘤邊界的形狀差異不大，



(a)

(b)

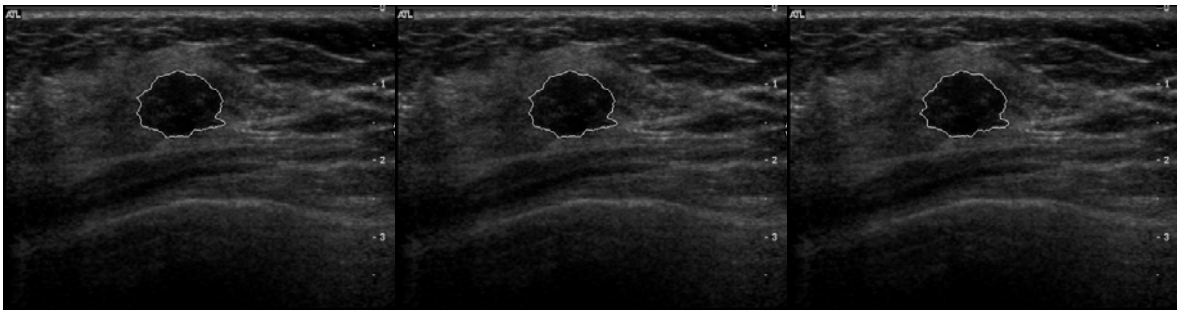
(c)



(d)

(e)

(f)



(g)

(h)

(i)

圖 V-B-8：以 3D/2D-series Cell Competition 腫瘤邊緣偵測演算法應用在九張連續之 freehand 影像所得之腫瘤邊緣。

C. 腫瘤幾何特徵之擷取

在第一年的計畫中，我們變更了原本進行腫瘤紋理特徵擷取的規劃，先行擷取腫瘤的幾何特徵。其原因有二，一為我們深感超音波系統成像時的 artifact，如陰影等，影響影像分析甚鉅。經十個多月的研發後，我們擬在第二年的計畫中，著手開發消除 artifact 的技術，一方面使得紋理的擷取更為精確，一方面則能幫助腫瘤邊緣的偵測。也因此我們延後腫瘤紋理特徵擷取的工作。另一個原因則是新一代的 2D cell competition 演算法已初具規模，已堪做為擷取腫瘤幾何特徵基礎工具。因此乃逕行更改原有計畫。

在擷取腫瘤幾何特徵的初期，我們仍採用過去所提的七個主要幾何特徵：number of substantial protuberances and depressions (NSPD)、lobulation index (LI)、elliptic-normalized circumference (ENC)、elliptic-normalized skeleton (ENS)、depth-to-width (D:W) (腫瘤縱深與寬度之比值)、L:S ratio 與 Size (腫瘤大小)。

The number of substantial protuberances and depressions (NSPD)

NSPD 亦即顯著突出與內凹的數目，能有效地將乳房腫瘤區分為平滑和非平滑 (smooth & non-smooth) 兩大群組。類比於地理學 (geographical) 上的特徵突出與內凹，分別相對於地理學上的半島與灣。如圖 V-C-1 所示，為乳房惡性腫瘤典型的突出與內凹的表現。而顯著的突出和內凹是以 k-curve angle 和 depression depth 定義之，以下依序介紹這兩種概念。

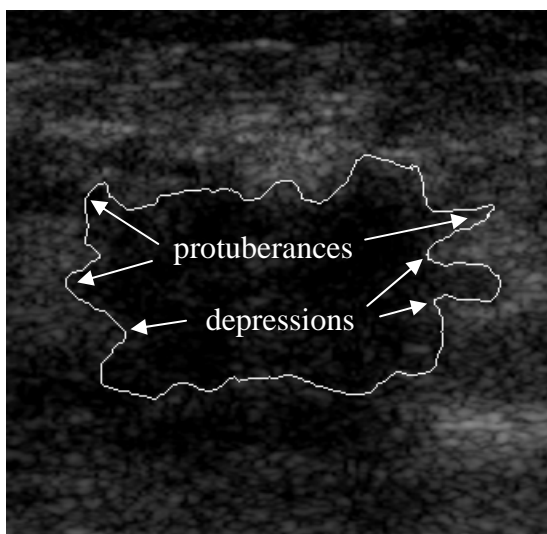


圖 V-C-1：乳房惡性腫瘤典型的突出與內凹之圖例

將輪廓上的每一點順時針依序排列，定義 p_i 為病灶輪廓上的第 i 點。depression depth h_i 是 p_i 至 convex hull 的最短距離。其 convex hull 為能包圍可疑病灶之最小凸多邊形。如圖 V-C-2 所示，其中較細的白線是圖二的乳房腫瘤的 convex hull。V-C-3 中，以雙箭頭標示 p_j 至凸多邊形的最短距離 h_j 。

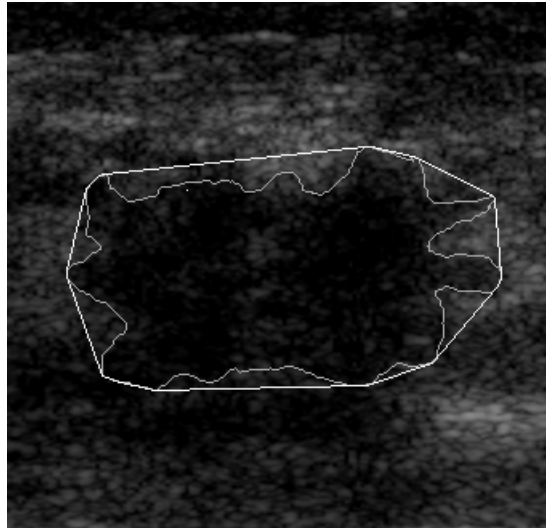


圖 V-C-2：乳房惡性腫瘤之最小凸多邊形之圖例

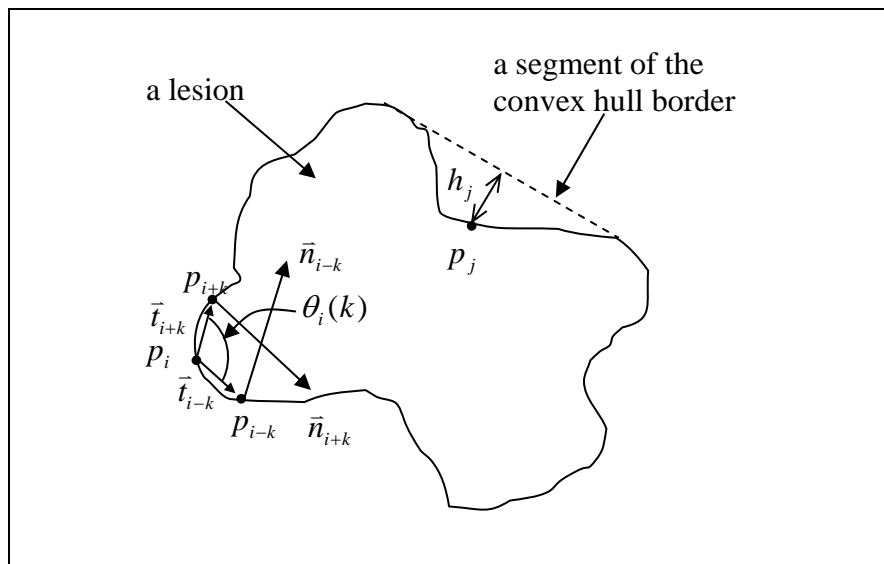


圖 V-C-3：以雙箭頭標示 p_j 至凸多邊形的最短距離 h_j 和 p_j 、 \bar{n}_{i-k} 、 \bar{n}_{i+k} 、 \bar{t}_{i-k} 、 \bar{t}_{i+k} 和 $\theta_i(k)$ 在 k -curve angle 中之關係

\bar{n}_i 是 p_i 之法向量，若 \bar{n}_i 為正值時，其法向量方向指向內；反之，負值指向外。在輪廓上 p_i 的 k-curve angle 的定義如下：

$$\theta_i(k) = \text{sgn}(\bar{n}_{i+k} \times \bar{n}_{i-k}) \cos^{-1}(\bar{t}_{i+k} \cdot \bar{t}_{i-k})$$

其中 $\bar{n}_{i+k} \times \bar{n}_{i-k}$ 表示 \bar{n}_{i-k} 與 \bar{n}_{i+k} 的外積， $\bar{t}_{i+k} \cdot \bar{t}_{i-k}$ 表示 \bar{t}_{i-k} 與 \bar{t}_{i+k} 的內積；當 $\bar{n}_{i+k} \times \bar{n}_{i-k}$ 方向是 +Z 軸方向時，則 $\text{sgn}(\bar{n}_{i+k} \times \bar{n}_{i-k})$ 為正值。為了得到更好的 $\theta_i(k)$ 的估計值，我們使用 Cubic B-Spline 方法消除輪廓上較小的突出和內凹，也就是使得原本的輪廓較平滑些。根據經驗， k 值大小之設定，會決定是否能充分地表現出突出與內凹的特性。在我們的研究中， k 值設定為 18。圖 V-C-3 清楚地描繪了 k-curve angle 中， p_i 、 \bar{n}_{i-k} 、 \bar{n}_{i+k} 、 \bar{t}_{i-k} 、 \bar{t}_{i+k} 和 $\theta_i(k)$ 之關係。

在計算所有的 k-curve angle 後，再依據預設的正閾值 (θ_p) 和負閾值 (θ_d)，決定那些是可視為突出點或內凹點。若 $\theta_i(k) \leq \theta_p$ ，則 p_i 為一突出點 (convex point)。若 $\theta_d \leq \theta_i(k) \leq 0$ ，則 p_i 為一內凹點 (concave point)。在過去的研究中， θ_p 與 θ_d 分別設定為 132° 和 -132° 。

假設我們求得 convex point set $\Lambda_0 = \{\lambda_1^0, \lambda_2^0, \dots, \lambda_{p_0}^0\}$ 和 concave point set $\Omega_0 = \{\omega_1^0, \omega_2^0, \dots, \omega_{d_0}^0\}$ 兩組點集合，如果在連續 λ_j^0 、 λ_{j+1}^0 之間沒有 concave point 存在時，我們將保留具有較小 k-curve angle 的 convex point，以刪除多餘不具代表性的 convex points；同樣地，如果在連續 ω_j^0 、 ω_{j+1}^0 之間沒有 convex point 存在時，在過去的研究中，我們保留具有較大 k-curve angle (且 Depression depth h 大於 1.5 pixels 的 concave points)，以刪除多餘不具代表性的 concave points。假若令 $\Lambda = \{\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p\}$ 和 $\Omega = \{\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_d\}$ 代表最後保留的 convex 和 concave points，那麼 λ_i 和 ω_i 則分別代表第 i 個顯著突出與內凹，而 NSPD 則定義為 $p+d$ ，亦即兩組點集合的個數和。理想上，惡性腫瘤病灶會擁有較多的突出與內凹情形，所以 NSDN 也呈現較大值。

上述的參數值 (包括 k 、 h 、 θ_p 與 θ_d) 乃是根據手繪的腫瘤邊緣而設定，由於 cell competition 演算法對於腫瘤邊緣的變化十分敏感，這些參數值已非最佳設定。為了尋找最佳的參數設定，我們的策略有二。第一，我們將所求得的腫瘤邊緣以 Cubic B-Spline 的技術平滑化。第二，我們從 training data 中學習最佳參數 (包括腫瘤的平滑化程度)。詳細方法於實驗結果中詳述。

Lobulation Index (LI)

NSPD 可以充份地表現不規則或變化複雜輪廓的特性，但會將大葉狀良性腫瘤誤判為惡性病灶，這是我們所不想見的。為了彌補 NSPD 之不足，我們提出另一特徵 LI，試著描述出葉狀或

突出之大小分佈狀況。一般來說，大葉狀病灶通常有較大的葉狀或突出面積。如圖十四所示中，定義兩相鄰的內凹點切割為一葉狀，假設四個內凹點 $\{\omega_1, \omega_2, \omega_3, \omega_4\}$ ，切割成四個葉狀其相對應面積 $\{A_1, A_2, A_3, A_4\}$ 。Lobulation Index (LI) 的定義如下：

$$LI = \frac{\frac{1}{N_l} \sum_{i=1}^{N_l} A_i}{A_{max} - A_{min}}$$

其中 A_{max} 和 A_{min} 分別表示最大、最小之葉狀面積， N_l 為葉狀之個數和 A_i 為第 i 個葉狀面積。理想上，一般大葉狀病灶平均面積較大，且最大、最小之葉狀面積相當接近，以致於最大和最小面積差很小。所以在在大葉狀病灶在 LI 特徵值預期較其它分類來得大

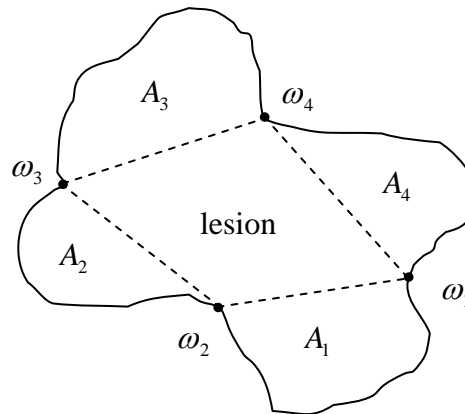


圖 V-C-5：定義兩相鄰的內凹點切割為一葉狀，假設四個內凹點 $\{\omega_1, \omega_2, \omega_3, \omega_4\}$ ，切割成四個葉狀其相對應面積 $\{A_1, A_2, A_3, A_4\}$

Elliptic-Normalized Circumference (ENC)

乳房惡性腫瘤的共同特性，就是具有曲折多變的邊界形狀，在視覺上，至少可以有兩種以上的幾何性特徵描述。一是前面所提過的 NSPD，可以描述出具有數個彎曲組合而成之形狀特性；另一則是腫瘤圓周長度。若單單僅用腫瘤周長是不能明顯的表示出形態多變之程度，比如兩個近似周長的病灶，光從量化數值很難分辨出是一個平坦的大腫瘤，或亦是一個不規則邊緣形狀的小腫瘤。本研究中，我們建議將腫瘤周長以腫瘤相依之基準線 (lesion-dependent baseline) 的長度進行正規化，亦即求其比值。此比值可以約略摒除腫瘤大小之因素，使得能確切的描繪出邊緣形狀多變的特性。

理想的基準線是盤繞在病灶周圍且是一平滑曲線。在眾多的可能性中，等效圓 (equivalent circle)，是基準線的選擇之一。等效圓的條件是其面積和圓心皆與可疑病灶相等，如圖 V-C-6 所

示，細線為惡性腫瘤之等效圓。然而，我們可以看出等效圓不足以反應出病灶的幾何特性。若以等效圓做為基準線，將會導致錯誤的判斷。因此我們提出以等效橢圓，彌補等效圓對病灶形狀主體敏感度之缺陷，即等效橢圓可以清楚地描述出病灶形狀主體是扁長型還是圓滑型（圖 V-C-7）。因應所生的新特徵為 Elliptic-normalize circumference (ENC)，其定義是腫瘤與等效橢圓之周長比值。

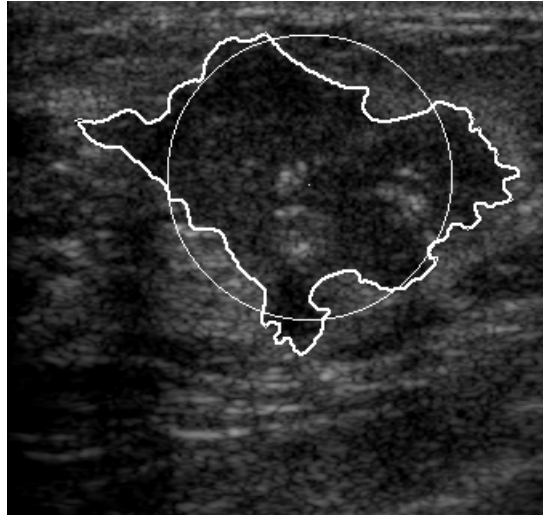


圖 V-C-6：惡性腫瘤與其等效圓圖例

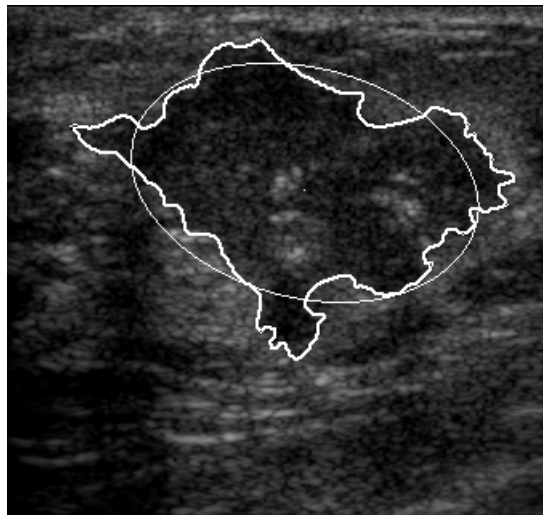


圖 V-C-7：惡性腫瘤與其等效橢圓圖例

等效橢圓的面積和質心皆與可疑病灶相等，藉由 second-order central moments [47] 計算出等效橢圓之長軸傾斜角度

$$\phi = \frac{1}{2} \tan^{-1} \left(\frac{2\mu_{11}}{\mu_{20} - \mu_{02}} \right)$$

和長短軸之長度 α 和 β

$$\alpha = c \left(\frac{2 \left[\mu_{20} + \mu_{02} + \sqrt{(\mu_{20} - \mu_{02})^2 + 4\mu_{11}^2} \right]}{\mu_{00}} \right)^{1/2}$$

$$\beta = c \left(\frac{2 \left[\mu_{20} + \mu_{02} - \sqrt{(\mu_{20} - \mu_{02})^2 + 4\mu_{11}^2} \right]}{\mu_{00}} \right)^{1/2}$$

其中 μ_{pq} 代表 the $(p+q)$ th-order central moment

$$\mu_{pq} = \sum_x \sum_y (x - \bar{x})^p (y - \bar{y})^q$$

在前式中，我們設定常數 c 使得等效橢圓與原來腫瘤面積相等。如圖 V-C-7 所示，細線為惡性腫瘤之等效橢圓，我們可以看出等效橢圓可以充份地反應出病灶的主體，且腫瘤之邊緣沿著等效橢圓緩慢的盤繞著。

Elliptic-Normalized Skeleton (ENS)

骨架 (skeleton)，是一個有效的區域特徵，其經常使用於電腦視覺和圖形辨識領域上[29]。假設 R 代表一區域、 B_R 代表區域 R 上之邊界， X 代表骨架上所有的點集合。則一個骨架點必須滿足

$$d(x, z_i) = d(x, z_j) = \min \{ d(x, z_k) \mid z_k \in B_R, x \in X \}$$

其中 $d(\cdot)$ 為任一選定的距離度量，如：Euclidean、city block 等。也就是任何一個骨架點，必須至少同時存在兩個邊界點 z_i 、 z_j 使得 $d(x, z_i) = d(x, z_j)$ 且為 x 到所有邊界點 $z_k \in B_R$ 的最小值。圖 V-C-8(a)、(b)、(c)和(d)為簡單簡單幾何圖形之骨架圖，從這幾個圖例，我們可以看出單純的幾何特性其骨架的支節情形較為簡單，同時它也能擷取出邊緣的突出或內凹情形。另外圖 V-C-8 (e) 中細線表示實際乳房惡性腫瘤之骨架圖。

從骨架圖例，我們可以觀察出骨架能擷取複雜多變的形狀特徵，表現於縱橫交錯的支節分佈。骨架點集合之總點數似乎能夠顯示出一形狀複雜程度，然而，這量化值也隱含著腫瘤大小的因子。為了純化骨架的特性，就如同 ENC 的方法，我們採取**骨架點集合之個數與腫瘤相依之基準線 (lesion-dependent baseline)**，亦即**等效橢圓**，的長度比值，可以摒除腫瘤大小之因素，保留腫瘤形狀之複雜程度本質。

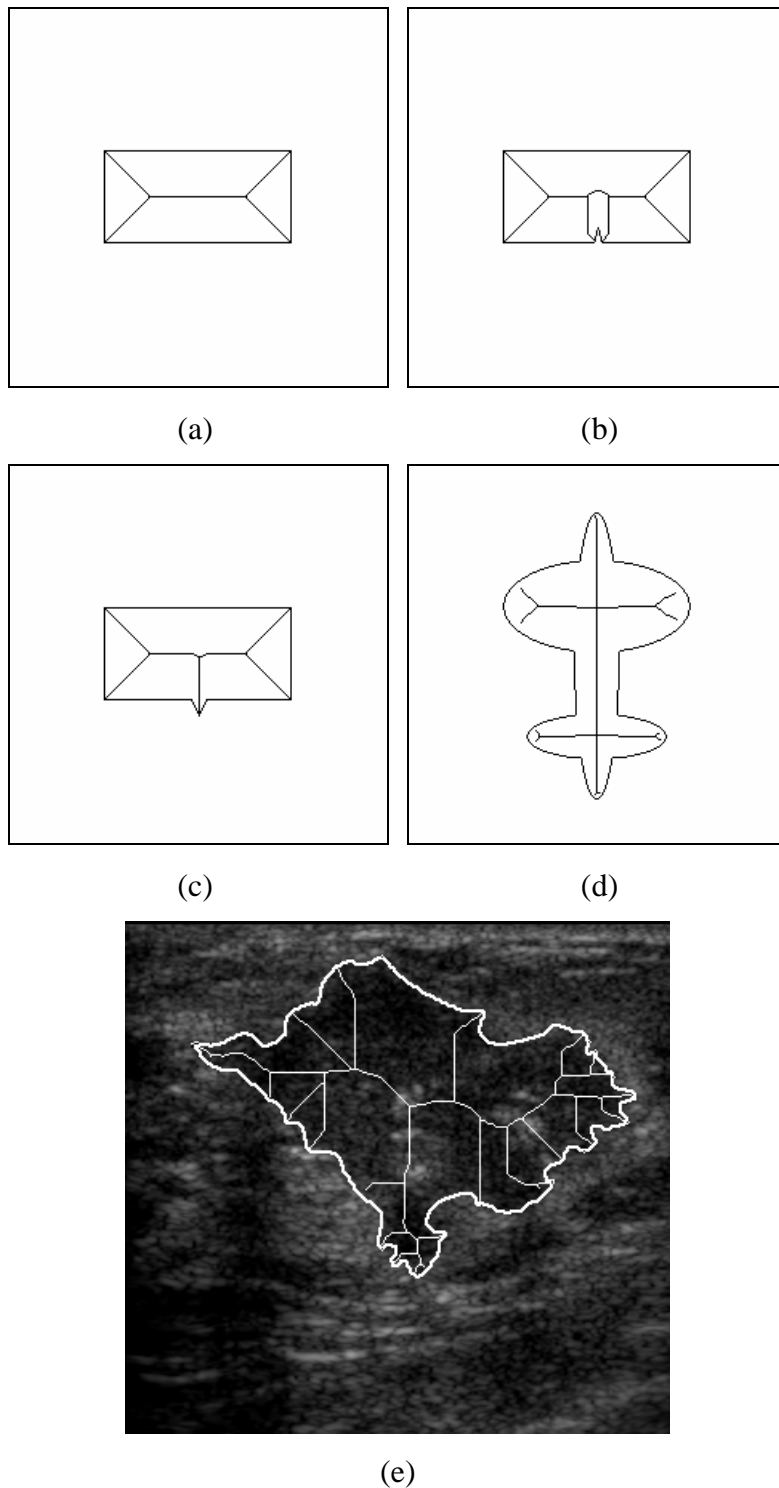


圖 V-C-8：(a)-(d)為四個簡單的幾何圖形的骨架。一般而言，愈複雜的圖，其骨架圖愈可能複雜。
 (e)細線為一個惡性腫瘤的骨架。

除了以 NSDN、LI、ENC 和 ENS 四種定量特徵，描述病灶外形與輪廓外，我們也考慮另外兩個臨床上的重要的診斷指標：size（腫瘤大小）和 L:AP（即腫瘤之最大寬度和縱深之比值）。我們

將以三種方式來描述此二重要指標：

- depth-to-width (D:W) — 腫瘤縱深與寬度之比值。若比值愈大，表示愈傾向於為乳房惡性腫瘤之可能。但是此特徵容易受到超音波檢查角度和外力形變之影響，我們將同時考慮另一種比值 L:S ratio。
- L:S ratio — 即等效橢圓之長短軸之比。此方法能免除受檢查角度之影響，但仍不能排除外力形變因素。
- Size — 即腫瘤之大小。若此值愈大，表示愈傾向於為乳房惡性腫瘤之可能。

由於 cell competition 演算法對於腫瘤邊緣的變化十分敏感，容易造成所求得的腫瘤邊緣的鋸齒現象，進而影響後續特徵萃取演算法的準確度，因此我們採用 Cubic B-Spline 來平滑所求得的腫瘤邊緣。Cubic B-Spline(圖 V-C-9)是由 $m-2$ 段曲線接續所組成，每段曲線由 4 個控制點定義，相鄰曲線共用 3 個控制點，所以非封閉曲線共有 $m+1$ 個控制點。每段曲線定義為：

$$Q_i(t) = B(t) \cdot G_i, \quad 3 \leq i \leq m$$

其中 $B(t)$ 為 blending function，定義為：

$$B(t) = \frac{1}{6} [(1-t)^3 \quad 3t^3 - 6t^2 + 4 \quad -3t^3 + 3t^2 + 3t + 1 \quad t^3], \quad 0 \leq t < 1$$

G_i 為 geometry vector，定義為： $G_i = [P_{i-3} \quad P_{i-2} \quad P_{i-1} \quad P_i]^T$

P_i 為控制點，定義為： $P_i = (x_i \quad y_i)$ ， $0 \leq i \leq m$

對於封閉曲線，只需將控制點點數設為 $m-2$ 點，控制點排列方式設為 $P_0, P_1, \dots, P_m, P_0, P_1, P_2$ 即可。

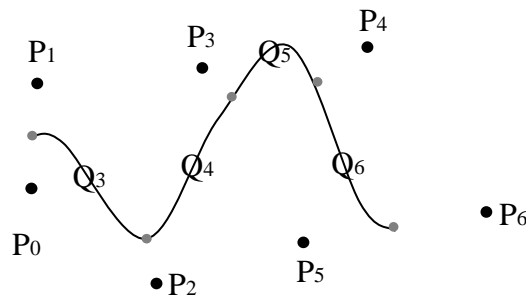


圖 V-C-9： Cubic B-Spline 圖例

將腫瘤邊緣代入 $Q_i(t) = B(t) \cdot G_i$ ，利用 least-square method 可以解出控制點，進而求出平滑後的曲線。流程如下：

1. 首先需決定一段曲線所對應的原始腫瘤邊緣點的數量 n 。當 n 值愈大，則重建之曲線愈平滑；當 n 值愈小，則重建之曲線愈接近原始腫瘤邊緣。 n 值的選定必須配合特徵值，以達到最佳的辨識結果。
2. 對於任一個邊緣點需決定其屬於哪一段曲線，以及相對應的 t 值。腫瘤邊緣是由一連串相鄰的點所構成 P_j^b ， $0 \leq j < N$ 。對於線段 $Q_i(t)$ ，若其對應之腫瘤邊緣點為 P_j^b ， $s_i \leq j < s_{i+1}$ ，則

$$t_j = \begin{cases} 0 & j = s_i \\ \frac{\sum_{s_i}^j \Delta t_k}{\sum_{s_i}^{s_{i+1}-1} \Delta t_k} & s_i < j < s_{i+1} \end{cases}, \Delta t_j \text{ 為 } P_{j-1}^b \text{ 與 } P_j^b \text{ 之距離。}$$

3. 將 P_j^b 與 t_j 代入 $Q_i(t) = B(t) \cdot G_i$ 可以得到 N 個方程式，若為非封閉曲線此時共有 $m+1$ 未知數 ($m+1$ 控制點)，若為封閉曲線共有 $m-2$ 未知數 ($m-2$ 控制點)，利用 least-square method 可以解出 P_i 。將 P_i 代入 $Q_i(t) = B(t) \cdot G_i$ 可以求得重建後之曲線。於圖 V-C-10 及圖 V-C-11 可以觀察出原始腫瘤之鋸齒狀邊緣經由平滑化之後，可以得到比較平滑之曲線。



圖 V-C-10：Cubic B-Spline 平滑化圖例，(a)為原始腫瘤邊緣，(b)經由 Cubic B-Spline 平滑後之腫瘤邊緣。



圖 V-C-11：Cubic B-Spline 平滑化圖例，(a)為原始腫瘤邊緣，(b)經由 Cubic B-Spline 平滑後之腫瘤邊緣。

幾何特徵效能評估初期結果

在初步評估中，實驗影像包含 47 例良性腫瘤及 21 例惡性腫瘤。針對每一腫瘤，我們以 2D cell competition 演算法隨機產生五個不同大小的 ROIs。再使用每一個 ROI 得到一個腫瘤邊緣。我們採用 LDF(linear discriminant function)作為分類器，並使 leave-one-out cross-validation strategy 的方法來分別驗證各個特徵的正確率(classification accuracy)，正確率的定義為：

$$\text{Classification accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN})$$

其中 TP(true-positive)：一個惡性腫瘤被判定為惡性腫瘤，

TN(true-negative)：一個良性腫瘤被判定為良性腫瘤，

FP(false-positive)：一個良性腫瘤被判定為惡性腫瘤，

FN(false-negative)：一個惡性腫瘤被判定為良性腫瘤。

由於 Cell Competition 可以求出 5 種不同 band 的腫瘤邊緣。所以對於任一種特徵(例如 NSPD)，每張實驗影像可以求出 5 個特徵值，對於這 5 個特徵值，我們採用投票法找出出現次數最多次的特徵值做為該實驗影像的特徵值，當特徵值出現次數相同時，取其中值作為特徵值。為了決定最佳的參數值，我們採取由訓練資料決定最佳參數值的策略。在本實驗中，我們發現當(1) k -curve angle 的 $k = 12$ ，(2) B-Spline 平滑化的 $n = 18$ ，(3) 突出點及內凹點的正閾值 (θ_p) 為 132 度，負閾值 (θ_d) 為 -132 度時，NSPD 可得到最佳的正確率，此時正確率為 91.2%。而 LI、ENC 與 ENS 各別的最佳正確率也在 85% 以上。本效能評估目前仍在進行中，更詳盡的特徵效能分析將於本年度 on-site review 時報告之。

D. 腫瘤血管性容積比計算工具

此一工具的主要任務是要幾近自動的計算出計算腫瘤血管性容積比，也就是血管在腫瘤內的面積或體積比例。Color Doppler 影像所偵測到的血管約可分為四種：腫瘤內、從腫瘤外延伸至腫瘤內、延著腫瘤邊緣、與腫瘤外。在計算腫瘤血管性容積比時，我們所感興趣的是腫瘤內的血管以及從腫瘤外延伸至腫瘤內的血管但屬於腫瘤內的部份。由於當腫瘤邊緣被確定之後，腫瘤內與腫瘤外的血管，十分容易確認，因此不會構成太大的問題。然而，另一方面，要找出從腫瘤外延伸至腫瘤內的血管但屬於腫瘤內的部份卻非容易的事，尤其是與延著腫瘤邊緣的血管的區分不是那麼的明顯。在第一年的計畫中，此一工具發展的重點在於區分侵入性（亦即從腫瘤外延伸至腫瘤內的血管）與非侵入性（延著腫瘤邊緣的血管）血管群聚，並依其結果計算腫瘤血管性容積比。

區分侵入性與非侵入性的血管群聚

計算腫瘤血管性容積比要藉由分析 Color Doppler 中的血管面積與腫瘤面積來求得。然而在實際的 Color Doppler 影像上，往往可以同時看到散佈在組織中的正常血管以及腫瘤的營養血管。因此，在計算腫瘤血管性容積比時，如何排除正常的血管群聚是我們要解決的問題。

先前的 cell competition 已經能成功地區分出影像中各個血管群聚。接下來則要再區分出其區塊的性質是正常血管或是腫瘤的營養血管。一般常見的供應腫瘤營養的血管是呈現”侵入型”的邊緣樣式(圖 V-D-1)

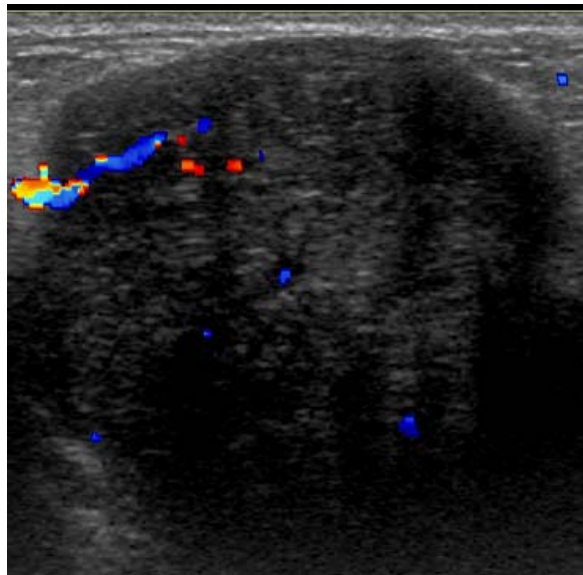


圖 V-D-1 典型供應腫瘤營養的血管

區分侵入型的方法是運用 cell competition 的邊緣資料來分析其與腫瘤相鄰的性質。初步分析時，可以先排除和腫瘤無共同邊緣的血管群聚，之後再針對有共同邊緣的血管群聚分析其共同邊緣性質。分析方法如下所述：

邊緣性質

令共同邊緣為一連續的向量集合 $\{v_1, v_2, v_3, \dots, v_n\}$ 。如下圖所示

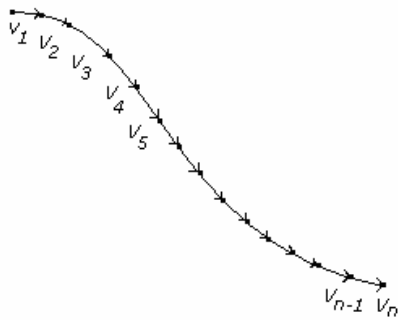


圖 V-D-2:將共同邊緣以一連續的向量表示

在此我們定義一個 Vascular Intrusion Index 來代表共同邊緣的侵入性。Vascular Intrusion Index 的求法如下式所示:

$$\text{Vascular Intrusion Index} = \frac{\sum_{i=1}^n \|v_i\|_2}{\left\| \sum_{i=1}^n v_i \right\|_2}$$

以圖 V-D-3 為例，可以看到圖中央的血管群聚與腫瘤的共同邊緣相當地曲折。Vascular Intrusion Index 的值本身即可以反映出此邊緣的曲折性，當 Vascular Intrusion Index 愈大，共同邊緣愈曲折。當共同邊緣愈曲折時，我們愈可以推論此血管群聚與腫瘤的營養供應上有關連性。因此大的 Vascular Intrusion Index 意味著此血管很可能是一個腫瘤的營養血管。

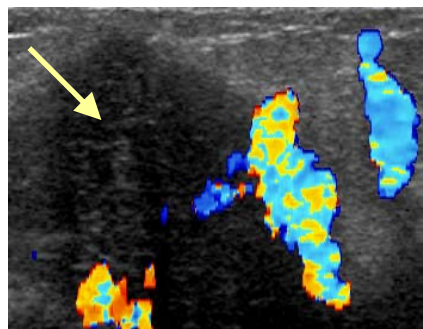


圖 V-D-3:惡性腫瘤的 Color Doppler 影像

圖 V-D-4 中則可以看到血管群聚與腫瘤的共同邊緣相當地平滑，而求得的 Vascular Intrusion Index 也較小。當 Vascular Intrusion Index 的值愈小，愈可以反映出此血管群聚可能只是一個周圍組織的正常血管。

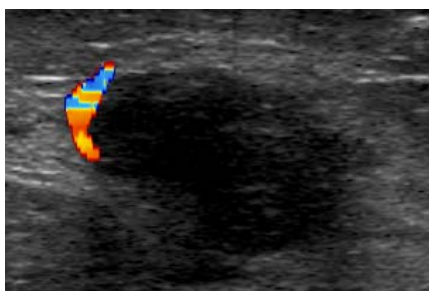


圖 V-D-4: 良性腫瘤的 Color Doppler 影像

計算血管群聚的侵入面積

對一血管群聚而言，並非所有的群聚區皆為可計算在進入腫瘤的部分。在實際例子上(圖 V-D-5)可以見到血管群聚中只有一部分進入腫瘤，而其他則在外圍。

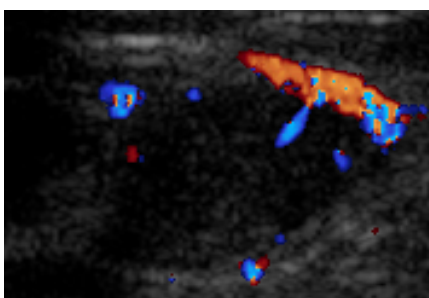


圖 V-D-5: Color Doppler 影像，顯示血管群聚中只有部分進入血管。而其他部分則在腫瘤外圍

在這些例子中，合理的做法是只取進入的部分來計算血管性容積比。而求得進入面積的方法為：

1. 假設在血管尚未生長進入腫瘤時，腫瘤的邊緣有一固有邊緣(圖 V-D-6 左)
2. 血管生長進入腫瘤後，其邊緣則因血管生長進入而改變(圖 V-D-6 右)
3. 進入的面積可由兩者的面積差得到。

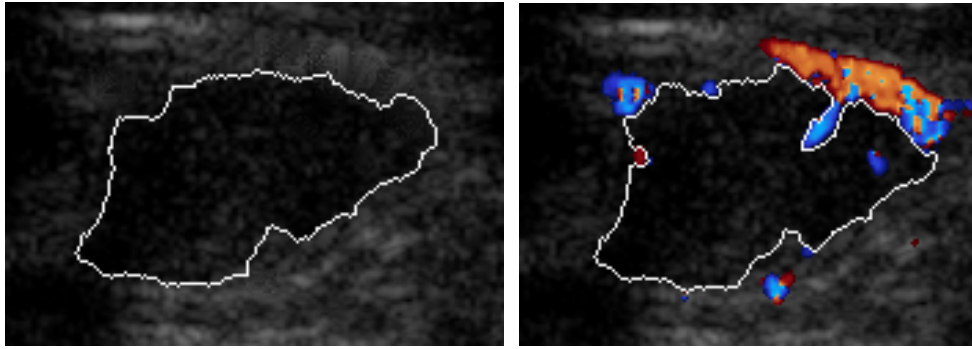


圖 V-D-6: 左:腫瘤的固有邊緣

右: 血管生長進入後的邊緣

改變後的邊緣已經由 cell competition 取得。至於固有的邊緣則要用邊緣還原來得到。方法如下所述：

腫瘤邊緣還原

要還原腫瘤的邊緣，首先要找出血管和腫瘤共同邊緣區(如圖 V-D-7 中白色所示)，而其他部分視為腫瘤的固有邊緣。

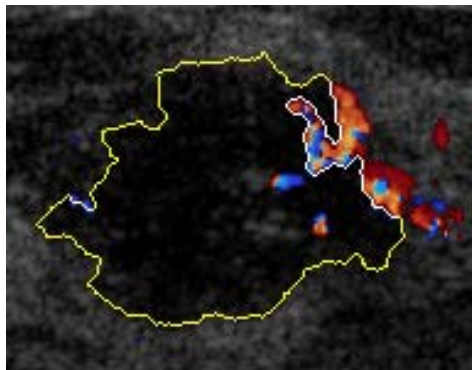


圖 V-D-7: Color Doppler 經過 cell competition 後的影像圖中黃色為腫瘤的邊緣，白色為腫瘤與血管的共同邊緣

找出共同邊緣後，本研究選擇利用 Active contour model(俗稱 snake model)將白色的邊緣還原。Snake model 給予曲線一個能量值，此能量值包含了曲線長度、曲度與圖像的能量，目的在找出一個最低位能的曲線。在本研究的應用中，使用了曲線長和曲度作為能量值。使用 snake model 的原因如下

- 對曲線有平滑化的效果
- 可適合於較大範圍的共同邊緣
- 一定可以得到一個封閉圖形
- 面對侵入性血管有很好的還原性

以下為利用 snake model 得到的邊緣還原結果，淺綠色的曲線為得到的還原曲線。

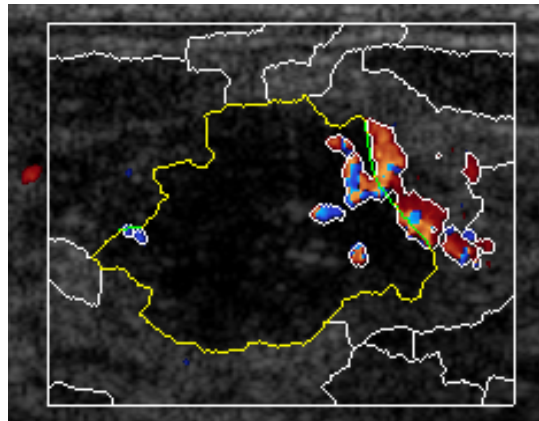


圖 V-D-8:經過邊緣還原後的邊緣以淺綠色表示

還原後，求前後的面積差即可得到血管群聚的侵入面積。最後將總合侵入面積除以腫瘤面積即可得到腫瘤血管性容積比。舉例來說，下圖（圖 V-D-9）所示即為第一年計畫中以此工具所得到的腫瘤血管性容積比。

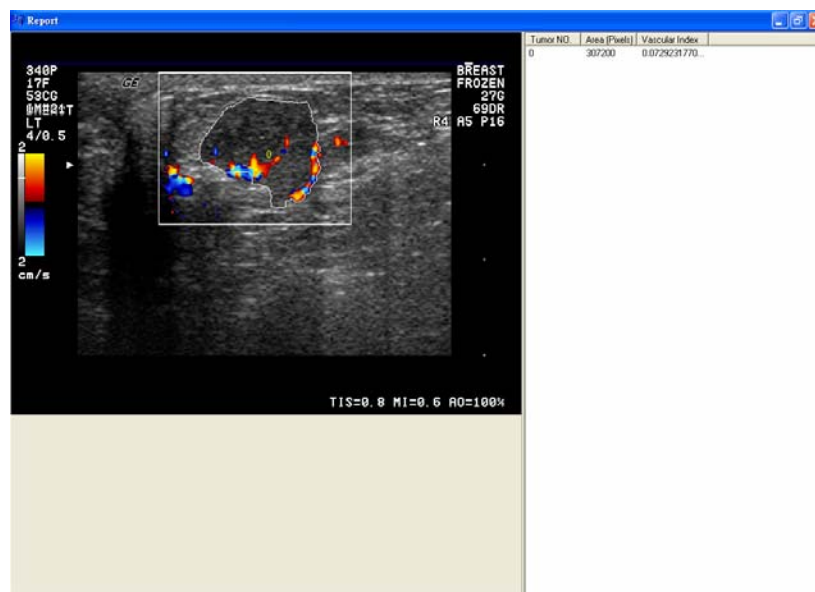


圖 V-D-9：以 2D cell competition 演算法配合 snake model 所估計出之腫瘤血管性容積比，其值呈現於畫面的右邊。當有多個腫瘤時，每一個腫瘤的血管性容積比或個別呈現。

E. 應變影像特徵擷取工具

觸診(palpation)，在臨床醫學檢查上是一種很傳統但也非常有用的技巧，尤其針對位於人體皮膚表層的組織器官，如乳房。一般組織在病變後，其力學性質也常常會跟著改變。換言之，在發生病變後，組織的彈性與其鄰近正常組織相比會有很大的差別(變得較硬或較軟)。一個經驗豐富的臨床醫師，常常可以藉由感覺皮下某些組織或器官的軟硬度來診斷疾病。幾個常見的例子包括良性或惡性腫瘤的區分、異位性鈣化、以及肝硬化等等。然而過於主觀，缺乏量化比較依據，以及無法探測較深部組織等等都是觸診的主要缺點。一個解決的方法便是設法將組織的相對軟硬度表現在醫學影像上。因此近年來有不少研究，針對一些可以探測組織移動的影像檢查工具，如超音波影像等，提出藉由計算組織內各取樣點的彈性模數(modulus of elasticity, or Young's modulus)或剪向模數(shear modulus) 的理論與方法，來重建並量化整個組織的彈性分佈情形，以提高影像學上組織鑑識的能力。如此得到的影像，便稱為彈性影像，通常是以 256 層灰階色彩表示的二維空間影像，亮度愈高代表組織愈軟。另一種影像稱做應變影像，它的成像方法主要是測量組織受力後，各處應變量分佈的情形，換言之，應變影像是以應變做成像參數。

彈性影像或是應變影像，在影像檢查上最大的優點是，不但可以提供組織的生物力學性質，並且可明顯區分不同的組織，也就是大大提高了影像上對組織的鑑別力，即軟組織特徵化的能力。因為它等於是讓臨床工作者可以直接看到組織的軟硬程度。尤其是在評估組織纖維化的程度或是惡性腫瘤的鑑別診斷時特別有用。以超音波影像為例，其在軟組織的影像檢查上具有即時性、方便性、以及可任意調整探測方向等優點。

然而，目前並無任何一種醫學影像檢查工具，可以直接告訴我們組織的彈性如何。因此在我們的研究中，利用超音波影像，測量在施加外力的情形下，組織內部每一取樣點因形變產生位移的情形，再進一步換算出組織內各取樣點應變量分布的狀況，然後建構成應變影像。

以下為我們的方法：

1) 射頻訊號(RF Data)法

在超音波彈性影像中，假設可取得射頻訊號，便可以直接計算組織中每一點在軸向上的形變。在計算時，有下面兩種方法，第一種為 A-line cross-correlation 法，第二種為利用基頻訊號(baseband signal)之相位來計算，分別說明如下：

a. A-line cross-correlation method

從超音波訊號 A-line 中得知組織受壓之後產生的形變之其做法如下。在施加外部的壓力之前，先取得每個軸向上 A-line 之訊號，在取得在這個方向上，施加壓力之後之 A-line 訊號(圖 V-E-1(a))，之後將這兩段訊號分成一適當區段做 cross-correlation(圖 V-E-1(b))，並找出發生最大值之時間延遲，此時間延遲即為此區塊中心點之時間延遲。

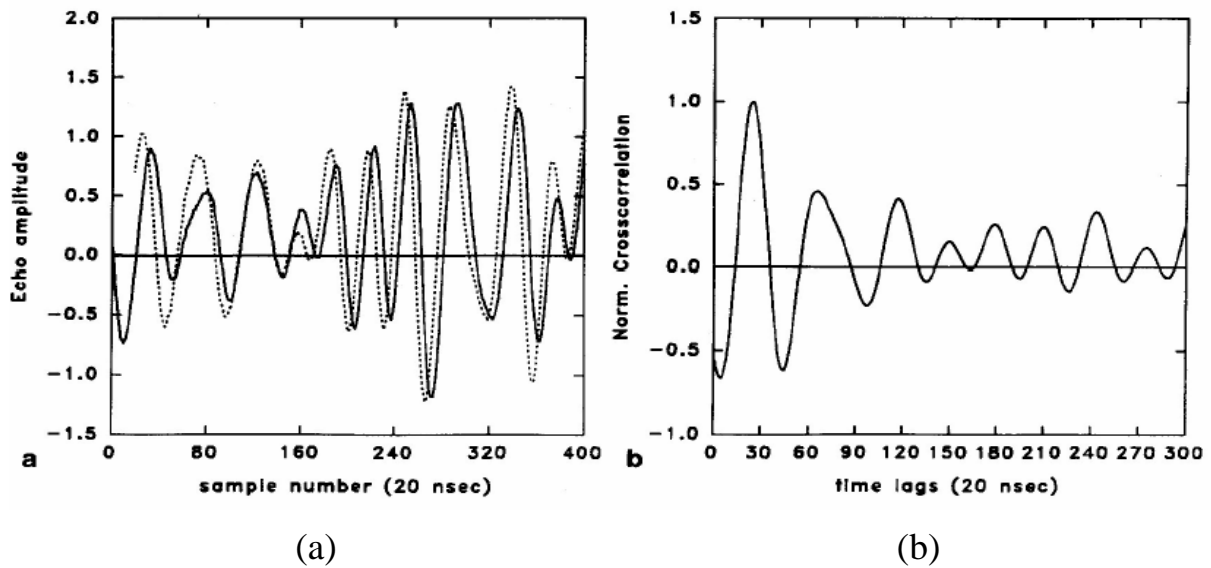


圖 V-E-1：(a)實線為施壓之前之 A-line 訊號，虛線為施壓之後之 A-line 訊號；(b)兩段 A-line 訊號做 cross-correlation 之結果

當整段 A-line 皆計算完畢之後，我們可得到一整組時間延遲之值，表示為 $t_1 \sim t_n$ ，其中 n 為區段之個數。之後代入下列公式：

$$s_i = \frac{t_{i+1} - t_i}{2dz/c}, i = 1 \text{ to } n$$

其中， dz 為物體之軸向壓縮位移， c 為超音波在物體中之速度。此即為計算組織形變之公式。

當計算完所有 A-line 上每一個區段之形變，再從施加外部應力之模型中計算每一點之壓力，從形變及壓力之資料中便可得知每一點之彈性係數。

b. Base-band signal phase method

當在超音波影像系統中收到射頻訊號時，可將訊號寫成下式：

$$x_1(t) = S(t - \tau_1) = A(t - \tau_1) \cos[\omega_0(t - \tau_1)]$$

其中， ω_0 為超音波載波之角頻率

τ_1 為探頭到散射點的超音波來回傳遞時間

S 為脈衝響應

經過施加外部應力之後，得到第二組訊號，可寫成：

$$x_2(t) = S(t - \tau_2) = A(t - \tau_2) \cos[\omega_0(t - \tau_2)]$$

使用基頻分析，可將訊號寫成：

$$\tilde{x}_1(t) = A(t - \tau_1) e^{-i\omega_0 t}$$

$$\tilde{x}_2(t) = A(t - \tau_2) e^{-i\omega_0 t}$$

對這兩組訊號做 complex correlation，得到：

$$\tilde{C}(t) = \frac{1}{T} \int_0^T \tilde{x}_1(\tau) \tilde{x}_2^*(t + \tau) d\tau$$

在 $t = 0$ 時，

$$\tilde{C}(0) = \Gamma_{AA}(\tau) e^{-i\omega_0 \tau}$$

其中， $\Gamma_{AA}(\tau)$ 為封包在時間 τ 之 autocorrelation function。最後，時間延遲就可以用下面式子計算：

$$\tau_{BB} = \frac{\phi(0)}{\omega_0} = \frac{\tan^{-1} \left[\frac{\text{Im}(\tilde{C}(0))}{\text{Re}(\tilde{C}(0))} \right]}{\omega_0}$$

接下來的計算方法，便和 A-line cross-correlation method 相同。

2) 斑點追蹤法

在彈性影像中，當射頻資料無法取得時，通常較易取得為 B-Mode 影像。此時我們便使用斑點追蹤 (speckle tracking) 的技術，來幫助我們計算組織的形變。

所謂的斑點追蹤法，是利用在超音波影像中，當影像下之物體與探頭之相對移動相對於探頭大小不大時，影像中此物體所產生之斑點特徵會相對的改變不大。所以當我們想要計算在一張影像中組織上面的某一點，在另外一張影像上之位移時，我們可利用下面之計算法則：

在第一張影像以欲求位移之點為中心，取一適當之區塊，稱為 template block，再於第二張影像此點之附近，取一相同大小之區塊，稱為 candidate block，如圖 V-E-2 所示。再計算 template block 與 candidate block 之相關程度，例如 correlation coefficient 或是 sum of absolute difference(SAD)，找出相關程度最高的 candidate block，這個區塊的中心點，便當成是原來第一張影像中欲求位移之點在第二張影像上的位置，所以兩點之間的差便是此點之位移。

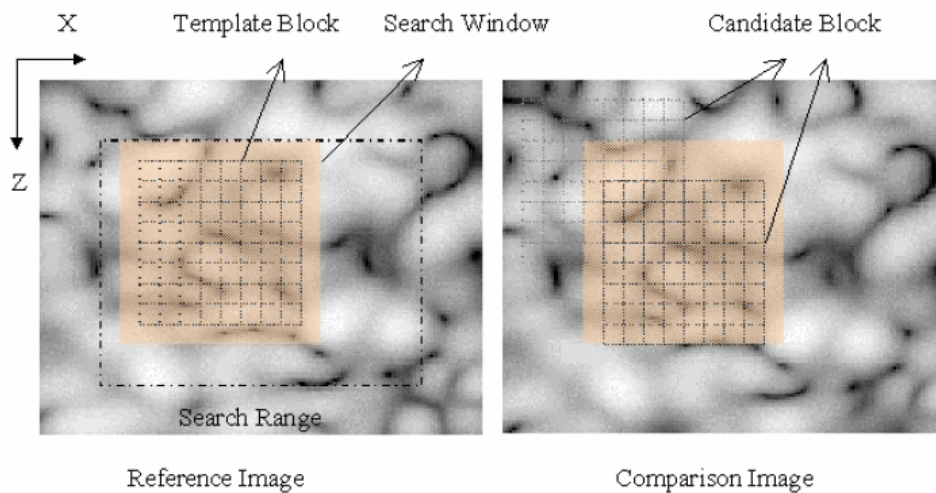


圖 V-E-2: 斑點追蹤法示意圖

在連續施加外部應力之下一序列之 B-Mode 影像中，我們先使用斑點追蹤的技術，找出在影像中每一個 pixel 之位移，並將這個位移依不同的方向作累加，如圖 V-E-3 所示(經過三次位移):

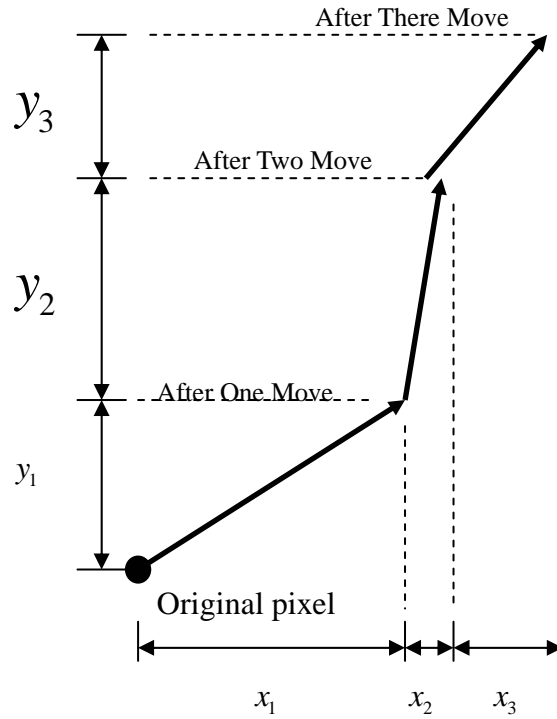


圖 V-E-3： 位移於受壓過程中之累加

再依不同的方向，將施加之外部應力對該方向之位移做圖，圖 V-E-4 為 Y 方向上之作圖：

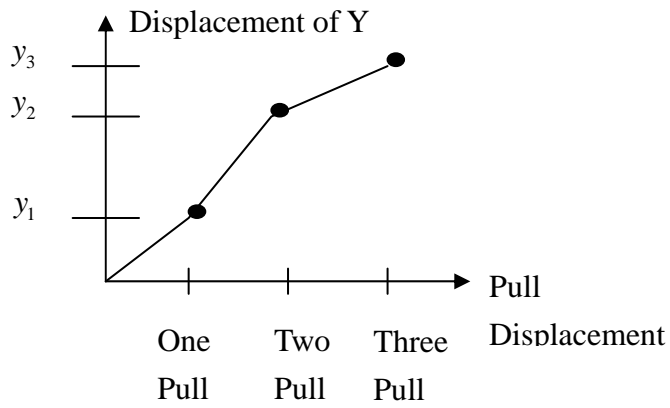


圖 V-E-4： 位移於受壓過程中之計算

最後我們可以用一階多項式(圖 V-E-5)或是二階多項式(圖 V-E-6)來近似此曲線。

First Poly Fit of Y

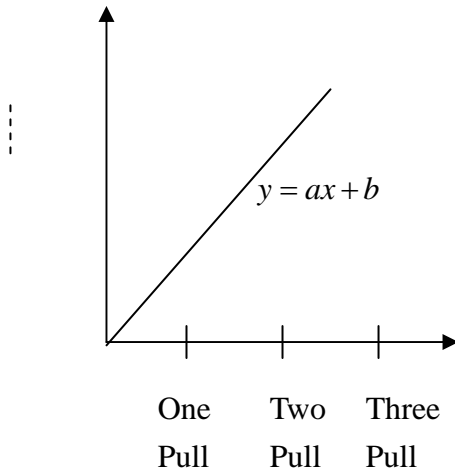


圖 V-E-5：一階近似

Second Poly Fit of Y

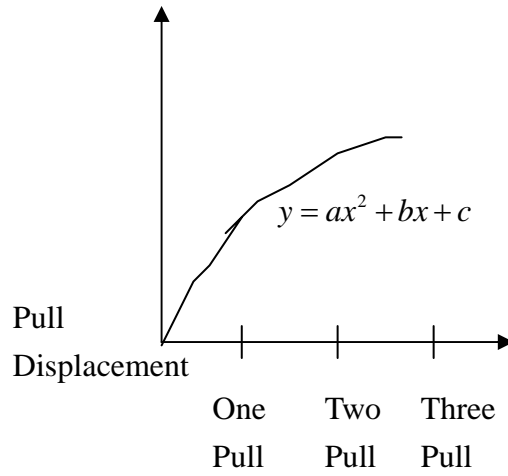


圖 V-E-6：二階近似

依此方法就可以從形變-壓力曲線圖中估計彈性相關係數。

以下為本實驗室先前曾經進行過的仿體在連續施加外部應力之下，一序列的 B-Mode 影像。在 B-Mode 影像之下，我們使用斑點追蹤法的技術，其執行結果如下。

在此我們使用下面之 B-Mode 仿體影像作為輸入，仿體高度為 8 cm，並使用步進馬達控制探頭施壓，每次施壓步進距離為 $500\mu m$ (pull displacement)；此外，為了讓探頭與仿體之間密合，在第一次測量之前，已先控制步進馬達前進 2.5mm，所得的 B-Mode 影像如下：

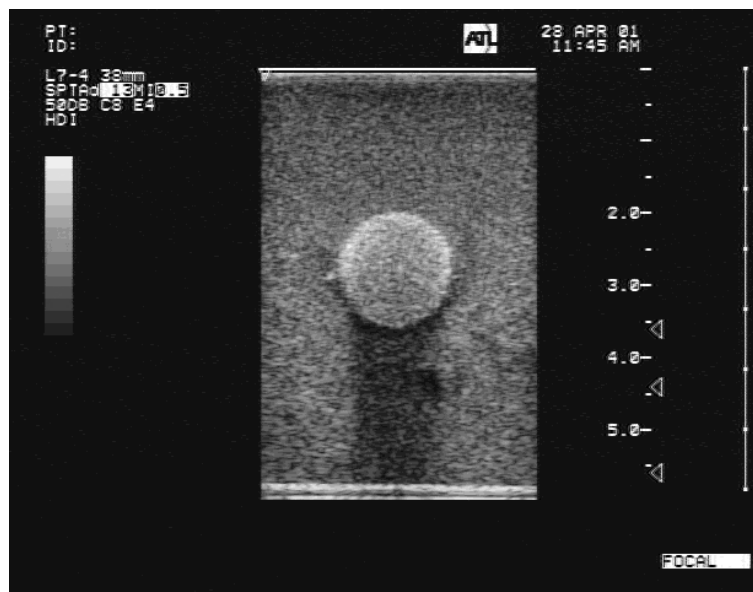


圖 V-E-7：初始位置之仿體影像

每施壓一次，便接受探頭訊號並處理產生一張 B-Mode 影像。經過十六次的連續施壓，亦即步進馬達移動

$$2.5\text{mm} + 0.5\text{mm} \times 16 = 10.5\text{mm}$$

時，所得的 B-Mode 影像如下：

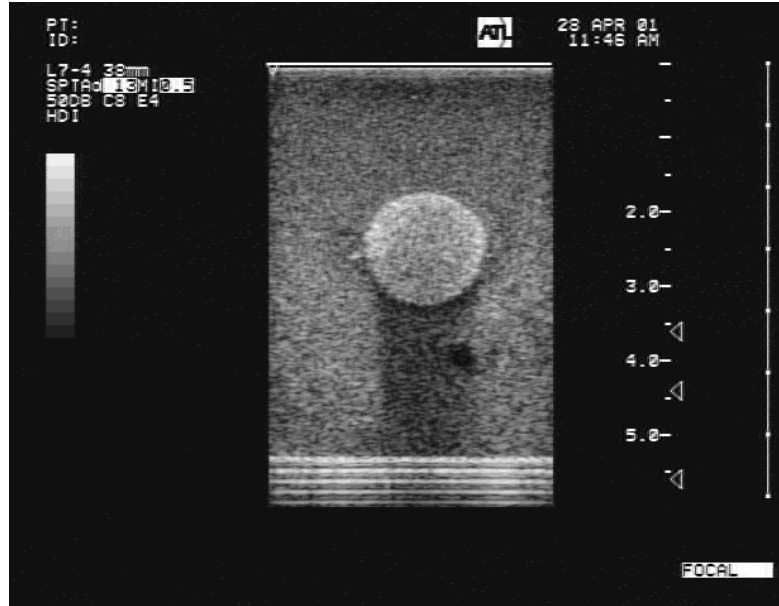


圖 V-E-8：受壓後之仿體影像

我們使用這組 B-Mode 影像作為輸入，使用斑點追蹤計算每張圖形的位移之後，將所有的觀察點，每隔五個點對步進馬達的 pull displacement 作圖，如圖 V-E-9：

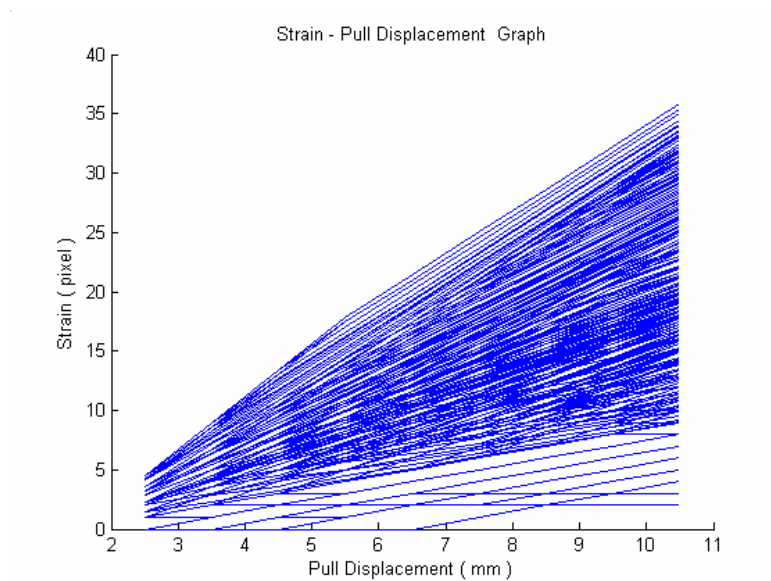


圖 V-E-9：各觀察點之應變分佈

當我們用一個二次函數去近似這些曲線，如圖 V-E-10：

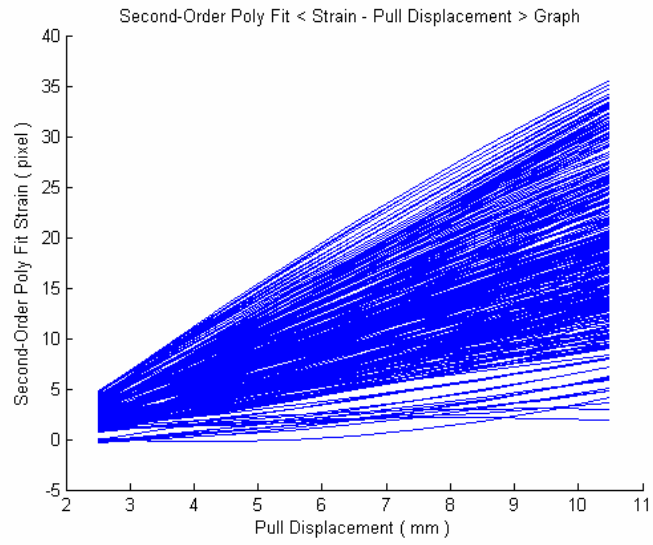


圖 V-E-10： 各觀察點應變分佈之二次近似

另外，我們將圖形上面每一個 pixel 之形變顯示出來，如圖 V-E-11 至圖 V-E-15 (預先施壓之長度為 2 mm)

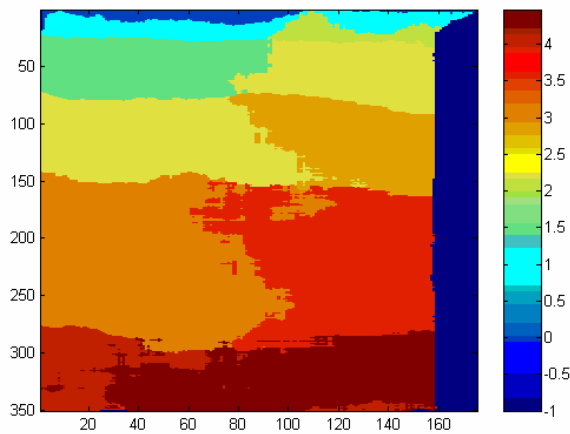


圖 V-E-11： Pull displacement 0.5 mm

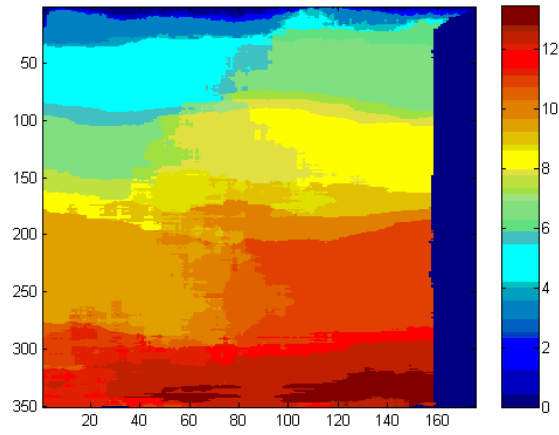


圖 V-E-12 : Pull displacement 2.5 mm

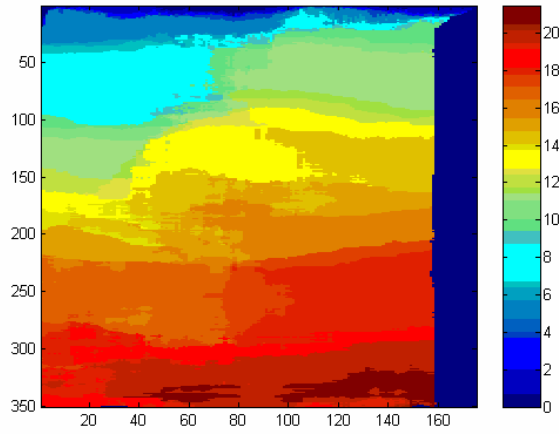


圖 V-E-13 : Pull displacement 4.5 mm

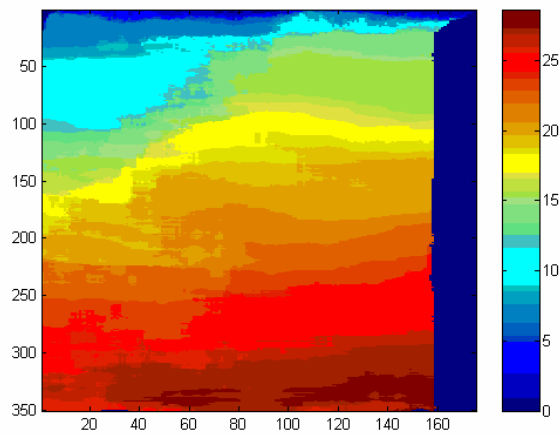


圖 V-E-14 : Pull displacement 6.5 mm

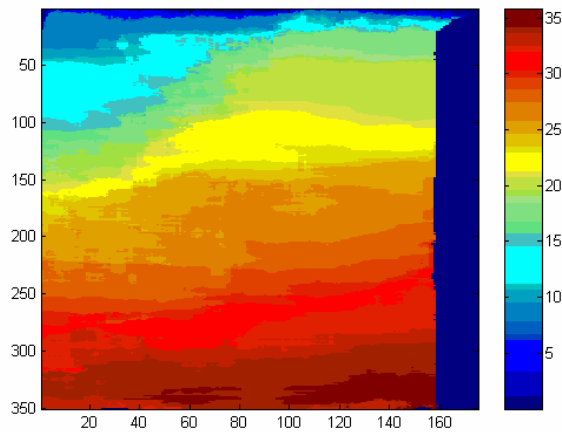


圖 V-E-15： Pull displacement 8.5 mm

從這些圖可以看出，仿體的邊界並沒有非常明顯的特徵，整個仿體也並沒有表現出在不同的 pull displacement 之下明顯不同的形變差異，所以若我們想使用 B-mode 影像之斑點追蹤法來判讀腫瘤，會相當的困難。此外，隨著受測物體的深度加深，形變有明顯增加的趨勢，這是因為相對於施壓的探頭來說，越深的組織其相對位移會越大。

以下為對上述兩種方法的評估及討論。當使用射頻訊號作為輸入資料，雖然可以得到比較精確之結果，但其形變，只限於在軸向方向上，並沒有辦法取得 2-D 的形變資訊，遑論要去估計現實狀況的三維空間影像。且此方法假設在施加外部應力之後，目標物的散射體並不會有太大變化，但在實際情況中，施加壓力往往會使組織的散射子產生相當程度之改變。另外，在一般的醫用超音波影像系統中，射頻資訊常常是無法取得的，這在相當大程度上，便限制了這個方法的應用。

而使用 B-Mode 之斑點追蹤法雖然只需要 B-Mode 影像作為輸入，但是其計算結果並不精確，且如上面我們使用仿體實驗求出之結果所示，此方法對於不同彈性係數之組織之間邊界十分不敏感，無法精確偵測彈性係數特異之組織。另外，而且斑點追蹤本身的計算即十分耗時，往往十幾張 B-Mode 影像的計算便是十幾個小時，以上述之仿體實驗影像為例，其 ROI 為 300 pixel X 150 pixel，對十五張 B-Mode 影像做斑點追蹤的計算，便需要約 12~13 小時的時間，這樣龐大的計算量，無法運用在影像即時系統上面。

最後，上述兩種方法，所計算出的皆為影像中組織的形變，我們仍須估計應力之分布，方能求出其彈性模數。在一般的研究中往往假設探頭表面積遠大於影像 ROI 之深度，且探頭為一圓形平面，在此應力模型之下，組織只受到軸向方向之應力，且相同的深度其所受之應力相同，各個深度的應力皆可代入公式計算得知，但在實際臨床影像上，這些假設往往是不成立的，故應力之分佈幾乎無法正確的估計，這使上述兩種方法，在臨床影像得出之結果與實際情形將差異更大。

3) 輪廓法

由於上述兩種方法，其本身對於臨床診斷上腫瘤的分類及判讀，皆有相當多的限制與不足之處，我們所發展的輪廓法(contour method)，便希望能夠在不改變現行大多數的超音波影像系統的情況之下，利用一些影像軟體上之後端運算處理，提供有用的資訊，輔助醫療人員從事影像的分類及判讀。

與本計畫的其他子計畫配合，我們可取得的資訊，除了施加外部應力之下的一序列 B-Mode 影像，尚有在 B-Mode 影像中腫瘤的輪廓。在這樣的條件之下，對一組序列之輪廓資訊，先定義一些所謂的輪廓特徵標記，再拿取得的臨床影像去計算這些特徵標記，最後將這些特徵標記及其臨床影像在临床上之分類放入 linear SVM (support vector machine) system，建構出一個 SVM 分類器，並拿臨床影像來測試並評估分類器之效能。

目前我們擁有之臨床影像分成三類，分別為：

- (1) 囊腫 (cyst)
- (2) 良性瘤 (benign nodule)
- (3) 惡性瘤 (malignant nodule)

而在輪廓特徵標記的部份，我們首先計算下列輪廓特徵：

- (1) 質心移動位移

在不同影像中，輪廓的質心在 X 跟 Y 方向上之位移量。如圖 V-E-16：

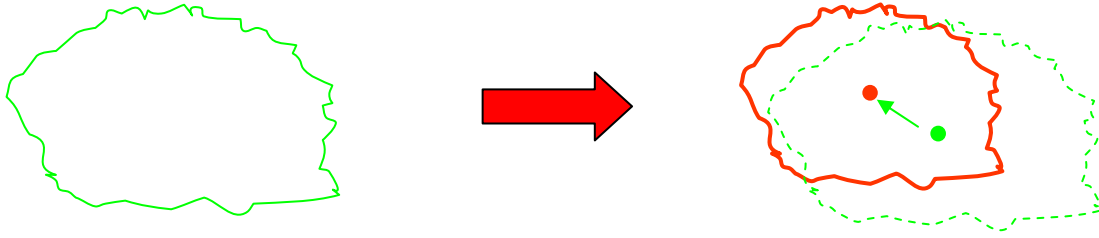


圖 V-E-16：綠色為第一張影像之輪廓，紅色線為第二張影像之輪廓(以下同此說明)

(2) 面積變化率

在不同影像中，輪廓的面積變化百分率。如圖 V-E-17：

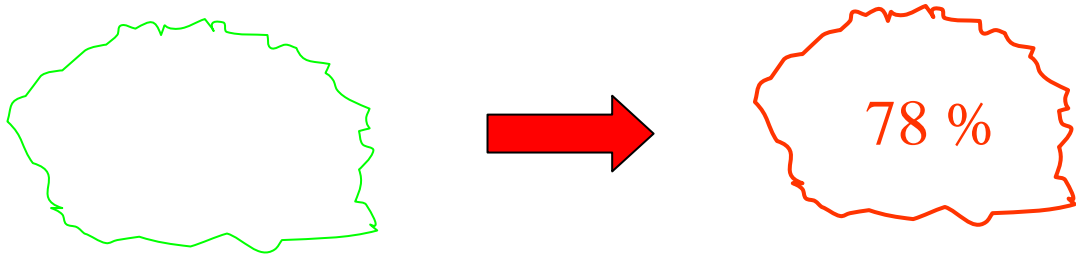


圖 V-E-17：第二張影像之輪廓所圍成的面積為第一張輪廓面積之

(3) 等效橢圓特徵變化率

在不同影像中，輪廓之等效橢圓，其橢圓之特徵，如半長軸 R_a 或是半短軸 R_b 之變化率。

如圖 V-E-18：

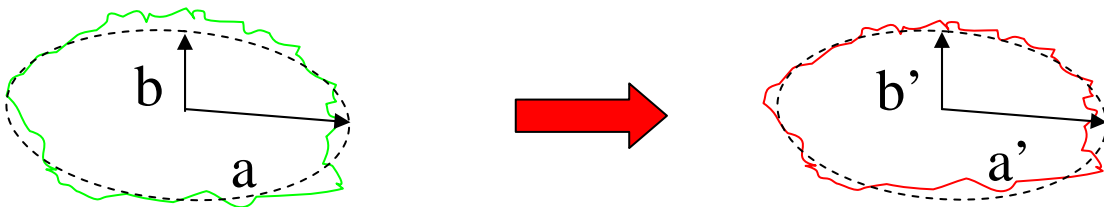


圖 V-E-18：黑色虛線為輪廓之等效橢圓， a 及 a' 為等效橢圓之半長軸， b 及 b' 為等效橢圓之半短軸

(4) 輪廓上每一點之位移量

在前一張影像的輪廓上之每一個 pixel，在下一張影像之位移量。如圖 V-E-19：

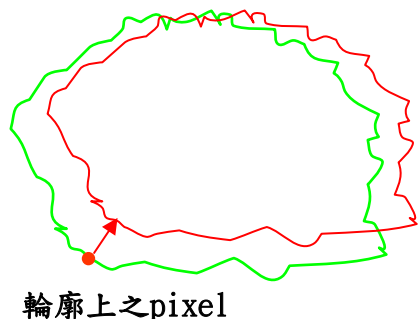


圖 V-E-19：對輪廓上每一個 pixel，我們使用斑點追蹤法來計算他在下一張影像輪廓上之位置，並以此決定此 pixel 之位移量。

在計算這些輪廓特徵時，我們使用一個方法，稱為 B-spline function，來表示輪廓。當我們使用 B-spline function 來表示輪廓時，我們只需要用一些控制點，便可以表示整個輪廓，而計算輪廓的一些特性時，如計算輪廓的 first moment、second moment...，我們只需要對這些點做運算即可，這樣一來，我們可以減少相當多的運算量。

B-spline function 的方法敘述如下：

所謂的 B-spline function，是由 basis function 所組成，basis function 如圖 V-E-20 所示：

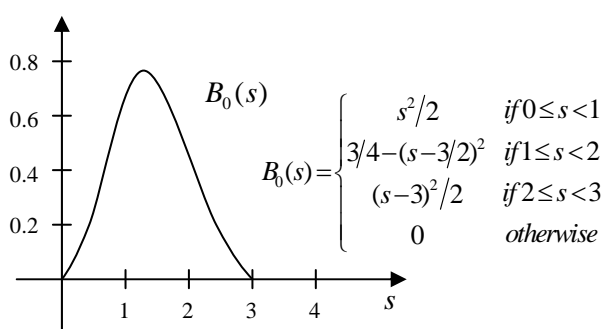


圖 V-E-20：Quadratic B-spline

而在 B-spline function 之下，每一個連續函數 $x(s)$ 都可以表示成 N_B 個 basis functions: $B_n(s)$, $n = 0, \dots, N_B - 1$ 乘上一個權重在加總，如圖 V-E-21：

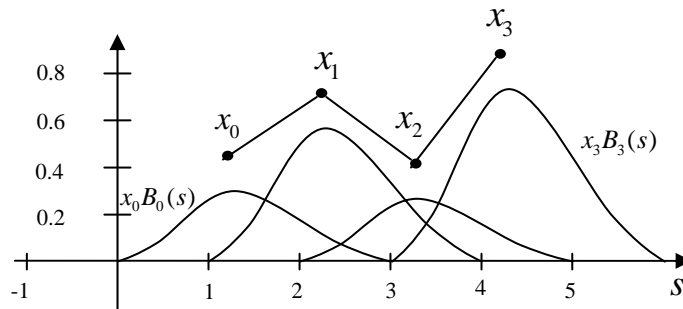
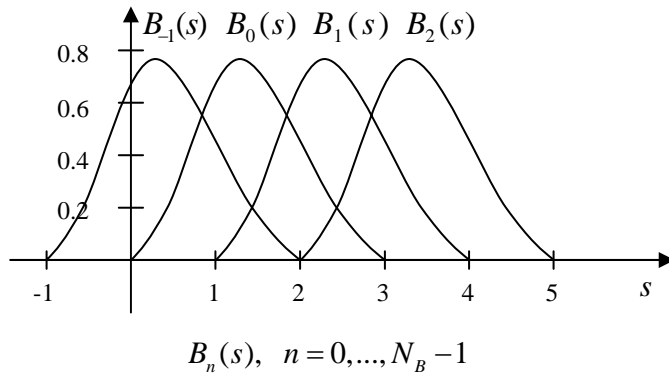


圖 V-E-21: $x(s) = \sum_{n=0}^{N_B-1} x_n B_n(s)$ ，其中 x_n 為 basis function $B_n(s)$ 的加權

所以，我們就可以將 $x(s)$ 用 x_0, \dots, x_{N_B-1} 來表示。如圖 V-E-22：

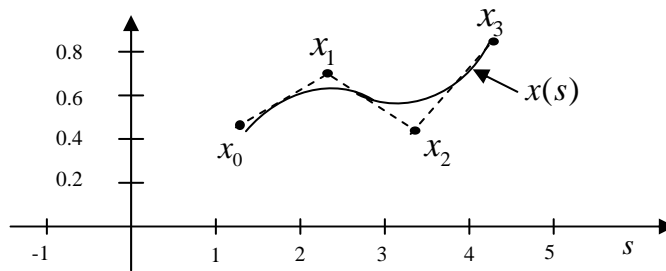


圖 V-E-22：以 x_0, \dots, x_{N_B-1} 表示 $x(s)$

對於 $y(s)$ 我們也可以運用相同的方式來表示，所以一個在二維平面上的曲線 $r(s) = (x(s), y(s))$ 便可以用下式表示：

$$r(s) = \sum_{n=0}^{N_B-1} B_n(s) \mathbf{q}_n$$

我們定義控制點 \mathbf{q}_n 為:

$$\mathbf{q}_n = (\mathbf{q}_n^x, \mathbf{q}_n^y)^T$$

$(\mathbf{q}_n^x, \mathbf{q}_n^y)$ 為平面上之控制點。如圖 V-E-23 所示:

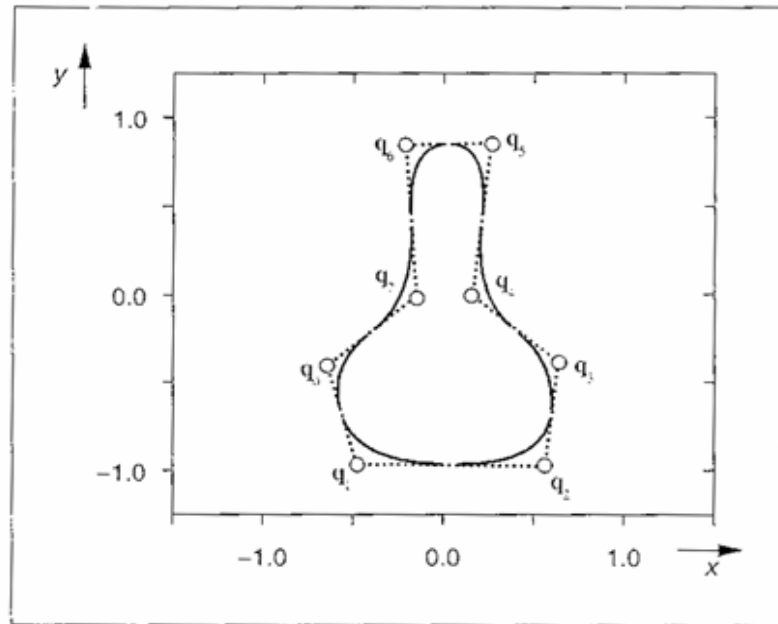


圖 V-E-23：以 $(\mathbf{q}_n^x, \mathbf{q}_n^y)$ 表示平面上的曲線

計算完輪廓特徵之後，我們選取以下的特徵作為 SVM 的特徵參數輸入:

- (1) 面積變化率曲線圖之斜率
- (2) 輪廓質心的總位移(分別在 X 及 Y 方向上)
- (3) 等效橢圓 Ra 及 Rb 變化曲線圖斜率
- (4) 輪廓上所有 pixel 平均移動位移(分別在 X 及 Y 方向上)
- (5) 輪廓上所有 pixel 位移之標準差(分別在 X 及 Y 方向上)

以超音波臨床 B-Mode 影像，及上述的特徵作為 linear SVM system 的輸入，建構 linear SVM classifier，並測試其分類結果。

研究初步成果：

在第一年的計畫中，應變影像特徵擷取工具的開發暫時與其他子項平行獨立進行。以事先規劃好之輔助診斷系統架構，實現應變影像特徵擷取工具。此子系統將於第二年與其他兩項子系統（B-mode 影像與 Color Doppler 影像）整合。以下即為第一年計畫所完成之應變影像特徵擷取工具的簡單說明。當按下 Load Image 鍵之後：



圖 V-E-24：讀入乳房超音波影像。

上圖為由程式讀入之兩張 B-Mode 仿體影像。當按下 Load Contour 鍵：

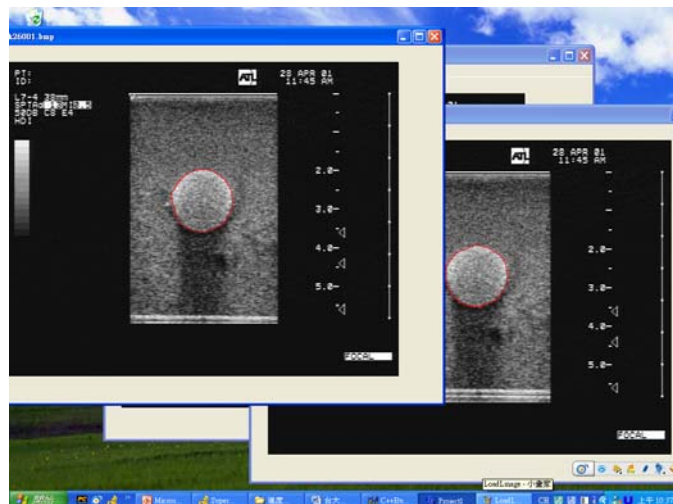


圖 V-E-25：讀入腫瘤邊緣資訊

程式便將 contour 之資訊讀入，並在圖形中以紅色線顯示出來。接著顯示當讀入十張臨床 B-Mode 影像，其臨床上研判為惡性瘤時，其 Area 變化（前後兩張面積比值）之趨勢圖：

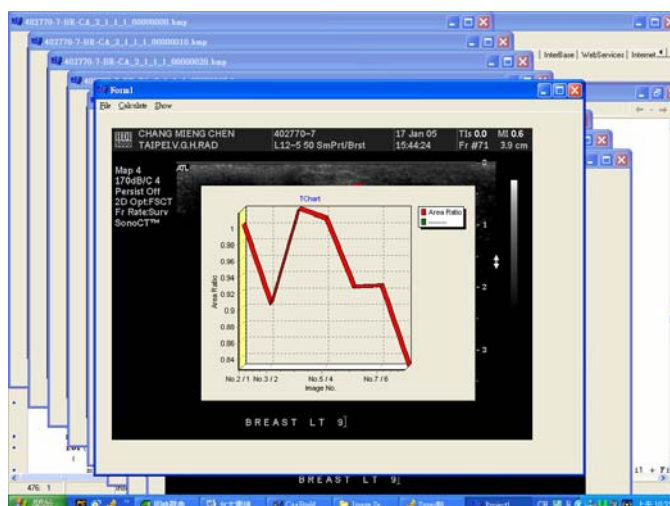


圖 V-E-26：讀入系列影像之前後兩張面積比之趨勢圖

而輪廓之等效橢圓 Ra 及 Rb 變化趨勢圖為：

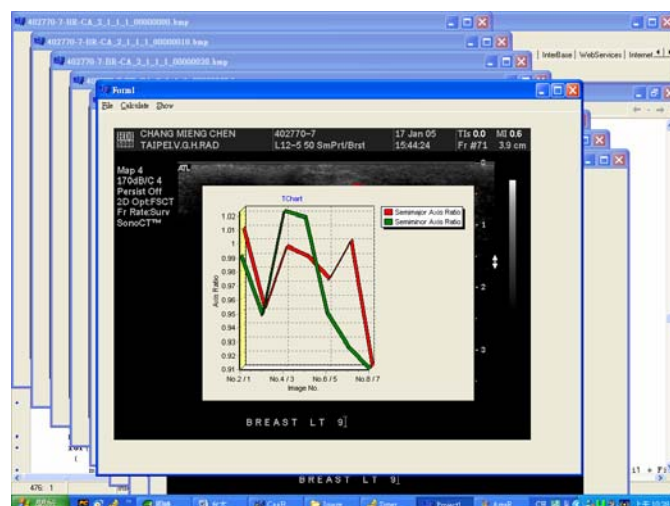


圖 V-E-27：輪廓之等效橢圓 Ra 及 Rb 變化趨勢圖

使用此程式計算出所有的輪廓特徵標記之後，再將計算之結果作為 linear SVM system 之輸入。

以下為輪廓法在臨床影像上測試的結果。目前已從榮總取得二十一組在連續施加外部應力之下，臨床乳房超音波影像，其影像中腫瘤之類別如下表：

| 種類 | 惡性瘤 | 良性瘤 | 囊腫 | 無法圈選輪廓 | 無法判斷 |
|----|-----|-----|----|--------|------|
| 個數 | 7 | 9 | 2 | 1 | 2 |

因為囊腫的樣本尚有所不足，所以我們只拿惡性瘤跟良性瘤總共十六組樣本來分類。在分類中，因為樣本數量並不多，所以我們使用 leave-one-out method，也就是每次把一組樣本先拿出來，剩下的樣本建構出 linear SVM classifier 之後，在把拿出來的樣本放進去測試並評估分類結果。經過了測試之後，我們發現當取特徵(2)和(3)時，可以得到最好的結果，十六組資料之中共有十三組分類成功：

$$\text{Success Rate} = 13 / 16 = 0.8125 = 81.25 \%$$

這十六組的個別測試結果如圖 V-E-29：

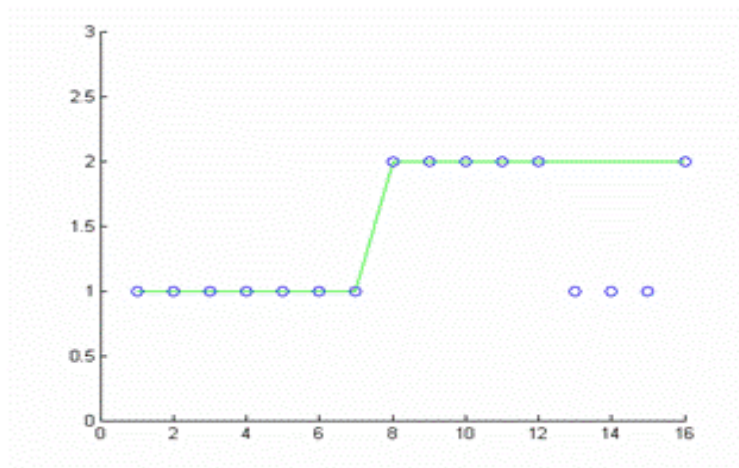


圖 V-E-28： X 軸座標 - 樣本的編號，共十六組
Y 軸座標 - 1 表示惡性瘤， 2 表示良性瘤
實線為樣本臨床上真正之分類，
圓圈為 linear SVM classifier 對樣本的分類結果

由於超音波臨床影像不足，導致樣本數量不夠多，當樣本數量增加時，SVM 的分類結果將會更可信賴，預期也將對腫瘤判讀相關研究之幫助越大。

F. 與本計畫有關之專利分析

與本計畫有關的專利技術主要可分為兩方面，一為超音波影像分割，另一則為超音波影像之電腦輔助診斷。由於超音波影像本身具有的複雜性及高雜訊，根據本團隊多年來的研究經驗，我們認為超音波影像分割及輔助診斷兩項技術領域要達到產品化的地步，仍需一段長遠的路。而此一看法也的確印證於過去這一段時間的專利搜尋結果上。在專利搜尋方面，我們使用連穎科技的 Patent Guider 這套軟體來搜尋美國 USPTO 的專利資料庫。我們嚐試使用多種不同的關鍵字，如: ultrasound、sonogram、sonography、CAD、computer aided diagnosis、computer assisted diagnosis、boundary detection、segmentation、boundary delineation、watershed、breast、lesion、tumor、abnormality 等，以各種不同排列組合搜尋 title、patent abstract、any field，年限為從 1976 年至今，所搜尋的結果累積也共僅有 78 筆。而其專利件數年分布如圖 V-F-1 所示。其中，我們可看出從 1997 年後，電腦輔助診斷專利公告的件數有較明顯成長的趨勢。圖 V-F-2 展示目前為止，所公告的電腦輔助診斷專利案之各國分布情況，圖 V-F-3 為以申請日統計。由圖 V-F-2 與圖 V-F-3 觀之，仍是以美國為最大宗。

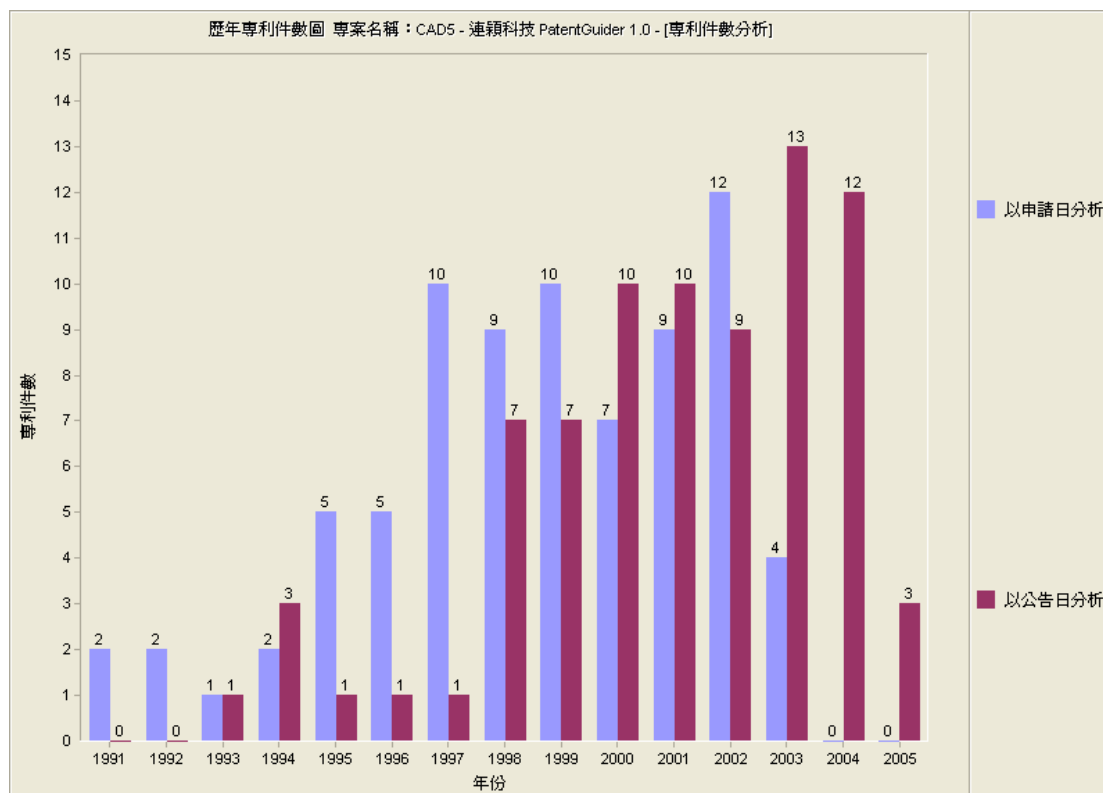


圖 V-F-1:歷年與本計畫相關專利件數圖。

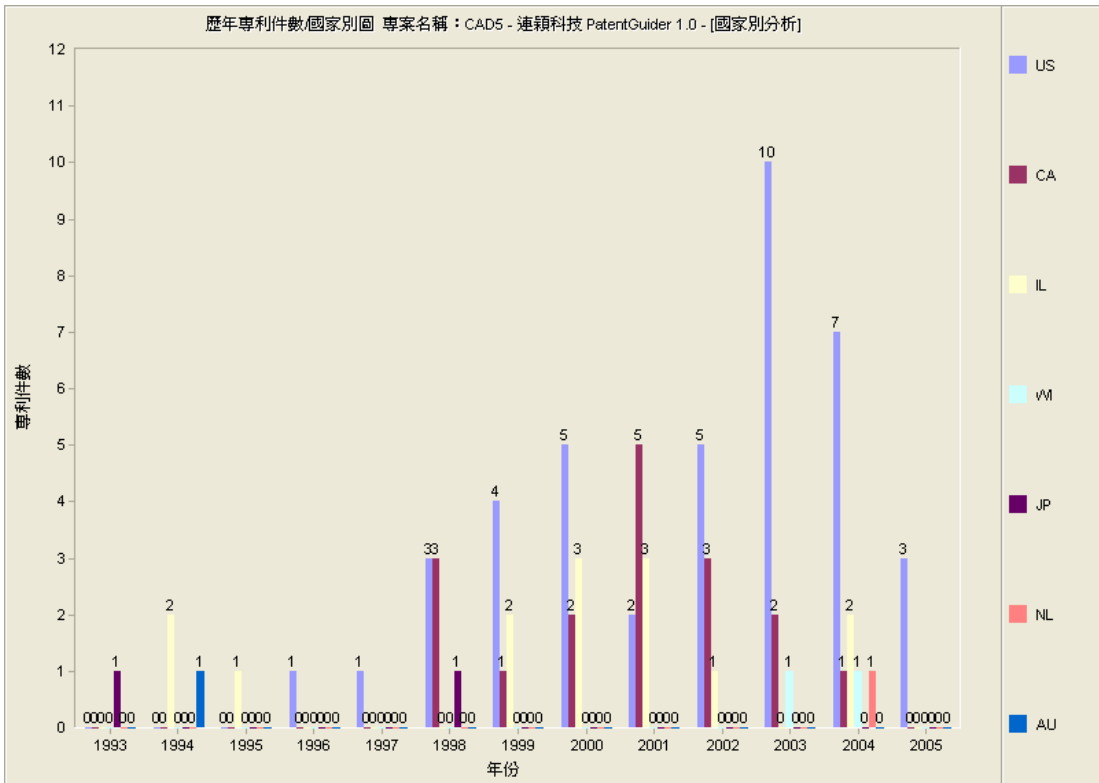


圖 V-F-2: 所屬國歷年專利件數圖公告日。

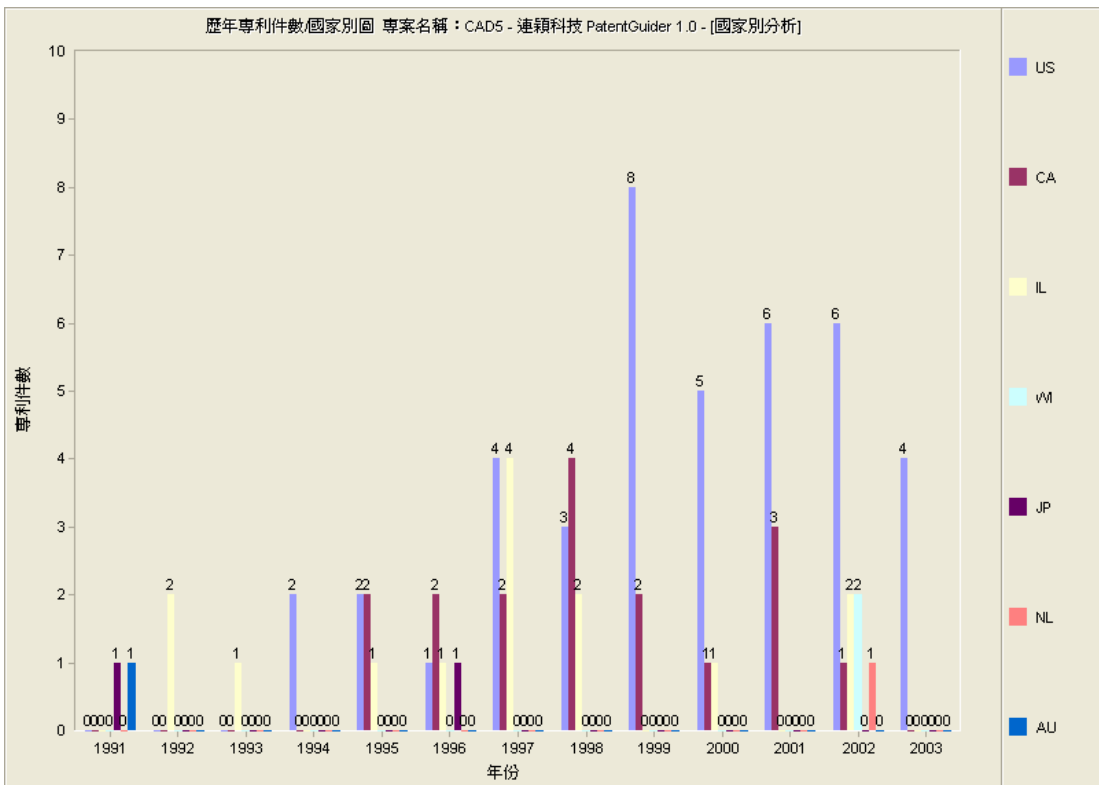


圖 V-F-3: 所屬國歷年專利件數圖申請日。

然則，綜觀以上所列之專利案，不外乎是 X Ray、乳房攝影、CT 等影像的電腦輔助診斷技術，鮮少是超音波影像分割或輔助診斷方面的專利技術。舉例而言，我們使用關鍵字: segmentation、boundary detection、boundary delineation、ultrasound、sonogram、sonography，搜尋年份由 1976 年至今，所搜尋到的結果如下:

US5865750 (1999): Method and apparatus for enhancing segmentation in three-dimensional ultrasound imaging

US5899863 (1999): Method and apparatus for segmenting B-mode intensity data using doppler shift data in three-dimensional ultrasound imaging

US6106465 (2000): Ultrasonic method and system for boundary detection of an object of interest in an ultrasound image

US6251072 (2001): Semi-automated segmentation method for 3-dimensional ultrasound

US6385332 (2002): Automated segmentation method for 3-dimensional ultrasound

US6561980 (2003): Automatic segmentation of prostate, rectum and urethra in ultrasound imaging

US6824517 (2004): Ultrasound quantification in real-time using acoustic data in more than two dimensions

又如以關鍵字: CAD、computer aided diagnosis、computer assisted diagnosis、ultrasound、sonogram、sonography 來搜尋所得的專利數只有一筆:

US5235510 (1993): Computer-aided diagnosis system for medical use

由這些關鍵字所搜尋的結果可看出，到目前為止，有關於超音波影像分割的專利計術案個數並不龐大，因此，若能於近幾年內提出申請案，將可獲得市場的先機。更重要的是，本計畫所使用的 cell-based 的影像分割演算法，以及在 B-mode、color doppler 與應變影像所得到的影像特徵與這些專利有明顯的分別，顯然不會有專利衝突的問題。

G. 第一年預定完成之工作與實際完成工作之比較說明

在本小節中，我們首先逐條說明比較在第一年的計畫書中，我們原本預定第一年擬完成的工作與實際完成的部份。而說明的方式，將以原本預定第一年擬完成的工作項目的目次為說明的順序：

- (1) B-mode 影像、Color Doppler 影像與參數影像之收集：依照計劃，第一年我們除將舊有的病例由錄影帶中收集病灶之 B-mode 影像及 CDU/ PDU 影像與參數影像之數位化資料外(至少 400 例)，另進行新病例之收集；依以往之經驗，每年之惡性病變手術者至少 300 例，而資料完全者至少 200 例，良性者亦至少 200 例，故即有一年 400 例新病灶之相關資料。此資料除為第一年外，第二年亦逐漸擴充其來源。

實際完成的部份：依照規劃，完成超過 800 例的收集。

- (2) CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型之最佳化，重點在於尋找更好的 cost function；
實際完成的部份：完成新一代的 2D Cell competition 演算法的研發，並投稿至 Ultrasound in Medicine and Biology。為了協助腫瘤血管性容積比與應變影像特徵的擷取，在第一年中，我們更改了原有開發 CBDS 形變模型的規劃，而發展了 3D/2D-series Cell Competition 演算法。CBDS 形變模型的開發則延至第二年完成之。

- (3) 幾近不受系統參數影響之 cell-based 與 region size 區域影像特徵之尋找；

實際完成的部份：由於第一年的計畫中，在 2D cell competition 演算法的開發上進展順利，為了了解此一演算法對於輔助診斷的效能，我們乃逕行萃取此一演算法所得腫瘤邊緣的幾何特徵。而將原本擬於第一年尋找的區域影像特徵延後至第二年實現。從實驗結果中我們證明，自 2D cell competition 演算法所得腫瘤邊緣所萃取的幾何特徵可以提供九成以上的乳房腫瘤良惡性辨別率。

- (4) 完成 PCA 與 SIR 等特徵選取模組；

實際完成的部份：尚未完成，仍在開發中。

- (5) 產品化之人機界面系統的設計製作

實際完成的部份：已粗具規模。第五節第 A 子節有較詳細之說明。

- (6) 以重建後影像資料為主之應變計算技術開發

實際完成的部份：

- 應變影像之軟體開發及整合，包括快速斑點追蹤演算法之實現、二維應變分佈之計算、及運算效能之評估

- 結合傳統影像與應變影像之新式影像融合方式之設計
- 以灰階輪廓影像為主之應變影像技術，於本軟體平台之實現

(7) 應變影像實驗與分析

實際完成的部份：手動壓縮式之灰階序列影像之收集，涵蓋各主要臨床病灶之影像共二十一組。並使用應變影像特徵，以 leave-one-out cross-validation 驗證十六組影像，正確率為 81.25%。

(8) 設計程式以自動化計算腫瘤血管性容積比，重點在於腫瘤外廓之近似範圍求取及彩色區之 segmentation。

實際完成的部份：軟體雛型已初步完成。此自動化分析完成乃建構於 2D cell competition 演算法，自動找出腫瘤內的血管群聚，並計算腫瘤血管性容積比。

(9) 腫瘤血管性容積比初步資料統計分析：其分類依初步經驗可歸納為乳癌，乳突瘤，細胞性腺瘤，一般腺瘤，腺表皮增生 / 或異生，局部纖維化，及腺增生(adenosis)等。依分類得到大小及 VVR 之相關資料。

實際完成的部份：由於腫瘤邊緣偵測仍有繼續改進的必要，大量的資料分析將於第二年計畫中進行之。

陸、研究方法及進行步驟

研究方法請詳細說明：

- 1、採用之方法。
- 2、採用本方法之原因。
- 3、預計可能遭遇之困難及解決途徑。
- 4、重要儀器之配合使用情形。
- 5、一年以上之計畫請分年列述。

本計畫所設計之乳房腫瘤超音波影像電腦輔助診斷系統乃由三個主要部份所構成，分別為：腫瘤邊緣偵測 (lesion boundary detection)、影像特徵萃取 (image feature extraction)、和資料探勘 (data mining)。腫瘤邊緣偵測的任務在於近乎自動地描繪出腫瘤邊緣。其重要性肇因於不論是幾何特徵、腫瘤內外之紋理特徵、參數影像特徵、或是血管增生現象的萃取，都有賴於腫瘤邊緣的確定，而手繪腫瘤邊緣又是費時費事的工作。也因此自動腫瘤邊緣偵測可謂是乳房超音波影像電腦輔助診斷系統在臨床上是否實用的基礎。

影像特徵則是一個乳房腫瘤超音波影像電腦輔助診斷系統是否具有臨床價值的關鍵。過去系統多仰賴於易受系統參數影響的區域性特徵，而本系統的特點則在於依據自動偵測而得的腫瘤邊緣，發展並結合 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像中的數學特徵。不僅強調所有影像特徵幾近不受系統參數的影響，更融合多種類的影像特徵，使得乳房腫瘤的良惡性區別診斷更為強健可靠。

資料探勘的目的是從資料中學習分辨良惡性乳房腫瘤的方法。在系統發展的過程中，資料探勘的任務是從 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像的數學特徵中找出最佳的一組數學特徵，並決定最佳的分類器。而在系統完成後，進入臨床使用階段時，隨著系統所經歷的病例的增加，資料探勘則可以扮演系統自我學習、自我修正的角色。也就是資料探勘將負起在不斷累積的病例中，逐漸的修正最佳數學特徵的組合，以及最佳分類器。

簡而言之，此三大部份的流程基本上如圖 VI-1 所示。首先，所有的乳房腫瘤超音波影像會以自動腫瘤邊緣偵測技術找出腫瘤的邊緣。其結果再具以萃取 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像中幾近不受系統參數影響的數學特徵。此二部份可統稱為資料準備部份。最後再以資料探勘的技術決定最佳的數學特徵組合以及設計最佳的分類器。在第一年的計畫中，我們在五項工作中，已獲致初步成果。此五項工作分別是：系統架構的建立、2D 與 3D 腫瘤邊緣偵測工具、腫瘤幾何特徵之擷取、腫瘤血管性容積比計算工具、以及應變影像特徵擷取工具。根據本計畫之原始計畫書以及第一年計畫的初步成果與經驗，在第二年的計畫中，我們對於原

始計畫書中的內容做了些修正，並增加了新的工作內容，期能獲得更佳的乳房腫瘤超音波影像電腦輔助診斷系統。以下，我們首先說明修正與新增後的第二年工作內容，再於最後與原始計畫書中第二年預計完成工作項目做一比較。

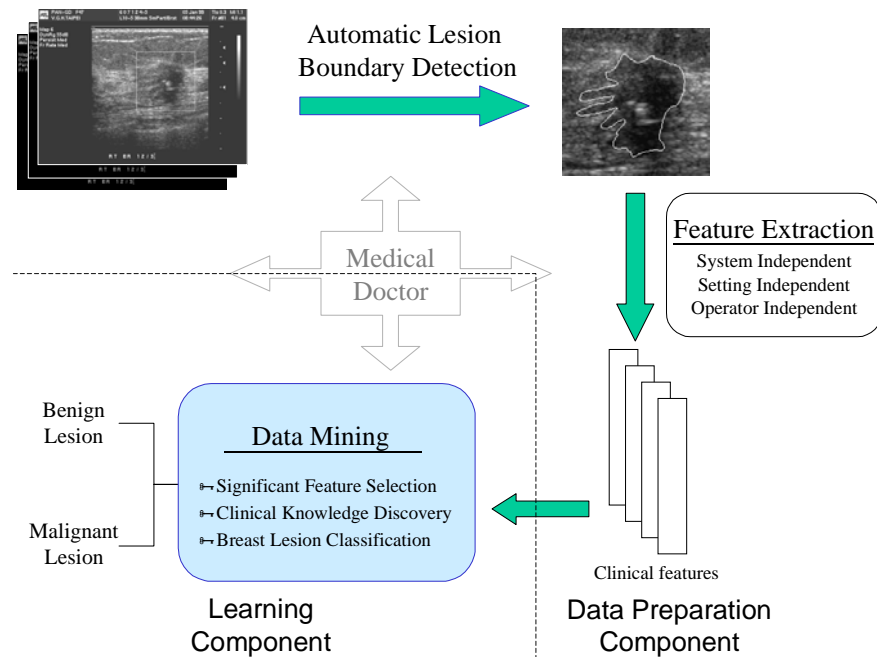


圖 VI-1：本計畫所設計之乳房超音波電腦輔助診斷系統之三個主要部份的工作流程。

A. 腫瘤邊緣偵測

在第二年的計畫中，腫瘤邊緣偵測的重點工作有三。第一項工作是完成 CBDS 形變模型。其目的在於提供系統在偵測單一腫瘤時，另一種選擇。第二項工作是乳房超音波影像中偏移場（bias field）的消除。其目的的一方面在於降低假影對於腫瘤邊緣偵測的干擾，另一方面也提供紋理特徵擷取時重要的資訊。第三項工作則是 missing edges、weak edges 與 false edges 的偵測。其目的則是讓 CBDS 形變模型與 2D cell competition 演算法所得的腫瘤邊緣更為正確。

A.1 CBDS 形變模型

CBDS 形變模型基本上是一個雙形變模型，一由腫瘤內往外括張，一自腫瘤外向內收縮。有別於傳統雙形變模型之處在於形變的過程是以 cell 為單元。更確切地說，在以 watershed transform 將乳房超音波影像分解成 cells 之後，使用者可以給定一個包含乳房腫瘤的初始曲線。

此初始曲線所圍繞之區域即為 ROI。在此假設此初始曲線內僅有一個乳房腫瘤。令 $\{C_1, C_2, \dots, C_k\}$ 為涵蓋 ROI 之 cells 的最小集合，並假設 ROI 的中心在 cell C_1 內。若 Γ^i 和 Γ^o 分別代表雙形變模型的內部和外部曲線。其初始曲線分別設為 C_1 的邊緣以及 $\bigcup_{j=1}^k C_j$ ($\{C_1, C_2, \dots, C_k\}$ 中所有 cells 之聯集) 的最外圍邊緣。令 S_{io} 代表 Γ^i 和 Γ^o 所包含的 cells 的集合， S_i 代表緊鄰 Γ^i 的 cells 的集合，以及 S_o 代表緊鄰 Γ^o 的 cells 的集合。定義 $\Phi(S_{io})$ 和 $\Psi(S_{io})$ 分別為抽取 S_{io} 之最外圍與最內圍邊緣之運算子，亦即 $\Gamma^o = \Phi(S_{io})$ 和 $\Gamma^i = \Psi(S_{io})$ 。

CBDS 形變模型的能量函數 $E_{CBDS} = E(\Gamma^i \cup \Gamma^o) = E(\Gamma^i) + E(\Gamma^o)$ ，其中 $E(\Gamma)$ 代表曲線 Γ 的能量。而 $E(\Gamma^i)$ 和 $E(\Gamma^o)$ 二者皆分別包含四個能量項，如式(1)所示。

$$E(\Gamma^\rho) = \alpha_\rho E_{len}(\Gamma^\rho) + \beta_\rho E_\theta(\Gamma^\rho) + \gamma_\rho E_\nabla(\Gamma^\rho) + \delta_\rho E_{Area}(\Gamma^\rho) \quad (1)$$

而

$$\begin{aligned} E_{len}(\Gamma^\rho) &= \sum_{j=1}^{N_\rho} |\Gamma^\rho(j)| \\ E_\theta(\Gamma^\rho) &= \sum_{j=1}^{N_\rho} (\angle \Gamma^\rho(j)) \\ E_\nabla(\Gamma^\rho) &= \sum_{j=1}^{N_\rho} |\nabla I(v_j^\rho)| \\ E_{Area}(\Gamma^\rho) &= \sum_{j=1}^{N_\rho} Area(S_{io}) \end{aligned}$$

其中 $\rho \in \{i, o\}$ ， N_ρ 表示曲線 Γ^ρ 中的點數， $v_j^\rho = (x_j^\rho, y_j^\rho)$ 代表 Γ^ρ 之第 j 點的位置。第一能量項 E_{len} 為二曲線的長度，亦即所有相鄰兩點距離的總和。在式(1)中，相鄰兩點的距離表示為 $|\Gamma^\rho(j)|$ 。當 α_i 和 α_o 分別設為負值與正值時，將 E_{len} 最小化意味著迫使內部曲線相外擴張以及外部曲線向內收縮。第二能量項 E_θ 則為曲線上每一點的轉角 (turning angle) 總和。第 j 點的轉角之定義為：

$$\angle \Gamma(j) = \cos^{-1} \left(\frac{\vec{u}_j \cdot \vec{v}_j}{|\vec{u}_j| |\vec{v}_j|} \right) \quad (2)$$

其中， $0 \leq \angle \Gamma(j) < \pi$ ， $\vec{u}_j = \overrightarrow{v_{j-3} v_j}$ ， $\vec{v}_j = \overrightarrow{v_j v_{j+3}}$ 。此一定義用以近似曲線在該點的曲率。而此一能量項 E_θ 的目的在控制形變模型收斂後的曲線平滑度。如果腫瘤的邊緣十分蜿蜒，權重係數 β_i

和 β_o 應儘量調小。

第三能量項 E_∇ 為一影像能量，是將形變曲線留在真正邊緣的主要力量。在本計畫中，我們所使用的影像能量為梯度圖的強度，在式(1)中以 $|\nabla I(v_j)|$ 表示之。在此應注意：為了能量最小化的目的， γ_ρ 應設為負值。最後一個能量項 E_{Area} 定義為 S_{io} 所包含的 cells 的總面積。當將此能量最小化時，會產生一個吸引力，將內部與外部曲線向彼此互相拉近。由於此四能量項的動態範圍不同，為了避免某一能量項主控能量最小化的程序，在遞迴的過程中，實際最小化的目標函數則為正規化的能量變化 ΔE_{CBDS} 而非 E_{CBDS} 。相對應於 E_{CBDS} 中的四個能量項， ΔE_{CBDS} 也含有四個正規化的能量變化項，如式(3)所定義：

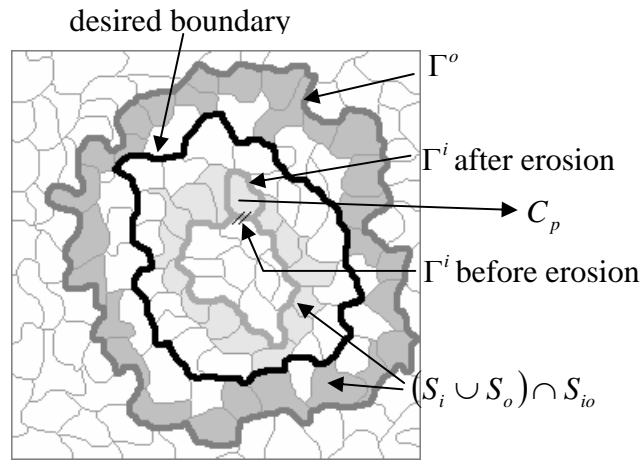
$$\Delta E_{CBDS}(\Gamma) = \alpha_\rho \Delta E_{len}(\Gamma) + \beta_\rho \Delta E_\theta(\Gamma) + \gamma_\rho \Delta E_\nabla(\Gamma) + \delta_\rho \Delta E_{Area}(\Gamma) \quad (3)$$

而

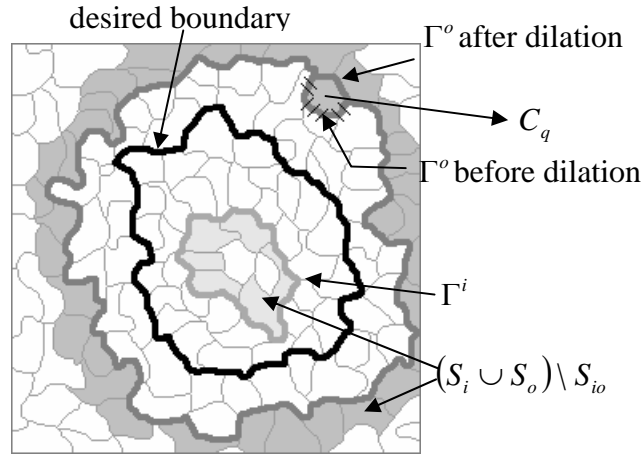
$$\Delta E_\kappa(\Gamma) = \frac{[E_\kappa(\Gamma_{new}^i) + E_\kappa(\Gamma_{new}^o)] - [E_\kappa(\Gamma_{current}^i) + E_\kappa(\Gamma_{current}^o)]}{[E_\kappa(\Gamma_{current}^i) + E_\kappa(\Gamma_{current}^o)]}$$

其中，下標 $\kappa \in \{len, \theta, \nabla, Area\}$ ，上標 *current* 和 *new* 則分別代表目前和新的曲線。

在整個 cell-based 的形變過程中，有兩個核心的運算子作用於 S_{io} 之上。其中一個為 cell-erosion 運算子，表示為 $CE(S_{io}, C_p)$ 。其定義為 $S_{io} - \{C_p\}$ ，其中 $C_p \in ((S_i \cup S_o) \cap S_{io})$ 。另一個核心運算子為 cell-dilation 運算子，表示為 $CD(S_{io}, C_q)$ 。其定義為 $S_{io} \cup \{C_q\}$ ，其中 $C_q \in ((S_i \cup S_o) \setminus S_{io})$ 。圖 VI-A-1(a)和(b)分別描繪 cell-erosion 和 cell-dilation 兩個運算動作。



(a)



(b)

圖 VI-A-1 : (a)Cell-erosion 運算，此圖描繪內部曲線 Γ^i 藉由 erode $(S_i \cup S_o) \cap S_{io}$ 中的 C_p 向外擴張，而逐漸接近外部曲線；(b)cell-dilation 運算，此圖描繪外部曲線 Γ^o 藉由 dilate $(S_i \cup S_o) \setminus S_{io}$ 一個 cell C_q ，而逐漸接近內部曲線。

Cell-based 形變基本上是一系列的貪婪 cell-erosion 和 cell-dilation 運算以求 ΔE_{CBDS} 之最小化。形變程序始於兩條獨立的內部和外部曲線，而終於 S_{io} 變成一個空集合，也就是當 Γ^i 和 Γ^o 相遇在一起的時後。在每一個迴圈中，cell-erosion 和 cell-dilation 兩種運算都會評估，但只有其中能得到最小 ΔE_{CBDS} 的運算會被執行。總結而言，CBDS 形變模型的演算法摘要如下：

Cell-based Deformation Algorithm

I. Initialization

Given the minimum covering cells, C_1, C_2, \dots, C_k , that contain the ROI R and assuming that the center of the ROI is in C_1 .

$$S_{io} = \bigcup_{j=2}^k \{C_j\}, \quad \Gamma^i = \Psi(S_{io}), \quad \Gamma^o = \Phi(S_{io})$$

II. While $S_{io} \neq \phi$

$$C_e = \arg \min_{C_j \in ((S_i \cup S_o) \cap S_{io})} \left\{ \Delta E(\Psi(CE(S_{io}, C_j)) \cup \Phi(CE(S_{io}, C_j))) \right\}$$

$$C_d = \arg \min_{C_j \in ((S_i \cup S_o) \setminus S_{io})} \left\{ \Delta E(\Psi(CD(S_{io}, C_j)) \cup \Phi(CD(S_{io}, C_j))) \right\}$$

$$\Delta E_{erode} = \Delta E(\Psi(CE(S_{io}, C_e)) \cup \Phi(CE(S_{io}, C_e)))$$

$$\Delta E_{dilate} = \Delta E(\Psi(CD(S_{io}, C_d)) \cup \Phi(CD(S_{io}, C_d)))$$

$$\text{If } \Delta E_{erode} \leq \Delta E_{dilate} \text{ then } S_{io} = CE(S_{io}, C_e)$$

$$\text{Else } S_{io} = CD(S_{io}, C_d).$$

$$\Gamma^i = \Psi(S_{io}), \Gamma^o = \Phi(S_{io})$$

End

關於詳細的 CBDS 形變模型的描述可參考本研究團隊的著作[35]。

A.2 偏移場消除

在乳房超音波影像中存在著數種可能的偏移場 (bias field)。最明顯的莫過於當超音波束通過腫瘤後所產生的陰影 (shadowing) 現象，或是強化現象。較不明顯的則有音波的衰減 (attenuation) 現象。前兩者對於腫瘤邊緣的偵測會產生相當的干擾，但卻是臨床上用以判斷腫瘤良惡性的區域性特徵。後者則對於區域性特徵的擷取有所影響。為了更為有效率的偵測腫瘤邊緣以及擷取正確的區域性特徵，在第二年的計畫中，我們修改了原始計畫書的內容，增加了消除偏移場的技术開發。

令 b_i 為第 i 個像素點的 bias。一般而言，bias 多以乘法性因子作用於每一個像素點。然而由於 B-mode 的超音波影像皆經過 log transformation，在 B-mode 影像中，我們可以將 bias 模型化為一個加法性的因子。因此，在本計畫中，我們假設

$$f_i = I_i + b_i \quad (4)$$

其中 f_i 與 I_i 分別為第 i 個像素點的觀測值與實際值。我們也假設當 2D cell competition 演算法收斂時，每一個 snake 中的像素點的實際值 follows 一個 gaussian distribution，其 mean 和 variance 分別表示為 $\theta(s(i)) = (\mu_{s(i)}, \sigma_{s(i)}^2)$ ，其中 $s(i)$ 代表第 i 個像素點所在的 snake。也就是說

$$p(I_i | s(i)) = g(I_i; \theta(s(i))) \quad (5)$$

而

$$g(x; \theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$$

當我們將 bias 考慮進來的時候，式(5)可以改寫為

$$p(f_i | s(i), b_i) = g(f_i - b_i; \theta(s(i))) \quad (6)$$

而 snake-independent 的灰階分佈則可以寫成

$$p(f_i | b_i) = \sum_{\forall s_j \in \Theta} g(f_i - b_i; \theta(s(i))) p(s(i) = s_j) \quad (7)$$

其中 Θ 代表所有 snakes 的集合， s_j 代表 Θ 中第 j 個 snake。假設每一個像素點的實際灰階值為獨立事件，則在給定的偏移場的條件下，整張影像的機率分佈為

$$p(\mathbf{f} | \mathbf{b}) = \prod_{\forall i} p(f_i | b_i) \quad (8)$$

依據貝氏定理，給定觀測值，我們可以得到偏移場的事後機率為

$$p(\mathbf{b} | \mathbf{f}) = \frac{p(\mathbf{f} | \mathbf{b}) p(\mathbf{b})}{p(\mathbf{f})} \quad (9)$$

至此，我們可以藉由 2D cell competition 演算法與 maximum a posteriori (MAP) 原理來同時達成腫瘤邊緣偵測與估計最有可能的偏移場，也就是在 minimize 2D cell competition 演算法的 cost function 的過程中，同時也滿足

$$\hat{\mathbf{b}} = \arg \max_{\mathbf{b}} p(\mathbf{b} | \mathbf{f}) \quad (10)$$

A.3 Missing edges、Weak edges 與 False edges 之偵測

相對於人類視覺而言，邊緣偵測技術多屬於低階的影像分析。所倚靠的是良好的 cost function，或是決策條件。當影像品質差，或是腫瘤邊緣的定義不是很好時，邊緣偵測往往會遭遇三個問題，分別是 missing edges、weak edges 與 false edges。即使是深具彈性的 2D cell competition 演算法也不能完全避免這些問題。因此在第二年的計畫中，為了提升邊緣偵測自動化的程度，我們擬使用較高階的圖形分析方式，降低此三問題。

Missing edges 主要是由於超音波波束在通過腫瘤時，經過嚴重的音波衰減，致使腫瘤下方的邊緣無法呈現。如圖 VI-A-2(a)中，腫瘤下方的邊緣即因為音波衰減而無法呈現。圖 VI-A-2(b)的白色曲線為 2D cell competition 演算法所求得之包含腫瘤的邊緣。基本上要從其中估計出真實的腫瘤底緣是幾近不可能的。但是退而求其次，我們可以嘗試界定出腫瘤的可能範圍，以利後續區幾何特徵與域性特徵的擷取。我們的策略是：首先，將所得到的腫瘤邊緣以 B-spline 的方法平滑化（如圖 VI-A-2(c)）。接著，我們自下而上計算腫瘤寬度。當此寬度產生明顯變化時，該水平線即假設為腫瘤的底緣。更進一步，我們可以用 B-spline 的方式以腫瘤上緣接近底緣的部份推估底緣彎曲的程度。

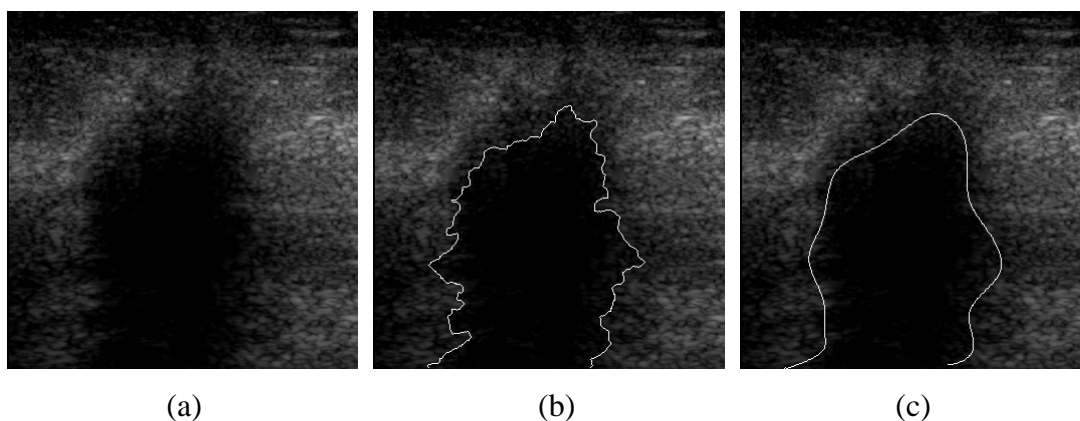


圖 VI-A-2：(a)腫瘤下方的邊緣（底緣）因音波衰減而無法呈現；(b)以 2D cell competition 演算法求出的包含腫瘤的邊緣；(c)以 B-spline 平滑化後的腫瘤邊緣。

Weak edges 的成因很多，有的是因為兩組織間的音阻抗相近，有的是因為 artifact，又有的是因為音波入射角度幾乎與腫瘤邊緣平行所致。圖 VI-A-3(a)所示為 2D cell competition 演算法以預設的參數值所得到的腫瘤邊緣。由於右上角的真正腫瘤邊緣過於微弱，使得 2D cell competition 演算法未能成功的捕捉到此邊緣，如圖 VI-A-3(b)所示。減輕此一問題的方法是針對每一個收斂後的 snake，尋找其狹長瓶頸（指得是此瓶頸兩側相對較寬）之所在，若其同時具有第二次 watershed transform 所得到的 edge，且其與 snake 的交接處具有合理的曲率。

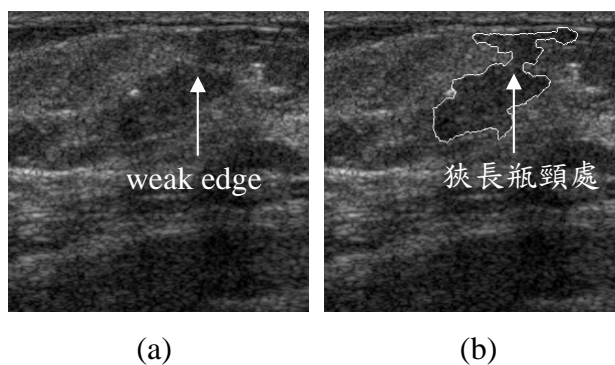


圖 VI-A-3：(a)一個良性腫瘤，其右上角為 weak edge；(b)使用 2D cell competition 演算法，以預設的參數值所得到的腫瘤邊緣，其右上角因 weak edge 而未能成功得到正確的邊緣。

False edges 則多肇因於複雜的腫瘤內部結構或是回音 patterns，或是 artifacts。False edges 的消除基本上是一件相當不容易的工作。主要的原因是腫瘤的內部有可能很複雜。視覺上的確存在很多明顯的區塊。而要降低此一問題，可能解決的方式之一為檢視每一個 snake 的邊緣特性，針對異常者進一步處理。理論上如果一個 snake 所描述的是一個完整的乳房腫瘤，則其邊緣的法

向量上的灰階梯度應該絕大部分是外高內低的。如果不是，則這個 snake 就不大可能是腫瘤的邊緣。接著我們可以將這一類的 snakes，選其相鄰者組合，目的是求得封閉的 snake，且其邊緣的法向量上的灰階梯度應該絕大部分是外高內低的。舉例而言，圖 VI-A-4(a)中有一乳房腫瘤，而以 2D cell competition 演算法在預設的參數值下，腫瘤被分割成三個區塊。仔細分析後，我們可以發現上面兩個區塊的邊緣特性皆不符合上述的腫瘤邊緣特性。而另一方面，若將腫瘤內三個區塊合併成一個，其邊緣特性即符合理想的腫瘤邊緣特性。

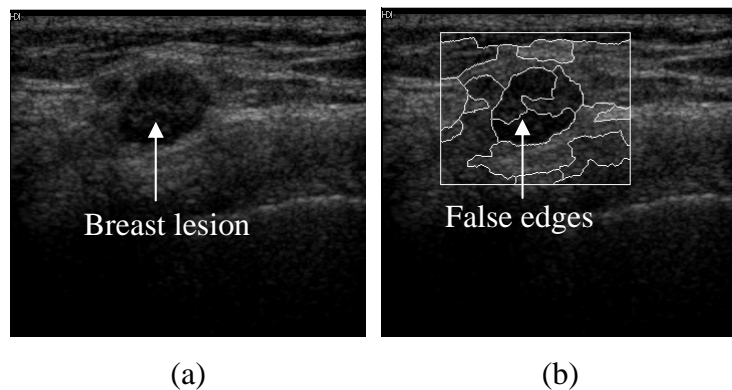


圖 VI-A-4：(a)內部含複雜 echo pattern 的腫瘤；(b)腫瘤內產生三個小區塊，形成 false edges。

B. 影像特徵萃取

幾近不受系統參數影響的影像特徵是本系統的主要特色之一。在計畫中我們將探索三類影像特徵對於乳房超音波影像良惡性腫瘤之區別診斷的作用。此三類影像分別為 B-mode 影像之幾何特徵與區域性特徵、應變影像特徵、以及 Color Doppler 影像特徵。此三類影像呈現乳房腫瘤的不同組織特性。其中 B-mode 影像主要表現組織音阻抗的性質，應變影像則呈現組織的應變特性，而 Color Doppler 則可以告訴我們腫瘤血管增生的程度。也因此我們認為從此三類影像所萃取的影像特徵將有互補的作用。

B.1 B-mode 影像之幾何特徵與區域性特徵

傳統的乳房超音波影像電腦輔助診斷系統所使用的數學特徵幾乎都取自於 B-mode 影像。而其中又以區域性特徵最常被提出。由於傳統的區域性特徵往往會隨著超音波影像系統參數的改變而產生顯著的變異，使得傳統的乳房超音波影像電腦輔助診斷系統的強健性堪慮，而無法應用於臨床診斷。有鑑於此，本研究團隊經過多年的努力，發展出一組幾近不受影像系統參數影響的幾何特徵，經嚴格的實驗設計與統計考驗，證明遠優於傳統的電腦輔助診斷系統，並獲得極佳的良惡性乳房腫瘤的預測效果[29]。而近來我們在幾近不受影像系統參數影響的區域性特徵

方面也獲得重要的進展，實驗證明可以與幾何特徵相輔相成，進一步提昇乳房腫瘤之良惡性的區別診斷率。在第一年的計畫中，我們已順利的將過去必須手繪腫瘤邊緣，再取得幾何特徵的方式，進化到以幾乎全自動的方式獲得腫瘤邊緣，並進而獲得有效的幾何特徵。初步分析結果，其正確率可達九成以上。因此，在第二年的計畫中，我們雖然仍繼續探索更強健且有效率的幾何特徵，但我們的重點將放在區域性特徵的開發。

B.1.1 B-mode 影像之區域性特徵

在過去乳房超音波電腦輔助診斷系統中，區域性特徵一直扮演著不可或缺的重要角色。然而，大部份的區域性特徵存在著一大隱憂，即是區域性特徵對於超音波影像系統的參數設定相當的敏感。我們可以使用一般超音波影像常用的對數壓縮模型 (logarithmic compression model) [48]來說明。此對數壓縮模型的目的是因為一般影像輸出裝置所能呈現的變動範圍通常在 20-30dB 之間，無法直接呈現出超音波系統射頻音包信號 (echo-envelop signal) 的能量範圍 50-70dB，以致於必須經過對數壓縮轉換。對數壓縮模型 (logarithmic compression model) 可以用如下的式子表示之：

$$I = A \ln S + G \quad (11)$$

其中

S：音包信號。

I：螢幕呈現的影像。

G：壓縮器之線性增益。

A：放大因子，它不但帶有音包信號動態範圍的訊息，也帶有使用者對影像對比度的偏好。

典型的區域性特徵如 sharpness of the margin、ROI 的平均值、coarseness [15]和 co-occurrence matrix [13]等，即使只是簡單的對數壓縮轉換，也會因系統放大因子 A 的改變，而有著顯著的改變。一般來說，在未知系統條件下，很難找出一個獨立於系統參數設定和機型之區域性特徵值。

為了克服系統參數設定的影響，近來本研究團隊在尋找幾近不受系統參數設定影響之區域性特徵的努力有了重要的進展，提出了三類的區域性影像特徵[30]，分別為 cell-based、region size 和 sharpness 數學影像特徵。前兩類描述腫瘤紋理的粗糙程度，而第三類則嘗試描述腫瘤邊緣的 sharpness。而適當的 normalization 則是降低系統參數設定影響的關鍵。

Cell-based 區域性影像特徵

Cell-based 特徵的基本想法是嘗試勾勒出視覺上所感受到的顆粒。希望藉此能模擬視覺捕捉影像粗糙程度與乳房腫瘤之良惡性間的關係。為了達到這個目的。我們將包含腫瘤的 ROI 分解成 cells 的組合，而每一個 cell 定義一個顆粒。在概念上，cell 邊緣所描述的是圍繞每一個顆粒的谷底。而實際的定義，則是經由 Multi-scale Gaussian Filtering、Laplacian Filtering、Gray scale dilation、watershed transform 等四個步驟所決定的 watershed。

由於超音波影像具有高雜訊，低對比的特性。因此，在決定 watershed 之前，影像必須先經過消除雜訊的處理，以強化影像特性，而獲得較佳的模擬效果。其步驟有三，分別為：Multi-scale Gaussian smoother、Laplacian filter 和 gray scale dilation，分別介紹如下。以圖 VI-B-1 為例，說明獲得 cells 的過程。圖 VI-B-1(a)為一具有惡性乳房腫瘤之超音波影像的 ROI。圖 VI-B-1(b)的白色曲線為此惡性腫瘤的輪廓。首先以 Multi-scale Gaussian 降低 ROI 內的雜訊，而採用 Multi-scale Gaussian smoothing 的主要目的是在降低雜訊的同時，仍兼顧各個解析度的訊息。圖 VI-B-1(c)為經由 17×17 eight-scale Gaussian filter 處理後的影像，其中可見雜訊去除且原有的特性被強化的跡象。

接著再使用 Laplacian filter 來突顯出圖 VI-B-1(a)影像中陰暗的部份。我們之所以想突顯出圖 VI-B-1(a)影像中陰暗的部份是因為這些陰暗部份圍繞著每一個 speckle。換句話說，這些陰暗部份定義了 cells。經由 Laplacian filtering 後，影像中原本亮的部分轉變為暗的部分，而暗的部分轉變為亮的部分，將這種轉換後的影像放入 watershed transform 中，尋找出 watersheds 所決定的 cells。其效果如圖 VI-B-1(d)。可以看出原本谷底的地方被強化了，因此在執行 watershed transform 時，會獲得較佳的 cells。

在經過 multi-scale gaussian filter 及 Laplacian filter 後，所要作的影像處理的步驟為 gray scale dilation。這個方法是為了使得影像的特徵更為明顯地強化變粗，且更能突顯出影像的特質，並去除影像中細微的地方。使得將來在使用 watershed transform 產生 cell 時，不會受到細微雜訊的干擾，其結果如圖 VI-B-1 (e)。圖 VI-B-1(f)所示即為圖 VI-B-1(e)經由 watershed transform 的步驟後，所得到的 cell 邊緣套上圖 VI-B-1(a)。從圖中可以明顯的看出，原始影像中較為明顯的顆粒都可以被 cell 邊緣包含住。

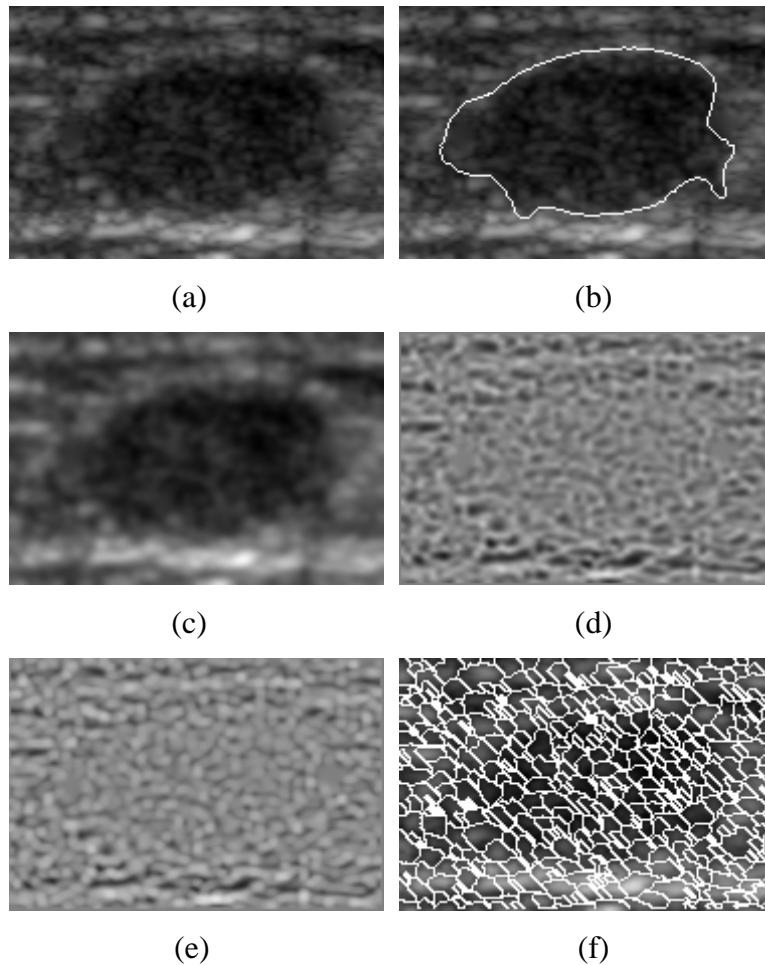


圖 VI-B-1：(a)一個具有惡性乳房腫瘤之超音波影像的 ROI；(b)白色曲線為此惡性腫瘤的輪廓；(c)經由 17×17 eight-scale Gaussian filter 處理後的影像，其中可見雜訊去除且原有的特性被強化的跡象；(d)經由 Laplacian filtering 後所得的影像，影像中原本亮的部分轉變為暗的部分，而暗的部分轉變為亮的部分；(e)經過 gray scale dilation 所得到的影像，影像的特徵更為明顯地強化變粗，且更能突顯出影像的特質；(f)經過 watershed transformation 所得到的 cells，原始影像中較為明顯的顆粒都可以被 cell 邊緣包含住。

為了降低超音波影像系統參數的影響，我們將這些 cells 分為腫瘤 cells（即腫瘤內之 cells）及非腫瘤 cells（即腫瘤外之 cells）。Cell-based 的數學影像特徵乃是根據圖 VI-B-1 中的腫瘤 cells 與非腫瘤 cells，所衍生出來的統計量。在本計畫中，我們將至少考慮下列幾大類的 cell-based 數學影像特徵。而 Normalization 的方法則是將腫瘤 cells 的統計量除以非腫瘤 cells 的統計量。

- (1) 以每一個 cell 的最大灰階值為代表，比較腫瘤 cells 與非腫瘤 cells 之 cell 最大值的各種統計量。例如將影像中每一個 cell 內的最大值相加，求出所有腫瘤 cells 的最大值的和，以及所有非腫瘤 cells 的最大值的和。並將兩個最大值的和相除。又如，在計算最大值的和

時僅考慮腫瘤 cells 與非腫瘤 cells 最亮的 25% 的最大值。

- (2) 首先求出非腫瘤 cells 中每一個 cell 的最大值，再針對所有非腫瘤 cells 的 cell 最大值求出其 mean + standard deviation 定為該 ROI 的 threshold。以此 threshold 為基準，僅考慮腫瘤 cells 與非腫瘤 cells 中 cell 最大值大於 threshold 的 cells。此時我們可以計算腫瘤 cells 與非腫瘤 cells 之 cell 最大值的和的比值。
- (3) 以腫瘤 cells 之 cell 最大值或 cell 平均值所構成的統計分佈為

Region size 區域性影像特徵

Sliding-window 區域性影像特徵的基本作法是在 ROI 內以每一個 pixel(i, j) 為中心，求出其 $W \times W$ sub-window 的統計特性，進而描述腫瘤的影像特性。在本計畫中，我們將探討兩種 sliding-window 區域性影像特徵，一為 region size，另一為 variance 數學影像特徵。

Cell-based 數學影像特徵乃是直接由影像去估計顆粒大小的相關訊息。而 Region size 數學影像特徵則是間接的定量由於顆粒大小不同，所造成的影像特性。Region size 數學影像特徵的基本精神是評估 ROI 內 homogeneous 的程度。從[49]中我們知道，若以足夠大的 sub-window 計算超音波影像中每一個 pixel(i, j) 的 variance/mean (也就是以 pixel(i, j) 為中心，求出其 $W \times W$ sub-window 之 variance 與 mean，再求其比值) 時，homogeneous 區域的 variance/mean 會趨近一個常數。但具有不同紋理的 homogeneous 區域，其常數則不同。根據此一特性，我們首先計算出每一張 ROI (包括腫瘤與非腫瘤部份) 的 variance/mean map。而 ROI 內 pixel(i, j) 的 variance (σ_{ij}^2)、mean (μ_{ij})、和 variance/mean (α_{ij}) 的定義如下：

$$\mu_{i,j} = \frac{1}{W^2} \sum_{m=-W/2}^{W/2} \sum_{n=-W/2}^{W/2} x_{i-m,j-n} \quad (12)$$

$$\sigma_{i,j}^2 = \frac{1}{W^2} \sum_{m=-W/2}^{W/2} \sum_{n=-W/2}^{W/2} (x_{i-m,j-n} - \mu_{i,j})^2 \quad (13)$$

$$\alpha_{i,j} = \frac{\sigma_{i,j}^2}{\mu_{i,j}} \quad (14)$$

其中 $x_{i,j}$ 是 pixel(i, j) 的 gray level， $W \times W$ 是 sub-window size。

然後在此 map 中，以每一點為種子點向四周作 region growing。記錄每一點所能擴張的最大範圍，謂之 region size。理論上，一個比較粗糙紊亂的影像，其每一點所得的 region size 會比較小。實際使用的 region size 特徵則為腫瘤與非腫瘤部份之平均 region sizes 的比值。

Sharpness 區域性影像特徵

相對於 Cell-based 和 region size 兩類數學影像特徵著重於描述粗糙度，sharpness 數學影像特徵則嘗試捕捉惡性乳房腫瘤的邊緣在超音波影像中，通常顯得比較不 sharp 的特性。要量化此一特性，直覺的方法是腫瘤邊緣之緊鄰內外側的灰階對比度。可能的方法有二：其一，以腫瘤輪廓為中心線之帶狀區域，計算此帶狀區域中，腫瘤內與腫瘤外的灰階值的平均值的差，作為腫瘤邊緣的對比度。其二，計算腫瘤輪廓上每一點延著法向量的灰階梯度，以所有灰階梯度的平均值代表腫瘤邊緣的對比度。很不幸的，這兩種方法都有一個基本的問題，也就是如此所定義的對比度會受系統參數設定的影響。

為了修正系統參數設定的影響，sharpness 數學影像特徵定義為腫瘤邊緣對比度與影像中平坦區域的標準差的比值。換句話說，平坦區域的灰階值標準差扮演著 normalization factor 的角色。此一方法的理論基礎是：雖然在超音波的 RF echo 中，speckle 屬於乘法性的 noise，但經過 log transformation 之後，超音波影像的平坦區域中，speckle 已轉變為加法性 noise，而且其強度（可以此平坦區域中的灰階值標準差代表之）與信號強度無關，僅與系統參數的設定有關。因此將腫瘤邊緣對比度除以平坦區域的灰階值標準差具有消除系統參數效應的功能。

B.2 應變影像特徵

此一部份的研究致力於突破現有臨床超音波影像系統的缺點、提高影像的品質，及嘗試使用新穎快速的演算法直接對超音波二維影像(B-mode)求得新的影像參數資訊，輔助醫師憑藉結合多種資訊後之超音波灰階影像做更有效、正確之病徵判讀。就提供參數資訊方面，本研究著重在以計算「應變(Strain)」並合成為應變影像(Strain Image)來判斷組織彈性變化；至於提升超音波影像品質，則採行「應變複合技術(Strain Compounding)」。

傳統超音波彈性影像是利用射頻訊號計算組織彈性係數，或使用斑點追蹤法來計算形變，不過這兩種方法都有其運用上之限制。在第一年研究中，我們利用臨床應用中易於取得之 B-Mode 影像並取得腫瘤的外部輪廓，再經由這些條件而發展出一套方法，計算影像上不同種類的腫瘤特徵，藉以幫助臨床上對腫瘤組織的分類與判讀。更確切的說，本方法利用臨床超音波影像所提供之腫瘤輪廓資訊，先利用 B-spline function 計算所定義的輪廓，再從其中選取一些特徵參數，配合臨床影像之分類，輸入 Linear SVM system，建構 SVM Classifier 並作測試評估。

由於樣本數目的多寡直接影響建構 SVM 分類器的好壞與分類結果的可信賴度，因此於第二年計畫中，我們預計再取得至少四十組的超音波臨床影像，且這四十組影像中，種類為惡性腫瘤與良性瘤數量大約相同，並增加囊腫的臨床影像數目，使用這些臨床影像樣本來建構 SVM

classifier 並測試評估，增加分類的可靠性及準確性。

此外，目前研究發現，只有某些輪廓特徵標記會增加判讀的準確率(如第五節第 E 子節特徵(2)和(3))，有一些特徵標記對準確度的判讀並無太大影響(如第五節第 E 子節特徵(1))，有些特徵甚至會讓判讀的準確性降低(如第五節第 E 子節特徵(5))，所以當我們得到上述更多的臨床影像之後，必須對這些特徵再作篩選，決定哪些特徵標記可以增加準確性的判定，哪些標記無法或甚至降低準確性，並將後者刪除。

除了目前研究使用到的輪廓特徵標記，未來我們也將加入像是等效橢圓長軸與 X 軸夾角的變化率，並以此變化率作為 linear SVM 輸入的特徵，對建構 SVM 分類器的影響，作一測試與評估。另外，也將思考並計算其他有可能的特徵標記，並結合其他子計畫之特徵參數，例如使用 color Doppler 技術計算血管性容積比，使分類器的準確性提升。

由於目前使用的 SVM system 為 linear SVM system，在第二年的計畫中，我們也將以不同 kernel function 的 SVM system，譬如 poly SVM system 以及 rbf SVM system，來作測試及評估，並找出最佳效果之分類器。

B.3 Color Doppler 影像之腫瘤血管性容積比

越來越多的證據顯示血管新生 (angiogenesis) 在乳房腫瘤的生長中扮了重要的角色，尤其在惡性的乳房腫瘤 (乳癌) 為然。對於一個腫瘤的生長，新的血管形成是不可或缺的因素，當發展出一個血管網之後，腫瘤中的細胞才能夠獲得充份的營養及氧氣，也才能排除代謝的產物。一旦血管網路形成。腫瘤中就有個穩定的系統提供緩慢的再生機能。這個過程一般稱為血管新生現象，其初步的刺激來源為組織缺氧，當組織或腫瘤細胞在缺氧的環境之下就會釋放出血管生成因子(angiogenic factors)，以吸引炎性細胞及血管的內皮細胞，促使其增生，這些炎性細胞受到了吸引而向著血管生成的信號移動，同時分泌出某些分子，以加強血管生成信號(angiogenic signals)。而被激化的內皮細胞針對著血管新生信號而作必要的分化(differentiation)同時釋放出蛋白分解酶(proteases)。隨後血管壁即受到這些酵素的作用而破壞，內皮細胞隨即由缺口向血管生成信號移動，而內皮細胞移行的活性和強度則被血管壁分解後的蛋白質碎片等產物所強化，而更多的內皮細胞增生與形成微血管小管及網路由，而形成一個完全的接合系統提供持續的血流，供應營養[50-52]。腫瘤的血管性可以直接由腫瘤中的血管分佈圖來反應[53-54]。最近隨著彩色及能量都卜勒超音波(color Doppler ultrasound, CDU; power Doppler ultrasound, PDU)的發展，目前已有充分的血流偵測敏感性來提供腫瘤內血流的資料，最先進的彩色都卜勒超音波儀

器可敏感的偵測到細小的血管，甚至藉著三維(3-dimensional, 3D)超音波的技術，也可以進行 PDU 的血管攝影術，使得觀察者更能明瞭腫瘤內的血管分佈圖。利用三維能量都卜勒血管攝影術(3-D power Doppler angiography (3D-PDA))。我們已經進行了八年以上的研究，3D-PDA 對腫瘤確有診斷價值[55]。我們已往的研究偏重腫瘤密度的目測觀察及都卜勒血流信號數目的計算以得知腫瘤的血管性，如果能將腫瘤血管的體積計算出來，同時也獲得了腫瘤的容積，如此即可求得血管容積比(vascularity volume ratio, VVR)也可稱為血管密度(vascularity density)。此種定量的表達方式對於區分腫瘤的良惡性必然有較為明確的定量指標。因此，腫瘤血管性容積比將是本計畫的重要影像特徵之一。

在第一年的計畫中，自動化計算腫瘤血管性容積比的軟體雛型已經初步完成。而在第二年的計畫中，我們的重點主要在於收集彩色都卜勒影像，針對腫瘤血管性容積比與腫瘤的良惡性進行大量的資料統計分析，最後再與 B-mode 與應變影像特徵結合，達到相輔相乘的效果。在圖像選取方面，選取之圖像數目依病灶大小而定。依照腫瘤的大小，從檢查過程中所錄製的超聲波動態檔，擷取適切的靜態影像；腫瘤小於 0.5 公分者，擷取 3 張；介於 0.5 至 1 公分者，擷取 4 張；大於 1(<2)公分者，擷取 6 張；大於 2 公分者取 12 張。

C. 資料探勘

資料探勘 (data mining) 的基本精神是從資料中學習。而其具體的任務則在於藉由已經擁有的資料，尋找最佳的影像特徵組合以及決定最佳的分類器。在系統完成，進入臨床應用階段時，資料探勘還扮演著系統自我學習改良的角色。在本研究中，資料探勘包含兩個主要的步驟，一為特徵選取，另一為分類。在特徵萃取的過程中，我們儘可能的將臨床影像特徵轉化成多樣的數學影像特徵。然而當資料有限，而特徵太多時，會產生所謂的 curse of dimensionality 的問題 [56]。Curse of dimensionality 指的是當資特徵太多，其所構成的高維度空間中，資料若是不足，便會顯得密度不夠而使得高維度分類函數無法作出有意義的估計。也因此特徵萃取之後，本研究擬先進行特徵選取，再進行分類方法的建立。

C.1 特徵選取

特徵選取將分為兩階段進行。首先我們將以 Principle Component Analysis (PCA) [57] 或 Sliced Inverse Regression (SIR) [58] 等方法進行 dimension reduction 的工作，將特徵數目降低至十多個，乃至數個。然後再配合分類方法作進一步的特徵選取。

PCA 是假設一含有 p 個元素的 random vector X ，其 mean 值為 μ_x 以及其 covariance matrix

為 Σ 。實際上，mean 和 covariance matrix 可以用 sample mean \bar{X} 和 sample covariance $\hat{\Sigma}$ 估計之。而 $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$ 以及 $\hat{\Sigma} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(X_i - \bar{X})'$ 。因為 covariance matrix 為 nonnegative definite，存在 p 個 orthonormal eigenvectors $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ ，相對於 eigenvalue $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$ ，使得 $\hat{\Sigma} = PDP'$ ，其中 $P = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p]$ ， $P'P = I$ ，以及 $D = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p)$ 。若 $Z = P'(X - \bar{X})$ ，則 $E(Z) = 0$ 和 $\text{Cov}(Z) = D$ 。因為 $\text{Cov}(Z)$ 的 off-diagonal 元素為 0， Z 中的元素為 uncorrelated。假設 $Z = [z_1, z_2, \dots, z_p]'$ ，則當 $i \neq j$ ， $z_i = \beta_i'(x - \bar{x})$ ， $\text{Var}(z_i) = \lambda_i$ 以及 $\text{Cov}(z_i, z_j) = 0$ 。當 $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$ ，variation 由 z_1 到 z_p 漸次遞減。也因此最前面的幾個投影方向 $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ ， $k \leq p$ ，便足以代表特徵值向量 (feature vector) 的 variation。而特徵值向量的維度也得以降低。

Sliced Inverse Regression 簡稱 SIR 為 Li 於 1991 年所提出。當 response 存在時，SIR 是一個降低維度非常有效的工具。在 SIR 中，我們假設 response y 是 $\beta_1 x, \beta_2 x, \dots, \beta_k x$ 及 random error ε 的函數：

$$y = f(\beta_1 x, \beta_2 x, \dots, \beta_k x, \varepsilon),$$

其中 x 是一組 $p \times 1$ 特徵向量， $p \geq k$ ，以及 $(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)$ 是有效維度降低方向。則 SIR 是探討當 y 變動時的 $E(X | y)$ 。此曲線的中心位於 $E(E(X | y)) = E(X)$ 。在 regularity 條件下，Li 證明 centered inverse regression curve $E(X | y) = E(X)$ 存在於一 k 維次空間。Chen 和 Li 已於 1994 年將此一方法應用於 discriminant analysis 和 classification 之問題。其結果顯示此一方法實際上為 Fisher's linear discriminant method 的一般化 (generalization)。對於 g 類而言，我們可證明最多有 $g - 1$ 個有效維度降低方向。也就是說 $k \leq g - 1$ 。

C.2 分類

將超音波影像中的乳房腫瘤區分為良惡性，是屬於分類中的二值分類。在本計畫中我們將評估四種不同的二值分類器，分別為 Logistic Regression Function [59]、Support Vector Machine (SVM)、類神經網路和分類樹。Logistic regression function 是最常用於將資料分為兩類的方法之一。而 Logistic regression model 是一個 nonlinear regression model，這一個 model 具有 predictor variable 和 normal error terms，表示為下式：

$$Y_i = \frac{\gamma_0}{1 + \gamma_1 \exp(\gamma_2 X_i)} + \varepsilon_i$$

其中 ε_i 為 error term 是一個 independent normal with constant variance， $\gamma_0, \gamma_1, \gamma_2$ 為變數。此 Logistic Regression Model 的 logistic response function 的表示形式為：

$$p = E\{Y\} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X)}$$

其中 β_0, β_1 是變數。圖 VI-C-1 所示為一典型的 logistic regression function。由圖中我們可以看出，logistic regression function 可以將原屬於兩類的資料間的距離拉大，而使得類別差異更為明顯。當使用 logistic regression function 為節點分類方法時，我們將在每一個節點，以訓練樣本，藉由 logistic regression function 進一步的作特徵選取，以提昇分類的正確率。

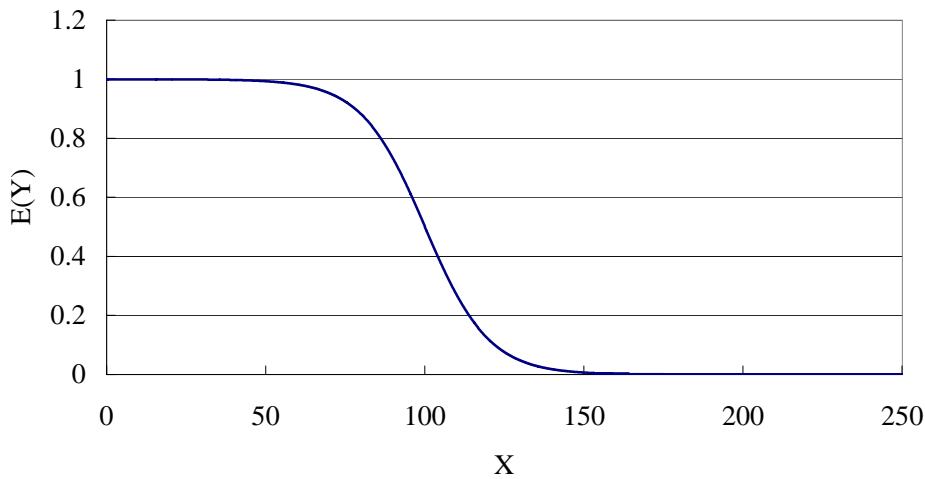


圖 VI-C-1：典型的 logistic regression function。

SVM 是一種學習分類規則的訓練演算法 (training algorithm)，它嘗試以最寬的帶狀區間將資料分為不同的組別。簡單的說，對於訓練樣本 $\{X_i, y_i\}, i = 1, \dots, N$ ， $y_i \in \{-1, 1\}$ ， $X_i \in R^n$ ，其中 y_i 為類別標籤，則 SVM 首先使用 mapping function Φ ，將資料 map 到其他的 Hilbert space (或

稱為特徵空間)，亦即 $\Phi: R^n \rightarrow H$ 。此 mapping function 是以一個 kernel function K 來實現之。而 kernel function K 則滿足 Mercer's condition 使得 $K(X_i, X_j) = \Phi(X_i) \cdot \Phi(X_j)$ 。然後在高維度的特徵空間 H 中，我們藉由將組間距最大化及限定訓練錯誤的數目等方式，尋找最佳的高維度平面 (hyperplane)。而決策函數 (decision function) 可以為

$$\begin{aligned} f(X) &= \theta(W \cdot \Phi(X) - b) \\ &= \theta\left(\sum_{i=1}^N y_i \alpha_i \Phi(X_i) \cdot \Phi(X) - b\right) \\ &= \theta\left(\sum_{i=1}^N y_i \alpha_i K(X_i, X) - b\right) \end{aligned}$$

其中

$$\theta(u) = \begin{cases} 1 & \text{if } u > 0 \\ -1 & \text{otherwise} \end{cases}$$

如果 α_i 不為 0，其所對應的 X_i 則稱為 support vector。訓練一個 SVM 即是尋找 $\alpha_i, i = 1 \dots N$ 。而達成的方式之一為最小化以下的二此 cost function：

$$\begin{aligned} \text{maximize} \quad & L_D(\alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(X_i, X_j) \\ \text{subject to} \quad & 0 \leq \alpha_i \leq C \quad i = 1 \dots N \\ & \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0 \end{aligned}$$

其中 C 為使用者所選定的參數，一個比較大的 C ，意味著給予訓練誤差較大的懲罰。

類神經網路常常被訓練來作分類器。因為僅須將資料細分為兩類，我們所使用的類神經網路將如圖 VI-C-2 所示，在 output layer 中只有一個神經元。而在 hidden layer 的神經元數目可以依特徵的數目加以調整。使用類神經網路的好處是，理論上，它可以近似任何高維度的曲面，較 logistic regression function 有彈性，但是它須要付出較多的代價來訓練一個類神經網路，而且當資料改變時，通常須要再訓練 (重新或遞增式)。在本研究中，我們將採取 back propagation 演算法來訓練此 multi-stage feed-forward neural network (MFNN)。

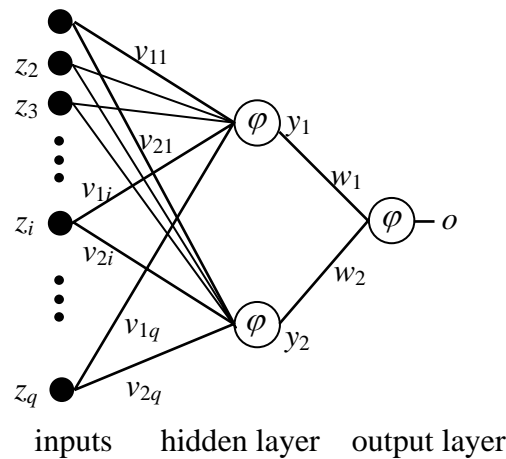


圖 VI-C-2：二值分類的 multi-stage feed-forward neural network。

分類樹的概念基本上是藉由一連串的判断，在特徵向量空間中，圍繞出每一個類別的邊界。其每一個節點為一判断的函數，而每一個 link 則連結著一個新的類別的集合。一般而言，分類樹的建構主要可以分為二個部分：建樹 (build tree) 和砍樹 (prune tree)。分類樹的建樹過程，必須藉由分析「訓練資料集」中資料的特性，不斷地找出最適當的分類屬性及其分類點 (splitting point) 將資料集分類。而為了避免分類樹造成過度學習 (overfitting) 的情形，決策樹會利用「測試資料集」修正其結構，這個修正過程即稱之為砍樹，又稱修剪樹。過度學習，是指訓練資料集所合併的獨特現象，無法表現出樣本的整體性。這樣一來這些模式不但無法具有代表性。在做測試資料時也會造成很大的錯誤率。

修剪分類樹主要又可分為兩種方式：事前修剪 (Prepruning)、事後修剪 (postpruning)。事前修剪是在建樹的過程時，就決定是否須要再進一步分割，假設一個節點所分割的結果低於事前定義的門檻值時，樹就會停止生長。此方法最大的問題在於如何選擇合適的門檻值，因為高門檻值會造成適度簡化的樹；而太低的門檻值則會形成太複雜的樹。事後修剪則是從完全成長 (fully grown) 的樹上，利用特定的演算法移除不必要的分支。最常見的演算法是計算測試分類樹的錯誤率。當測試資料時，如果某個節點的刪除會造成整棵樹的錯誤率提高，則保留該節點，反之將其刪除。換句話說，根據此方法得到的最佳分類樹會是整體錯誤率最小的分類樹。除了錯誤率，另一個廣為人知的砍樹演算法是採用最小敘述長度 (Minimum Description Length, MDL) 的原則。此方法是利用位元編碼的原理，找出紀錄該棵樹所需之位元最少的樹作為最佳的分類樹。雖然 MDL 比事前修剪需要更多的計算，但是它能夠產生更可靠的分類樹。最後，分類樹可藉由「評估資料集」來評估其精確度。精確度愈高，表示建構出之分類樹愈能正確地預估未知

資料的特性。

在本計畫中，分類樹的研究重點在於每一個節點上的判斷函數的探討。原則上，Logistic Regression Function、Support Vector Machine 和類神經網路都可以做為節點的判斷函數。相較於一般以閾值做為類別的分野，以此三類函數可以包容更為複雜的資料分佈。

D. 第二年預計完成的工作項目

隨著第一年計畫的進行，原本在第一年計畫書（即原始計畫書）所預先擬定之第二年預計完成的工作項目必須做適度修改。以下，我們先行列出在第一年計畫書所預先擬定之第二年預計完成的工作項目做為審查參考。接著，我們列出新的第二年預計完成的工作項目，並以說明的方式與原始計畫書中第二年預定完成的工作項目條列比較。

第一年計畫書中所擬定之第二年預定完成之工作項目 (for reference)

- (1) B-mode 影像、Color Doppler 影像與參數影像之收集：持續第二年新病例之收集及整理加入新資料到資料庫中；
- (2) 持續 CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型之最佳化的研究，重點在於 missing edges 與 weak edges 問題的克服；
- (3) 尋找與檢驗以 CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型所求得之輪廓的幾何特徵；
- (4) 幾近不受系統參數影響之 sharpness 區域影像特徵之尋找；
- (5) 結合幾何特徵與區域影像特徵之功能；
- (6) 開發與比較 Logistic Regression Function、Support Vector Machine 和類神經網路等分類器的效能；
- (7) 創新應變影像技術之改進與實現
- (8) 應變影像臨床效能及適用範圍評估
- (9) 應變參數及其他參數之結合與最佳化設計
- (10) 評估腫瘤血管性容積比影像分析的使用工具及流程，必要時修改之。
- (11) 腫瘤血管性容積比資料統計分析，完成近 1200 例時之統計分析，將程式定案
- (12) 臨床測試。

新的第二年擬完成之工作項目

- (1) B-mode 影像、Color Doppler 影像與參數影像之收集：持續第二年新病例之收集及整理加入新資料到資料庫中；
說明：與原始計畫書中第二年擬完成工作項目(1)的規劃相同。
- (2) CBDS 形變模型之開發
說明：此項工作原本預定於第一年計畫中完成，但為了協助腫瘤血管性容積比與應變影像特徵的擷取，在第一年中，我們更改了原有開發 CBDS 形變模型的規劃，而發展了 3D/2D-series Cell Competition 演算法。CBDS 形變模型的開發則延至第二年完成之。
- (3) 2D Cell-competition 形變模型之最佳化的研究，重點在於 missing edges 與 weak edges 問題的克服；
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (4) 尋找與檢驗以 CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型所求得之輪廓的幾何特徵；
說明：此項工作在第一年已有初步成果，將於第二年計畫中持續進行。
- (5) 幾近不受系統參數影響之區域影像特徵之尋找；
說明：在原始計畫書中，區域影像特徵之尋找以 sharpness 特徵為主。在新的第二年計畫中，我們將尋找多種類的區域影像特徵，並力求其不受系統參數影響。
- (6) 結合幾何特徵與區域影像特徵之功能；
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (7) 開發與比較 Logistic Regression Function、Support Vector Machine 和類神經網路等分類器的效能；
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (8) 創新應變影像技術之改進與實現
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (9) 應變影像臨床效能及適用範圍評估
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (10) 應變參數及其他參數之結合與最佳化設計
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (11) 評估腫瘤血管性容積比影像分析的使用工具及流程，必要時修改之。
說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。
- (12) 腫瘤血管性容積比資料統計分析，完成近 1200 例時之統計分析，將程式定案

說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。

(13) 臨床測試。

說明：此項工作與原始計畫書的規劃相同。

陸、預期完成之工作項目及具體成果

請列述在執行期限內預期完成之工作項目，如分年進行，請分年列述。並請按計畫性質在研究成果方面酌加說明：

- 1、對於學術理論有何貢獻或對於經濟建設及其他應用方面預期可獲何項效益？
- 2、參與之工作人員，能得到何種訓練方面之獲益？
- 3、如係開發新產品，請列出產品規格。

本研究計畫的主要目標在於發展乳房腫瘤超音波影像之電腦輔助診斷系統的雛型機種，進而在短期內通過美國 FDA 認證，進入逐漸興起的電腦輔助診斷市場。本研究無論在學術上或是在產品上都將作出十分重要的貢獻。在學術理論與產品特性上，本研究所發展的電腦輔助診斷系統具有下列創新的貢獻

- 本系統首創融合 B-mode、Color Doppler、和參數影像等三種影像的影像特徵，較傳統的系統更為強健(robust)
- 本計畫所研發之不受影像系統參數設定影響的影像特徵，將使得臨床醫師可以依臨床需要選擇系統參數，而仍保有系統的高效能；
- 本研究所發展之超音波影像之乳房腫瘤邊緣的自動萃取技術，不但將是乳房腫瘤超音波影像之電腦輔助診斷的實用化基礎，更可廣泛應用於其他超音波影像之影像分割；
- 本系統將具有不斷自我學習的能力，使其在經年累月的臨床工作中，提昇診斷的正確性。

其中前三項不但是本產品獨一無二的特性，更是在學術研究上重要的一步。也因此參與本計畫的人員將有機會學習到許多難得的知識與經驗，例如：

- 應變複合影像的產生；
- 不受影像系統參數設定影響的影像特徵的擷取；
- 超音波影像之自動影像分割技術，如 CBDS 與 cell competition 形變模型；
- 資料探勘技術，包括特徵選取與多種分類器，如類神經網路、SVM、分類樹、logistic regression function 等；
- 產品規劃設計與 FDA 認證之申請。

而此兩年的研究計畫中，第二年的預期成果如下：

第二年

- (1) B-mode 影像、Color Doppler 影像與參數影像之收集：持續第二年新病例之收集及整理加入新資料到資料庫中；

- (2) CBDS 形變模型之開發
- (3) 2D Cell-competition 形變模型之最佳化的研究，重點在於 missing edges 與 weak edges 問題的克服；
- (4) 尋找與檢驗以 CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型所求得之輪廓的幾何特徵；
- (5) 幾近不受系統參數影響之區域影像特徵之尋找；
- (6) 結合幾何特徵與區域影像特徵之功能；
- (7) 開發與比較 Logistic Regression Function、Support Vector Machine 和類神經網路等分類器的效能；
- (8) 創新應變影像技術之改進與實現
- (9) 應變影像臨床效能及適用範圍評估
- (10) 應變參數及其他參數之結合與最佳化設計
- (11) 評估腫瘤血管性容積比影像分析的使用工具及流程，必要時修改之。
- (12) 腫瘤血管性容積比資料統計分析，完成近 1200 例時之統計分析，將程式定案
- (13) 臨床測試。

柒、預期市場效益說明

由於本計劃所研發之產品(乳房腫瘤超音波影像之電腦輔助診斷系統)是屬於 1990 中期之後才發展出來的。以美國為例，截至 2002 年為止，尚無經 FDA 核准上市之產品。因此，無法直接從已知產品的銷售狀況來分析市場。不過，由於整個 CAD(包括應用於各種疾病的診斷及篩檢)的市場，基本上是與醫療影像市場有密切的關係，所以我們可從下列二方面來說明市場效益：

一、從乳癌診斷的技術方面來看：

目前在乳癌診斷的技術方面，常作的檢查有下列幾項及其比較：

| 檢查項目 | 優點 | 缺點 |
|-------------------|--|---|
| 乳房攝影的診斷與篩檢 | <ol style="list-style-type: none">1. 快速2. 可偵測到微鈣化現象 (microcalcification)3. 可了解乳房被照射的空間位置 | <ol style="list-style-type: none">1. 容易造成病患疼痛2. 費用較高3. 不適用於乳房組織稠密(dense)者4. 有 X 光之不良副作用5. 準確度不高6. 只能照射大部分的乳房 |
| 乳房檢體(biopsy)的病理檢查 | <ol style="list-style-type: none">1. 準確度高 | <ol style="list-style-type: none">1. 極易造成病患的痛苦，包括心理及生理上的2. 費用高3. 檢查時間最長 |
| 乳房超音波檢查 | <ol style="list-style-type: none">1. 準確度高2. 不會造成病患疼痛3. 乳房組織稠密(dense)者亦適合4. 無不良副之作用5. 可掃瞄整個乳房 | <ol style="list-style-type: none">1. 檢查時間較乳房攝影長2. 無法偵測到微鈣化現象 (microcalcification) |

而就 CAD 產品方面的潛在性能比較：

| 產品項目 | 優點 | 缺點 |
|---------------------|--|--|
| CAD for Mammography | <ol style="list-style-type: none"> 1. 時間短 2. 適合大量篩選 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mammography 數位化成本高 2. Sensitivity 高,但 Specificity 低 3. 無法直接判定為惡性或良性腫瘤,需待進一步檢查 |
| CAD for Ultrasound | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ultrasound 本身已數位化,故成本低 2. Specificity & Sensitivity 皆高, 3. 可直接判定為惡性腫瘤或良性囊腫 4. 具有乳房超音波檢查的優點 5. 比 Mammography 更可得到較多的檢查資訊 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ultrasound 操作者的熟練度會影響影像品質 2. 較不易偵測到微鈣化現象 (microcalcification) |

綜合上述，我們可以很容易的了解到，本產品市場的必要性及競爭性。由於本產品在乳癌診斷上的技術突破，預計上市後，將會大大地影響原有乳房攝影的診斷與篩檢(Mammography Diagnosis and Screening)，以及乳房檢體(biopsy)的病理檢查等檢查量。根據下列的分析，我們可以很樂觀地表示，本產品未來的市場規模是非常大的。

1. 乳房攝影的診斷與篩檢方面：

由於 CAD 產品的研發是最近這十年才開始的，目前正逐漸導入醫療市場中，根據國外的調查資料顯示，CAD 產品在美國上市需經 FDA 許可，而且以 CAD 應用於乳癌的 Mammography screen 系統較為成熟。目前已有三家公司成功上市，分別為 R2 Technology(1998)，CADx System(2000)，iCAD Inc.(2002)。至於其他 CAD 的產品，如 Lung Cancer detection 則有 Deus Technologies(2001)。如前所述，乳癌超音波影像的 CAD 產品目前尚未正式上市，且大多處於研發階段，所以目前只能以 CAD 在乳房攝影篩檢的市場來比較說明：

根據調查資料顯示：2001 年在美國有 340 萬例的乳房攝影篩檢檢查及 34 萬例乳房攝影診斷檢查，平均每例因 CAD 篩檢檢查而增加的費用為 10-15 美元，而每例乳房攝影診斷檢查的費用為 100 美元。故市場規模大致如下：

| 市場別 | 平均每次費用(美元) | 每年人數(萬) | 美國 (百萬美元/年) | 全球 (百萬美元/年) |
|--------------|------------|---------|----------------|----------------|
| CAD 乳房攝影篩檢市場 | 13 | 340 | 44.2 | 104.8 |
| 乳房攝影診斷市場 | 100 | 34 | 34 | 81 |

2. 乳房檢體的病理檢查方面：

預估美國及世界市場

根據美國國家癌症協會的統計，每年大約有 70 萬的美國婦女進行乳房檢體的病理檢查，其結果約有 80% 是良性的(benign); 20% 是惡性的(malignant)。然而，進行這些檢查其費用是非常昂貴的，如一般的外科手術檢體檢查(Surgical biopsy)費用介於 2,500~5,000 美元之間，至於針頭檢體(Needle biopsy)檢查則介於 750~1,000 美元之間。如果藉由本產品的上市，預估每年在美國將可減少 40% 不必要的良性腫瘤檢查，推算約可省下 1 億美元。

根據經濟部 ITIS 的資料顯示，全球醫療保健工業的趨勢分析如下：

| 項目 | 年度 | | | |
|------------------|------|------|------|------|
| | 1996 | 2000 | 2005 | 2006 |
| 世界市場規模 (十億美元) | 119 | 151 | 192 | 202 |
| 世界市場年平均成長率(%) | 5.0 | | | |
| 美國 | 43.0 | 42.5 | 42.1 | 42.1 |
| 西歐 | 24.4 | 24.0 | 23.6 | 23.6 |
| 日本 | 16.4 | 16.2 | 16.0 | 16.0 |
| 其他地區 | 16.2 | 17.3 | 18.3 | 18.3 |
| 合計 | 100 | 100 | 100 | 100 |

美國市場在醫療產品方面，大約是佔全球市場的 42% 左右，所以我們可概估全球約可省下 2.4 億美元，即新台幣 71 億/每年。

3. 在醫院需求量方面：

預估台灣市場規模

在台灣，本產品銷售的對象主要是以醫學中心，區域醫院及地區教學醫院等為主。由於本產品的影像本身是來自乳房超音波儀器，因此，乳房超音波檢查量愈多，則需添購本產品的數量會愈多。此外，每家醫院醫師的人數也會影響購買的數量，通常本產品一般可供 2-3 名醫師共同使用，太多人數則會造成檢查效率的降低。

以下是針對本產品在台灣銷售的整體市場規模的估算。根據行政院衛生署統計，至 90 年底台灣地區醫院共計 637 家。其中醫學/準醫學中心有 24 家，區域醫學 66 家，地區醫學 401 家，其他 146 家。以下是我們對市場規模的估算：

| 醫院別 | 平均需求數量 (台)/家 | 平均單價 (萬元) | 家數 | 金額 (百萬元) |
|-------|-----------------|--------------|-----|-------------|
| 醫學中心級 | 2 | 150 | 24 | 72 |
| 區域級 | 1 | 150 | 66 | 99 |
| 地區級 | 0.2 | 150 | 401 | 12030 |
| 總計 | | | | 12201 |

因此，我們估計整個台灣市場規模約為新台幣 122 億元左右。

至於美國及全球市場規模方面，由於無實際的統計資料，我們無法精細地估計其大小。但從上述，經濟部 IT IS 的資料顯示，台灣市場規模應佔全球 5% 左右。所以，全球市場規模約為新台幣 2,440 億元左右。

二、從市場競爭方面來分析：

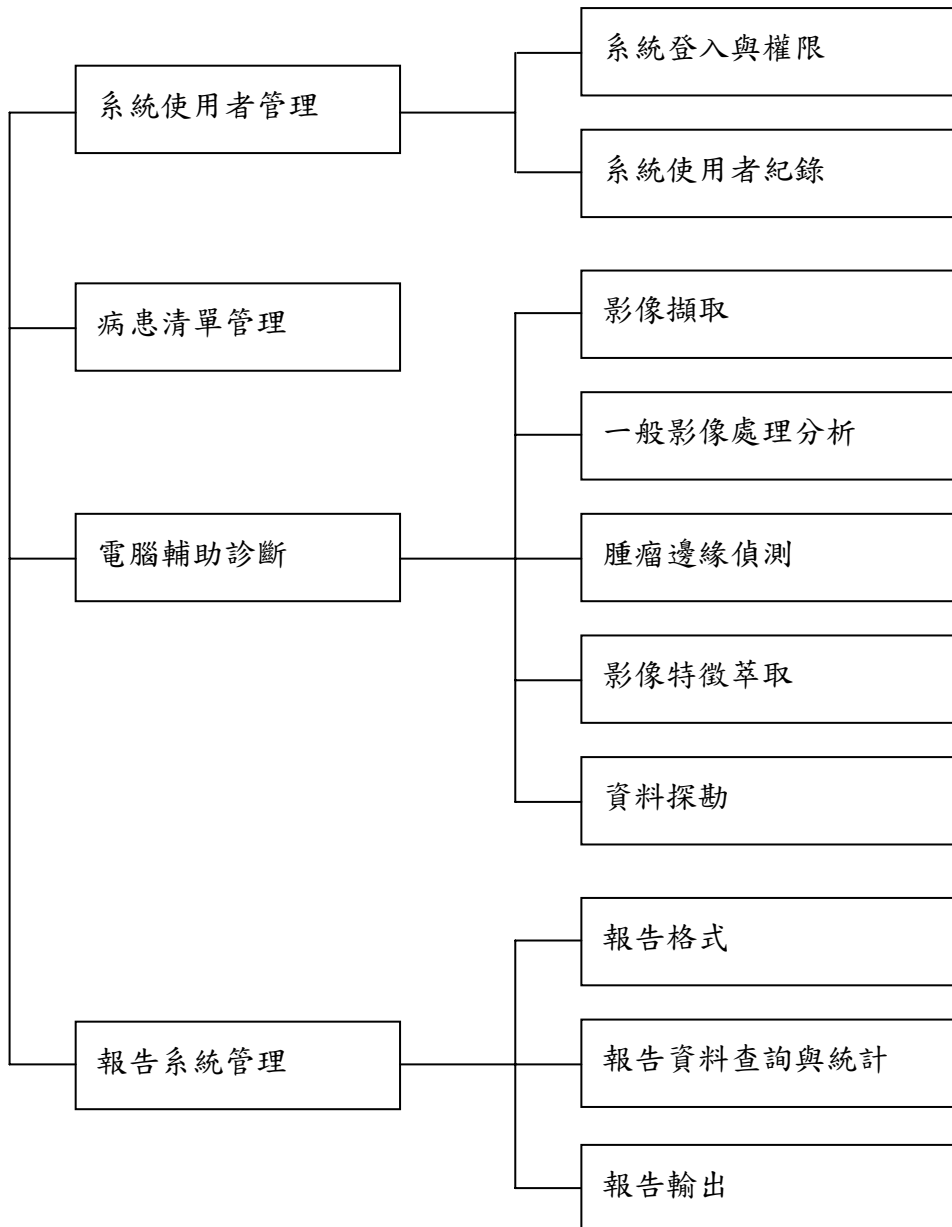
醫療器材產業基本上有下列 9 項特性：

- (1) 高利潤
- (2) 具備自訂價格之能力
- (3) 嚴謹的法規管理
- (4) 專利及商標保護
- (5) 研發是經營核心
- (6) 顧客重視公司品牌信譽
- (7) 獲利期較長
- (8) 製造成本相對重要性低
- (9) 使用者教育與宣導

因此，進入此一產業之障礙較一般產業來得高，必須是本身具高度研發及行銷能力的廠商才有足夠的競爭力。本公司為 PACS 的專業研發及銷售廠商，由於 PACS 也是屬於醫療器材，因此本司不但熟悉國內之醫療市場及環境，並且自 1996 年即開始進行產品的外銷，目前全世界已有 2500 套以上的銷售量，包括日本、美國、大陸、香港、泰國等地，皆有我們的客戶群，同時也成功地建立自己的行銷據點。CAD 與 PACS 皆屬於醫學影像範疇的產品，且透過整合彼此可以提高使用者購買的意願。由於目前從事 CAD 研發的公司皆屬於小公司的規模，全世界廠商不超過 20 家。在尚未取得 FDA 核准上市之前，皆未具有任何競爭力。然而，本公司既有 PACS 產品穩定的銷售與獲利，一方面可投資 CAD 的研發，一方面則可藉由 PACS 既有的行銷通道，直接進行 CAD 產品的行銷。而這些能力是本公司超越其他 CAD 研發廠商的絕佳保證。

捌、功能規格說明

本計畫所設計之乳房腫瘤超音波影像電腦輔助診斷系統（以下簡稱本系統）主要分為：系統使用者管理、病患清單管理、電腦輔助診斷、和報告系統管理等子系統。而其中又以電腦輔助診斷子系統為本系統之核心。各子系統之功能說明如下：



功能規格說明：

整體功能：

- 提供 one-button 功能，讓使用者在選取完 ROI 後，系統自動完成腫瘤邊緣偵測、影像特徵萃取與分類等工作，最後呈現一建議性診斷。
- 以 leave-one-out cross-validation 所獲得之正確率與 ROC 面積預期在 92% 與 0.95 之上。

子系統功能：

1 系統使用者管理

- 1.1 系統登入與權限—使用者進入系統的管理,其中包括使用者帳號及密碼的新增,刪除與修改.權限以及信任群組的設定。
- 1.2 系統使用者紀錄—具有監控及記錄“系統事件”功能，其中包括使用者登入、登出系統狀況及報告資料變更等相關訊息。

2 病患清單管理

- 2.1 包括病患之病歷號碼,出生年,月,日,檢查項目,儀器種類,檢查醫師等資料的輸入與查詢。

3 電腦輔助診斷

- 3.1 影像擷取—擷取 B-mode、Color Doppler 與形變影像。

3.1.1 可經由網路與光碟輸入 DICOM、BMP、GIF、JPEG、TIFF 等格式之影像。

- 3.2 一般影像處理分析—提供基本的影像處理功能，方便使用者檢閱影像。

3.2.1 提供消除雜訊和強化邊緣功能；

3.2.2 提供影像放大與縮小的功能；

3.2.3 提供在影像上加入與消除文字的功能；

3.2.4 提供在影像上加入與消除線條的功能；

3.2.5 提供選取 ROI 的功能；

3.2.6 提供基本量測功能，如長度、面積與體積；

3.2.7 提供基本統計參數，如直方圖、平均值等。

- 3.3 腫瘤邊緣偵測—以自動或半自動方式偵測 ROI 內之腫瘤邊緣

3.3.1 提供一般腫瘤邊緣偵測之功能，如傳統的形變模型、region growing、split-and-merge 等方法；

3.3.2 提供 cell-based 的形變模型，包括 CBDS 與 cell-competition 形變模型。

- 3.4 影像特徵萃取—萃取 B-mode 影像之幾何特徵與區域性影像特徵，應變影像特徵，影

及 Color Doppler 影像特徵；

3.4.1 萃取幾近不受超音波系統參數影響之幾何特徵，包括 NSPD、LI、ENS、ENC、lesion size、D:W 與 L:S 等特徵；

3.4.2 萃取幾近不受超音波系統參數影響之區域性影像特徵，包括 cell-based、region size 與 sharpness 等特徵；

3.4.3 萃取應變影像特徵，包括快速斑點追蹤演算法與二維應變分佈之計算；

3.4.4 萃取 Color Doppler 影像中之腫瘤血管性容積比。

3.5 資料探勘—提供多種特徵選取與分類器功能，並具自我學習能力。

3.5.1 具有 PCA 與 SIR 等特徵選取功能；

3.5.2 具有 Logistic Regression Function、Support Vector Machine (SVM)、類神經網路和分類樹等分類器功能。

3.5.3 在臨床使用的過程中，具有自我學習的功能。

4 報告系統管理

4.1 報告格式—製作報告時可同時調閱同一病患歷次檢查影像及報告，可依不同的檢查項目，自動調出相對應之報告範本，報告中可提供插圖，並可加上註記，編輯報告範本及片語。

4.2 報告資料的查詢與統計—可依病患之基本資料如病歷號碼,出生年、月、日、檢查結果等條件進行查詢與統計。

4.3 報告輸出—報告列印前可先預覽並自行安排影像列印格式，以及輸出圖文整合之書面報告。

玖、研究人力配備及人事費用（第二年）

一、主要研究人員費用（第二年）

類別分「總主持人」、「共同主持人」、「協同主持人」等。總主持人每月可領研究補助費二萬元，

共同主持人每月可領一萬元，協同主持人則不支領。主要研究人員請個別另附個人資料、執行中及申請中之計畫資料等。

| 類 | 別 | 姓 | 名 | 工作月數 | 研究補助費 | 擔任工作之項目、範圍及具體內容 |
|-------|---|---|----|------|---------|---|
| 總主持人 | | 陳 | 中明 | 12 | 240,000 | 擔任計畫之協調與系統整合之工作。在技術上，負責腫瘤邊緣偵測、B-mode 影像特徵萃取、影像特徵選取、以及資料探勘等工作。 |
| 共同主持人 | | 周 | 宜宏 | 12 | 120,000 | 負責 Color Doppler 影像特徵之萃取與整合；負責各類影像之擷取；負責臨床測試與醫學知識之提供。 |
| 共同主持人 | | 李 | 百祺 | 12 | 120,000 | 負責應變影像特徵之萃取與整合。 |
| | | | | | | |
| 合 計 | | | | | 480,000 | |

三、本會補助研究助理人員費用（第二年）

1. 類別/級別欄請依專任(含碩士、學士、三專、五(二)專及高中職)、兼任助理(含博士生、碩士生、大專學生、講師及助教)及臨時工等填寫。專任助理依規定增列勞健保費。
2. 博士班研究生獎助金、碩士班研究生及大專學生研究助學金自 90 年 8 月 1 日起改按獎助單元申請，每單元為新台幣 2,000 元。博士生每名每月至多申請 14 個獎助單元，碩士生每名每月至多申請 4 個獎助單元，大專學生每名每月至多申請 2 個獎助單元。
3. 擔任本會補助研究計畫之專任助理，其敘薪年資最高以三年為限(依立法院預算審議決議辦理)，並請提供專任助理人員之學經歷說明資料。
4. 請分年列述。

| (一) 專任助理、講師及助教級兼任助理、臨時工資 | | | | | | |
|----------------------------|----|-----------|-------------------|--------|--|---|
| 類別 / 級別 | 人數 | 姓名 | 工作月數 | 月支酬金 | 小計 | 在本研究計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍 |
| 碩士級專任助理(第一年) | 1 | 待聘 | 13.5 | 35,000 | 513,492 | =35000*13.5+3416*12 協助應變影像相關研究之執行 |
| 碩士級專任助理(第二年) | 1 | 待聘 | 13.5 | 35,800 | 524,292 | =35800*13.5+3416*12 負責一般影像處理、腫瘤邊緣偵測與影像特徵萃取子系統的開發 |
| 碩士級專任助理(第一年) | 1 | 待聘 | 13.5 | 35,000 | 513,492 | =35000*13.5+3416*12 腫瘤血管性容積比之演算法開發與資料分析 |
| 臨時工資 | 1 | 待聘 | 12 | 14,000 | 168,000 | 協助計畫管理、文書處理與行政事務 =700 元/天*20 天/月*12 月/年 |
| 合 計(一) | | | | | 1,719,276 | |
| (二) 博士班研究生、碩士班研究生及大專學生兼任助理 | | | | | | |
| 級 別 | 人數 | 每人全年獎助單元數 | 小計 =\$2,000× × | | 在本研究計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍 | |
| 博士班研究生 | 1 | 60 | 120,000 | | 應變影像特徵之演算法建立與實驗進行 | |
| 博士班研究生 | 1 | 60 | 120,000 | | 腫瘤邊緣偵測演算法之開發 | |
| 碩士班研究生 | 1 | 48 | 96,000 | | Logistic Regression Function、Support Vector Machine 和類神經網路等分類器與其效能評估 | |
| 碩士班研究生 | 1 | 48 | 96,000 | | 幾何特徵與區域影像特徵之結合 | |
| 碩士班研究生 | 1 | 48 | 96,000 | | CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型之 missing edges 與 weak edges 問題的克服 | |

| | | |
|--------------------|-----------|--|
| 合 計(二) | 528,000 | |
| 總 計(三)=合計(一)+合計(二) | 2,247,276 | |

四、合作企業出資配合款補助研究人員費用（第二年）

- 1、補助學術界研究人員或合作企業派遣人員酬金請分別填寫。補助學術界研究人員之類別欄內請分別填寫專任助理人員或博士後研究人員。補助企業派遣人員之類別欄內請分別填寫研究人員或技術人員，並請提供該等研究人員或技術人員之學經歷說明資料。
- 2、學術界專任助理人員及博士後研究人員，得依本會所訂標準，於本會補助經費中支領酬金或依合作企業薪資標準，於合作企業出資配合款中支領酬金。
- 3、已依本會所訂標準，於本會補助經費中支領酬金之學術界專任助理人員及博士後研究人員，仍可依不逾本會所定酬金標準之半數之原則於合作企業出資配合款中支領津貼。
- 4、企業界派遣之研究人員或技術人員，得視其參與研究計畫之情形，將其中一部分薪資列入合作企業出資配合款中計算。
- 5、合作企業出資配合款之人事費不得逾研究計畫總經費百分之十五。

| 〈一〉學術界研究人員工作酬金〈含助理人員及博士後人員〉 | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|--------------|-------------------------------|
| 類 別 | 姓 名 | 學 歷 | 研究人員工 作酬金 | 在本計畫內擔任工作之項目、範圍 及具體內容 |
| | | | | |
| 合計(一) | | | 0 | |
| 〈二〉企業派遣研究人員或技術人員參與研究計畫之部分薪資 | | | | |
| 類 別 | 姓 名 | 職 位 | 工作酬金 | 月薪及在本計畫內擔任工作之工作 時間、項目及具體內容 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| 合計(二) | | | 0 | |
| 總計(三)=合計(一)+合計(二) | | | 0 | |

●合作企業出資配合款之人事費總計為研究計畫總經費之百分比：0%

拾、研究設備費（第二年）

一、研究設備配置（第二年）

- 1、研究設備類別分為儀器、圖書、資訊軟硬體或其他設備。
- 2、說明欄內請詳細填寫設備之規格、廠牌、型號及用途，以利審查，若為圖書設備，則於說明欄內填寫作者姓名、出版社及出版日期。
- 3、請說明計畫結束後之用途及在本項計畫中之教學及研究上之詳細使用情形。
- 4、「來源」請打√。係「借用」或「租用」者，請在備註欄內註明向何單位借用或租用。
- 5、請分年列述。

| 研究設備類別 | 設備名稱 (中英文併寫) | 規格、廠牌、型號 及用途說明 | 來源 | | | | | | | | 備註 | |
|--------|-----------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------|
| | | | 自有 | | 借用 | | 租用 | | 添購 | | | |
| | | | 本會 | 廠商 | 本會 | 廠商 | 本會 | 廠商 | 本會 | 廠商 | | |
| 儀器 | 定位裝置 (Y-Z 軸) | 規格： 1.定位回授系統(含光學尺) 2.美製步進馬達+微步驅動器 3.滑台 製造廠商：擎翔 用途：超音波探頭之精確定位 | | | | | | | | √ | | |
| 儀器 | 電腦及週邊 | 實驗儀器控制及資料儲存處理 | | | | | | | | √ | | |
| 儀器 | 超音波儀 | 2台臨床使用之超音波儀 | √ | | | | | | | | | 台北榮總自備 |
| 資訊軟體 | 統計分析軟體 | 進行資料統計分析 | √ | | | | | | | | | 台北榮總自備 |
| 資訊軟體 | 影像分析軟體升級 | 系統未完成前進行腫瘤血管性容積比之演算法開發與資料分析 | | | | | | | | √ | | |
| 資訊硬體 | 個人電腦升級 | 腫瘤血管性容積比演算法開發與資料分析 | | | | | | | | √ | | |
| 資訊硬體 | 雙 CPU 級影像分析系統 | CPU: 3G 以上 Memory: 2G HDD: 100G 使較為複雜之演算法可用於臨床 | | | | | | | | | √ | |
| 資訊硬體 | 臨床測試用可攜式系統 | CPU: 2.8G 以上 Memory: 2G HDD: 80G 作為臨床測試用 | | | | | | | | | √ | |
| 資訊硬體 | 網路磁碟機 | 管理儲存大量影像，高於 300G | | | | | | | | √ | | |

二、研究設備費（第二年）

1、購置設備單價在新台幣二十萬元以上者，須檢附估價單。

2、設備必須添購而單價在新台幣二十萬元以上者，請說明計畫結束後之用途及在本項計畫中之教學及研究上之詳細使用情形，「添置方式」請打✓。

| 設備名稱 (中英文併寫) | 規格及廠牌 | 添置方式 | | | | 向 本 會 申 請 補 助 | 企 業 配 合 款 | 價 款 | | | |
|-------------------|---|--------|--------|------------------|------------------|---------------------------------|-----------------------|---------|--------|---------|--------|
| | | 自 製 | 租 用 | 國 內 採 購 | 國 外 採 購 | | | 單價 | | 數 量 | 總 價 |
| | | | | | | | | 外 幣 | 台 幣 | | |
| 定位裝置 (Y-Z 軸) | 規格： 1.定位回授系統(含 光學尺) 2.美製步進馬達+ 微步驅動器 3.滑台 製造廠商：擎翔 用途：超音波探頭 之精確定位 | | | ✓ | | ✓ | | 160,000 | 1 | 160,000 | |
| 電腦及週邊 | 實驗儀器控制及資 料儲存處理 | | | ✓ | | ✓ | | 80,000 | 1 | 80,000 | |
| 影像分析軟體升 級 | 系統未完成前進行 腫瘤血管性容積比 之演算法開發與資 料分析 | | | ✓ | | ✓ | | 130,000 | 1 | 130,000 | |
| 個人電腦升級 | 腫瘤血管性容積比 之演算法開發與資 料分析 | | | ✓ | | ✓ | | 80,000 | 1 | 80,000 | |
| 雙 CPU 級影像分 析系統 | CPU: 3G 以上 Memory: 2G HDD: 100G 使較為複雜之演算 法可用於臨床 | | | ✓ | | ✓ | | 160,000 | 1 | 160,000 | |
| 臨床測試用可攜 式系統 | CPU: 2.8G 以上 Memory: 2G HDD: 80G 作為臨床測試用 | | | ✓ | | ✓ | | 120,000 | 1 | 120,000 | |
| 網路磁碟機 | 管理儲存大量影 像，高於 300G | | | ✓ | | ✓ | | 80,000 | 1 | 80,000 | |
| 合 計 | | | | | | | | | | 810,000 | |

拾壹、其他研究有關費用（第二年）

1. 凡與本研究計畫之執行直接有關之費用如消耗性器材及藥品費、電腦使用費、問卷調查費、郵電費、國內差旅費、印刷費、資料檢索費、論文發表費(限國科會補助計畫之成果)、意外險之保險費等，均可填入本表內。
2. 說明欄請就該項目之規格、用途等相關資料詳細填寫，以利審查。
3. 申請本會補助款及合作企業配合款，請分開填寫。
4. 請分年列述。

金額單位：新台幣元

一、申請本會補助之其他研究有關費用（第二年）

| 項目名稱 | 說明 | 單位 | 數量 | 單價 | 金額 | 備註 |
|-----------|----------|----|----|--------|----------------|--|
| 資料檢索費 | 檢索相關研究資料 | 批 | 1 | 96,000 | 96,000 | 李百祺：32,000 周宜宏：32,000 陳中明：32,000 |
| 影帶轉錄處理設計費 | 錄影帶轉錄處理 | 套 | 1 | 65000 | 65000 | 周宜宏 |
| 合 計 | | | | | 161,000 | 李百祺：32,000 周宜宏：97,000 陳中明：32,000 |

二、合作企業配合款之其他研究有關費用（第二年）

| 項目名稱 | 說明 | 單位 | 數量 | 單價 | 金額 | 備註 |
|-----------|--|----|----|---------|----------------|---|
| 消耗性器材及藥品費 | 實驗及資訊類耗材，含：仿體耗材、電腦耗材、機械五金材料、電子零件、照像耗材 | 批 | 1 | 245,000 | 245,000 | 李百祺：50,000 周宜宏：45,000 陳中明：150,000 |
| 電腦使用費 | 台大電機系與台北榮總電腦使用 | 批 | 1 | 90,000 | 90,000 | 李百祺：20,000 周宜宏：70,000 |
| 儀器修理費 | 現有儀器、老舊電腦維修與升級 | 批 | 1 | 115,000 | 115,000 | 李百祺：35,000 周宜宏：30,000 陳中明：50,000 |
| 論文發表費 | 發表 IEEE、UMB、Radiology 等國外期刊論文 | 篇 | 4 | 40,000 | 160,000 | 李百祺：40,000 周宜宏：80,000 陳中明：40,000 |
| 雜費 | 計畫執行雜支：含文具、邀請專家出席討論、國內差旅、參加研討會之報名費與相關費用，及其他雜支。 | 批 | 1 | 200,000 | 200,000 | 李百祺：50,000 周宜宏：40,000 陳中明：110,000 |
| 郵電費 | 電話、傳真、郵寄研究資料及論文等 | 批 | 1 | 15,000 | 15,000 | 李百祺：5,000 周宜宏：5,000 陳中明：5,000 |
| 印刷費 | 文件資料印刷 | 批 | 1 | 35,000 | 35,000 | 李百祺：5,000 周宜宏：15,000 陳中明：15,000 |
| 合 | | | | 計 | 860,000 | 李百祺：205,000 周宜宏：285,000 陳中明：370,000 |

拾貳、貴重儀器使用中心之使用額度

1. 若需使用本會貴重儀器使用中心之設備，請於說明欄內分年列述使用設備之規格及用途，有關使用辦法與計費標準請至本會網站 (<http://www.nsc.gov.tw>) 之「附屬機構及國家實驗室」或逕向各貴重儀器使用中心洽詢。
2. 本表僅供參考之用，其費用不列入本計畫總經費之中。

| 設備所屬單位 及設備名稱 | 說明 | 使用點數 | 使用費用 | 備註 |
|-----------------|----|------|------|----|
| | | | | |
| 合 | 計 | | | |

拾參、預定進度甘梯田圖 (Gantt Chart):

以預定進度甘梯田圖為進度控制及檢討之依據

| 計畫名稱：乳房腫瘤之超音波影像電腦輔助診斷系統開發 | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 工作項目 | 月 次 | | | | | | | | | | | | 備 註 (第 二 年) |
| | 第一 月 () | 第二 月 () | 第三 月 () | 第四 月 () | 第五 月 () | 第六 月 () | 第七 月 () | 第八 月 () | 第九 月 () | 第十 月 () | 第十一 月 () | 第十二 月 () | |
| 文獻及最新發展資料收集 | [Gantt bar from month 1 to 12] | | | | | | | | | | | | 例行工作 |
| B-mode、Color Doppler 影像和參數影像收集 | [Gantt bar from month 1 to 12] | | | | | | | | | | | | 例行工作 |
| 覆閱影像擷取方式，必要時修正影像收集流程及標準化 | [Gantt bar from month 1 to 2] | | | | | | | | | | | | |
| CBDS 形變模型之開發與 Cell-competition 演算法之最佳化，重點在 missing 和 weak edges 的問題 | [Gantt bar from month 1 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 尋找與檢驗以 CBDS 形變模型與 Cell-competition 形變模型所求得之輪廓的幾何特徵 | [Gantt bar from month 5 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 幾近不受系統參數影響之影像特徵之尋找 | [Gantt bar from month 3 to 10] | | | | | | | | | | | | |
| 結合幾何特徵與區域影像特徵之功能 | [Gantt bar from month 8 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 開發與比較 Logistic Regression Function、Support Vector Machine 和類神經網路等分類器的效能 | [Gantt bar from month 1 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 創新應變影像技術之改進與實現 | [Gantt bar from month 1 to 5] | | | | | | | | | | | | |
| 應變影像臨床效能及適用範圍評估 | [Gantt bar from month 4 to 9] | | | | | | | | | | | | |
| 應變參數及其他參數之結合與最佳化設計 | [Gantt bar from month 8 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 評估腫瘤血管性容積比影像分析的使用工具及流程，必要時修改之 | [Gantt bar from month 1 to 2] | | | | | | | | | | | | |
| 計算腫瘤血管容積比 | [Gantt bar from month 1 to 12] | | | | | | | | | | | | 例行工作 |
| 完成腫瘤血管容積比資料的統計分析 | [Gantt bars at month 4, 8, 12] | | | | | | | | | | | | |
| 臨床測試 | [Gantt bar from month 1 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 資料整理、結案報告及論文撰寫 | [Gantt bar from month 9 to 12] | | | | | | | | | | | | |
| 預定進度 (累積數) | 8 | 16 | 24 | 32 | 40 | 50 | 58 | 66 | 74 | 82 | 90 | 100 | |

說明： 工作項目請視計畫性質及需要自行訂定。預定進度以粗線表示起訖日期，每月分三旬，如因農業或其他季節性限制之計畫必須配合一定之月份者，請在「月次」欄下註明實際月分，以利審查。
預定進度百分比一欄係為配合追蹤考核作業所需，累計百分比請視工作性質就以下因素擇一估計訂定： I. 工作天數 II. 經費之分配 III. 工作量之比重 IV. 擬達成目標之具體數字。

附件一

計畫主持人與共同主持人之著作目錄附於此頁之後，敬請卓參

