

國立交通大學

生醫工程研究所

碩士論文

於 PET/CT 上實作的自動化肝臟分割

Automatic liver segmentation at PET/CT

研究生：張思瀚

指導教授：荊宇泰 教授

中華民國 103 年 8 月

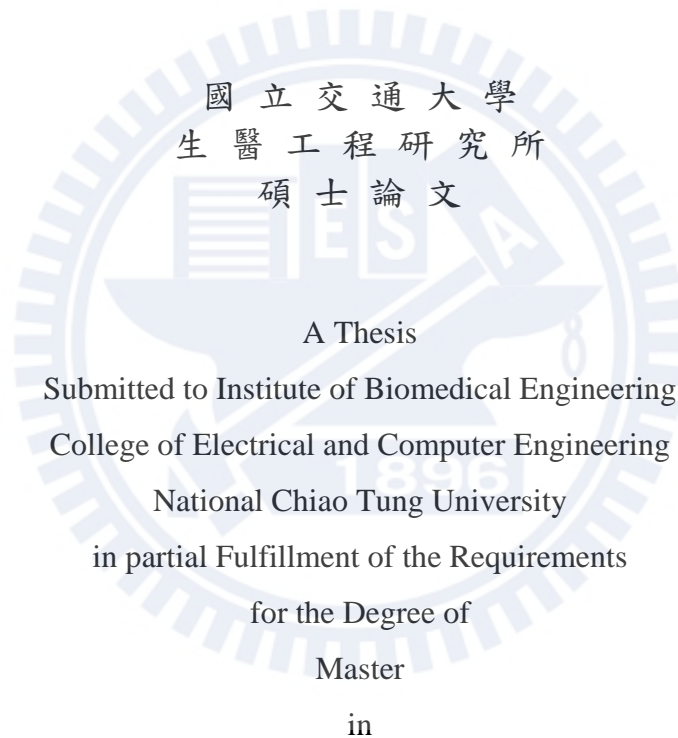
於 PET/CT 上實作的自動化肝臟分割
Automatic liver segmentation at PET/CT

研究生：張思瀚

Student : Han-Szu Chang

指導教授：荊宇泰

Advisor : Yu-Tai Ching



國立交通大學
生醫工程研究所
碩士論文
A Thesis
Submitted to Institute of Biomedical Engineering
College of Electrical and Computer Engineering
National Chiao Tung University
in partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of
Master
in

Institute of Biomedical Engineering

August 2014

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國 103 年 8 月

於 PET/CT 上實作的自動化肝臟分割

學生：張思瀚

指導教授：荊宇泰

國立交通大學生醫工程研究所

摘要

PET/CT 是核子醫學近年發展的造影技術，其結合正子斷層造影(PET, positron emission tomography)與電腦斷層造影(CT, computed tomography)，可同時提供醫師功能性與解剖性的影像。目前臨床最常使用的 18F-FDG PET/CT 以 18F-FDG (2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose)作為追蹤劑(tracer)可用於多種癌症的診斷與分期。

本論文目的為實作 PET/CT 上的自動化肝臟分割，除了可以幫助臨床醫師選擇 ROI(region of interest)外亦可幫助診斷與評估，分割後的結果並可用於後續其他研究使用。我們共分析 37 組 PET/CT 資料，其中包含 17 組正常肝臟與 20 組肝癌(HCC, hepatocellular carcinoma)資料。將結果與手動人工分割的標準作比較，正常肝臟敏感度(sensitivity)與特異性(septicity)分別為 89.82%與 99.89%，而肝癌資料的敏感度與特異性分別為 84.36%與 99.87%。與人工分割比較，敏感度為 86.61%，特異性為 99.88%。本論文成功提供一套自動化肝臟分割法，並期待將其進一步用於電腦輔助診斷系統(CAD, computer-aided diagnosis)。

關鍵詞：肝臟分割、PET/CT、肝癌、HCC

Automatic liver segmentation at PET/CT

student : Han-Szu Chang

Advisor : Yu-Tai Chaing

Institute of Biomedical Engineering

National Chiao Tung University

ABSTRACT

PET/CT is newly developing technology in nuclear medicine. It combined PET(positron emission tomography) images and CT(computed tomography) images, which can provide functional and anatomical information to medical doctor. Now, most widely used 18-F-FDG PET/CT use 2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose as tracer, it is well known by the value of diagnosis and staging in many kinds of caners.

This search tries to provide an automatic liver segmentation system in PET/CT, which can help medical doctor to choose ROI (region of interest). The system can be used for diagnosis and assessment; the result also can use in advance research. We analysis 37 PET/CT data sets, include 17 sets of normal liver and 20 sets of HCC(hepatocellular carcinoma) cases. Compare with manually segmentation, sensitivity and septicity in normal data sets are 89.82% and 99.89%, 84.36% and 99.87% in HCC cases. Totally are 86.61% and 99.88%.

Keywords: Liver Segmentation, PET/CT, HCC, Hepatocellular Carcinoma

誌謝

感謝我父母對我的支持，感謝荆宇泰教授的指導，感謝實驗室所有的學長與同學。



目 錄

中文摘要	i
英文摘要	ii
誌謝	iii
目錄	iv
表目錄	vi
圖目錄	vii
一、	前言	1
二、	原理與方法	3
2.1	電腦斷層造影	3
2.2	正子斷層造影	5
2.2.1	正子衰變	5
2.2.2	互毀作用	6
2.2.3	正子斷層造影偵測器	6
2.2.4	追蹤劑	7
2.3	肝臟的解剖與生理	7
2.4	影像分割的方法	10
2.4.1	門檻化	10
2.4.2	區域成長	11

2.4.3	梯度	12
2.4.4	Active contour model	14
三、	實驗步驟	17
3.1	資料來源與前處理	18
3.2	直方圖	18
3.3	門檻化	20
3.4	形態學處理	22
3.5	尋找肝臟的連通成份	23
3.6	區域成長	24
四、	結果	26
4.1	統計方式	26
4.2	統計結果	28
五、	討論	33
六、	參考資料	35

表目錄

表 1 正常肝臟的分割結果.....	31
表 2 患有肝癌之肝臟以及整體的分割結果.....	32



圖目錄

圖 1	三相電腦斷層造影.....	2
圖 2	使用線性射線(左)與扇型射線(右)的電腦斷層造影.....	4
圖 3	正子衰變(右)與互毀作用(左)的示意圖.....	5
圖 4	正子斷層造影所使用的環形偵測器.....	6
圖 5	葡萄糖與 18F-FDG 的分子結構.....	7
圖 6	肝臟的解剖示意圖.....	8
圖 7	正常的電腦斷層造影.....	9
圖 8	區域成長法示意圖.....	10
圖 9	Sobel filter 的結果與原圖作比較.....	13
圖 10	Snakes 初始值(藍)與結果(綠).....	14
圖 11	自動化肝臟分割的流程圖.....	17
圖 12	注射含碘顯影劑的肝臟強度較肌肉組織高.....	19
圖 13	無顯影劑 CT 的直方圖.....	19
圖 14	PET 的直方圖.....	20
圖 15	經過門檻化的電腦斷層造影.....	21
圖 16	經過門檻化的正子斷層造影.....	21
圖 17	PET/CT 兩影像上分割的交集結果.....	22
圖 18	斷合與閉合處理過後的分割.....	22
圖 19	經區域成長的最終結果.....	25

圖 20 程式的實際畫面.....	26
圖 21 結果示意圖.....	27
圖 22 良好的分割結果.....	29
圖 23 artifact 造成的分割不足.....	29
圖 24 肝癌病灶的分割.....	29
圖 25 與脾臟連結的肝臟分割(左)與心臟連結的分割(右).....	30
圖 26 openCV 之 Snakes 效果.....	34



第一章 前言

PET/CT 是近年發展的核子醫學造影技術，目前已廣泛使用於各大醫學中心，其結合正子斷層造影 (positron emission tomography, PET) 與電腦斷層造影 (computed tomography, CT) 兩種造影技術。電腦斷層造影可以顯示身體內部構造並提供解剖資訊，而正子斷層造影則提供生物資訊來標示身體代謝旺盛的區域，目前已應用於癌症、感染、發炎疾病與癲癇的診斷與評估。

影像分割是影像處理的重要技術，其將影像細分為各個我們感興趣的區域，當特定區域被分割出來之後便可以從中獲得許多資訊，並且進一步處理或應用。肝臟分割可以幫助醫師於身體中快速定位肝臟的位置並節省醫師評估時間，傳統的肝臟分割必需以人工手繪的方法來選取肝臟區域，步驟複雜且耗費時間，另外對操作者的知識與操作經驗需求較高，若能實現自動化的肝臟分割可節省臨床醫師工作時間，另可當作第二意見 (second opinions) 用以幫臨床醫師助診斷與評估。目前已有許多研究使用電腦斷層造影來做自動化肝臟分割，本論文則是結合正子斷層造影與電腦斷層造影實作 PET/CT 上的自動化肝臟分割。當系統完成後所提供的分割資訊還能做進一步的研究與分析，例如：電腦輔助診斷系統 (CAD, computer-aided diagnosis) 的建立 [1, 2]、肝臟的體積測量 [3]、肝臟的體積顯影 (volume rendering)。

肝臟不僅是身體最大的實心器官，同時也與許多致命疾病相關，肝病素來在我國有國病之稱。B 型肝炎與 C 型肝炎會造成肝硬化，而慢性肝病及肝硬化目前為我國十大死因的第九名 [4]。除此之外 B 型與 C 型肝炎也會造成肝細胞性肝癌 (HCC, hepatocellular carcinoma 簡稱肝癌)，肝癌在我國癌症的發生率與死亡率分別為第三名與第二名 [5]。雖然因治療技術進步與 B 肝疫苗的廣泛施打，目前肝炎與肝癌其發生率已逐年下降，但肝病仍為我國醫療的一大課題。

目前應用於肝癌診斷的醫學影像包括三相電腦斷層造影(3-phase CT)(圖 1)、核磁共振造影(Nuclear Magnetic Resonance Imaging, MRI)與超音波(ultrasound, US), 其中超音波用於篩檢(screening)而三相電腦斷層造影與核磁共振造影則可用來確立診斷[6]。PET/CT 目前認為仍不足以用來診斷肝癌, 但其詳細的價值尚未定論, 近來逐漸有證據顯示 PET/CT 有偵測遠端轉移的價值[6]。本論文的實作中包含正常肝臟與肝癌患者的肝臟, 結果顯示了自動化肝臟分割於肝癌肝臟的可能性, 並提示了 PET/CT 用於幫助肝癌診斷與評估的可行性。

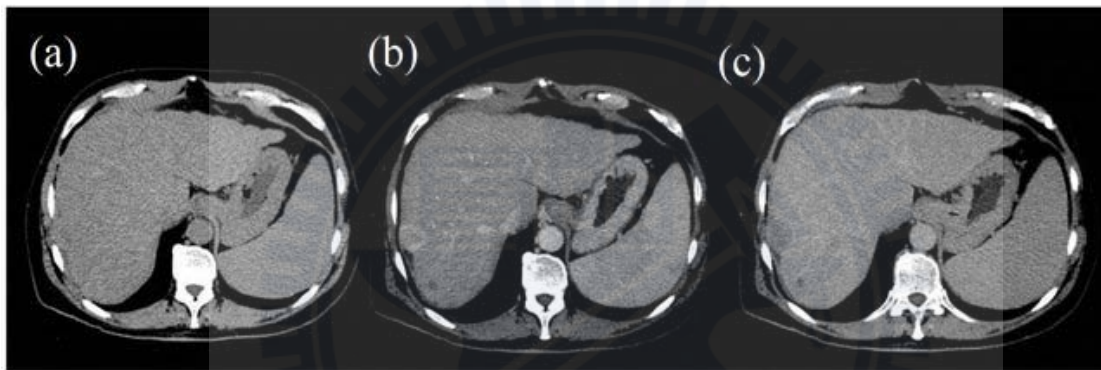


圖 1：三相電腦斷層造影 (a)未注射顯影劑時肝癌病灶並不明顯

(b)注射顯影劑後的動脈相, 病灶較周圍正常肝臟組織呈現高強度(c) 靜脈相時顯影劑由肝門靜脈流入正常肝臟組織, 病灶內的顯影劑 washout。病灶較周圍肝臟組織呈現低強度

第二章 原理與方法

2.1 電腦斷層造影

1972 年 Godfrey N. Hounsfield 建造出第一部用於醫學上的電腦斷層造影機 (Computed Tomography, CT)，這也是在影像醫學上最早數位化的領域。但實際上電腦斷層造影的原理基礎最早可回 1917 年數學家 Johann Radon 所發表的理論，他提出一個將二維物體沿平行射線投影的方法，也是目前電腦斷層造影會用到的 Radon transform。直到 45 年後物理學家 Allan M. Cormack 重新發現這個概念，且證明如何用不同角度方向取得之 x 光影像來重建出物體的橫剖面影像，依此建造出第一個電腦斷層原型機。Cormack 和 Hounsfield 在電腦斷層造影技術的貢獻使他們共享 1979 年的諾貝爾醫學獎。

電腦斷層造影的目的是對三維的物體作許多不同角度的 x 光造影，依此獲得物體內部的三維結構影像，最早的電腦斷層掃描器是使用單一的鉛直射線與單一偵測器，射源與偵測器水平移動來獲得一個一維的線性投影，重覆此動作在 0-180 度間做多個角度投影以產生完整投影，這樣便可獲得一組完整的二維橫剖面影像(切片, slice)(圖 2)。將多個切片組合便可獲得完整的三維結構。第一代的電腦斷層掃描器已不再使用，但其精神仍為電腦斷層造影的基礎。目前使用的電腦斷層掃描器採用扇形射線與環型的多偵測器，但扇形射線的使用還是建立在最初平行射線的原理上。

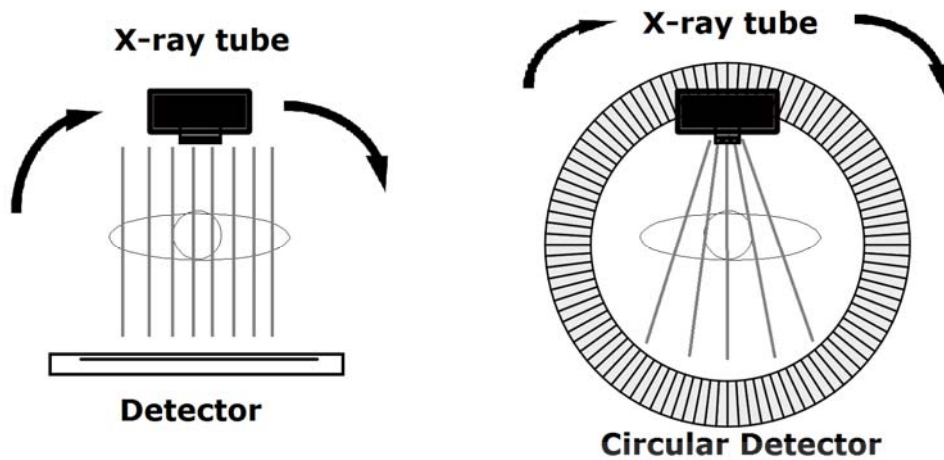


圖 2：使用線性射線(左)與扇型射線(右)的電腦斷層造影

如何將投影過後的影像重建為完整的橫剖面影像即是電腦斷層造影主要的課題，目前臨床機器最常用的重建方法是使用濾波背投影演算法(filtered back projection)及二維傅立葉轉換(2d Fourier transform)重建。在每一個角度的投影上可以獲得一個一維的陣列，此時進行背投影演算法直接將一維的陣列投影回二維的影像上會使邊緣模糊，故必需採用二維傅立葉轉換來做重建，根據中心切片定理(Central Slice Theorem)將這些陣列乘上濾波器 $|\omega|$ (ramp filter)，此時進行背投影即可得到近似二維傅立葉轉換所重建的原影像。除濾波背投影演算法近年亦有發展出更精確的重建方式，如：線性代數(ART, algebra reconstruction technique)或迭代法(interactive reconstruction)，但這些方法所需的運算量較大，目前仍未普遍應用於臨床上。

2.2 正子斷層造影

正子射出斷層造影(Positron Emission Tomography, PET)基本原理是以 ^{18}F -FDG (2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose) 作為追蹤劑注入身體, ^{18}F -FDG 會進行正子衰變(positron emission/ β^+ decay)並依此偵測體內放射線訊號來成像。

2.2.1 正子衰變

原子核中包含不帶電的中子(neutron, n)與帶正電的質子(proton, p)當原子核裡的質子數目過多, 中子數目不足以維持原子核的穩定時, 有機會產生正子衰變, 原子核中的質子 p 轉變成中子 n。反應式如下(1)(圖 3)：



此反應並同時放出微中子(neutrino, ν)與正子(positron, β^+)。目前臨床上最常使用的正子衰變同位素是氟-18(^{18}F)。

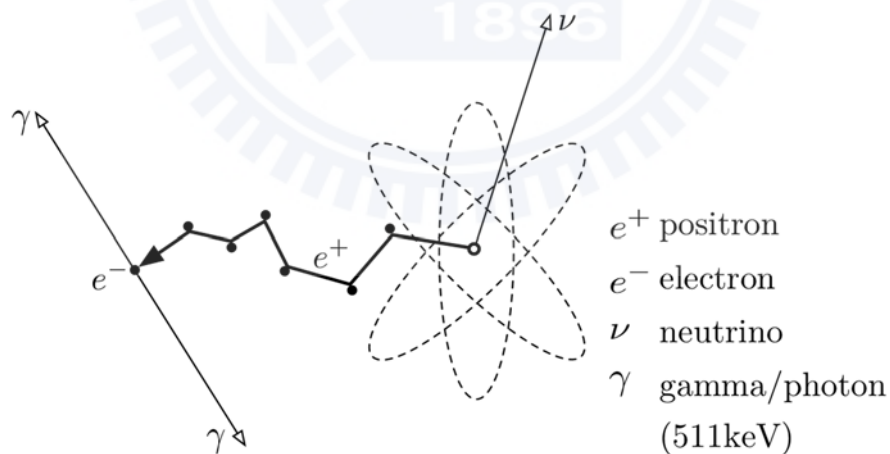


圖 3：正子衰變(右)與互毀作用(左)的示意圖。

(資料來源：http://en.wikipedia.org/wiki/Electron%20%93positron_annihilation)

2.2.2 互毀作用

正子衰變會放出正子，正子與電子相似具有相同質量但電性相反，故又可稱正電子 (e^+)。衰變出的正子會很快與電子吸引並產生互毀反應(annihilation)，此反應會產生質能轉換，消失的正子與電子會產生兩個 511keV 的高能光子，這兩個光子會以 180 度的相反方向飛行(圖 2-2)，正子斷層造影便是同時偵測兩個相反光子來做為影像的訊號。

2.2.3 正子斷層造影偵測器

互毀作用產生的兩個光子會以光速飛行，故會環形偵測器中會有兩個偵測器幾乎同時接受到訊號。一般來說偵測器會將 6 至 12 奈秒之內的兩個訊號當作是真實的訊號(圖 4)。將環形偵測器中的訊號整合，可以得到類似電腦斷層造影所用的正弦圖(sinogram)。光子行進途中可能會產生散射造成路徑偏移，亦有可能環境中的背景輻射造成不正確的訊號，這些都是可能造成正子斷層造影的雜訊。

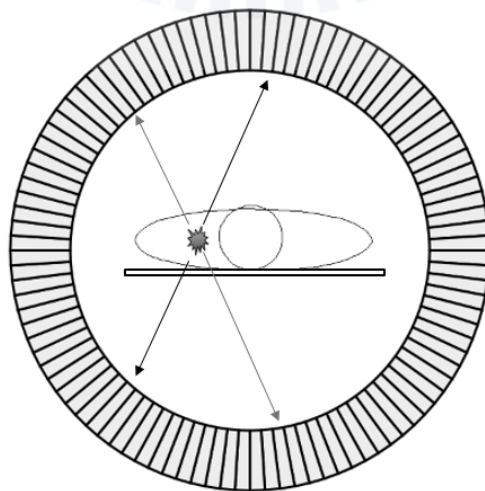


圖 4：正子斷層造影所使用的環形偵測器

2.2.4 追蹤劑

目前的正子斷層造影多以 ^{18}F -FDG (2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy- D-glucose) 作為追蹤劑， ^{18}F -FDG 是一種葡萄糖的類似物，相異處為第二個氫氧基由會進行正子衰變的 ^{18}F 取代(圖5)。身體內的細胞會將 ^{18}F -FDG 當作一般的葡萄糖攝取進入細胞內，因此身體中高耗能的細胞會攝取較多的 ^{18}F -FDG。但 ^{18}F -FDG 因缺少第二個氫氧基，故在代謝中途會被阻斷， ^{18}F -FDG 在正子衰變發生前無法進行完整的糖解作用，正子衰變後的 ^{18}F 會變成重氧(^{18}O)，此時便能像一般葡萄糖完成後續的代謝作用。觀察 ^{18}F -FDG 在體內的分佈即可反應各部份的代謝程度。一般而言心肌細胞、腦細胞、肝細胞、癌症細胞、發炎組織都是高耗能細胞，會攝取較多的葡萄糖，故會吸收 ^{18}F -FDG 而在正子斷層造影上呈現高亮度。

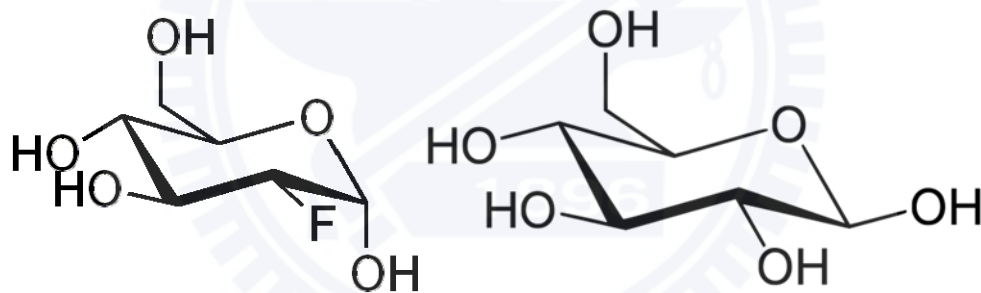


圖 5：葡萄糖與 ^{18}F -FDG 的分子結構

2.3 肝臟的解剖與生理

肝臟約重 1500 克，占身體總重約 2.5%，是身體中最大的實心器官，同時也是最大的消化器官與腺體。肝臟在身體中有許多重要的功能，在消化食物方面負責製造及分泌膽汁，膽汁可用來乳化(emulsification)及消化脂肪。肝臟亦有解毒(detoxification)與防衛的功能，在過濾血液時移除及分解外來物質並可以消滅由腸道入侵的細菌。肝臟以肝糖(glycogen)的形式儲存碳水化合物；以三酸甘油脂(triglycerides)的形式儲存

脂肪，另外也儲存多種維生素、鐵與銅。在代謝方面，肝臟合成多種蛋白質如：白蛋白(albumin)、脂蛋白(lipoprotein)、多種凝血因子與肝素(heparin)[7]。

肝臟位於人體腹腔右上，貼近於右側橫膈膜下及胃的右側面，而下方則與右腎相臨並覆蓋於膽囊的前面(圖7)。在體表上，肝臟被肋骨保護，正常的肝臟位於第七至第十一右肋下方，最上方高度約等同右側乳頭，下方則貼近右肋下緣。

肝臟接受由肝動脈(hepatic artery)而來的含氧血，同時也接收肝門靜脈(portal vein)由消化道帶來缺氧但富含養份的血液。肝臟的血液則由肝靜脈(hepatic vein)從肝臟上方排出至下腔大靜脈(IVC, inferior vena cava)，而門靜脈、肝動脈與肝管(hepatic duct)會一起從肝門(porta hepatis)穿出(圖6)。

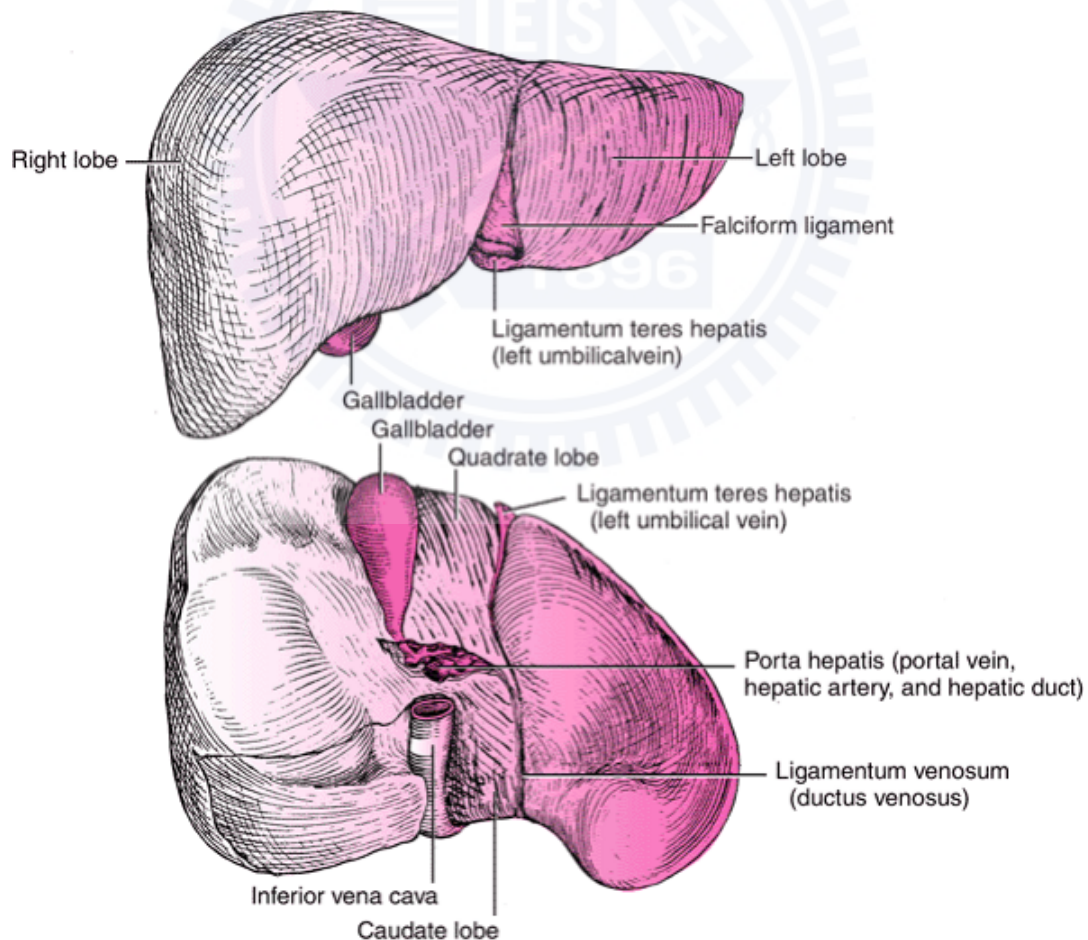


圖6 肝臟的解剖示意圖[7]

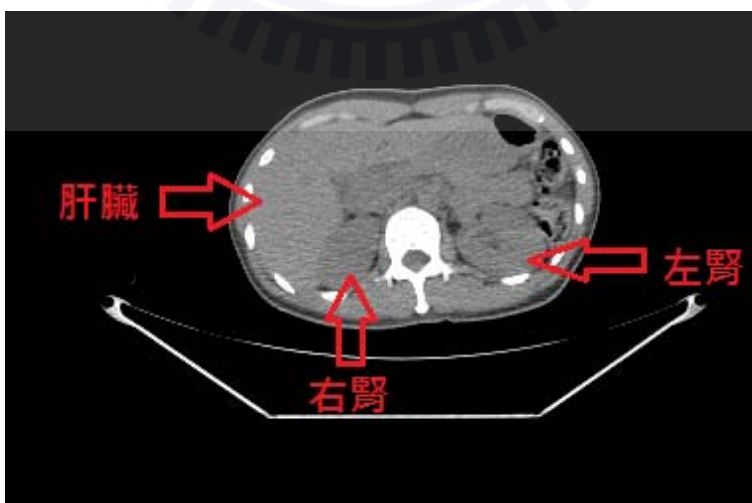
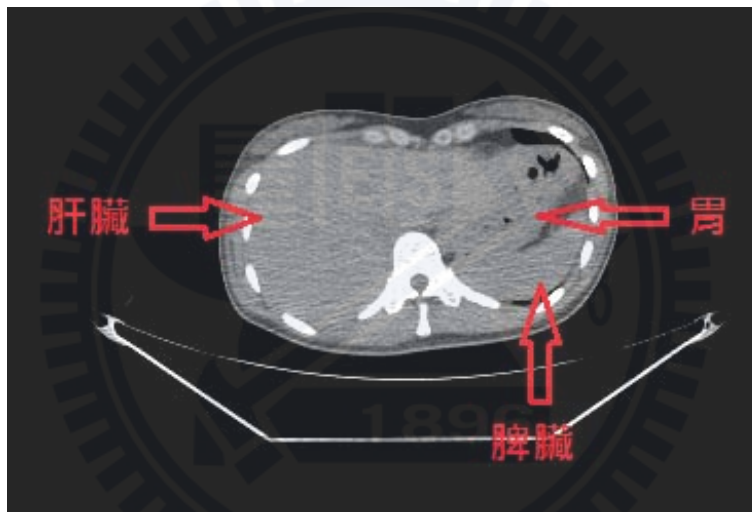
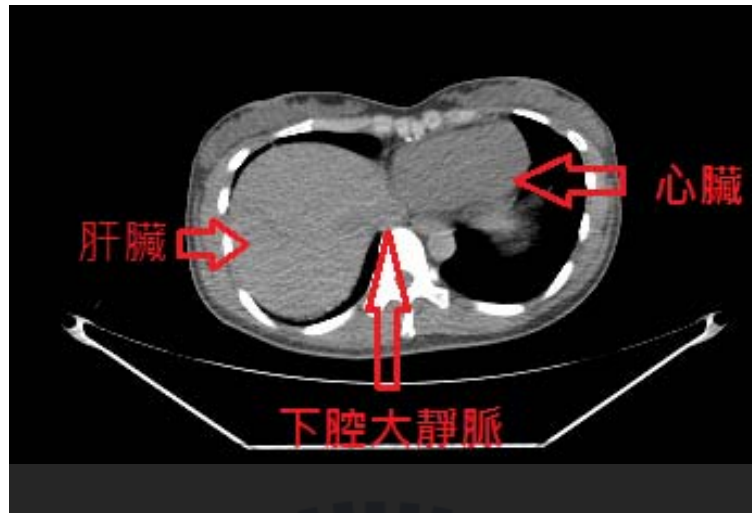


圖 7：正常的電腦斷層造影，可見各器官的解剖位置

2.4 影像分割的方法

影像分割(segmentation)將一幅影像細分為不同的構造區域，執行細分的程度依要解決的問題而定，當感興趣的區域已被偵測出且分割完成即可停止。分割是影像處理中一項困難的技術，例如在電子組裝自動化的檢驗中，分割的準確度決定了自動分析的成功與否。在本論文中的肝臟分割也可被用在肝癌的自動化判斷。

大部份的影像分割演算法是以像素強度(intensity)的兩種特性為基礎：不連續性和相似性。第一類演算法中以像素強度的改變來分割影像，故可稱之為邊緣為基礎的分割(edge-based segmentation)。另一類演算法則是以區域為基礎做分割(region-based segmentation)，此類方法是根據一組預先定義的準則將一影像切割成不同區域，門檻化、區域成長、和區域分裂與合併都是此類方法的例子。實做上可以結合多種方法來改善分割的性能，本實驗中主要使用的分割技術包含門檻化與區域成長。

2.4.1 門檻化

最基本的門檻化假設影像由陰暗背影與明亮物體所組成，在影像 $f(x, y)$ 上，物體和背景的像素強度可被為兩種主要的模式，抽取影像時可以設定一門檻值 T 。影像中 $f(x, y) > T$ 的任一點 (x, y) 稱為物體點(object point)反之為背景點(background point)[8]。分割後的影像可表示如下(2)：

$$g(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{若 } f(x, y) > T \\ 0 & \text{若 } f(x, y) \leq T \end{cases} \quad (2)$$

當 T 是一個適用於整個影像的常數時，上述方程式可稱為整體門檻化(global thresholding)。若 T 值並非固定而會依其他變因改變時則稱可變門檻化(variable thresholding)當 T 的值會隨區域而影像上改變時，可稱為區域門檻化(regional thresholding)。

2.4.2 區域成長

區域成長(region growing)將像素或是區域根據定義好的成長基準聚合為更大的區域，基本方法需要一組「種子(seeding points)」來做出發，把每個符合預先定義的類似性質且與種子相鄰的像素添加進與種子相同的區域中，並將新加進的像素當作新的種子繼續上述步驟，直到每個像素都已分配到固定的區域，沒有更多像素可添加進與種子相同的區域時，則區域成長完畢(圖 8)。在比較相似性時，目前廣泛使用的性質包括特定像素強度或是色彩範圍，在某些情況下也會用到影像的空間性質如紋理或形狀。



圖 8: 區域成長法示意圖。(右)為起始狀態，中央為起始點(白色 9)。

綠色區域為區域成長的結果。(左)為門檻值 4 的結果，(中)為門檻值 6 的結果。

2.4.3 梯度

梯度(gradient)是用來尋找影像邊緣的一種工具，其代表影像上某個像素的強度改變率，而邊緣通常正是強度改變之處。求取影像 f 在 (x, y) 處的梯度，寫作 ∇f 並定義為向量(3)：

$$\nabla f \equiv \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} \\ \frac{\partial f}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (3)$$

這邊用的是一階的偏導函數，但在實際上比較常用 3x3 的濾波器來計算：3x3 大小的遮罩會近似如下(4)(5)：

$$g_x = \frac{\partial f}{\partial x} = (z_7 + z_8 + z_9) - (z_1 + z_2 + z_3) \quad (4)$$

$$g_y = \frac{\partial f}{\partial y} = (z_3 + z_6 + z_9) - (z_1 + z_4 + z_7) \quad (5)$$

z_1	z_4	z_7
z_2	z_5	z_8
z_3	z_6	z_9

其中較為廣泛使用遮罩是 Prewitt operators 與 Sobel operator，上圖方程式即是 Prewitt filter 的實作。但 Sobel filter 因為較佳的雜訊抑制效果而較受喜愛，其改變原本的中心系數為 2(6)(7)。

$$g_x = \frac{\partial f}{\partial x} = (z7 + 2z8 + z9) - (z1 + +2z2 + z3) \quad (6)$$

$$g_y = \frac{\partial f}{\partial y} = (z3 + 2z6 + z9) - (z1 + +2z4 + z7) \quad (7)$$

梯度的運算會需要計算兩個方向的分量，向量的大小(magnitude)寫作 $M(x, y)$ (8)：

$$M(x, y) = \sqrt{g_x^2 + g_y^2} \quad (8)$$

由於平方根與平方計算負擔較大，實作上多以絕對值來做近似(9)(圖 9)：

$$M(x, y) = |g_x| + |g_y| \quad (9)$$

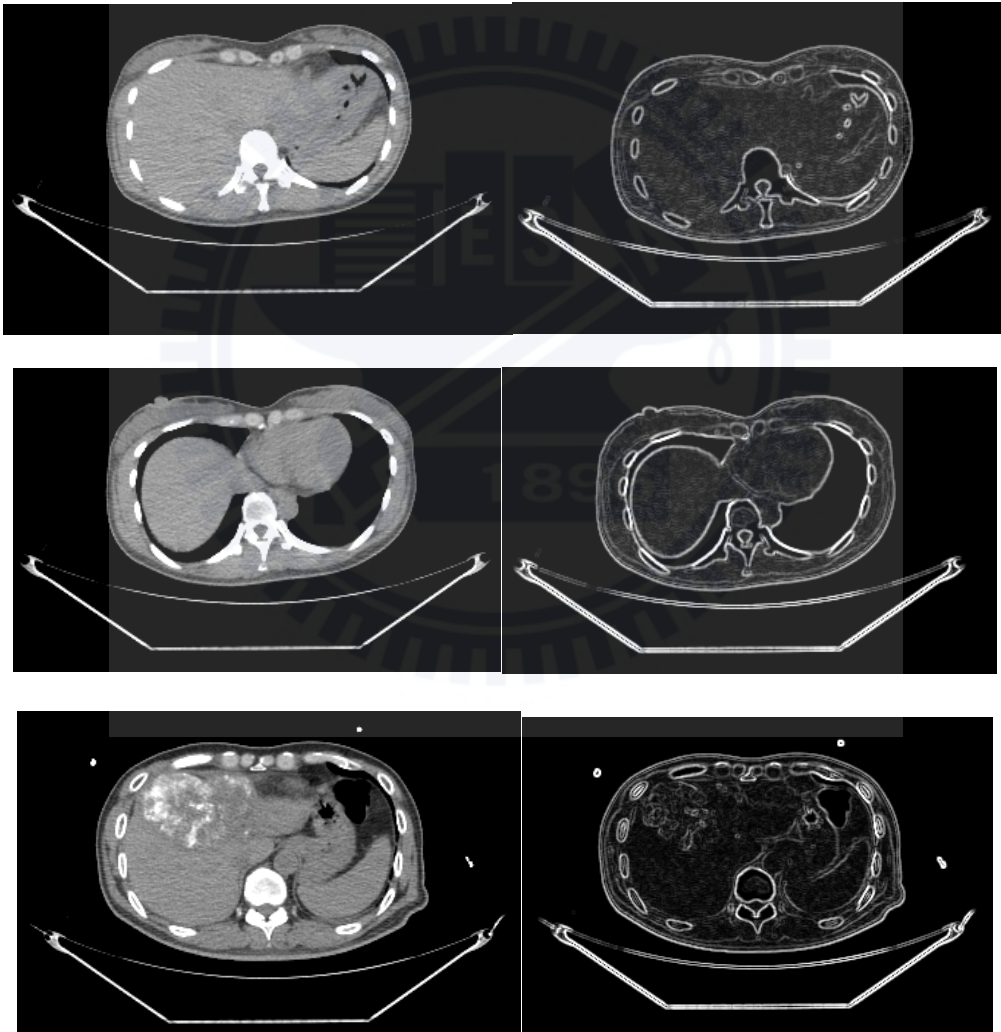


圖 9：Sobel filter 的結果(右)與原圖作比較(左)

2.4.4 Active contour model

Active contour model 又可稱 Snakes，是 M Kass 與 A Witkin 在 1988 年所提出的二維影像邊緣偵測的方法[9]，此法會建立一個能量函數(energy function)，透過連續調整邊界來做能量的最小化(energy-minimizing)(圖 10)。



圖 10：Snakes 初始值(藍)與結果(綠)

能量函數中包括內部能量(internal energy)與外部能量(external energy)，當總能量達到最小時便可得到邊緣偵測的結果。外部能量與影像的梯度(gradient)相關，當偵測到的輪廓與影像邊緣吻合時可得到最小的外部能量；內部能量則與輪廓的形狀與彎曲程度相關，輪廓越平滑會使外部能量減少。能量函數的定義如下(10)：

$$\begin{aligned}
E_{\text{snake}}^* &= \int_0^1 E_{\text{snake}}(\mathbf{v}(s)) ds \\
&= \int_0^1 E_{\text{int}}(\mathbf{v}(s)) + E_{\text{image}}(\mathbf{v}(s)) \\
&\quad + E_{\text{con}}(\mathbf{v}(s)) ds
\end{aligned} \tag{10}$$

其中 E_{con} 代表使用者所施加的 constraint forces，與影像本身的力量 (E_{image}) 相加即為外部能量。

$$E_{\text{int}} = (\alpha(s)|\mathbf{v}_s(s)|^2 + \beta(s)|\mathbf{v}_{ss}(s)|^2)/2 \tag{11}$$

內部能量主要包含兩項，其中 α 與 β 是操作者定義的權重，在實際計算時習慣上亦會在 E_{image} 乘上權重 γ (11)。內部能量的左項代表輪廓點之間的聚合程度，輪廓點越近能量越低，右項代表輪廓點間的彎曲程度，輪廓越平滑能量越低。

$$E_{\text{image}} = w_{\text{line}}E_{\text{line}} + w_{\text{edge}}E_{\text{edge}} + w_{\text{term}}E_{\text{term}} \tag{12}$$

E_{image} 代表 image force，其中包含三種能量：line function, edge function 與 termination function，計算時三種能量會各乘上一個權重(12)。其中 E_{line} 代表像素的強度， w_{line} 的正負號決定結果趨向影像上亮線(light line)或暗線(dark line)； E_{edge} 會使用梯度來計算，實作通常會使用 Marr-Hildreth Theory 中的 LoG(Laplacian of a Gaussian)(13)：

$$E_{\text{edge}} = -|G_\sigma * \nabla^2 I|^2 \tag{13}$$

最後的 termination function 則是用來尋找圖形的轉折處或線段的終點(14)：

$$\begin{aligned}
 E_{\text{term}} &= \frac{\partial \theta}{\partial \mathbf{n}_{\perp}} \\
 &= \frac{\partial^2 C / \partial \mathbf{n}_{\perp}^2}{\partial C / \partial \mathbf{n}} \\
 &= \frac{C_{yy}C_x^2 - 2C_{xy}C_xC_y + C_{xx}C_y^2}{(C_x^2 + C_y^2)^{3/2}}
 \end{aligned} \tag{14}$$

$C(x, y)$ 是經高斯濾波後的影像， $\theta = \tan^{-1}(C_y/C_x)$ 代表梯度的角度， $\mathbf{n} = (\cos \theta, \sin \theta)$ 為一單位向量， \mathbf{n}_{\perp} 是與 \mathbf{n} 垂直的單位向量，整個函數代表梯度角度沿著邊緣的改變量。

實際上數位化的影像為離散資訊，真正處理時上述的方程式必須再做轉化，但基本精神不變。Snake 模型使用時必須在感興趣的區域(ROI)附近用輪廓點標出粗略輪廓，根據以上的能量方程式來連續移動輪廓點，在能量收斂到最小停止遞迴，連接輪廓點得出分割的結果。

第三章 實驗步驟

本論文實作的自動肝臟分割主要以像素強度為基準，應用門檻化與區域成長來進行分割，主要流程如下圖(圖 11)：

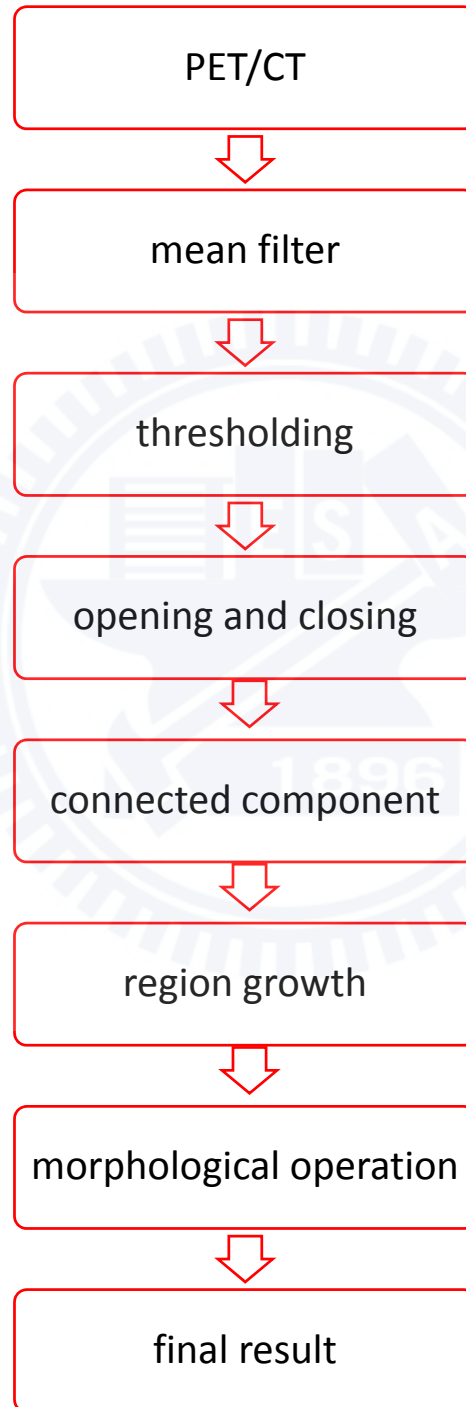


圖 11：自動化肝臟分割的流程圖

3.1 資料來源與前處理

本次使用作業系統為 Windows 7 64-bits，編譯環境為 Qt 4.7.4。資料共收集 37 組 PET/CT 資料，其中包含 17 組正常肝臟與 20 組肝癌資料，影像拍攝時間位於 2011 年 4 月至 2012 年 11 月間。電腦斷層造影的解析度為 512×512 voxels，正子斷層造影為 128×128 voxels。電腦斷層影像先分別作 $3 \times 3 \times 3$ 的三維 mean filter 與 3×3 的二維 filter。正子斷層影像使用最近鄰插補(nearest neighbor interpolation) 放大為 512×512 voxels 後做 5×5 的二維 mean filter。

3.2 直方圖

電腦斷層造影與一般 x-ray 影像類似，像素強度與 x-ray 衰減程度程正相關。將電腦斷層影像轉為直方圖可以見到四區尖峰，其組成成份依像素強度排序依序為：1 空氣及氣體、2 脂肪、3 軟組織、4 骨骼及鈣化。

電腦斷層造影常會在靜脈內注射含碘顯影劑(Iodinated contrast)，利用碘的原子量大而吸收較多 x-ray 的特性，血管與血流豐富的組織在注射含碘顯影劑後像素強度會增加。癌症組織因血管新生(angiogenesis)血流較正常組織增加，另組織在發炎時因血管擴張(vasodilation)也同樣會被顯影，臨床上便依此幫助診斷。目前用於診斷肝臟的三相電腦斷層造影的標準流程需注射含碘顯影劑，依序進行三次造影，肝癌病灶於未顯影(no enhance)時呈現低強度(hypodense)或等強度(isodense)，第二次造影的動脈相(arterial phase)為高強度(hyperdense)，最後一次造影的靜脈相(venous phases)為(hypodense)。經過注射含碘顯影劑的電腦斷層影像可以在直方圖上觀察到相對於軟組織密度的區域有兩個尖峰[10]，這是因為含血液較多的器官與血流較少的器官被分離出

(圖 12)。肝臟正是屬於血流豐富的器官，故在注射含碘顯影劑的電腦斷層影像上取右方尖峰區域門檻化便可分割出肝臟區域[11]。

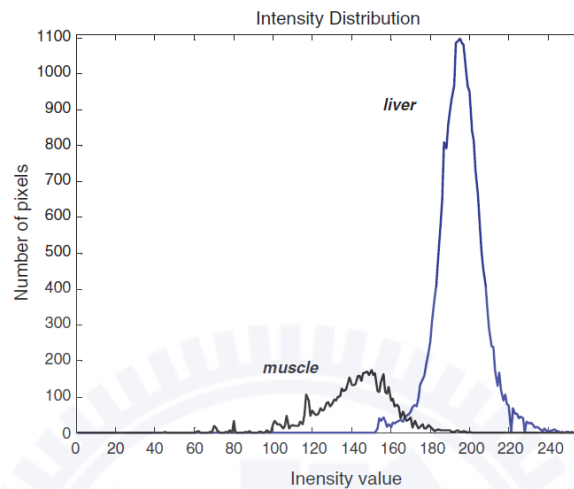


圖 12：注射含碘顯影劑的肝臟強度較肌肉組織高[11]

但在本論文使用的 PET/CT 造影只有注射正子斷層造影所需的 ^{18}F -FDG 顯影劑，並沒有注射含碘顯影劑，故在電腦斷層影像上的直方圖並不能明顯分別軟組織區域的兩個尖峰(圖 13)。

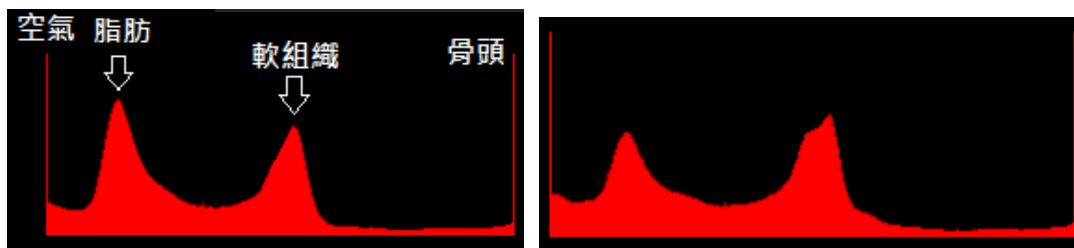


圖 13：無顯影劑 CT 的直方圖上軟組織呈單一尖峰(左圖)

少數可見不明顯兩個尖峰(右圖，HCC 18)

3.3 門檻化

雖然在直方圖上無法將軟組織的兩個尖峰分出，但在電腦斷層造影上的肝臟仍相對於肌肉等組織稍呈現較高強度(hyperdense)，觀察軟組織的強度約於110至160的區間，故取此區間中像素的強度平均值當作門檻化的低標，只保留高於此平均值的像素。又骨骼與其他人造物體於電腦斷層造影中強度皆高於其他組織，再取強度220為門檻化的高標，將影像中的骨骼與人造物體消除(圖15)。

正子斷層造影的直方圖並沒有明顯的多個尖峰，大部份不屬於身體組織的背景區域強度值接近0，而身體內占大部份區域的低度代謝組織呈現較低的強度，僅少數代謝旺盛的器官及病灶會呈現熱點(hot spot)(圖14)。心臟、腎臟、肝臟等器官吸收 ^{18}F -FDG的程度亦不固定，故在正子斷層造影上無法單純以像素強度分割肝臟與其他代謝旺盛的器官。正子斷層造影的直方圖上並沒有明顯屬於熱點的尖峰，且熱點的強度會受身體條件影響因人而異，無法用固定數值做門檻化，因此改用正子斷層造影上第90百分位的像素強度來做門檻化(圖16)，將強度大於此值的像素設為肝臟分割。



圖14：PET的直方圖上沒有屬於hot spot的明顯尖峰

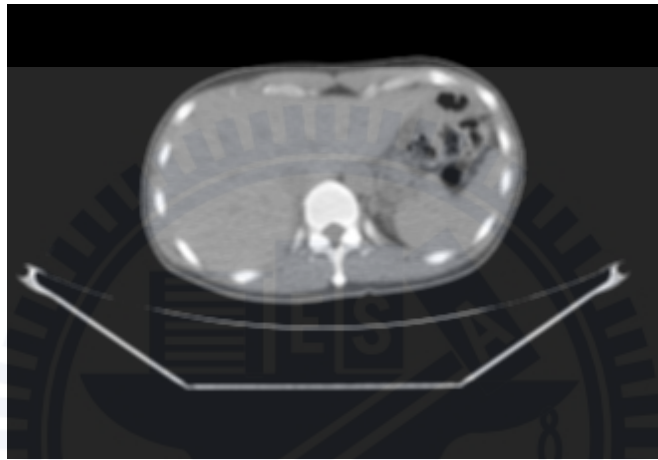
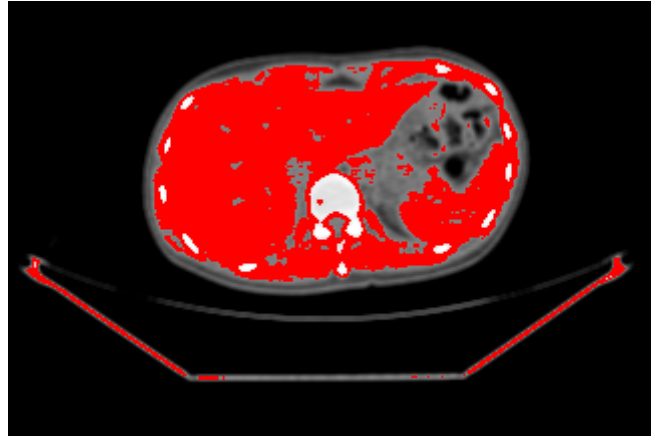


圖 15:經過門檻化的電腦斷層造影(上)與原圖作比較(下)。此例中使用的門檻值為 132。

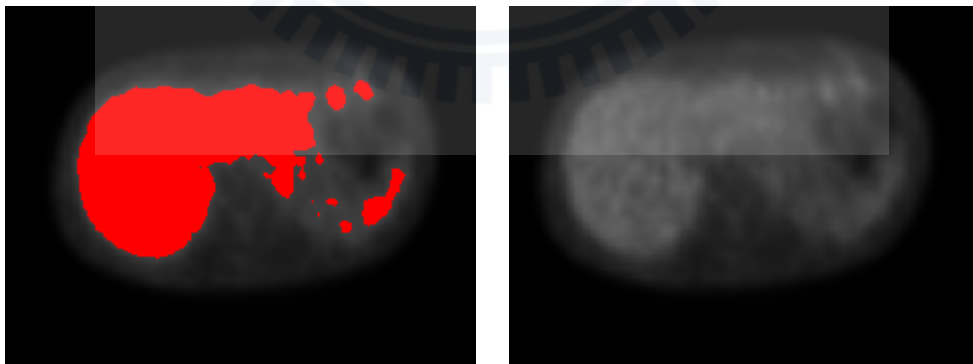


圖 16:經過門檻化的正子斷層造影(左)與原圖作比較(右)。此例中使用的門檻值為 64。

3.4 形態學處理

至此已分別在電腦斷層影像與正子斷層影像上取得初步的分割結果，為了將兩種影像結合，將兩種影像作交集(AND operation)(圖 17)，將在 PET 與 CT 上皆屬於肝臟分割的像素予以保留。但門檻化只是基本的處理，獲得的肝臟分割不完整且包含許多破洞，另外許多臨近的器官如心臟、腎臟仍造成許多雜訊。先將影像進行三維與二維的斷開(opening)，可將不屬於肝臟的雜訊消除，再進行二維的閉合(closing)以便將肝臟上的小洞去除(圖 18)。



圖 17：PET/CT 兩影像上分割的交集(AND operation)結果

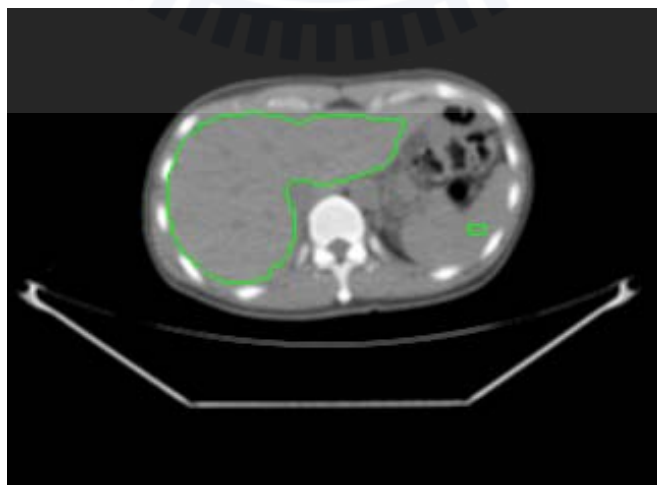


圖 18：斷合與閉合處理過後的分割。

將肝臟內的小洞補滿，並將不屬於肝臟的破碎區域消去。

3.5 尋找肝臟的連通成份

經過前項處理已將大部份非屬於肝臟的區域消除，但影像上仍有可能殘留其他器官的碎塊，例如脾臟與心臟在電腦斷層造影上的像素強度與肝臟類似且會吸收 18F - FDG 顯影劑而在正斷層造影上呈現熱點。我們必須將三維影像上的連通成份各別標記，並只保留肝臟的連通成份。在本論文中使用暴力法來做連通成份的標記(connected component labeling)(15)，在有 n 個 voxels 的情況下，複雜度為 $O(n^2)$ 。因肝臟位於身體右側，最後提取重心在右邊且含有最多 voxels 的連通成份即為肝臟。但因心臟與脾臟的解剖位置與肝臟相臨，有機會被包含在肝臟的連通成份中，故分層(slice)檢查，若此 slice 的重心位於影像的右下方便視為非肝臟的成份且將之消除。

```
while(there is some voxels was not labeled)
```

```
    Choose voxel from head to toe, from front to rear, from right to left
```

```
    if(the new voxels does not connect with other components)
```

```
        label the voxel as new component
```

```
    if(the new voxel only connects with one component)
```

```
        add the voxel to that component
```

```
    if(the new voxel connects with many components {S})
```

```
        label the voxel as new component {N}
```

```
    search all voxels in images
```

```
        if(the voxel is in components {S})
```

```
            label the voxels as new component {N} (15)
```

3.6 區域生長

僅靠單純的門檻化即可取得不錯的分割結果，但我們仍可以結合其他的工具來做更進一步的加強，區域生長即是一個可用的工具。一般的區域生長必須提供一個起始點 (seeding point) 來做生長，在這邊只要單純的取用前面分割的結果作生長即可。因正子斷層造影的解析度低，區域生長無法提供進一步改善，但若只以電腦斷層造影的像素強度來做生長，因解剖位置上的邊界並不明顯，肝臟的區域生長容易沿腹壁或背部肌肉生長，將兩種影像合併使用也會有沿心臟生長的問題發生。為了改善邊界不夠明顯的問題，將電腦斷層造影原影像做 Sobel Filter 及 mean filter 並與原影像一齊做二維區域生長的參考值。決定區域生長用的高標與低標採用與門檻化類似的方法，將低標定為 110 至 160 區間的平均值再減去兩個標準差，高標直接定為 255。必須同時符三項條件的像素才會進行成長：

1. 電腦斷層影像的像素強度減去 Sobel filter 的結果高於低標。
2. 電腦斷層影像的像素強度加上 Sobel filter 的結果低於高標。
3. 在 8 近鄰(8- neighbors)上至少有三個 voxels 才算是連通。

條件三的設定是為了阻止影像沿著細小的雜訊成長，避免區域成長時突破肝臟的邊緣。

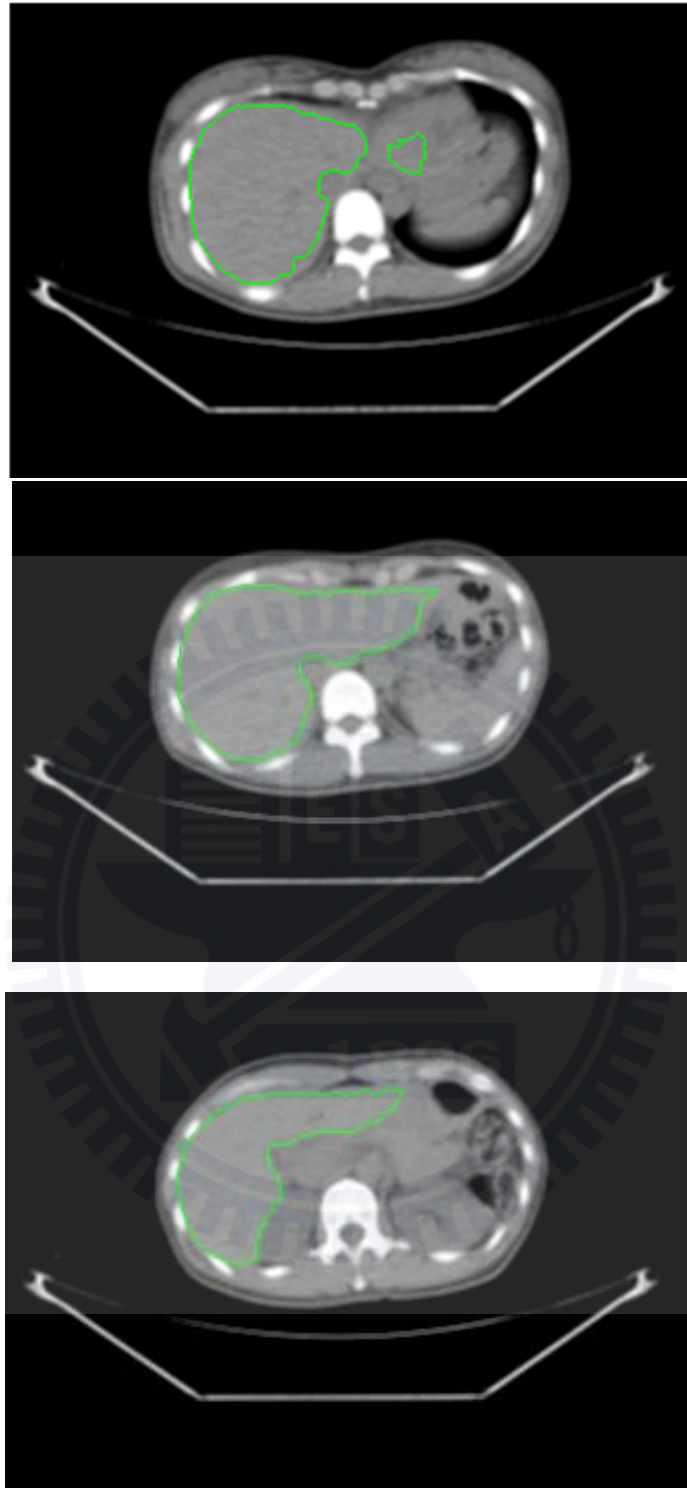


圖 19：經區域成長的最終結果

(上)包含心臟、肺臟與肝臟的橫斷面影像，(中)包含脾、胃與肝臟的橫斷面影像，

(下)包含腎、腸胃道與肝臟的橫斷面影像

第四章 結果

4.1 統計方式

為了比較自動分割的準確度，我們用 Qt 設計一個手工繪圖區域，由一位醫師來做人工的肝臟分割，並以此結果做為標準(gold standard)。

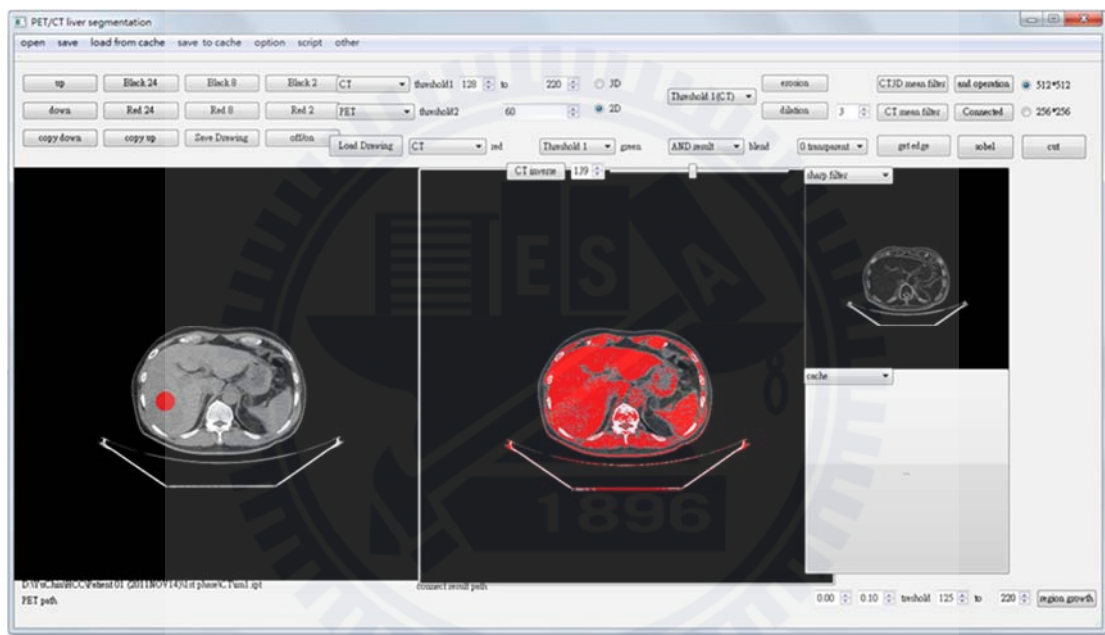


圖 20：程式的實際畫面，左下方為繪圖區，右下方用來觀察分割的結果

在計算結果時，我們將每一個三維像素(voxels)當作一個獨立的樣本，凡是人工分割與自動分割皆為肝臟區域的 voxels 當作真陽性(TP, true positive)，兩者皆分為背景區域的 voxels 則是真陰性(TN, true negative)。人工分割為肝臟區域，但自動分割時被當作背景區域的 voxels 認定為假陰性(FN, false negative)；而人工分割為背景區域，但自動分割被認為是肝臟區域的 voxels 為假陽性(FP, false positive)。便

可依此計算敏感度(se, sensitivity)、特異性(sp, specificity)精準度與準確度(accuracy)，其計算公式如下[12](16)(圖 21)：

$$sensitivity = TP / (TP + FN)$$

$$specificity = TN / (TN + FP)$$

$$accuracy = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) \quad (16)$$

但因電腦斷層造影與正子斷層造影周圍有許多明顯不屬於身體組織的純黑背景，全部加入樣本中會使結果失真，故在計算時所用的樣本僅考慮電腦斷層造影上強度非 0 的 voxels，但因肺臟與腸道內氣體在影像上的強度亦為 0，因而被當作非身體的組織，此法還是會造成部份偏差。



圖 21：結果示意圖，紅色標線代表人工分割，綠色標線代表自動分割。

黃色區域為真陽性，黑色區域為真陰性。亮綠區為假陽性，粉紅區為假陰性。

4.2 統計結果

本論文總共分析 37 組資料，其中 17 組資料為正常之肝臟，20 組資料為患有肝癌之肝臟。正常肝臟的分割結果，敏感度為 89.81%；特異性為 99.89%；準確度為 99.66%。在患有肝癌之肝臟的分割結果，敏感度為 83.92%；特異性為 99.87%；準確度為 99.47%。整體結果的敏感度為 86.35%；特異性為 99.88%；準確度為 99.56%。

在 17 組正常之肝臟中，有 12 組(70.59%)的敏感度在 90%以上，16 組(94.12%)的在敏感度在 85%以上，剩下的一組資料因攝影品質不佳所造成的 artifact 影響，敏感度因此較其他組為低。在 20 組患有肝癌的肝臟中，有 6 組(30%)的敏感度在 90%以上，10 組(50%)的敏感度在 85%以上，15 組(75%)的敏感度在 80%以上。由結果可發現，本論文所實作的肝臟自動化分割在攝影品質佳的肝臟上皆可以獲得良好的分割，但在患有肝癌的肝臟上常會有分割不足(under segmentation)的現象。這是因為本論文的分割主要是基於像素強度，但於肝癌病灶的強度與正常肝臟組織可能相異，尤其是經肝癌治療過後的肝臟，在電腦斷層造影可能會呈現不規則的高強度或低強度，肝癌病灶在正子斷層造影上也有可能因代謝旺盛而呈現熱點(hot spot)或因治療後組織壞死而呈現冷點(cold spot)。另外患有肝癌的肝臟也會因接受治療(手術或栓塞 embolization)或因疾病本身的关系造成肝臟解剖構造的改變，破碎的肝臟組織在經形態學處理後會被消去，因而造成分割不足的現象。

大部份分割正常的肝臟都可以在 CT 上呈現良好的分割(圖 22)，但有少部份因 artifact 所造成的假影而降低分割的敏感度，例如(圖 23)因手部骨骼所造成的 beam hardening effect。而經過栓塞治療的病灶有些可以正確分割(圖 24 右上、左上)，但若病灶部位太大或是於 CT 上的亮度太高則可能分割失敗(圖 24 右下、左下)。

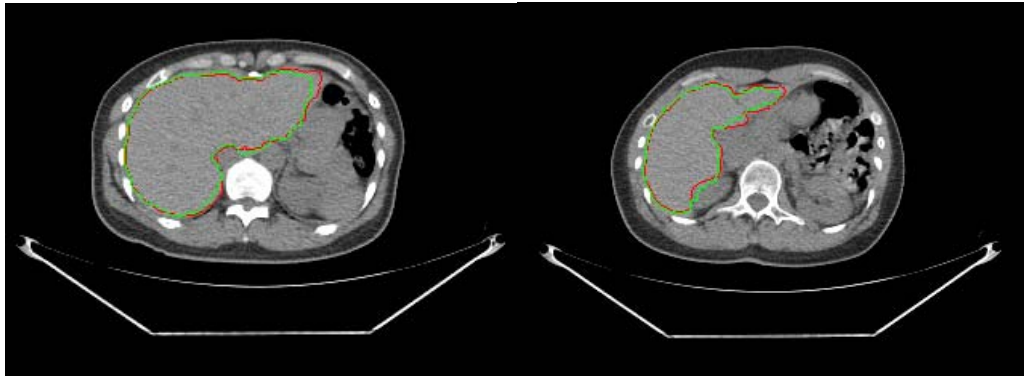


圖 22：良好的分割結果。人工分割(紅)，自動分割(綠)。

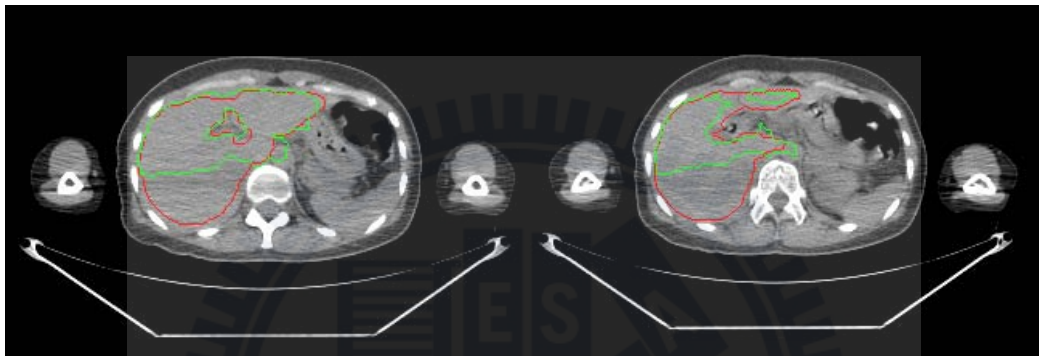


圖 23：artifact 造成的分割不足

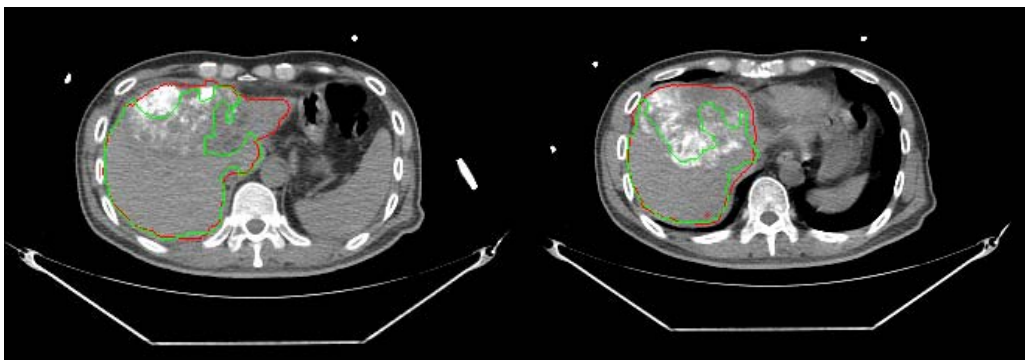
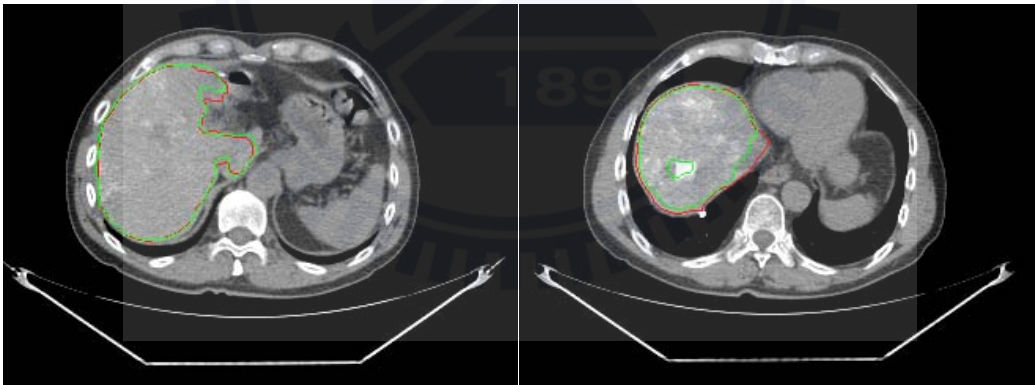


圖 24：肝癌病灶的分割

本論文結果的特異性不論在正常或肝癌的資料中平均皆高於 99.88%，最低的 case 也有 99.37%。但這是因為身體中不屬於肝臟的組織遠超過肝臟，實際上不論肝癌或是正常肝臟的陽性預測值(PPV, positive predict value)都約在 95%左右(17)，表示自動分割出來的肝臟裡約有 5%的區域並不屬於肝臟，其中大部份是心臟或是脾臟造成的誤判(圖 25)。

$$\text{positive predict value} = TP / (TP + FP) \quad (17)$$

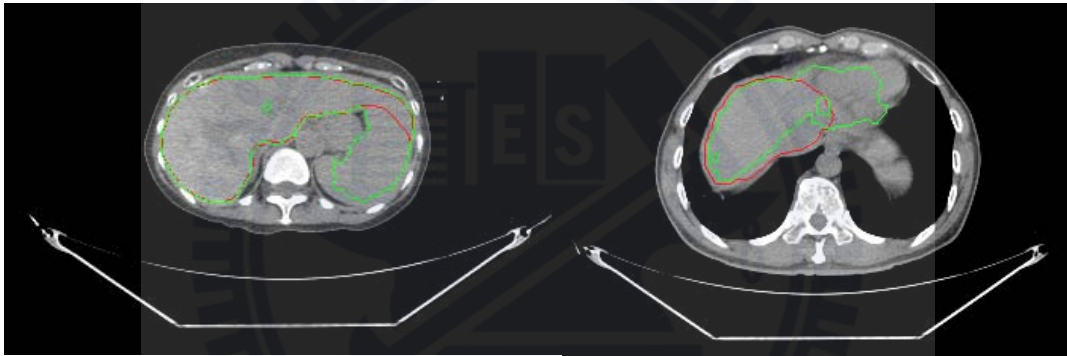


圖 25：與脾臟連結的肝臟分割(左)與心臟連結的分割(右)

門檻值的決定是分割上的一項課題，降低門檻可以提高敏感度，但同時也會降低特異性，兩者的取捨必須決定於想要的結果。通常在觀察肝臟分割結果時，可以接受部份的肝臟被遺漏，但若有心臟或脾臟被分割進肝臟區域時在觀察上的影響較大，另外後續研究如電腦輔助診斷系統的發展中，若有不屬於肝臟的部份被錯誤分割很容易影響判斷的結果。根據以上的分析，自動化的肝臟分割對於特異性的要求優先於敏感度，同時也反映在本文論的結果中。

		true positive	true negative (10 ⁶)	false positive	false negative	sensitivity	specificity	accuracy
Normal	1	169,870	6.470540	5,585	11,859	0.9347	0.9991	0.9974
	2	152,224	8.851160	1,681	20,812	0.8797	0.9998	0.9975
	3	138,392	5.871940	5,270	19,061	0.8789	0.9991	0.9960
	4	140,520	5.212190	2,374	16,088	0.8973	0.9995	0.9966
	5	91,678	7.100730	13,770	54,136	0.6287	0.9981	0.9906
	6	174,682	8.918780	2,049	18,577	0.9039	0.9998	0.9977
	7	175,358	8.894220	6,757	15,278	0.9199	0.9992	0.9976
	8	165,320	7.104340	27,955	12,052	0.9321	0.9961	0.9945
	9	175,554	8.241200	4,168	15,884	0.9170	0.9995	0.9976
	10	146,155	7.649700	20,224	11,686	0.9260	0.9974	0.9959
	11	130,103	6.698030	7,697	8,935	0.9357	0.9989	0.9976
	12	159,726	6.853900	5,422	9,359	0.9446	0.9992	0.9979
	13	145,627	6.422580	5,990	15,675	0.9028	0.9991	0.9967
	14	118,818	6.174870	4,809	11,750	0.9100	0.9992	0.9974
	15	128,603	5.710830	6,233	9,995	0.9279	0.9989	0.9972
	16	206,160	8.251460	5,810	29,902	0.8733	0.9993	0.9958
	17	147,439	7.562250	5,064	9,697	0.9383	0.9993	0.9981
sum		2,566,229	121.988720	130,858	290,746	0.8982	0.9989	0.9966
average		150,955	7.175807	7,698	17,103			

表 1：正常肝臟的分割結果

		true positive	true negative (10^6)	false positive	false negative	sensitivity	specificity	accuracy
HCC	1	164,833	8.134520	5,228	13,697	0.9233	0.9994	0.9977
	2	71,913	7.081800	12,600	12,625	0.8507	0.9982	0.9965
	3	207,316	7.573410	6,702	55,983	0.7874	0.9991	0.9920
	4	180,327	8.423970	4,367	12,416	0.9356	0.9995	0.9981
	5	161,209	7.734720	3,314	45,842	0.7786	0.9996	0.9938
	6	317,432	8.730290	6,220	59,007	0.8432	0.9993	0.9928
	7	153,341	6.724560	4,510	8,415	0.9480	0.9993	0.9981
	8	197,847	8.706890	4,671	7,534	0.9633	0.9995	0.9986
	9	160,572	6.832970	43,153	10,540	0.9384	0.9937	0.9924
	10	200,427	8.704870	1,219	98,387	0.6707	0.9999	0.9889
	11	81,840	8.118030	8,765	23,016	0.7805	0.9989	0.9961
	12	137,769	8.333680	5,373	21,065	0.8674	0.9994	0.9969
	13	236,132	9.677880	1,643	47,836	0.8315	0.9998	0.9950
	14	97,529	8.566180	2,944	53,012	0.6479	0.9997	0.9936
	15	213,149	6.018520	9,753	55,833	0.7924	0.9984	0.9896
	16	178,915	9.285800	4,067	31,637	0.8497	0.9996	0.9962
	17	145,155	7.544310	5,390	20,452	0.8765	0.9993	0.9967
	18	173,231	5.882690	60,477	6,206	0.9654	0.9898	0.9891
	19	136,114	8.508600	2,713	10,698	0.9271	0.9997	0.9985
	20	221,921	8.911320	9,092	43,058	0.8375	0.9990	0.9943
sum		3,436,972	159.495010	202,201	637,259	0.8436	0.9987	0.9949
average		171,849	7.974751	10,110	31,863			
total sum		6,003,201	281.483730	333,059	928,005	0.8661	0.9988	0.9956

表 2：患有肝癌之肝臟以及整體的分割結果

第五章 討論

本論文實作了一個於 PET/CT 上的肝臟自動化分割程式，所使用的演算法主要是根據影像上的像素強度(intensity)作門檻化(thresholding)後用形態運算(morphological operation)加以修補，並在取得肝臟的連通區域(connected component)後以區域成長做最後的改進，最後的結果成功獲得了良好的肝臟分割。

在本論文中不論正常或肝癌的 PET/CT，大部份的肝臟區域皆可被正確分割出來。有些組資料因攝影品質關係，有人工假像(artifact)的肝臟區域沒辦法被分割因而造成假陰性。另外一種會發生假陰性的情況是在肝癌病灶(lesion)過大時無法被正確分割，尤其是受過經導管動脈栓塞(transcatheter arterial embolization)治療過的肝癌病灶在電腦斷層造中可能呈現不規則的高強度(hyperdensity)班塊，在門檻化時會被歸類到骨頭的區域。雖然在正子掃描中，肝臟病灶有機會呈現熱點(hot spot)而因此被觀察到。但經治療的區域有可能因細胞死亡無法吸收 ^{18}F -FDG，在影像上反而強度較正常肝組織為低。單純的像素強度分析在上述情況無法正確分割出肝癌組織，想要改進分割的結果可能需要使用紋理為基礎的分割(texture-based segmentation)，不過目前也沒有明確的準則來辨認肝臟組織與肝癌的紋理，所以大部份研究仍需機器學習(machine learning)的方式來幫助分類[2]，除紋理之外有的研究則以機器學習的方法來做邊緣為基礎的分割[13]。本論文曾嘗試使用 openCV 內建之 Active contour model(Snake)來改善分割(圖 26)，但結果不進反退。因原使 Snakes 設計是由圖形外部向內收斂但在本論文中是需要由內向外擴張來改善 under segmentation，為了達成此目的必須調高 constraint forces，結果雖然增加了肝臟區域但同時也將肋間肌(intercostal muscle)甚至是肋骨(rib)給加到分割中。因為原始的 Snake 有以上的缺點，有人提出改良的 Snake 稱 GVF(Gradient Vector Flow) Snake[14]。GVF 修改原本計算 external forces 的方式，在圖形凹陷處與內部亦會有指向邊界的力量，用以改進原始 Snake 於凹陷處無法收斂的情況與其對初始輪廓的要求，這是未來可能採用的改進方法之一。

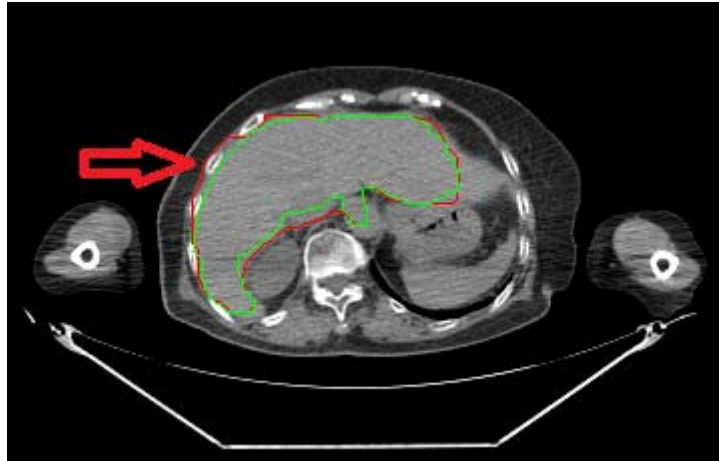


圖 26：openCV 之 Snakes 效果(紅)，與原分割比較(綠)

另外假陽性的問題也是本論文中待進一步改善的問題，因為位置相鄰且像素強度類似的關係心臟是最容易產生假陽性的器官，另外在一些肝癌的資料中，假陽性的產生是因肝脾增大造成肝臟與脾臟相連。改進的方式除前面所提紋理或邊緣為基礎的分割法以外可以多加利用解剖學的背景知識，將形狀或是位置相關性在分割時列入考量，亦有人嘗試將肺臟先分割並將左右肺葉相連，以此分離心臟與肝臟[15]。

肝臟的自動化分割在臨床上可以幫助醫師做評估與診斷外，在獲得了肝臟區域的資訊後有許多可以進一步研究與發展的項目。我們亦嘗試用相同的 PET/CT 資料建立一套電腦輔助診斷系統(CAD, computer-aided diagnosis)，一般情況下以手動的方式描繪肝臟區域後電腦輔助診斷系統便可以提供參考用的診斷。若能獲得良好的自動化肝臟分割，便可以進一步實作全自動的電腦輔助診斷系統，在不需要臨床醫師的介入下此系統即可作出診斷。

第六章 參考資料

- [1] Kumar S. S., “Automatic liver and lesion segmentation: a primary step in diagnosis of liver diseases” , Signal, Image and Video Processing, 7, 163 - 172, 2013
- [2] Kumar S. S., ” An automatic computer-aided diagnosis system for liver tumors on computed tomography images” , Computers and Electrical Engineering, 39, 1516 - 1526, 2013
- [3] Jialing Peng , Ye Wang, Dexing Kong, “Liver segmentation with constrained convex variational model” , Pattern Recognition Letters, 43, 1, 81 - 88, July 2014
- [4] 衛生福利部統計處, 「民國 101 年主要死因分析」
<http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/>
- [5] 衛生福利部國民健康署, 「民國 100 年癌症登記報告」
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/>
- [6] NCCN, “NCCN Guidelines” , Hepatobiliary Cancers, 2013
- [7] BRS Gross Anatomy, seventh edition, 2013
- [8] Rafael C. Gonzalez, Digital Image Processing: An adapted version, PEARSON education Taiwan, Taiwan, 2008
- [9] Seong-Jae Lim, “Automatic liver segmentation for volume measurement in CT Images” , Journal of Visual Communication and Image Representation, Image,17, 860 - 875, 2006
- [10] Michael Kass, “snakes: Active contour models” , International Journal of Computer Vision, 321-331, 1988

- [11] Oussema Zayane, “Automatic liver segmentation method in CT images” , Canadian journal on image processing & computer Vision, 2, 8, 2011
- [12] Mailan Phama, “A Comparison of Texture Models for Automatic Liver Segmentation” , SPIE Proceedings, 6512, 2007
- [13] Haibin Ling¹, “Hierarchical, Learning-based Automatic Liver Segmentation” , Computer Vision and Pattern Recognition, 2008
- [14] C. Xu and J.L. Prince, ‘‘Gradient Vector Flow: A New External Force for Snakes,’’ Proc. IEEE Conf. on Comp. Vis. Patt. Recog. (CVPR), Los Alamitos: Comp. Soc. Press, pp. 66-71, June 1997
- [15] László Ruskó , György Bekes , Gábor Németh , Márta Fidrich Fully, “automatic liver segmentation for contrast-enhance CT images” , 3D Segmentation in The Clinic: A Grand Challenge, pp. 143-150, 2007