

Praca doktorska

Klasyfikacja zmian nowotworowych piersi na podstawie własności statystycznych ech ultradźwiękowych

Michał Byra

Promotor: prof. dr hab. inż. Andrzej Nowicki

Promotor pomocniczy: dr n. med. Katarzyna Dobruch-Sobczak

Zakład Ultradźwięków

Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN



Warszawa, 2017

Chciałbym złożyć serdeczne podziękowania dla:

- Profesora Andrzeja Nowickiego za opiekę naukową i cały poświęcony czas
- Profesor Barbary Gambin za sugerowanie ciekawych problemów
- Pracowników IPPT PAN za wszelkie okazane wsparcie
- Mamy i Natalii

Streszczenie

Celem niniejszej rozprawy było opracowanie metody do charakteryzacji tkanki człowieka na podstawie analizy statystycznych właściwości ech ultradźwiękowych, a następnie wykorzystanie jej do klasyfikacji zmian nowotworowych piersi. Skuteczność zaproponowanej metody została sprawdzona na zbiorze danych zmian nowotworowych piersi zebranych w IPPT PAN we współpracy z Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Do charakteryzacji tkanki użyty został rozkład homodynamiczny K, który modeluje statystykę amplitudy rozproszonego echa. Parametry rozkładu homodynamicznego K związane są z właściwościami rozpraszającymi tkanki. W pracy omówiono metodę estymacji parametrów rozkładu oraz jak za jego pomocą można tworzyć mapy parametryczne obrazujące lokalne właściwości rozpraszające tkanki. Mapy te mogą dostarczać dodatkowych informacji diagnostycznych dla lekarza w porównaniu ze zwykłym obrazowaniem ultrasonograficznym.

Wykonane mapy parametryczne zmian nowotworowych poddano segmentacji, by wyodrębnić obszary o różnych właściwościach rozpraszających. Na podstawie przeprowadzonej segmentacji wydobyto szereg cech, które posłużyły do klasyfikacji łagodnych i złośliwych zmian nowotworowych. Pokazano, że przedstawione podejście prowadzi do uzyskania lepszych wyników niż w przypadku metod wcześniej zaproponowanych w literaturze.

W następnej kolejności sprawdzono, czy wyznaczone cechy związane z rozpraszaniem mogą być połączone z cechami geometrycznymi, które opisują kształt krawędzi zmiany na obrazie ultrasonograficznym. W literaturze cechy te uważane są za wyjątkowo przydatne w klasyfikacji nowotworów piersi. Pokazano, że połączenie cech z tych dwóch różnych grup pozwala osiągnąć lepszą klasyfikację, niż przy użyciu cech z każdej grupy osobno.

Abstract

The main aim of this work was to develop a quantitative tissue characterization technique based on the backscattered ultrasound echo analysis and to use it for breast lesion classification. The proposed method was validated on breast lesion data collected in the Institute of the Fundamental Technological Research of the Polish Academy of Sciences in cooperation with the Cancer Center and Institute of Oncology of Sklodowska-Curie Memorial in Warsaw.

The homodyned K distribution was used for tissue characterization. It models the statistics of backscattered ultrasound echo amplitude. Parameters of the homodyned K distribution are related to the tissue scattering properties. The method of estimation of the distribution parameters was introduced and discussed and next the parametric maps characterizing local tissue scattering properties were created. These maps may serve as an additional source of information for physicians performing standard ultrasound imaging.

The obtained breast lesion parametric maps were segmented to extract areas exhibiting similar scattering properties. Next, based on the segmentation, several features were extracted which were then used for the breast lesion classification. It was shown that this approach was better than the ones already proposed in the literature.

Next, the extracted scattering features were combined with morphological features which describe breast lesion contour. These features have been widely used in the literature and are considered to be highly effective in breast lesion classification. It was possible to improve the breast lesion classification performance by combining scattering and morphological features.

Spis treści

Streszczenie	v
Abstract	vii
Spis rysunków	xi
Spis tablic	xiii
1 Wprowadzenie	1
1.1 Diagnostyka zmian nowotworowych piersi	4
1.2 Cele i układ pracy	7
2 Rozpraszanie dźwięku w ośrodkach biologicznych	9
2.1 Podstawy fizyczne propagacji fal ultradźwiękowych	9
2.2 Modelowanie rozpraszania ultradźwięków	12
2.3 Rozpraszanie ultradźwięków w nowotworach piersi	19
3 Baza danych nowotworowych	23
3.1 Akwizycja danych	23
3.2 Struktura bazy	25
4 Charakteryzacja rozpraszania za pomocą rozkładu homodynowego K	29
4.1 Estymacja parametrów rozkładu homodynowego K	29
4.2 Tworzenie map parametrycznych	31
5 Analiza map parametrycznych	37
5.1 Przegląd dotychczasowych rozwiązań	38
5.2 Segmentacja map parametrycznych	40
5.3 Ekstrakcja cech do klasyfikacji zmian nowotworowych	43
5.4 Klasyfikacja zmian nowotworowych	44

5.5	Walidacja klasyfikacji zmian nowotworowych	44
6	Ocena klasyfikacji zmian nowotworowych	47
6.1	Wyniki	47
6.2	Dyskusja	52
7	Połączenie modelu statystycznego z cechami geometrycznymi	57
7.1	Cechy geometryczne	57
7.1.1	Poprawa konturu	60
7.1.2	Opis cech	61
7.2	Wyniki	65
7.3	Dyskusja	68
8	Podsumowanie	73
	Bibliografia	77
	Dodatek A Wyprowadzenie rozkładu homodynowego K	87
	Dodatek B Algorytm do segmentacji	91
	Dodatek C Staże i publikacje doktoranta	97

Spis rysunków

1.1	Ultrasonografy na przestrzeni lat	3
2.1	Przykładowy impuls ultradźwiękowy	10
2.2	Ilustracja rozpraszania fali dźwiękowej	12
2.3	Komórka rozdzielczości	13
2.4	Spacer losowy	13
2.5	Różne rodzaje rozpraszania w tkance	17
2.6	Rozkład homodynowy K dla różnych wartości parametrów u i k	18
2.7	Obrazy histopatologiczne zmian nowotworowych	20
3.1	Skaner obrazujący wraz z głowicą	24
3.2	Schemat przetwarzania danych	25
3.3	Przykład ze zbioru danych	26
3.4	Wyznaczanie ROI	27
4.1	Estymacja parametrów rozkładu homodynowego K	30
4.2	Przykład estymacji parametrów rozkładu homodynowego K	32
4.3	Tworzenie mapy parametrycznej	32
4.4	Przykład sygnału RF	33
4.5	Technika ruchomego okna	34
4.6	Mapowany obraz ultrasonograficzny	35
4.7	Mapy parametru u dla różnych wielkości okna.	36
4.8	Mapy parametru k dla różnych wielkości okna.	36
5.1	Wyznaczanie ROI wg Shankara	38
5.2	Obrazy i segmentacja przykładowej zmiany łagodnej.	42
5.3	Obrazy i segmentacja przykładowej zmiany złośliwej.	42
6.1	ROC dla parametrów związanych z powierzchnią segmentów	49
6.2	Wykresy pudełkowego dla parametrów związanych z powierzchnią segmentów	49

6.3	ROC dla uśrednionych parametrów	50
6.4	Wykresy pudełkowe dla uśrednionych parametrów	50
6.5	ROC dla parametrów największego segmentu	51
6.6	Wykresy pudełkowe dla parametrów największego segmentu	51
6.7	AUC a liczba cech	52
6.8	ROC dla najlepszego zbioru parametrów	52
7.1	Kontur po poprawie.	60
7.2	Ilustracja cech geometrycznych.	65
7.3	AUC a liczba cech geometrycznych	66
7.4	AUC przy dodawaniu do najlepszych cech rozproszonych cech geometrycznych	66
7.5	AUC przy dołączaniu cech bez wyróżnień	67
7.6	ROC dla najlepszych kombinacji	68
A.1	Rozkład ujemny dwumianowy	88
B.1	Otoczenie	93

Spis tablic

2.1	Współczynnik tłumienia dla wybranych materiałów wg [23].	10
2.2	Rozkłady używane do opisu rozpraszania.	18
3.1	Schemat bazy danych	25
5.1	Analizowane cechy.	43
6.1	Klasyfikacja w przypadku cech indywidualnie.	48
6.2	Parametry dla wybranych kombinacji cech.	49
7.1	Lista cech geometrycznych.	59
7.2	Kombinacje cech rozproszeniowych i geometrycznych.	67

Rozdział 1

Wprowadzenie

Żyjemy w czasach bezprecedensowego postępu techniki. Rozwój elektroniki i komputerów bezpowrotnie zmienił sposób naszego życia otwierając je na nowe możliwości. W roku 1952 Turing i Champernowne, z braku komputerów o wystarczającej mocy, zmuszeni byli symulować programy szachowe na kartce papieru [68]. Dziś każdy z nas w postaci smartfonu dysponuje komputerem o większej mocy, niż ten który sterował statkiem kosmicznym Apollo w jego drodze na Księżyc. Mówi się również, że wkraczamy w erę czwartej wielkiej rewolucji przemysłowej, gdy postępująca automatyzacja i inteligentne przetwarzanie danych mają na dobre wejść do naszego życia codziennego. Coraz powszechniej, choć często nieświadomie, korzystamy z technik opartych na sztucznej inteligencji. Zbierane są olbrzymie zbiory danych, których analiza pozwala lepiej zrozumieć najprzeróżniejsze zjawiska, począwszy od badań medycznych a skończywszy na fizyce cząstek i astronomii. Postęp techniki przekłada się również na podstawową kwestię ważną dla każdego człowieka, jaką jest troska o zdrowie swoje i najbliższych.

Jesteśmy obecnie świadkami intensywnego rozwoju metod obrazowania medycznego. Dzięki ulepszaniu istniejących metod i rozwijaniu nowych, jesteśmy w stanie lepiej zrozumieć działanie naszego organizmu, skuteczniej monitorować stan zdrowia i prowadzić diagnostykę. Wydaje się, że na tym polu obrazowanie ultradźwiękowe czeka w najbliższym czasie w pewnym sensie rozwój uprzywilejowany i szczególny. Prognoza ta związana jest z szeregiem czynników, które zostaną poniżej przybliżone.

Klasyczna ultrasonografia to przede wszystkim obrazowanie w tak zwanym trybie B-mode (B od angielskiego słowa *brighness* oznaczającego jasność), w przypadku którego wizualizowane są zmiany w impedancji akustycznej tkanek. Impuls ultradźwiękowy padający na granicę ośrodków różniących się impedancją akustyczną ulega odbiciu, co rejestrowane jest przez przetwornik, a następnie po przetworzeniu wyświetlane na ekranie ultrasonografu [70]. Propagacji fali dźwiękowej towarzyszą jednak również inne efekty, których można użyć

do charakteryzacji tkanek. Badaniem tych metod zajmuje się ultrasonografia ilościowa QUS (z ang. *quantitative ultrasound*). Dla przykładu, amplituda propagującej się fali dźwiękowej jest tłumiona ze względu na lepkość ośrodka [50]. Efekt też można zmierzyć śledząc zmiany w częstotliwości centralnej odebranego sygnału, jakie zachodzą wraz z głębokością [51]. Innym efektem i jednocześnie tematem tej pracy jest rozpraszanie fali na mikrostrukturach ośrodka, które szerzej zostanie omówione w następnych rozdziałach. Badania nad metodami QUS znacząco przyspieszyły dzięki rozwojowi elektroniki i większej dostępności ultrasonografów, na których możliwa jest akwizycja tak zwanych surowych danych wielkiej częstotliwości RF (z ang. *radio-frequency*). Są to dane bezpośrednio odebrane przez głowicę obrazującą. W przypadku klasycznego B-mode obraz tworzony jest na bazie obwiedni sygnału RF, który jednakże jest wstępnie poddawany intensywnemu przetwarzaniu, na które z reguły składają się filtracja, kompresja, interpolacja i algorytmy mające usunąć szum i podkreślić krawędzie na obrazie. Te wszystkie procedury zacierają informację o tkance, jaką niósł pierwotny sygnał RF, a którą metody QUS starają się wykorzystać. W najogólniejszym przypadku techniki QUS służą do stworzenia mapy parametrycznej, która będzie mogła obok trybu B-mode służyć lekarzowi dodatkową informacją o stanie badanej tkanki.

Wyjątkową zaletą ultradźwięków na tle innych metod obrazowania medycznego jest jej nieinwazyjność, relatywnie niska cena oraz podatność na miniaturyzację. Rys. 1.1 przedstawia pierwszy komercyjny skaner obrazujący w czasie rzeczywistym firmy Siemens, który powstał w roku 1965 [56]. Jednocześnie po prawej stronie znajduje się system Lumify firmy Phillips, który obsługiwany jest przez smartfona. To zestawienie wprost pokazuje jak istotna miniaturyzacja dokonała się w przypadku ultrasonografów na przestrzeni lat. Co więcej, system Lumify umożliwia składowanie wyników i ich analizę w chmurze. Wydaje się, że w dobie obecnej rewolucji przemysłowej badania ultrasonograficzne mogą stać się jeszcze bardziej powszechne i być normą w miejscach takich jak zakłady pracy czy szkoły. Metody diagnostyki powinny stać się również bardziej dostępne dla lekarzy, techników a nawet osób prywatnych. To ostatnie może być niezwykle atrakcyjne, tym bardziej, że klasyczne badanie USG jest nieinwazyjne. Szybsza wymiana informacji może również poskutkować powstaniem lepszych wytycznych na temat diagnostyki konkretnych schorzeń. Zauważmy jednak, że sama dostępność techniki nigdy nie będzie zadowalająca, jeśli nie będzie szła w parze z możliwością trafnego zinterpretowania stanu badanej tkanki. Upowszechnienie diagnostyki ultradźwiękowej może być możliwe dzięki rozwojowi metod sztucznej inteligencji, które pomogą osobie zainteresowanej przeprowadzić badanie i zrozumieć jego wyniki.

Wydaje się, że sztuczna inteligencja nigdy nie zastąpi eksperckiej wiedzy radiologa podpartej wieloletnim doświadczeniem i tym szczególnym rodzajem intuicji, jaki wyrabiają sobie lekarze obcując z pacjentami. Należy wziąć jednak pod uwagę szereg czynników,



Rysunek 1.1 Po lewej ultrasonograf Siemens Vidoson (źródło: siemens.com), a po prawej system Lumify firmy Phillips (źródło: phillips.com).

które przemawiają za systemami do komputerowego wspomaganie diagnostyki CAD (z ang. *computer-aided diagnosis*). Po pierwsze, dostęp do eksperckiej wiedzy lekarskiej jest ograniczony i często kosztowny. Lekarze specjalizują się w konkretnej dziedzinie jak na przykład w badaniu układu krążenia. Ten sam lekarz już jednak z reguły nie jest ekspertem w diagnostyce stanu narządów brzucha. Hipotetycznie technik bądź pielęgniarka umiejący obsługiwać ultrasonograf mogliby przy wsparciu sztucznej inteligencji badać różne tkanki i prowadzić ogólną diagnostykę. Pozwoliłoby to z pewnością na wcześniejszą detekcję chorób i mogłoby służyć jako swojego rodzaju badania przesiewowe. Po drugie, należy rozważyć również pesymistyczny scenariusz rozwoju służby zdrowia związany ze starzeniem się europejskich społeczeństw. Problem ten wyjątkowo dotyczy Polski, gdzie trend demograficzny jest negatywny i wieści zblizające się problemy. Polska to również kraj, gdzie notuje się jedną z mniejszych w Unii liczbę lekarzy na 100000 mieszkańców [33], która w 2014 roku wynosiła 230. Przykładowo ten współczynnik we Włoszech wynosił 388, a w Niemczech odpowiednio 410. Sytuację jeszcze bardziej pogarsza starzenie się obecnej grupy pracowników służby zdrowia i emigracja młodych lekarzy. Te czynniki kazały zastanowić się nad tym, jak w przyszłości wyglądać będzie dostęp do usług medycznych i wiedzy lekarskiej. Zauważmy, że może dojść do niepokojącej sytuacji, gdy większość obywateli będzie miała relatywnie łatwy dostęp do aparatury medycznej, ale utrudniony do osoby mogącej przeprowadzić badanie i przeanalizować wyniki. Przy takim scenariuszu metody sztucznej inteligencji mogą okazać się nieocenione. Przydatna może być nawet częściowa automatyzacja pracy diagnosty, która pomoże mu efektywniej badać pacjentów i w ten sposób zwiększy jakość świadczonych usług.

Powyżej przytoczono dwa kierunki rozwoju obrazowania ultradźwiękowego. Pierwszym jest rozwijanie nowych metod charakteryzacji tkanek, a drugi dotyczy studiów nad systemami CAD, dzięki którym możliwa będzie poprawa diagnostyki medycznej. Niniejsza rozprawa doktorska wpisuje się w oba te kierunki w sposób zasadniczy, gdyż skupia się na rozwoju metody QUS do obrazowania charakteru rozpraszania w tkankach oraz wykorzystuje tę metodę, by na podstawie wydobytych dzięki niej informacji zbudować system CAD, który będzie w stanie klasyfikować zmiany nowotworowe piersi. Powyższe rozważania były natury ogólnej, ale teraz w następnej sekcji przedstawię, jaki konkretny problem w pracy będzie rozwiązywany.

1.1 Diagnostyka zmian nowotworowych piersi

Choroby nowotworowe stanowią jeden z największych i nierozwiązanych problemów naszej cywilizacji. Powołując się na dane Europejskiego Urzędu Statystycznego, z powodu choroby nowotworowej umiera co czwarty mieszkaniec Unii [32]. Spośród wszystkich nowotworów u kobiet rak piersi jest na drugim miejscu jeśli chodzi o umieralność oraz cechuje się największą zachorowalnością w Polsce. Na przestrzeni lat prowadzono szereg kampanii społecznych zachęcających do wykonywania badań i zwiększających ogólną świadomość na temat tej właśnie choroby [5]. Od lat 80-tych obserwuje się trend stałego niewielkiego spadku umieralności z powodu raka piersi, pomimo zwiększonej zachorowalności. Na przykład w Wielkiej Brytanii liczba ta spadła o 40% na przestrzeni ostatnich 20 lat [54].

Badanie USG to obecnie jedna z podstawowych, obok mammografii, metod diagnostyki zmian nowotworowych piersi [53, 96, 117]. Same nowotwory dzielą się zasadniczo na łagodne i złośliwe, przy czym te drugie zdecydowanie źle rokoją dla zdrowia pacjenta. Poprawność diagnozy zależy przede wszystkim od lekarza i posiadanej przez niego wiedzy na temat obrazu zmiany nowotworowej w trybie B-mode. W celu standaryzacji diagnostyki nowotworów piersi Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne ustanowiło tak zwany system BI-RADS (z ang. *Breast Imaging - Reporting and Data System*) [63], który jest teraz powszechnie używany przez lekarzy. System ten jest również stosowany w Polsce [47]. Po wykonaniu badania USG lekarz przypisuje badanej zmianie patologicznej konkretną kategorię BI-RADS (od 1 do 6), która ma odzwierciedlać jej stopień złośliwości. W ramach systemu jest określone, jakimi cechami, jak na przykład echogeniczność czy kształt, powinna charakteryzować się badana zmiana, żeby otrzymać konkretną kategorię. Zmiany które nie wykazują cech towarzyszących zmianom złośliwym takich jak spikularne brzożgi, nieregularny kształt są kwalifikowane do kategorii o zerowym lub niskim ryzyku złośliwości.

Niestety, mimo przyjętej standaryzacji klasyfikacja zmian wciąż nie jest doskonała. Bierze się to z niedostatków samego systemu BI-RADS, ale i wiedzy lekarza, który mimo standaryzacji musi sam ocenić, czy i w jakim stopniu badana zmiana posiada wyszczególnione cechy BI-RADS. Bierze się to również z niedostatków samego obrazu w trybie B-mode, na którym różne rodzaje zmian mogą wyglądać bardzo podobnie. W rezultacie klasyfikacja zmian nowotworowych cechuje się niską specyficnością, co przekłada się na dużą liczbę niepotrzebnie przeprowadzanych biopsji. To z kolei wiąże się z niepotrzebnymi zabiegami, stresem pacjentów, ale i z dużymi obciążeniami finansowymi dla służby zdrowia.

W celu poprawy diagnostyki nowotworów piersi stworzono szereg systemów CAD. Ich głównym celem jest wsparcie osoby wykonującej badanie w procesie podejmowania decyzji. System analizując obraz USG stara się odpowiedzieć na pytanie dotyczące tego, jaki jest stopień złośliwości zmiany. Zaproponowane w literaturze systemy CAD w przeważającej większości bazują na analizie obrazu USG w trybie B-mode i składają się z czterech podsystemów wykonujących odrębne działania [20]:

1. Wstępne przetworzenie obrazu.
2. Wskazanie nowotworu na obrazie.
3. Ekstrakcja cech do klasyfikacji.
4. Budowa klasyfikatora i walidacja.

Każdemu z powyższych kroków w literaturze poświęcono szereg publikacji. Na skuteczność każdego systemu CAD przekładają się przede wszystkim wartościowe cechy do klasyfikacji, które w kontekście nowotworów dzielą się zasadniczo na dwie kategorie. Pierwszą są cechy geometryczne, które charakteryzują kształt krawędzi nowotworu, jaki wyznaczony został w wyniku segmentacji. Drugi zbiór cech to te związane z teksturą nowotworu, jaka widoczna jest na obrazie USG.

Obecnie uważa się, że najbardziej przydatne do budowania systemów CAD są cechy geometryczne [37], przy czym w przypadku zmian złośliwych oczekiwana jest bardziej nieregularna krawędź. W porównaniu do cech związanych z teksturą cechy geometryczne są mniej wrażliwe na algorytmy przetwarzania sygnałów, jakie są stosowane do rekonstrukcji obrazów USG. Co więcej, współcześnie używane algorytmy skupiają się na zachowaniu i podkreśleniu krawędzi na obrazie przy jednoczesnym rozmyciu tekstury [22]. Dobrym przykładem jest tutaj algorytm dyfuzji anizotropowej, który jest stosowany w celu usunięcia ziarnistości (z ang. *speckles*) na obrazie [115]. Algorytm ten rozmywa obraz w miejscach charakteryzujących się małym gradientem jasności, czyli w domyśle niezajmowanych przez

krawędź. Również większość skanerów umożliwia zmianę w czasie rzeczywistym parametrów używanych do rekonstrukcji obrazu takich jak stopień kompresji. W rezultacie specyficzna ziarnistość tkanek na obrazie USG zostaje zniekształcona bądź zupełnie usunięta, a samo badanie tekstury danej tkanki staje się zadaniem utrudnionym.

Z drugiej strony metody QUS polegają na wyznaczeniu parametrów związanych z fizycznymi właściwościami danej tkanki [59]. Metody te bazują na surowych echach ultradźwiękowych odebranych przez przetwornik. Echa te dopiero mają zostać przetworzone w celu rekonstrukcji obrazu USG i tym samym zawierają możliwie nietkniętą informację o tkance. Wydaje się, że metody QUS mogą z powodzeniem posłużyć do budowy systemów CAD. Przede wszystkim wchodzi tutaj w grę znaczenie fizyczne cech wyznaczanych za pomocą metod QUS. Trudnością jest tutaj fakt, że akwizycja sygnałów RF wymaga specjalnie przystosowanego do tego ultrasonografu. Takie ultrasonografy znajdują się z reguły bardziej w polu zainteresowań badaczy i nie są użytkowane przez lekarzy.

Jedną z metod QUS jest modelowanie statystyki ech ultradźwiękowych rozproszonych wstecznie. Propagująca się fala dźwiękowa ulega rozproszeniu na mikrostrukturach tkanki. Dochodzi do interferencji, w wyniku której na obrazie USG dana tkanka posiada specyficzną ziarnistość. Badanie sygnału RF dostarcza znacząco więcej informacji o naturze tego zjawiska niż analiza przetworzonego obrazu. Do tej pory w literaturze zaproponowano różne modele mające uchwycić stochastykę tego zjawiska. Celem tutaj jest scharakteryzowanie rozproszenia w ośrodku (jego mikrostruktur) na podstawie statystyki amplitudy sygnału RF. Na tym polu rozkład homodynamiczny K uznawany jest za najbardziej ogólny, ale jednocześnie najtrudniejszy w stosowaniu [24]. Estymacja parametrów rozkładu homodynamicznego K jest postrzegana jako skomplikowana, w związku z czym badacze chętniej korzystają z prostszych modeli takich jak rozkład Nakagami czy Rayleigha. Niestety to zastąpienie skutkuje mniej bogatym w informacje opisem rozpraszania w tkance.

W szeregu publikacji podano, że parametr kształtu (parametr Nakagami) rozkładu Nakagami może być przydatny w rozróżnianiu zmian nowotworowych piersi [88, 92, 107, 108]. Został on również w celu poprawy klasyfikacji połączony z elastografią [57], systemem BI-RADS [72] i z pojedynczą cechą geometryczną [104]. Rozkład K wykorzystany został w [91]. Model homodynamiczny K do tej pory został użyty w jednej pracy opublikowanej przed rokiem [101]. Ocena rozproszenia w nowotworach piersi jest dodatkowo utrudniona ze względu na niejednorodną strukturę. Zdarza się, że w obrębie nowotworu znajdują się obszary charakteryzujące się zupełnie innymi właściwościami rozpraszającymi takie jak zwapnienia czy martwica [102]. Problem analizy rozproszenia w zmianach nowotworowych piersi uwzględniający niejednorodności nie został do tej pory w sposób jednoznaczny roz-

wiązany w literaturze z powodu dużego zróżnicowania budowy mikroskopowej raków piersi i zmian łagodnych.

1.2 Cele i układ pracy

Tezą niniejszej pracy jest to, że można klasyfikować łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe piersi na podstawie właściwości statystycznych ech ultradźwiękowych. W związku z tak postawioną tezą rozprawie doktorskiej przyświecają trzy zasadnicze cele:

- Opracowanie metody QUS, która jest w stanie tworzyć mapy parametryczne charakteryzujące rozpraszanie zachodzące w tkankach. Do tego celu w pracy wykorzystany zostanie rozkład homodynowy K amplitudy sygnału RF.
- Wykorzystanie stworzonych map parametrycznych do analizy rozpraszania w nowotworach piersi, a w szczególności uwzględnienie spotykanych tutaj niejednorodności. Postawiono tezę, że nowotwory piersi można rozróżnić na podstawie map parametrycznych oraz, że poprzez analizę niejednorodności tę klasyfikację można jeszcze dodatkowo poprawić.
- Sprawdzenie, czy możliwe jest efektywne połączenie klasyfikacji na podstawie cech geometrycznych z analizą map parametrycznych.

Praca zorganizowana jest w następujący sposób. W drugim rozdziale przedstawione zostaną podstawy fizyczne stojące za propagacją i rozpraszaniem fal ultradźwiękowych. Podane zostaną modele, jakie zaproponowano do tej pory w literaturze do opisu rozpraszania. W rozdziale trzecim scharakteryzuję bazę sygnałów RF pochodzących z nowotworów piersi, która zostanie wykorzystana w pracy do budowy systemu CAD, a która stworzona została w IPPT PAN we współpracy z Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W rozdziale czwartym pokażę jak wykorzystać rozkład homodynowy K do tworzenia map parametrycznych obrazujących charakter rozproszenia w tkankach. Piąty rozdział zawiera opis metod, jakie zastosowano do analizy map parametrycznych. Wśród nich znajduje się algorytm do segmentacji zmiany, którego zadaniem jest wyodrębnienie z obszaru nowotworu podobszarów, które charakteryzują się jednorodnymi własnościami rozpraszającymi. Oprócz tego przedstawiona zostanie procedura ekstrakcji cech oraz klasyfikacji. Kolejne rozdziały poświęcone są analizie i dyskusji wyników klasyfikacji, przy czym omówione również zostaną cechy geometryczne.

Rozdział 2

Rozpraszanie dźwięku w ośrodkach biologicznych

2.1 Podstawy fizyczne propagacji fal ultradźwiękowych

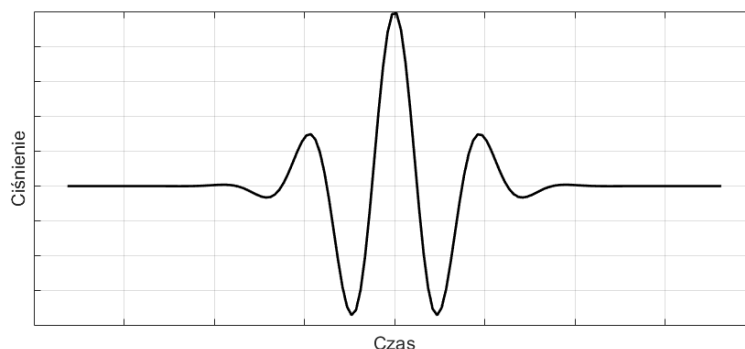
Fale ultradźwiękowe to fale mechaniczne o częstotliwościach znajdujących się powyżej zakresu słyszalnego przez człowieka. Granicę tę przyjmuje się z reguły na równą około 20 KHz. W tkankach, które składają się głównie z wody, fale dźwiękowe propagują się przede wszystkim jako fale podłużne [70]. Począwszy od źródła fali, na przykład drgającej powierzchni przetwornika, cząstki ośrodka wprawiane są w oscylacje, które na zasadzie reakcji łańcuchowej przenoszą się w głąb ośrodka. W najprostszym przypadku ruch ten opisać można przez liniowe równanie falowe dane następującym wzorem:

$$\Delta p - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = 0, \quad (2.1)$$

gdzie p , t i c oznaczają odpowiednio ciśnienie, czas oraz prędkość dźwięku w ośrodku. Przez Δ oznaczono operator Laplace'a we współrzędnych kartezjańskich. Rozwiązaniem równania falowego w jednym wymiarze są funkcje typu $f(x \pm ct)$. Rys. 2.1 pokazuje standardowy impuls obrazujący używany w ultrasonografii. Jest to funkcja sinusoidalna o obwiedni gaussowskiej. Część impulsu, ta o dodatnim ciśnieniu, wywołuje ściskanie tkanki, a w przypadku ujemnego ciśnienia mamy do czynienia z rozprężaniem.

Klasyczna zależność $c^2 = \frac{1}{\rho\kappa}$ wiąże prędkość dźwięku z parametrami mechanicznymi ośrodka, którymi są gęstość ρ oraz ściśliwość κ . Kolejnym ważnym parametrem jest impedancja akustyczna, którą wyrazić można następująco:

$$Z = \rho c \quad (2.2)$$



Rysunek 2.1 Przykładowy impuls ultradźwiękowy używany do obrazowania.

i której zmiany w ośrodku leżą niejako u podstaw obrazowania typu B-mode, gdyż odbicie fali na granicy dwóch ośrodków jest funkcją impedancji. Granica dwóch tkanek różniących się impedancją będzie dobrze widoczna na obrazie B-mode.

Równanie (2.1) opisuje propagację fali, która odbywa się w sposób bezstratny. Jednakże propagacji fali w ośrodku towarzyszy szereg zjawisk, których wspólnym skutkiem jest utrata energii wraz z odległością od źródła. Upływ energii następuje ze względu na odbicia, rozproszenie oraz absorpcję. Dwa ostatnie zjawiska występują pod wspólną nazwą tłumienia, w przypadku którego zakłada się, że w tkance powoduje eksponencjalny zanik amplitudy ciśnienia, co zapisać można poniższym wzorem [59]:

$$p(x) = p_0 e^{-\alpha x}, \quad (2.3)$$

gdzie p_0 to początkowa amplituda fali, a przez α oznaczono współczynnik tłumienia, którego jednostką jest Neper/cm. Współczynnik tłumienia jest funkcją częstotliwości, w literaturze zwykło się przyjmować jego wartość przy częstotliwości równej 1 MHz. Tabela 2.1 przedstawia wartości współczynnika tłumienia dla różnych materiałów.

Tablica 2.1 Współczynnik tłumienia dla wybranych materiałów wg [23].

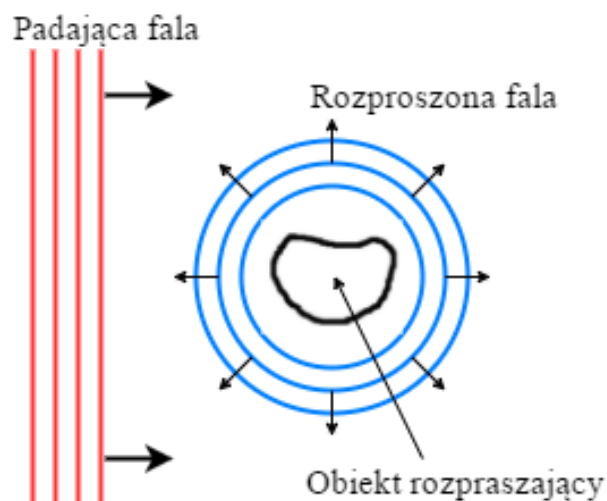
Materiał	α [Neper/cmMHz]
Woda	0.00025
Krew	0.023
Tłuszcz	0.055
Tkanka (średnio)	0.062
Tkanka łączna	0.18
Kość korowa	0.79
Mózg	0.068

Pomimo tego, że wpływ absorpcji i rozpraszania na amplitudę fali opisywany jest z reguły zbiorczo, charakter tych dwóch zjawiska jest inny. Absorpcja jest spowodowana lepkością ośrodka oraz procesami relaksacyjnymi towarzyszącymi propagacji fali [50]. Dla przykładu w wodzie dominującym czynnikiem jest lepkość i absorpcja zależy od częstotliwości kwadratowo $\alpha \sim f^2$. W tkance jednakże zachodzą również procesy relaksacyjne i zależność nie jest już kwadratowa. Wykładnik w tym przypadku przyjmuje wartość specyficzną dla danej tkanki, zazwyczaj znajdującą się między 1 a 2 [50].

Rozpraszanie jest zjawiskiem podobnym do odbicia, ale zachodzącym w przypadku obiektów o rozmiarze mniejszym niż długość fali [94]. W porównaniu z absorpcją rozpraszanie jest odpowiedzialne za znacznie mniejszy ubytek energii fali. Na przykład oszacowano, że w wątrobie od 2% do 10% tłumienia jest spowodowane przez rozproszenie [14, 58]. Tkanka nie jest strukturą jednorodną pod względem parametrów mechanicznych. Źródłem rozproszenia są lokalne fluktuacje w gęstości oraz ściśliwości. Sytuację ilustruje Rys. 2.2, gdzie propagująca się fala pada na niejednorodność ośrodka i jest rozpraszana na wszystkie strony. Sposób w jaki wystąpi rozproszenie związany jest z kształtem obiektu oraz z jego parametrami mechanicznymi na tle ośrodka. Pełen opis rozpraszania jest zjawiskiem złożonym z szeregu powodów. Po pierwsze wymaga znajomości rozkładu parametrów w ośrodku. Po drugie występuje tutaj problem skali. Hipotetycznie niejednorodności takie jak struktury komórkowe są bardzo małe wobec rozmiaru całej tkanki czy ogólnie obrazowanego w praktyce klinicznej obszaru.

W literaturze przyjęły się dwa podejścia do modelowania rozpraszania. Pierwszym jest model dyskretny, w którym fala propaguje się w jednorodnym ośrodku zawierającym skokowe zmiany parametrów. Przy czym stosowane są najczęściej liczne uproszczenia. Często używany jest tak zwany model punktowy, w którym źródła rozproszenia są punktowe i nie mają wpływu na propagującą się falę. Zdolność danego punktu do rozproszenia fali jest kodowana pojedynczym parametrem, jakim jest refleksywność. Drugi model zakłada ciągłość ośrodka i jest bardziej generalny, ale jednocześnie niepraktyczny z punktu widzenia modelowania sytuacji spotykanych w obrazowaniu medycznym. Dokładny analityczny opis rozproszenia osiągalny jest tylko w przypadku prostych geometrii takich jak sfera czy walec [34, 65].

Zdolność pojedynczego obiektu do rozpraszania opisuje się w literaturze poprzez tak zwany poprzecznik rozproszenia. Wielkość ta zdefiniowana jako stosunek mocy rozproszonej przez obiekt do natężenia fali padającej. Wprowadza się również współczynnik rozproszenia wstecznego, który jest miarą mocy rozproszonej przez obiekt w kierunku odwrotnym do padającej fali. W domyśle jest to ta część rozproszonego sygnału, która powróciła do źródła fali, jakim w przypadku obrazowania medycznego jest głowica skanująca.



Rysunek 2.2 Propagująca się fala (na czerwono) pada na obiekt o innych parametrach mechanicznych co ośrodek powodując rozproszenie (na niebiesko).

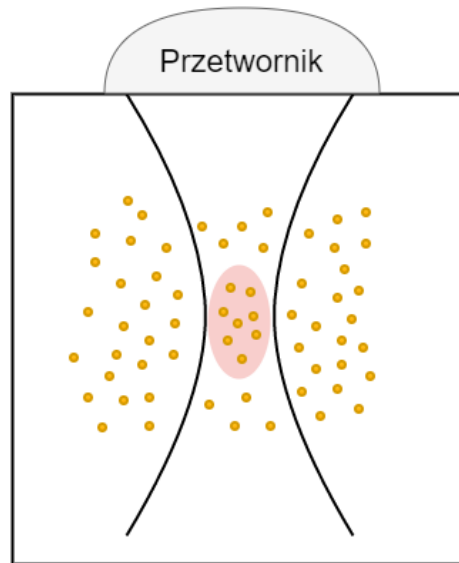
2.2 Modelowanie rozpraszania ultradźwięków

W kontekście metod QUS przyjęło się stosować tak zwany punktowy model rozpraszania [59]. W tym przypadku zakłada się jednorodny ośrodek, który wypełniony jest losowo rozmieszczonymi punktami - rozpraszaczami o zadanej refleksyjności. Propagacja nadanego impulsu ultradźwiękowego zależy tylko i wyłącznie od parametrów ośrodka i rozpraszacze nie mają na nią wpływu. Traktuje się je jako wtrącenia, które odbijają nadany impuls stając się tym samym źródłem fali rozproszonych. Dodatkowo zakłada się, że rozproszone fale nie wchodzi w żadne dodatkowe interakcje z rozpraszaczami.

Sygnał odebrany przez przetwornik powstaje jak suma poszczególnych rozproszonych wstecznie fal, co poglądowo przedstawia Rys. 2.3. Ważnym pojęciem jest tutaj komórka rozdzielczości, w której znajdują się rozpraszacze, od których przyczynki sumują się na pojedynczą próbkę odebranego sygnału. Jeżeli w komórce rozdzielczości znajduje się N rozpraszaczy, odebrane echo w pojedynczej chwili czasu możemy zapisać jako sumę zespoloną:

$$\mathbf{A} = \sum_{n=1}^N \mathbf{a}_n = \sum_{n=1}^N a_n e^{i\beta_n}, \quad (2.4)$$

gdzie a_n i β_n to odpowiednio amplituda (refleksyjność) i faza związana z n -tym rozpraszaczem. Suma we wzorze (2.4) nazywana jest z reguły częścią dyfuzyjną i jest ona dodatkowo uzupełniana o tak zwaną część koherentną s:

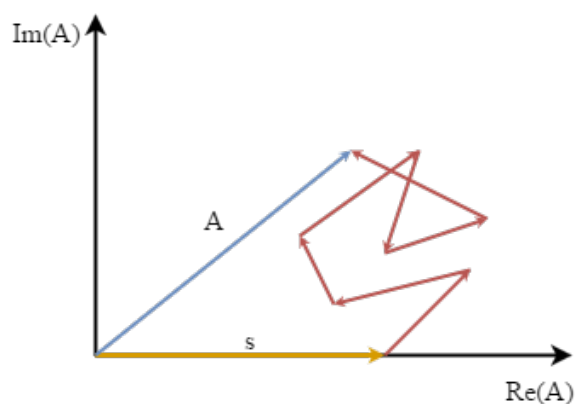


Rysunek 2.3 Rozpraszanie zachodzi w polu wiązki na strukturach wewnątrz komórki rozdzielczości (zaznaczonej na czerwono).

$$\mathbf{A} = \mathbf{s} + \sum_{n=1}^N \mathbf{a}_n = \mathbf{s} + \sum_{n=1}^N a_n e^{i\beta_n}. \quad (2.5)$$

Składnik ten odpowiada za istnienie dużego przyczynku do rozproszenia jakim może być na przykład obecność w ośrodku rozpraszaczy rozłożonych periodycznie [42]. Powyższe wzory postrzegać można w kategoriach błędzenia losowego na płaszczyźnie, co ilustruje poglądowo Rys. 2.4.

Wzór (2.5) zawiera trzy zmienne losowe $\{a, \beta, N\}$ oraz parametr s , które kodują informację o ośrodku. W praktyce dysponujemy tylko próbkami zmiennej \mathbf{A} i badając statystykę



Rysunek 2.4 Rozpraszanie wg równania (2.5) jako spacer losowy na płaszczyźnie.

jej amplitudy A staramy się uzyskać wiedzę o zachodzącym w ośrodku rozpraszaniu. W zależności od przyjętych założeń wiążących zmienne we wzorze (2.5), wyprowadza się różne funkcje gęstości prawdopodobieństwa, którym powinna podlegać amplituda A . Korzysta się przy tym, przy określonych założeniach, z centralnego twierdzenia granicznego. Zakłada się również, że faza we wzorze (2.5) rozłożona jest zgodnie z rozkładem jednorodnym.

Podobne kwestie związane z rozpraszaniem fal analizowe są w różnych dziedzinach nauki. W przypadku ultradźwięków i obrazowania medycznego należy powiedzieć, że zagadnienia te zostały wprowadzone do literatury relatywnie niedawno. Jeszcze wcześniej modele rozpraszania analizowane były przede wszystkim na gruncie optyki statystycznej przy rozpraszaniu fal elektromagnetycznych, gdzie znalazły praktyczne zastosowania w przypadku analizy sygnałów z radarów [59], czemu przyświecały między innymi cele militarne. Ponadto modele rozpraszania rozważane były również w kontekście badań morza [46]. Scharakteryzowane zostaną teraz najważniejsze modele używane do opisu rozpraszania w tkankach.

Jednym z najstarszych i zarazem najprostszych modeli opisujących statystykę amplitudy jest rozkład Rayleigha. Pojawia się on przy zaniedbaniu członu koherentnego i przy N dążącym do nieskończoności. Rozkład ten dany jest wzorem:

$$p(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{A^2}{2\sigma^2}}, \quad (2.6)$$

gdzie σ^2 odnosi się do energii członu dyfuzyjnego. Rozkład Rayleigha posiada tylko jeden parametr i to wrażliwy na skalowanie amplitudy, z powodu czego sam rozkład nie jest chętnie używany w literaturze. Badacze raczej sięgają po bardziej złożone modele. Z drugiej strony w swoim czasie do charakteryzacji tkanek używano również miar mających ocenić jak otrzymany rozkład różni się od rozkładu Rayleigha [109].

Rozszerzając rozkład Rayleigha o część koherentną dochodzimy do rozkładu Rice'a, który dany jest następującym wzorem:

$$p(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{(A^2+s^2)}{2\sigma^2}} I_0\left(\frac{As}{\sigma^2}\right), \quad (2.7)$$

gdzie oprócz energii dyfuzyjnej obecny jest człon związany z energią koherentną sygnału s^2 . I_0 oznacza zmodyfikowaną funkcję Bessela pierwszego rodzaju. Zauważmy, że rozkład Rice'a przy zerowej części koherentnej przechodzi w rozkład Rayleigha. Możliwość otrzymania prostszych rozkładów przy odpowiednich warunkach to ważna cecha modeli spotykanych przy analizie rozpraszania.

Rozkład Rayleigha można również zmodyfikować w inny sposób niż ma to miejsce w przypadku rozkładu Rice'a. Możliwa jest analiza sumy (2.4) przy, w pewnym sensie,

mniej liczbie N . Wprowadza się tak zwaną efektywną liczbę rozpraszaczy, która ma być miarą związaną z liczbą rozpraszaczy w komórce rozdzielczości. Stosując ten zabieg dochodzi się do tego, że amplituda powinna być rozłożona zgodnie z rozkładem K, który dany jest następującym wzorem [24, 44]:

$$p(A) = \frac{4A^u}{(2\sigma^2)^{(u+1)/2}\Gamma(u)} K_{u-1}(bA) \quad (2.8)$$

gdzie u to efektywna liczba rozpraszaczy, a $b = \sqrt{\frac{2}{\sigma^2}}$. Γ oznacza funkcję Gamma, a K funkcję Bessela drugiego rodzaju. Rozkład K jest już chętniej stosowany przez badaczy. Znalazł on szereg różnych zastosowań w przypadku charakteryzacji tkanek [74]. W literaturze został wprowadzony w kontekście rozpraszania fal elektromagnetycznych na powierzchni falującej wody [44].

Zarówno rozkład Rice'a jak i K nie modelują w pełni spaceru losowego. Rozkład Rice'a nie ujmuje informacji o efektywnej liczbie rozpraszaczy. Z kolei rozkład K nie modeluje składowej koherentnej. Pewnym wyjściem z tego impasu jest rozkład Nakagami, który dany jest następującym wzorem [66]:

$$p(A) = \frac{2m^m}{\Gamma(m)\Omega^m} A^{2m-1} e^{-\frac{mA^2}{\Omega}}, \quad (2.9)$$

gdzie m to parametr Nakagami, a $\Omega = E[A^2]$, czyli wartość oczekiwana kwadratu amplitudy. Wydaje się, że rozkład Nakagami jest obecnie najczęściej stosowanym modelem do charakteryzacji tkanek. Nie jest on co prawda wyprowadzany na bazie spaceru losowego, ale może modelować rozpraszanie opisywane przez trzy wymienione wcześniej rozkłady. Kluczem jest tutaj parametr Nakagami, którego wartość świadczy o rodzaju zachodzącego rozpraszania, chociaż sam parametr nie jest bezpośrednią miarą np. efektywnej liczby rozpraszaczy. Dla m równego jeden rozkład Nakagami przechodzi w rozkład Rayleigha. Poniżej jedności mamy do czynienia rozpraszaniem typowym jak dla rozkładu K, a powyżej jak w przypadku rozkładu Rice'a. Rozkład Nakagami dla tych wartości parametru jest blisko do wymienionych rozkładów w sensie miary Kullbacka-Leiblera. Szereg twierdzeń wiążących rozkład Nakagami z innymi rozkładami znaleźć można w pracach [24, 66]. Szczególna popularność rozkładu Nakagami wynika przede wszystkim ze względnie prostych metod estymacji jego parametrów. W literaturze znaleźć można wiele sprawdzonych estymatorów [80]. Z rozkładu Nakagami łatwo jest również losować próbki amplitudy. Zmienną losową z rozkładu Nakagami można uzyskać poprzez pierwiastkowanie zmiennej losowej z rozkładu Gamma. Sam rozkład pojawił się po raz pierwszy w kontekście analizy rozpraszania fal radarowych [66]. Z kolei w przypadku metod QUS wprowadzony został w pracy [84]. Rozkład

Nakagami doczekał się paru rozszerzeń, w literaturze zaproponowano uogólniony rozkład Nakagami [85], rozkład Nakagami-Gamma [86] oraz Nakagami z uogólnionym odwrotnym rozkładem normalnym [1].

W literaturze najogólniejszym rozkładem wyprowadzonym ze spaceru losowego jest rozkład homodynowy K. Jest to rozszerzenie rozkładu K, które zawiera w sobie również informację o rozpraszaniu koherentnym. Funkcję gęstości prawdopodobieństwa rozkładu homodynowego K wyrazić można następująco [46]:

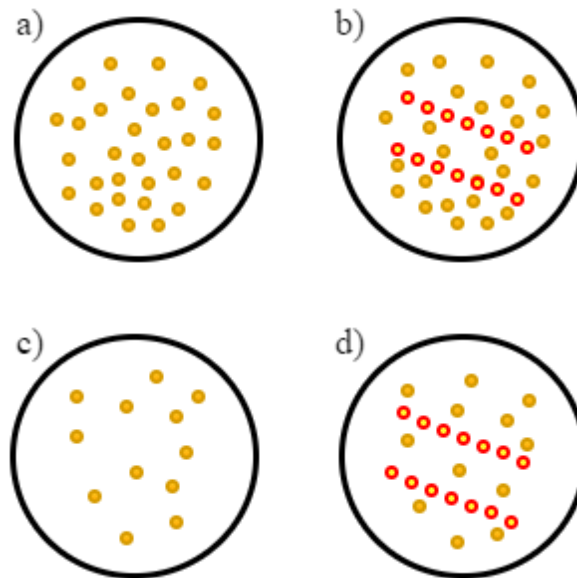
$$p(A) = A \int_0^{\infty} h J_0(sh) J_0(Ah) \left(1 + \frac{h^2 \sigma^2}{4u}\right)^{-u} dh, \quad (2.10)$$

gdzie J_0 oznacza funkcję Bessela zerowego rzędu. Zmienna h została tutaj użyta tylko do przeprowadzenia całkowania. Parametry s^2 i σ^2 odnoszą się do energii sygnału koherentnego i dyfuzyjnego. Zamiast rozpatrywać dwa ostatnie parametry, wprowadzany jest ich stosunek $k = \frac{s}{\sigma}$, który służy do opisu struktury danej tkanki.

W przypadku rozkładu homodynowego K, rozpraszanie w tkance opisuje się za pomocą parametrów u i k , które są niewrażliwe na skalowanie amplitudy. Ze względu na wagę tego rozkładu dla niniejszej pracy jego wyprowadzenie znaleźć można w Dodatku A. To wyprowadzenie może stanowić również punkt wyjścia do wyprowadzenia innych rozkładów poprzez odpowiednie przejścia graniczne.

Rozkład homodynowy K pojawił się jako rozszerzenie rozkładu K [46]. Model ten przez wiele lat nie cieszył się dużą popularnością, badacze metod QUS sięgali raczej po rozkład Nakagami. Było to spowodowane przede wszystkim złożoną naturą rozkładu homodynowego K. Po pierwsze nie jest on dany funkcją analityczną, co utrudnia posługiwanie się nim. Ten trend jednak obecnie zaczyna zanikać, w dużej mierze dzięki zaproponowaniu efektywnych metod estymacji parametrów rozkładu homodynowego K [25, 41]. Rys. 2.5 przedstawia w sposób poglądowy jakie rozpraszanie opisuje rozkład w zależności od przyjętych parametrów. Widzimy tutaj, że dla małych u spodziewamy się małej liczby rozpraszaczy w ośrodku. Odpowiednio duży stosunek k świadczy o dominacji rozpraszania koherentnego. Warto również zaznaczyć, że rozkład Nakagami modeluje wszystkie sytuacje oprócz tej przedstawionej na Rys. 2.5 d). Przykładowe funkcje gęstości rozkładu dla różnych parametrów widoczne są na Rys. 2.6.

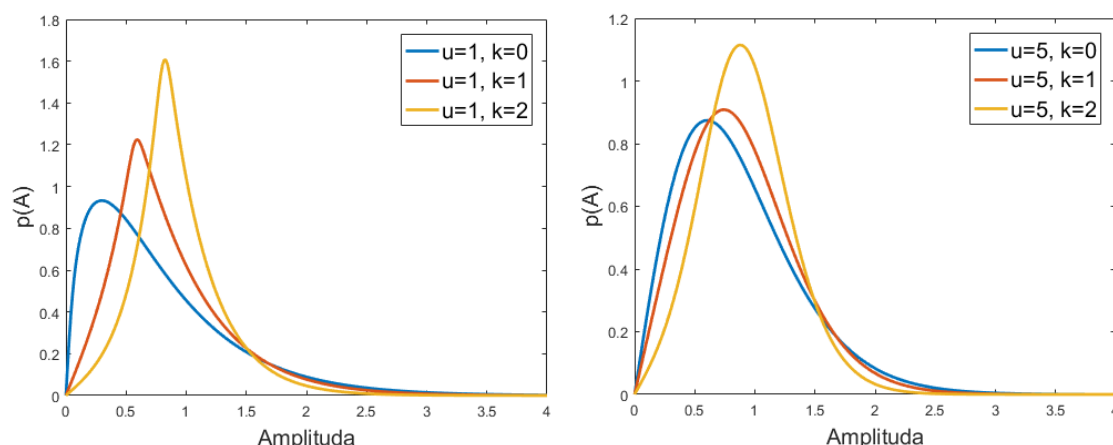
Oprócz rozkładów wymienionych powyżej w literaturze zaproponowano jeszcze szereg innych modeli do analizy rozpraszania. Dla przykładu statystyka rozproszonego echa modelowana była za pomocą rozkładu Rice'a połączonego z rozkładem normalnym [31]. Hipotetycznie, zaproponować można wiele rozkładów, które modelować będą amplitudę rozproszonego echa. W pracy [25] omówiono większość używanych rozkładów i pokazano,



Rysunek 2.5 Poglądowe przedstawienie różnych rodzajów rozpraszania: a) duża wartość u , b) duże wartości u i k , c) mała wartość u , d) mała wartość u , a duża k . Opis w tekście.

że część z nich prowadzi do sytuacji niemożliwych fizycznie. Zauważmy, że funkcję gęstości prawdopodobieństwa (o ile dobrze się zachowuje) można przedstawić w formie na przykład mieszaniny rozkładów normalnych. Podejście takie z pewnością będzie odznaczać się dużą dokładnością, ale niestety trudno w tym przypadku będzie nadać sens fizycznych parametrom rozkładów wchodzących w skład mieszaniny.

Wymienione rozkłady wynikające ze spaceru losowego (2.5) wyprowadzone zostały przy pomocy centralnego twierdzenia granicznego. Jednym z warunków tego twierdzenia jest to, żeby istniała wariancja zmiennych losowych biorących udział w sumowaniu. Możliwe jest jednak rozszerzenie analizy o zmienne losowe pochodzące z rozkładów o nieskończonej wariancji. W tym przypadku korzysta się z uogólnionego centralnego twierdzenia granicznego i na przykład przy warunkach takich samych jak przy rozkładzie Rayleigha wyprowadzić można α -stabilną wersję tego rozkładu [77]. Model ten zastosowany został w kontekście analizy rozproszenia w skórze [78, 79], a jego potencjalna przydatność w kontekście metod QUS jest tematem pracy doktorskiej [76]. Ogólnie rzecz biorąc, rozkłady α -stabilne, nie licząc rozkładu normalnego, charakteryzują się nieskończoną wariancją, co w przypadku analizy rozproszenia w tkankach wiązałoby się z sytuacją, którą trudno uzasadnić fizycznie. Nie mniej rozkłady te charakteryzują się innymi ciekawymi właściwościami, które mogą świadczyć o ich adekwatności przy opisie rozpraszania w tkankach [110]. Rozkłady



Rysunek 2.6 Rozkład homodynowy K dla różnych wartości parametrów przy stałej średniej intensywności równej jedności.

α -stabilne nie znalazły się póki co w szerszym polu zainteresowań badaczy, chociaż trzeba zaznaczyć, że pojawiły się w literaturze stosunkowo niedawno.

W literaturze spotkać można się jeszcze z innym podejściem do analizy statystyki amplitudy. W tym przypadku rezygnuje się z modelu na rzecz mierzenia różnic między rozkładami za pomocą miar statystycznych. Dobrym przykładem jest tutaj mierzenie jak zmienia się rozkład amplitudy w tkance pod wpływem konkretnego czynnika. W pracy [10] pokazano, że zmiany w statystyce rozpraszania w nagrzewanej tkance można uchwycić za pomocą dywergencji Kullbacka-Leiblera. Innym przykładem jest mierzenie entropii rozkładu amplitudy w celu wyznaczenia stopnia stłuszczenia wątroby [105]. We wszystkich tych przypadkach rezygnuje się z zastosowania konkretnego rozkładu na rzecz metod nieparametrycznych. Wadą tego podejścia jest to, że musi istnieć punkt odniesienia jak na przykład rozkład początkowy z którym przeprowadzane są porównania.

Tablica 2.2 Rozkłady używane do opisu rozpraszania.

Nazwa rozkładu	$u \rightarrow \infty$	$k > 0$	$u < \infty$	$u < \infty$ i $k > 0$
Rozkład Rayleigha	Tak	Nie	Nie	Nie
Rozkład Rice'a	Tak	Tak	Nie	Nie
Rozkład K	Tak	Nie	Tak	Nie
Rozkład Nakagami	Tak	Tak	Tak	Nie
Rozkład homodynowy K	Tak	Tak	Tak	Tak

Pełen i dokładny opis dotychczas zaproponowanych modeli leży poza zasięgiem niniejszej pracy. Częściową charakterystykę używanych metod znaleźć można w pracy przeglądowej [24] albo w doktoracie, który poświęcony jest tylko analizie tychże metod [29]. Przydatne

informacje znajdują się również w książce [71]. Podsumowanie zaprezentowanych rozkładów widoczne jest w Tabeli 2.2. Zapisano tutaj założenia i uproszczenia prowadzące do konkretnych modeli w funkcji efektywnej liczby rozpraszaczy i obecności części koherentnej.

2.3 Rozpraszanie ultradźwięków w nowotworach piersi

Powyżej przedstawiono szereg rozkładów statystycznych mających opisywać rozpraszanie przy założeniu modelu punktowego. Niezależnie jednak od przyjętego modelu należy zadać sobie pytanie o biologiczne źródła rozpraszania w tkankach. Niestety do dnia dzisiejszego nie znaleziono jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie. Zaproponowano natomiast szereg konkurujących ze sobą hipotez [94]. Rozpraszanie w tkance jest zjawiskiem złożonym, na który wpływ ma potencjalnie wiele trudnych do odseparowania i oddzielnej analizy czynników. O ile co do tego panuje w literaturze zgoda, to różne wyjaśnienia inaczej rozkładają akcenty i w innych zjawiskach dopatrują się głównego źródła rozpraszania. Adekwatność samego modelu punktowego została wielokrotnie dowiedziona w eksperymentach, w których badano fantomy tkankowe o różnej zawartości procentowej wtrąceń mających imitować rozpraszacze [25, 41]. Potwierdzono tutaj między innymi czułość parametru Nakagami na liczbę rozpraszaczy w jednostce objętości [114]. Nie mniej nie ma pełnej zgody co do genezy rozpraszania w tkankach. Poniżej podamy szereg hipotetycznie odpowiedzialnych czynników za to zjawisko.

Pierwsze wyjaśnienia zjawiska rozpraszania odwoływały się przede wszystkim do składu badanej tkanki i rodzaju komórek, z jakich jest zbudowana. Rozpraszanie miałooby zależeć od koncentracji konkretnych składników. Na przykład badano echogeniczność w funkcji konkretnego składnika. Miało to miejsce na przykład w wątrobie, w której stwierdzono wzrost echogeniczności wraz ze stopniem stłuszczenia [4]. W innej pracy skorelowano rozpraszanie z koncentracją włókien kolagenowych [73].

Powyższe uzasadnienie rozpraszania wyłącznie składem tkanki wydawało się niewystarczające. Inne podejście tłumaczące rozproszenie głosi, że skład tkanki ma mniejszą rolę, a najważniejsza jest struktura danej tkanki i rozmieszczenie przestrzenne komórek [94]. Rozpraszanie w różnych tkankach jest inne, gdyż komórki łączą się w nieco inne klastry albo rozłożone są z pewnych względów periodycznie jak na przykład włókna w mięśniach. Takie wyjaśnienie wydaje się bliższe modelowi punktowemu i podziale rozpraszania na dyfuzyjne oraz koherentne. W tym przypadku, żeby zmienić rozpraszanie w tkance musi nastąpić reorganizacja struktur komórkowych.

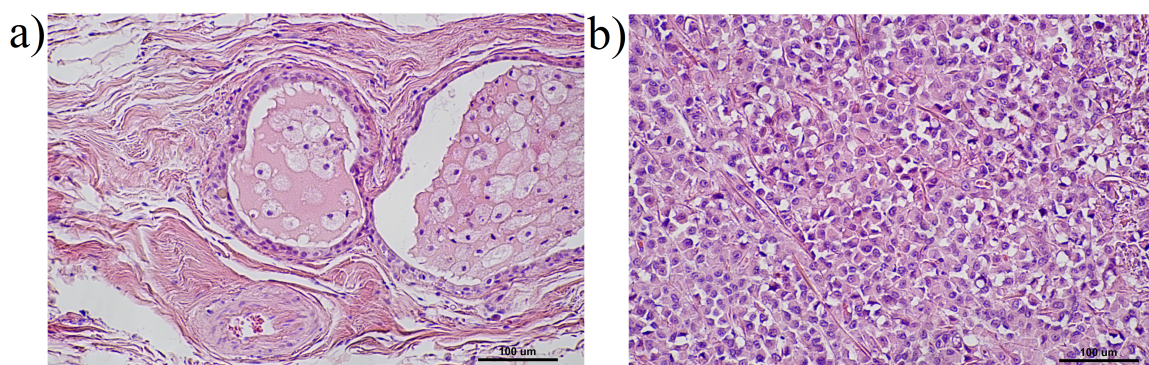
W szeregu prac szukano korelacji między rozpraszaniem a obrazami pochodzącymi z mikroskopu. W pracy [36] zasugerowano, że na charakter rozpraszania wpływ mają przede

wszystkim największe struktury istniejące w badanej tkance. W tym przypadku modyfikacja składu tkanki nie ma większej roli jak długo nie zmienia właściwości największych istniejących w tkance struktur.

W świetle powyższych czynników wydaje się, że wyjaśnienie właściwości rozpraszających konkretnej tkanki musi być każdorazowo rozstrzygnięte za pomocą indywidualnej analizy. Jeszcze trudniejszy do przeanalizowania jest wpływ chorób i patologii, które dotyczą różnych tkanek. Zmiana właściwości rozpraszających może w tym przypadku wynikać z dwóch rzeczy. Po pierwsze w tkance pojawić mogą się komórki nowotworowe modyfikujące jej skład. Z drugiej strony zmiany patologiczne mogą przekładać się na zniszczenie istniejących struktur komórkowych i zastąpienie ich przez takie, które są charakterystyczne dla danej choroby [113].

Sytuacja wydaje się jeszcze bardziej skomplikowana w przypadku nowotworów piersi, wśród których istnieje wiele typów charakteryzujących się odmienną histopatologią [102]. Zmiana łagodna powinna na obrazie z mikroskopu bardziej przypominać zdrową tkankę. Z kolei do cech charakterystycznych dla zmian złośliwych należy przede wszystkim obecność na obrazie anormalnych jąder komórkowych. Inne cechy to nekroza komórek, czy układanie się jąder komórkowych w charakterystyczny owalny kształt [102]. Niektóre typy nowotworów złośliwych odznaczają się również indywidualnymi cechami. Komórki nowotworowe wzrastają między komórki tkanki ostatecznie niszcząc je. Przekłada się z jednej strony na zmianę składu, a z drugiej na rekonfigurację architektury komórkowej danej tkanki.

Rys. 2.7 pokazuje przykładowe obrazy histopatologiczne łagodnych i złośliwych zmian nowotworowych. Obrazy różnią się wyraźnie wizualnie. Obszar objęty nowotworem złośliwym charakteryzuje się inną strukturą komórkową, związaną przede wszystkim z obecnością komórek nowotworowych. Powyższe obrazy histopatologiczne zostały wykonane na pod-



Rysunek 2.7 Przykładowe obrazy histopatologiczne zmiany nowotworowej: łagodnej (dysplazja) a) oraz złośliwej (rak zrazikowy) b).

stawie biopsji i dotyczą zmian patologicznych, które są badane w ramach niniejszej pracy doktorskiej.

Rozdział 3

Baza danych nowotworowych

3.1 Akwizycja danych

Analizowany w tej pracy zbiór sygnałów RF ze zmian nowotworowych piersi zebrany został między 2013 a 2015 rokiem w Zakładzie Ultradźwięków IPPT PAN we współpracy z Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Badania zostały przeprowadzone przez doświadczonego lekarza zgodnie ze standardami określonymi przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne [63] oraz Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne [47]. W przypadku każdej pacjentki powstał protokół, który zawierał między innymi informacje o wieku czy historii chorób nowotworowych w rodzinie. Każdej zmianie przypisana została przez lekarza kategoria w klasyfikacji BI-RADS [7], która oddaje ryzyko złośliwości. Zadbano również o anonimowość, każdą z pacjentek oznaczono unikalnym numerem *id*. Zmiany nowotworowe zostały poddane biopsji w celu określenia ich rodzaju, czyli tego czy dana zmiana była łagodna czy złośliwa. Biopsja w tej pracy służyła będzie jako punkt odniesienia przy klasyfikacji (tak zwany złoty standard).

Dane były zbierane z wyjątkową uwagą, w każdym przypadku starano się możliwie dobrze wyeksponować zmianę nowotworową na obrazie oraz jednocześnie zminimalizować (uniknąć) negatywny wpływ artefaktów na obraz. Starano się również dobrze ukazać krawędzie zmiany. Do obrazowania i rejestracji danych posłużył ultrasonograf firmy Ultrasonix (Ultrasonix Inc., Canada) wyposażony w głowicę liniową L14-5/38. Aparat i głowicę przedstawia Rys. 3.1. W przypadku każdej zmiany zebrano macierz sygnałów RF zawierającą surowe echa wysokiej częstotliwości, jakie odebrane zostały przez głowicę. Impuls obrazujący zmierzony za pomocą hydrofonu składał się z dwóch okresów sinusoidy o częstotliwości centralnej równej w przybliżeniu 6 MHz. Obrazowanie odbywało się za pomocą klasycznego ogniskowania, przy czym ognisko głowicy zawsze znajdowało się na środku zmiany nowotworowej. Warto tutaj zaznaczyć pewna ograniczenia mogące wynikać z zastosowania



Rysunek 3.1 Skaner Ultrasonix Sonix Touch użyty do akwizycji danych oraz głowica liniowa L14-5/38.

ogniskowania. W pracy [114] zbadano różne metody obrazowania pod kątem wyznaczania parametru Nakagami. Pokazano tam, że obrazowanie z pojedynczym ogniskiem, czyli takie jak w tym przypadku, może prowadzić do bardziej obciążonej błędami estymacji parametru Nakagami z dala od ogniska, co związane jest ze spadkiem rozdzielczości metody obrazującej powyżej i poniżej ogniska. W przypadku bazy średni wymiar podłużny zarejestrowanych zmian nowotworowych wynosił około 7.2 mm, z czego wynika w świetle przytoczonej pracy, że obrazowanie odbywało się zawsze blisko ogniska i nie powinno być obciążone znaczącymi błędami. O efekcie tym należy jednak pamiętać chcąc obrazować większe struktury niż zmiany nowotworowe jak na przykład wątrobę. W pracy [106] pokazano również, że obrazowanie z ogniskowaniem wiązki prowadzi na ogół do lepszej estymacji parametrów statystycznych o ile estymowane są one w ognisku. Nie mniej dla dużych struktur powinno się zastosować albo obrazowanie z wieloma ogniskami, albo technikę syntetycznej apertury.

Skan każdej zmiany zawierał 256 linie obrazowe równo oddalone o 0.15 mm. Czas akwizycji zależał od głębokości na jakiej znajdowała się dana zmiana. Częstotliwość próbkowania wynosiła 40 MHz. Zebrane echa były wolne od zasięgowej regulacji wzmocnienia. Zebrano łącznie 100 macierzy RF zmian nowotworowych, przy czym 70 przypadków dotyczyło zmian łagodnych a 30 złośliwych. Średni rozmiar zmiany wynosił 73.1 mm^2 . Z kolei średni wiek pacjentek wynosił 44 lata.

3.2 Struktura bazy

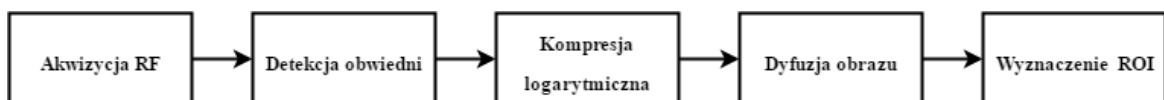
Zebrane macierze RF zmian nowotworowych zgromadzono w bazie danych w formacie *struct* w programie Matlab (MathWorks Inc, USA). Bazę stworzono z myślą, by łatwo za jej pomocą było testować algorytmy do analizy sygnałów i klasyfikacji, w związku z czym nie zawiera ona tylko samej macierzy RF. W bazie znajdują się informacje wyszczególnione w poniższej tabeli:

Tablica 3.1 Schemat bazy danych

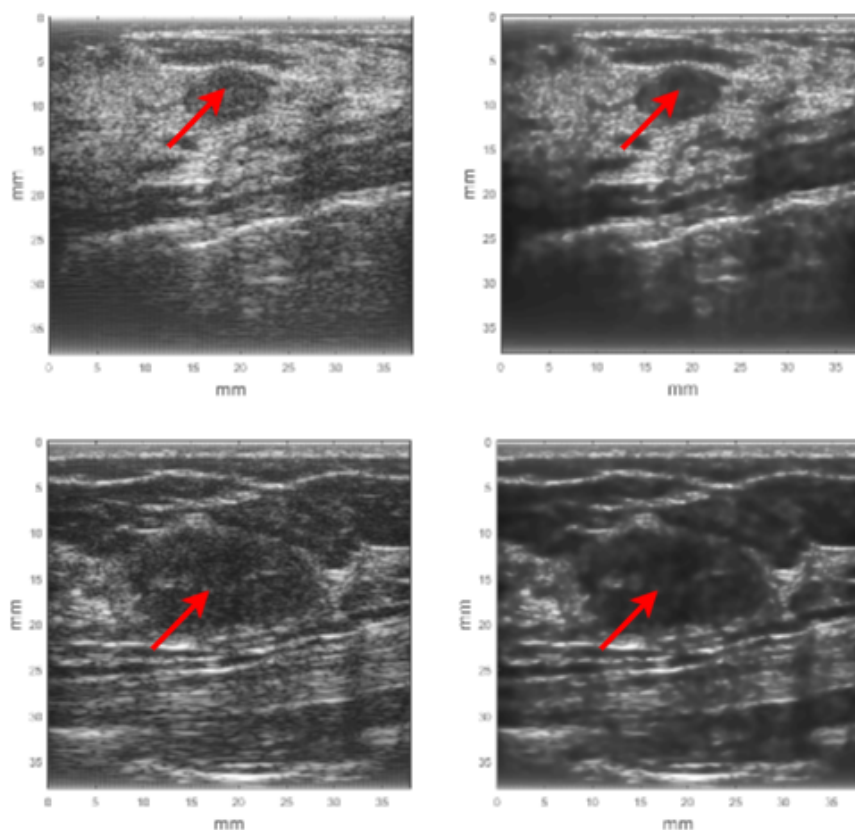
Nazwa pola	Zawartość
<i>id</i>	Numer id pacjentki
<i>rf</i>	Macierz RF
<i>roi</i>	Maska lokalizująca zmianę
<i>class</i>	Rodzaj zmiany: 0 - łagodna, 1 - złośliwa
<i>birads</i>	Kategoria BI-RADS
<i>tissue</i>	Maska ze wskazaniem zdrowej tkanki

Ważnym polem w bazie danych jest maska binarna, która wskazuje obszar ROI (z ang. *region of interest*) zajmowany w macierzy RF przez zmianę nowotworową. ROI wyznaczony został na podstawie eksperckiej wiedzy lekarza, który zbierał dane. W tym celu obraz został zrekonstruowany według schematu przedstawionego na Rys. 3.2. Rekonstrukcję przeprowadzono na podstawie macierzy RF zebranych w bazie. Pierwszym krokiem była detekcja obwiedni sygnału RF za pomocą transformaty Hilberta. Obwiednię następnie poddano kompresji logarytmicznej i interpolacji w celu utworzenia wstępnego obrazu. W celu podkreślenia konturów zmian nowotworowych zastosowano algorytm dyfuzji anizotropowej [81]. Przykładowe wyniki tej procedury widoczne są na Rys. 3.3. Jak widać dyfuzja spowodowała rozmycie obrazu w obszarach niezajmowanych przez krawędzie. Jeżeli chodzi o parametry algorytmu, użyto tutaj tych zasugerowanych przez autorów jako optymalne w przypadku obrazów nerek [81].

Na podstawie zrekonstruowanego obrazu USG lekarz zaznaczył łamaną obszar zajmowany przez nowotwór. Wyznaczone w ten sposób ROI dla zmian z Rys. 3.3 widoczne są na Rys. 3.4. Analizę właściwości rozpraszających przedstawioną w następnych rozdzia-



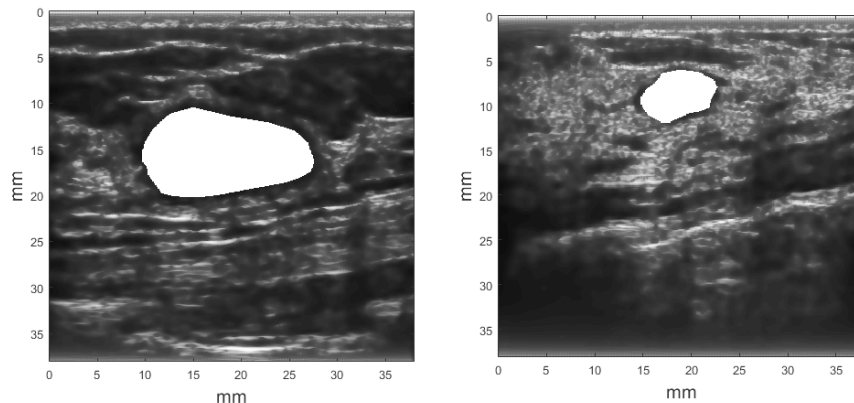
Rysunek 3.2 Schemat pracy z danymi RF prowadzący do wyznaczenia ROI zmiany nowotworowej.



Rysunek 3.3 Obrazy przykładowych zmian nowotworowych piersi przed (po lewej) i po zastosowaniu dyfuzji (po prawej). W górnym rzędzie zaznaczono strzałką zmianę złośliwą, a w dolnym łagodną. Kompresja logarymiczna na poziomie 40 dB.

łach przeprowadzono na podstawie właśnie tak wyznaczonego ROI. W przypadku badania kształtu konturu w rozdziale siódmym ten startowy ROI został jednak poprawiony za pomocą algorytmu aktywnych konturów, co dokładniej opisano rozdziale nr 7. Nie mniej w bazie danych zawarto tylko ROI podane przez lekarza, co do którego istnieje największa pewność, że obejmuje wnętrze nowotworu. ROI ten może również stanowić pole odniesienia do testów algorytmów do automatycznej segmentacji zmian nowotworowych piersi [62].

W polu *class* znajduje się informacja o rodzaju nowotworu, która została uzyskana na drodze biopsji. W pracy pole to będzie podstawą do prowadzenia klasyfikacji. Przyjęto tutaj klasyczne kodowanie, zmianę złośliwą oznaczono cyfrą 1, a zmianę łagodną cyfrą 0. W tym przypadku nowotwór złośliwy to ta klasa, którą chcemy wykrywać i której prawdopodobieństwo chcemy oceniać na podstawie zebranych sygnałów.



Rysunek 3.4 Wyznaczone manualnie ROI dla obrazów z Rys. 3.3.

Kolejne dwa pola są dodatkowe i nie zostały użyte w pracy. W polu *birads* znajduje się kategoria BI-RADS przypisana danej zmianie nowotworowej, która oddaje jej stopień złośliwości w ocenie lekarza.

Pole *tissue* zawiera ROI ze wskazaniem w miarę jednorodnego obszaru tkanki piersi na obrazie nie będącego nowotworem. ROI to zostało również wyznaczone przez lekarza. Jednakże należy zaznaczyć, że ten obszar został wskazany na podstawie wizualnej oceny i nieznany jest rodzaj objętej przez ROI tkanki.

Jak widać baza danych oprócz samych macierzy RF zawiera jeszcze szereg cennych informacji z punktu widzenia osoby chcącej budować systemy CAD. Możliwa jest również wizualizacja danych zebranych w bazie. Bazę można łatwo uzupełniać o nowe macierze RF, a w razie potrzeby przedstawiona metodyka może zostać wykorzystana przy tworzeniu bazy dla danych zebranych w innych eksperymentach.

Rozdział 4

Charakteryzacja rozpraszania za pomocą rozkładu homodynowego K

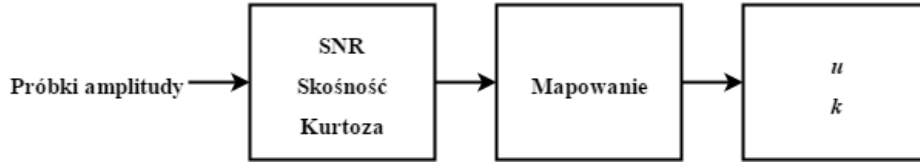
W tym rozdziale przedstawiona zostanie metoda tworzenia map parametrów rozkładu homodynowego K mających charakteryzować właściwości rozpraszające tkanki. W pierwszej kolejności opiszę jak estymować parametry rozkładu homodynowego K . Dysponując już tym narzędziem, pokażę jak na podstawie surowych danych RF stworzyć mapy parametryczne. Omówione zostanie dodatkowo, w jakim stopniu mapy podatne są na wpływ tłumienia.

4.1 Estymacja parametrów rozkładu homodynowego K

Do estymacji parametrów rozkładu homodynowego K wykorzystana zostanie metoda zaproponowana w pracy [41]. Technika ta polega na estymacji z próbek amplitudy echa trzech statystyk, które służą w następnym kroku do wyznaczenia parametrów rozkładu. Poglądowo ten proces ilustruje Rys. 4.1. Obliczane statystyki to odwrotność współczynnika zmienności, skośność i kurtoza. W literaturze przyjęło się nazywać odwrotność współczynnika zmienności jako SNR (z ang. *signal-to-noise ratio*) i ta nazwa będzie używana w dalszej części.

Sam algorytm jest rozszerzeniem wcześniej zaproponowanej w literaturze metody opierającej się tylko i wyłącznie na wartości SNR [60]. Zauważmy, że zaproponowano również inne rozszerzenia, na przykład w rozprawie doktorskiej [29] SNR i skośność zostały użyte do estymacji parametrów rozkładu homodynego K . Z kolei w pracy [111] na podstawie skośności i kurtozy wyznaczono parametry rozkładu K za pomocą sztucznej sieci neuronowej.

SNR, skośność i kurtozę rozkładu losowego amplitudy sygnału A można zapisać następująco:



Rysunek 4.1 Etapy estymacji parametrów rozkładu homodynamicznego K.

$$\text{SNR} = \frac{\text{E}[A]}{\sqrt{\text{Var}[A]}} \quad (4.1)$$

$$S = \frac{\text{E}[A^3] - 3\text{E}[A]\text{E}[A^2] + 2\text{E}[A]^3}{\text{Var}[A]^{3/2}} \quad (4.2)$$

$$K = \frac{\text{E}[A^4] - 4\text{E}[A]\text{E}[A^3] + 6\text{E}[A^2]\text{E}[A]^2 - 3\text{E}[A]^4}{\text{Var}[A]^2} \quad (4.3)$$

Zauważmy, że powyższe parametry nie zmieniają się pod wpływem skalowania amplitudy. Moment dowolnego rzędu rozkładu homodynamicznego K wyraża się wzorem [41]:

$$\text{E}[A^v] = \left(\frac{2\sigma^2}{\mu} \right)^{\frac{v}{2}} I(k, \mu, v), \quad (4.4)$$

$$I(k, \mu, v) = \frac{\Gamma(1+v/2)}{\Gamma(\mu)} \left[\Gamma(\eta) {}_1F_2 \left(-v/2; 1, 1-\eta; \frac{\mu k^2}{2} \right) - \frac{\Gamma(\mu)\pi}{\Gamma(-v/2)\Gamma^2(1+\eta)\sin(\eta\pi)} \left(\frac{\mu k^2}{2} \right)^\eta {}_1F_2 \left(\mu; 1+\eta, 1\eta; \frac{\mu k^2}{2} \right) \right], \quad (4.5)$$

gdzie F to funkcja hipergeometryczna, v to rząd momentu a $\eta = \mu + v/2$. Po wstawieniu (3.4) do (3.1-3) skróceniu ulega człon $\left(\frac{2\sigma^2}{\mu} \right)^{\frac{v}{2}}$, a SNR, skośność i kurtozę danego rozkładu homodynamicznego K dane są następująco:

$$\text{SNR}_{HK} = \frac{I(k, \mu, v)}{\sqrt{I(k, \mu, 2v) - I^2(k, \mu, v)}}, \quad (4.6)$$

$$S_{HK} = \frac{I(k, \mu, 3v) - 3I(k, \mu, v)I(k, \mu, 2v) + 2I^3(k, \mu, v)}{I(k, \mu, 2v) - I^2(k, \mu, v)^{3/2}}, \quad (4.7)$$

$$K_{HK} = \frac{I(k, \mu, 4v) - 4I(k, \mu, v)I(k, \mu, 3v) + 6I(k, \mu, 2v)I^2(k, \mu, 3v) - 3I^4(k, \mu, v)}{I(k, \mu, 2v) - I^2(k, \mu, v)^2}. \quad (4.8)$$

Widzimy, że powyższe parametry są funkcją li tylko u , k oraz v .

Algorytm wymaga, by w pierwszej kolejności obliczyć $I(k, \mu, v)$ dla wybranych zakresów k i μ oraz rzędu momentu v . Następnie na podstawie wzorów (4.6-8) wyznaczane są SNR,

skośność i kurtoza rozkładu homodynowego K o zadanych parametrach u i k . Otrzymujemy w ten sposób funkcję przejścia prowadzącą od wartości statystyk do parametrów rozkładu. Chcąc teraz wyestymować parametry rozkładu homodynowego K dla próbek amplitud z sygnału RF, w pierwszej kolejności policzymy wartości statystyk, a w następnym skorzystamy z funkcji przejścia w celu wyznaczania u i k . Odbędzie się to przez minimalizację błędu średniokwadratowego między SNR, skośnością i kurtozą obliczonymi teoretycznie i z próby, co można zapisać następująco:

$$R = \arg \min_{u,k} [(SNR_{HK} - SNR_s)^2 + (S_{HK} - S_s)^2 + (K_{HK} - K_s)^2], \quad (4.9)$$

gdzie symbol s oznacza estymację danej statystyki z próby. Wynikiem procedury są estymaty parametrów \bar{u} oraz \bar{k} .

Minimalizacja błędu odbywa się na drodze wyczerpującego przeszukania wcześniej obliczonych macierzy wiążących statystyki z parametrami rozkładu homodynowego K . Wzorem oryginalnej pracy przyjęto, że macierze te zostaną obliczone dla wartości $\log_{10}(u)$ w zakresie $[0,001, 2]$ oraz dla k w przedziale $[0, 5]$, z odpowiednio takim krokiem, by każda macierz miała wymiar 501×501 . Statystyki zostaną obliczone dla v równego 1.

Dla niektórych wartości parametrów wzór (4.5) jest rozbieżny. W tych sytuacjach skorzystano ze wzoru przybliżonego jak w oryginalnej pracy [41]:

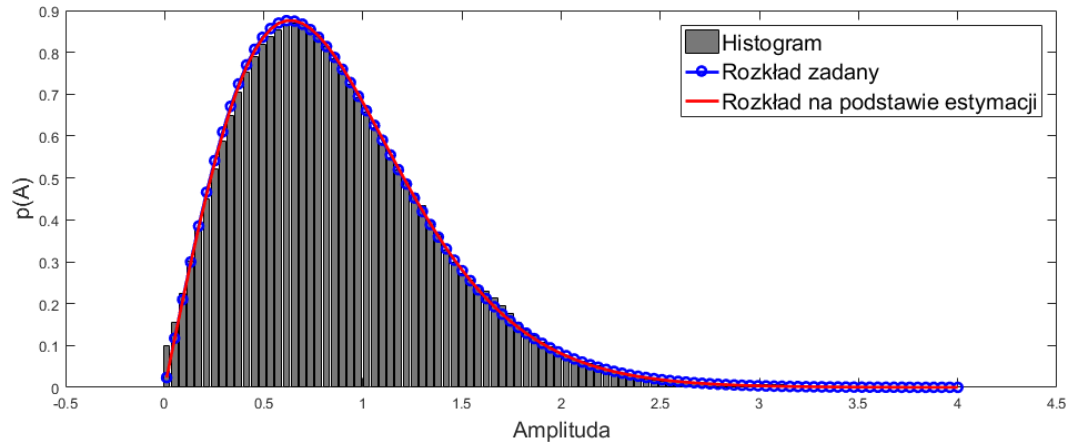
$$I(x) = \frac{I(x+h) + I(x-h)}{2}. \quad (4.10)$$

Zauważmy, że w takich przypadkach można również obliczyć wartość statystyki numerycznie wprost ze wzoru określającego funkcję gęstości prawdopodobieństwa rozkładu homodynowego K .

Rys. 4.2 przedstawia przykładowe wyniki estymacji. Próbki amplitudy rozkładu homodynowego K wygenerowano za pomocą metody Monte Carlo polegającej na próbkowaniu z odrzucaniem [6]. Jak widać, pomimo niewielkiej różnicy w parametrach rozkład zadany i wyestymowany są do siebie bardzo zbliżone.

4.2 Tworzenie map parametrycznych

Schemat postępowania w przypadku tworzenia map parametrycznych jest inny niż przy obrazie typu B-mode. Rys. 4.3 pokazuje cztery kroki, jakie zostaną podjęte w celu przetworzenia macierzy RF na mapy parametryczne. Zauważmy na wstępie, że w pracy jesteśmy zainteresowani analizą właściwości rozpraszających nowotworów, a nie okolicznych tkanek. Tworzenie map parametrycznych zostało w związku z tym ograniczone tylko do



Rysunek 4.2 Rozkład homodynowy K o parametrach $u = 5$ i $k = 0.5$ oraz rozkład na podstawie wyestwowanych parametrów równych $u_{est} = 5.1$ i $k_{est} = 0.45$.

obszaru zajmowanego przez nowotwór. Jest to istotne z dwóch powodów. Po pierwsze, zmniejsza to liczbę obliczeń jakie trzeba wykonać. Po drugie, ma to znaczenie przy wstępnym przetwarzaniu sygnałów RF. Odebrany sygnał RF może być w dużym stopniu zaszumiony na samym początku albo na samym końcu. Początek sygnału odpowiada obszarowi blisko głowicy. Obszar ten może zawierać silne odbicia towarzyszące wejściu fali ultradźwiękowej do ciała. Z kolei koniec sygnału RF odpowiada głębiej położonym warstwom tkanek, do których fala ultradźwiękowa dochodzi już dość stłumiona, przez co stosunek sygnału do szumu jest gorszy. Biorąc pod uwagę te dwie kwestie z macierzy RF wycięto za pomocą prostokątnego ROI obszar zawierający zmianę nowotworową. Wymiary prostokąta dobrane zostały tak, żeby oprócz samej zmiany zawierał również jeszcze pewien zapas, tak by nie kolidować z techniką ruchomego okna użytą później do tworzenia map.

Pierwszym krokiem jest przetwarzanie wstępne. W tym przypadku każdą linię sygnału RF poddano filtracji w celu usunięcia szumów. Użyto do tego środkowoprzepustowego filtru Butterwortha o charakterystyce zero-fazowej i paśmie przenoszenia 2-10 MHz. Zaletą



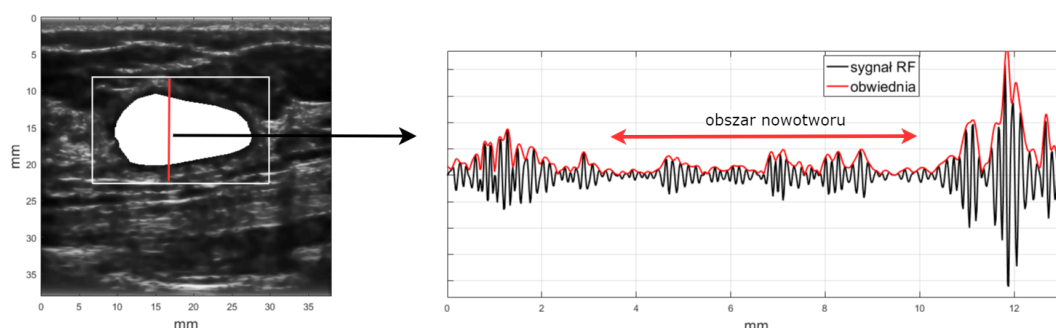
Rysunek 4.3 Schemat tworzenia mapy parametrycznej.

takiego filtru jest to, że nie modyfikuje on fazy sygnału i przez to nie wpływa negatywnie na estymowane z echa parametry [64]. Ważną rolę filtru jest również usunięcie potencjalnych składowych stałych w sygnale RF. Detekcję obwiedni przeprowadzono za pomocą transformaty Hilberta, którą potraktowano każdą linię sygnału RF z osobna.

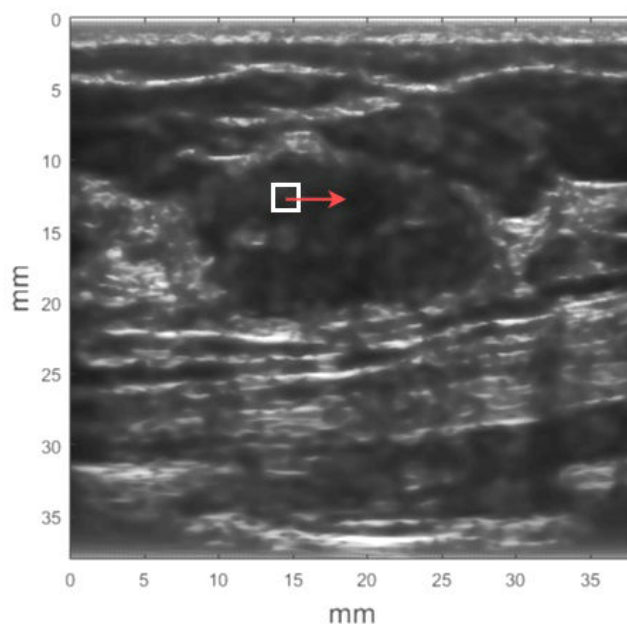
Rys. 4.4 pokazuje pojedynczą linię sygnału RF wraz z obwiednią pochodzącą z obszaru zmiany nowotworowej, która wraz z sąsiedztwem oznaczona została białym prostokątem. Dodatkowo kolorem czerwonym wskazano na obrazie B-mode pokazaną po prawej stronie linię sygnału RF.

Po wstępnej filtracji i detekcji obwiedni możliwe jest przejście do właściwego wyznaczania map. Odbędzie się to za pomocą ruchomego okna (z ang. *sliding window*). Okno o ustalonym rozmiarze będzie przeczyszczać macierz RF obwiedni i wycinać próbki amplitudy, na podstawie których estymowane będą parametry rozkładu homodynowego K. Proces ten został zilustrowany na Rys 4.5 w przypadku obrazu B-mode. Po estymacji parametr rozkładu zostanie przypisany na środku okna w powstającej mapie. W pracy przyjęto ponadto, że okno będzie przesuwać się z krokiem co jeden piksel. Powstałe mapy podobnie jak to miało miejsce w przypadku obrazu B-mode poddano przetwarzaniu, by możliwe było wyświetlenie ich na obrazie. Bezpośrednio po estymacji mapy były interpolowane, by piksele w pionie oraz poziomie były od siebie równooddalone. W następnej kolejności w celu usunięcia szumów zastosowano filtrację medianową kwadratowym oknem o boku 0.5 mm.

Ważną kwestią jest wybór wielkości okna do analizy. Hipotetycznie okno o dużych rozmiarach powinno być pożądane, gdyż zapewnia ono większą liczbę próbek do estymacji parametrów. Z drugiej jednak strony duże okna jest bardziej narażone na pokrycie obszarów różniących się właściwościami rozpraszającymi, co zaburzy estymację parametrów. Właściwość tę trzeba wziąć pod uwagę w przypadku nowotworów piersi, które charakteryzują się niejednorodnościami. Małe okno to z kolei większa rozdzielczość, ale za cenę estymacji parametrów na mniejszym zbiorze próbek amplitudy. W literaturze w przypadku tworzenia



Rysunek 4.4 Przykładowy sygnał RF zarejestrowany w zmianie nowotworowej.

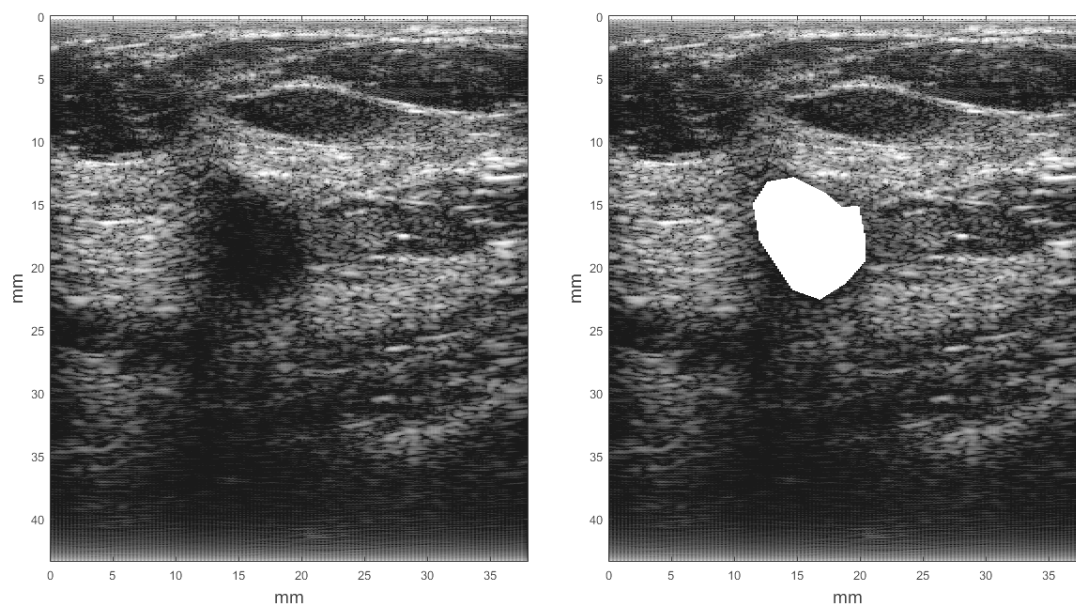


Rysunek 4.5 Matryca RF przemieszczona jest za pomocą kwadratowego ROI, które zbiera próbki amplitudy echa do estymacji parametrów rozkładu.

map Nakagami zaleca się stosowanie okna o rozmiarach od jednej do dziesięciu długości fali, przy czym za optymalne uznaje się okno o trzech długościach fali [103]. W naszym przypadku odpowiadałoby to około 2 mm.

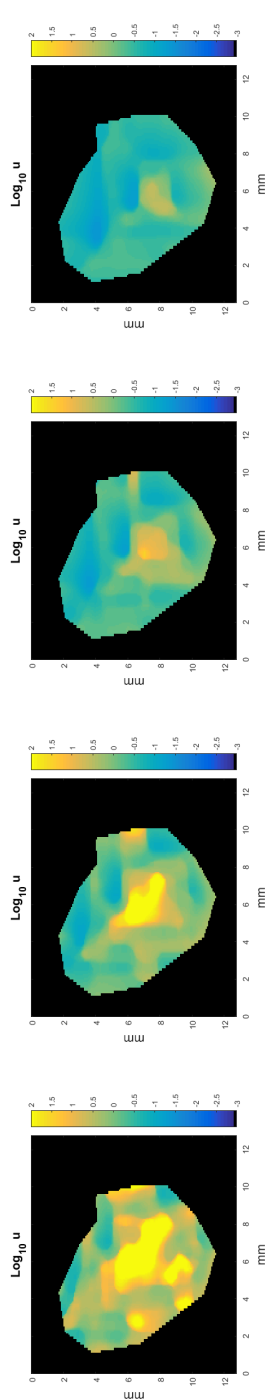
Zauważmy, że na estymację parametrów na próbkach wskazanych przez okno wpływ ma również tłumienie w tkance, którego efektem jest spadek impulsu obrazującego wraz z głębokością. Rozważmy obszar jednorodny pod względem właściwości rozpraszających, ale jednocześnie na tyle duży, że sygnał RF z głębiej położonych obszarów ma już znacząco obniżoną amplitudę. Jeżeli okno wybierze do estymacji wszystkie próbki z tego obszaru to wystąpi problem związany z tym, że próbki nie pochodzą dokładnie z tego samego rozkładu, gdyż intensywność jest inna i zależna od głębokości. Efekt ten został zbadany w pracy [12] w przypadku obrazowania Nakagami, gdzie zasugerowano, że optymalnie jest używać kwadratowego okna o rozmiarze 2 mm. Wybór takiego rozmiaru okna gwarantował, że estymacja będzie w minimalnym stopniu obciążona błędem wynikającym z tłumienia.

Na Rys. 4.6 pokazano przykładowy zapis jednej ze zmian nowotworowych. Jednocześnie na Rys. 4.7 i 4.8 przedstawiono jak wyglądają w tym przypadku mapy parametryczne dla różnych wielkości okna. Widzimy tutaj, że na środku zmiany prawdopodobnie znajduje się obiekt o nieco innych właściwościach rozpraszających niż pozostała część guza. Wraz ze wzrostem rozmiaru okna mapa staje się coraz bardziej gładka, a charakter centrum zanika.



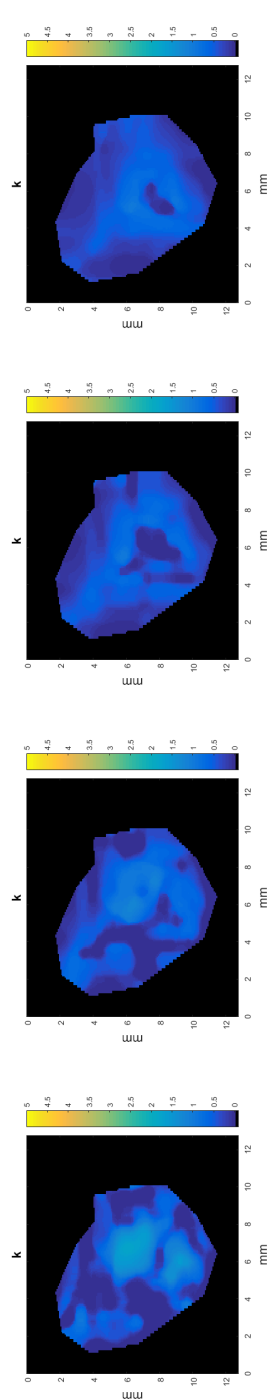
Rysunek 4.6 Przykładowa zmiana nowotworowa poddana analizie na Rys. 4.7 i 4.8

Opierając się na tej obserwacji oraz literaturze w pracy mapy będą tworzone na podstawie okna o rozmiarze 2 mm.



(a) Parametr u , okno 1 mm. (b) Parametr u , okno 2 mm. (c) Parametr u , okno 3 mm. (d) Parametr u , okno 4 mm.

Rysunek 4.7 Mapy parametru u dla różnych wielkości okna.



(a) Parametr k , okno 1 mm. (b) Parametr k , okno 2 mm. (c) Parametr k , okno 3 mm. (d) Parametr k , okno 4 mm.

Rysunek 4.8 Mapy parametru k dla różnych wielkości okna.

Rozdział 5

Analiza map parametrycznych

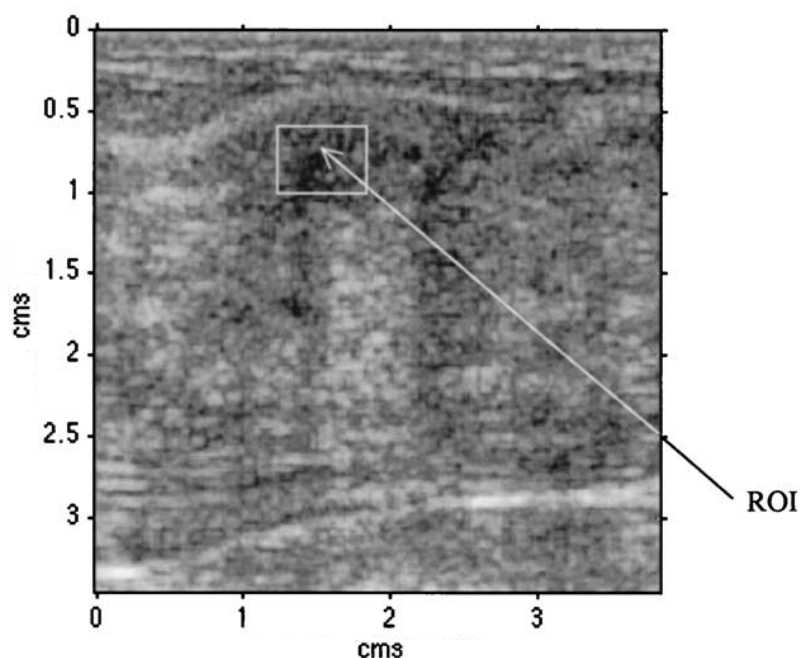
QUS jest zbiorem technik, które na celu mają ilościowy opis badanej tkanki lub materiału za pomocą ultradźwięków. Taka charakteryzacja tkanek jest obecnie intensywnie badana w dziedzinie obrazowania medycznego, gdzie zaproponowano już szereg zastosowań [74]. Wraz z rozwojem samych technik niejako równolegle ewoluowały metody wyznaczania parametrów, które miałyby być przydatne przy klasyfikacji nowotworów czy ogólnie stanu tkanki. Zauważmy, że z jednej strony można zaproponować metodę estymacji np. współczynnika tłumienia fali, ale z drugiej strony należy jeszcze scharakteryzować tłumienie w konkretnej badanej tkance. To drugie zadanie z początku w literaturze traktowane było wybiórczo, ale z biegiem czasu dostrzeżono jego wagę i związane z nim problemy. Trudnością jest tutaj przede wszystkim niejednorodność, jaką odznaczają się wybrane tkanki takie jak wątroba czy nowotwory. W badanej tkance znajdować mogą się cysty, torbiele, zwapnienia oraz całe podobszary z różnych powodów charakteryzujące się innymi właściwościami fizycznymi. Z tego względu trudno jest precyzyjnie odpowiedzieć nawet na tak proste pytanie „ile wynosi współczynnik tłumienia wątroby?”. Zauważmy od razu, że podanie współczynnika uśrednionego może nie prowadzić do wartościowych wyników końcowych, zwłaszcza jeśli zmienność danego parametru w obrębie badanej tkanki jest skokowa. Na przykład jeśli w obszarze tkanki znajduje się cysta to należałoby ją odseparować prowadząc analizę. W przypadku nowotworów piersi obecność patologicznych skupisk zwapnień, naczyń krwionośnych czy martwicy jest rzeczą często występującą. Część z nich może nie być widoczna na obrazie ultrasonograficznym. Na poprawność estymacji wpływ mogą mieć również artefakty związane z obrazowaniem, które nie zostały usunięte bądź skompensowane przed przystąpieniem do analizy. Dla przykładu cień akustyczny, obejmujący część badanej tkanki, obniża znacząco stosunek sygnału do szumu, co może skutkować błędną estymacją i wrażeniem, że część tkanki odznacza się inną wartością parametru.

W tym rozdziale prześledzimy na przykładzie właściwości statystycznych ech ultradźwiękowych jak ewoluowały metody wyznaczania parametrów do charakteryzacji tkanek, a następnie zaproponowana zostanie nowa metoda wydobywania cech bazująca na rozwinięciu w poprzednim rozdziale mapowaniu parametrów rozkładu homodynamicznego K. Mapy poddane zostaną segmentacji, której celem będzie wyodrębnienie z obrazu nowotworu jego relatywnie jednorodnych podobszarów. Przedstawione zostanie jakie cechy są estymowane i jak analizowana będzie ich przydatność do klasyfikacji zmian nowotworowych.

5.1 Przegląd dotychczasowych rozwiązań

Podejścia do charakteryzacji zmian nowotworowych piersi zmieniały się na przestrzeni lat i z reguły to właśnie techniki zaproponowane na tym polu były później wykorzystywane przy charakteryzacji innych tkanek i materiałów. W pierwszych pracach poświęconych nowotworom piersi parametry rozkładu Nakagami obliczano na próbkach obwiedni ech ultradźwiękowych rozproszonych w ROI umieszczonym w środku zmiany [89–91], co przykładowo pokazano na Rys. 5.1.

W pierwszym przybliżeniu z reguły starano się wskazać obszar na obrazie, który charakteryzował się jednorodną teksturą. Głównym problemem tego rozwiązania jest to, że



Rysunek 5.1 Przykład ROI, którego użyto by zebrać próbki do estymacji parametrów rozkładu Nakagami. Obraz pochodzi z pracy [90].

parametr zmienia się w zależności od wybieranego subiektywnie położenia okna. Jednorodna tekstura jest tutaj pojęciem silnie zależnym od osoby wybierającej ROI. Poza tym obszar charakteryzujący się inną teksturą może również po prostu nie być wyraźnie widoczny po rekonstrukcji obrazu B-mode. Podobnym podejściem było przeprowadzenie wstępnego wyodrębnienia nowotworu na obrazie, a następnie wzięcie wszystkich próbek z obszaru do estymacji parametrów [101]. Jednakże w tym przypadku wymagana jest kompensacja tłumienia w badanej tkance, co samo w sobie jest trudnym zadaniem. Kompensacja zawsze jest wskazana w przypadku większych okien jak pokazano to w poprzednim rozdziale. Ponadto przy próbkach z całego obszaru istnieje większa szansa, że nie będą one pochodzić z tego samego rozkładu, co zaburzy estymację. Jak pokazano w pracy [12], przy zbyt dużym ROI i braku kompensacji tłumienia estymacja parametru Nakagami jest niewiarygodna.

Kolejnym krokiem było tworzenie map parametru Nakagami i branie jako cechy do klasyfikacji wartości uśrednionej po obszarze mapy zajmowanym przez nowotwór [103]. Krok ten podyktowany był po części rozwojem metod do analizy obrazu. Takie podejście sukcesywnie rozwiązało problemy związane z poprzednimi metodami oraz pozwoliło lepiej zrozumieć, że mapy mogą charakteryzować się dużą zmiennością w obrębie zmiany. Chociaż już w tej pracy stwierdzono, że zmienność mapy nowotworu może negatywnie wpływać na proces uśredniania. Zjawisko to zostało szerzej zbadane w pracy [55], gdzie zaproponowano, by każdą zmianę wstępnie podzielić na trzy podobszary: region przy krawędzi, defekty oraz pozostałą część, którą można utożsamić z centralnym obszarem nowotworu. Wybór ten podyktowany był przesłankami medycznymi, gdyż każdy z tych trzech obszarów powinien charakteryzować się innym rozpraszaniem. Region określony jako defekty zawierał obszary, które z małym prawdopodobieństwem mogą być modelowane przez rozkład Nakagami. W takich regionach mogą znajdować się próbki obwiedni zaburzające estymację albo, i co bardziej prawdopodobne, takie które nie pochodzą z rozkładu Nakagami. Jak przykładowo zauważono w pracy [87], rozkład Nakagami generalnie nie nadaje się do modelowania rozproszenia od zwapnień.

W odróżnieniu do [55] w pracy [13] zaproponowano inną metodę dzielenia obszaru. Zastosowano tutaj automatyczną segmentację zmiany nowotworowej na trzy części z tą różnicą, że żaden z regionów nie został wyróżniony. Dodatkowo wykorzystano rozkład homodynamiczny K, który pełniej opisuje rozpraszanie spotykane w tkankach niż rozkład Nakagami. Co więcej, segmentację przeprowadzono na mapach parametrów rozkładu homodynamicznego K. Podyktowane to było przekonaniem że jeśli istnieje pewien obszar o innych właściwościach rozpraszających to powinien on być na mapach widoczny. Nie oczekiwano tutaj, że obszar przy krawędzi będzie się istotnie różnił. Oczekiwano raczej, że

ta różnica będzie widoczna na mapie i że będzie stanowić przesłankę do wyodrębnienia tego obszaru w procesie segmentacji.

W następnych rozdziałach przybliżona zostanie zastosowana metoda segmentacji oraz opiszę jak może ona służyć do ekstrakcji cech. W następnej kolejności przedstawiona zostanie metodyka analizy przydatności cech do klasyfikacji zmian nowotworowych.

5.2 Segmentacja map parametrycznych

Istnieje wiele metod do segmentacji obrazów [67], szczególnie w dziedzinie obrazowania ultradźwiękowego, gdzie zaproponowano techniki specjalnie opracowane z myślą o konkretnych tkankach i narządach [69]. W tej pracy w celu wyodrębnienia z map parametrycznych podobszarów guza o jednorodnych właściwościach rozpraszających zastosowana zostanie zmodyfikowana wersja metody przedstawiona w pracy [112]. Technika ta oparta jest na losowym polu Markowa (HMRF, *hidden Markov random field*) i algorytmie maksymalizacji wartości oczekiwanej (EM, *expectation maximization*). HMRF został po raz pierwszy użyty do segmentacji obrazów mózgu pochodzących z rezonansu magnetycznego [116] i od tamtej pory doszukał się wielu zastosowań w dziedzinie analizy obrazu. W tym przypadku rozszerzono oryginalny algorytm, by mógł być stosowany do segmentacji podobszarów w obrazie, czyli w tym przypadku tylko tej części, która zajmowana jest przez guz i która wskazana została jako ROI. Przyjęto również, że próbki z każdego segmentu pochodzą z dwuwymiarowego rozkładu normalnego o niezerowej kowariancji. Założenie, że w obrębie tego samego segmentu parametry u i k są skorelowane wydaje się naturalne w przypadku podobszarów w guzie, które mają charakteryzować się jednorodnymi właściwościami rozpraszającymi.

Mapa segmentowana będzie na trzy części tak jak w pracy [55]. Generalnie oczekiwane jest, że nowotwór składać będzie się z obszarów takich jak zwapnienia, obszaru centralnego oraz tego przy krawędzi. Samo zagadnienie segmentacji można postawić w następujący sposób. Dysponując mapami parametrycznymi tego samego obiektu, niech $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n, \dots, \mathbf{x}_N\}$ będzie zbiorem wektorów zawierających parametry u i k , to znaczy $\mathbf{x}_n = \{(k_n, u_n), n \in \Psi\}$, gdzie Ψ to zbiór zawierający wszystkie punkty guza, przy czym $|\Psi| = N$. Na Ψ określony zostaje również zbiór etykiet $\mathbf{Y} = \{y_1, \dots, y_n, \dots, y_N\}$, gdzie w naszym przypadku $y_n \in (1, 2, 3)$. Każdemu regionowi w ramach segmentacji przypisany zostanie inny numer. W tym celu poszukiwane będzie maksimum prawdopodobieństwa *a posteriori* (MAP). Szukamy takiej segmentacji, która maksymalizuje poniższe kryterium:

$$\mathbf{Y}' = \arg \max_{\mathbf{Y}} P(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega)P(\mathbf{Y}), \quad (5.1)$$

gdzie $P(\mathbf{Y})$ to rozkład Gibbsa, który wprowadza zależność przestrzenną między próbkami i wymusza w ten sposób bardziej jednorodną segmentację. $P(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega)$ we wzorze (5.1) to funkcja wiarygodności bazująca na rozkładzie normalnym.

Sumę rozkładów normalnych można zapisać następująco:

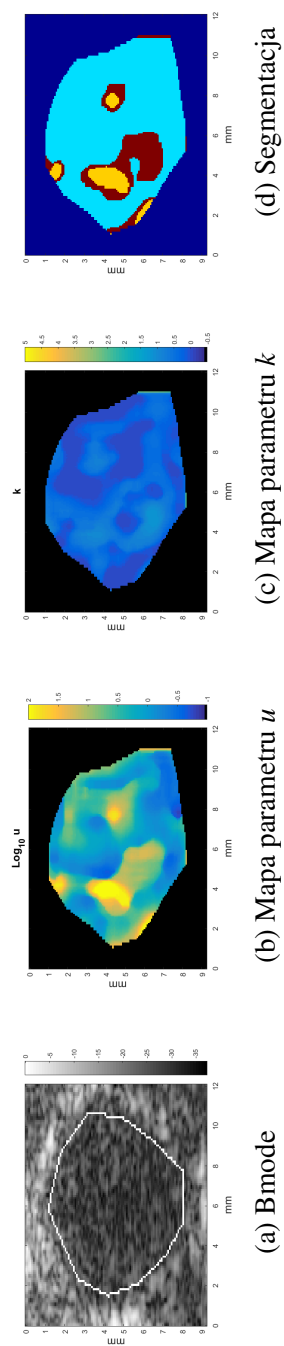
$$\sum_{i=1}^3 \pi_i \mathcal{N}(\mathbf{x}_n | \mu_i, \Sigma_i), \quad (5.2)$$

gdzie π_i to prawdopodobieństwo *a priori* tego, że $y_n = i$, przy czym każda próbka musi być przypisana do któregoś z segmentów $\sum_{i=1}^3 \pi_i = 1$. Po przeprowadzonej segmentacji, parametr π_i może być postrzegany jako część zmiany zajmowana przez i -ty segment. $\mathcal{N}(\mathbf{x}_n | \mu_i, \Sigma_i)$ to dwuwymiarowy rozkład normalny o średniej μ_i i macierzy kowariancji Σ_i odpowiadający i -temu obszarowi. Wszystkie parametry występujące w powyższych wzorach w dalszej części będą symbolicznie oznaczone jako Ω .

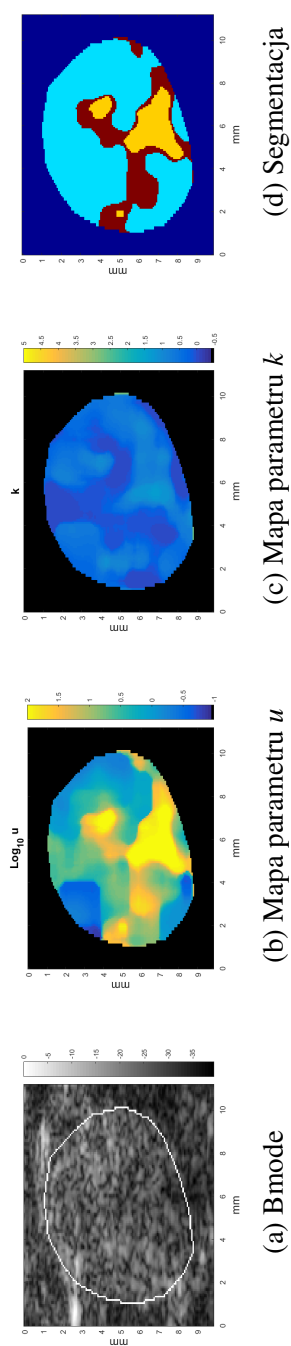
W celu znalezienia segmentacji maksymalizującej (5.1), zastosowano algorytm HMRF-EM zaproponowany w pracy [112]. W pierwszej kolejności wykorzystano metodę k -środków do otrzymania wstępnej segmentacji i wektora parametrów Ω . W kolejnym kroku następująca procedura była iterowana:

1. Użyj obecnych parametrów Ω , by obliczyć funkcję wiarygodności dla każdego punktu \mathbf{x} .
2. Znajdź nowy zbiór etykiet wg algorytmu przedstawionego w [112].
3. Użyj nowych etykiet i oblicz parametry Ω .

Wyprowadzenie i dodatkowe uzasadnienie powyższego algorytmu znaleźć można w Dodatku B. Przykładowe wyniki segmentacji dla paru zestawów map przedstawione są na Rys. 5.2 i 5.3, gdzie widać, że obszary charakteryzujące się większą wartością parametrów zostały skutecznie odseparowane. Poszczególne segmenty zaznaczono innymi kolorami, przy czym kolorem niebieskim pokryto obszar o największej powierzchni. Analizując mapę parametru u dla nowotworu złośliwego widzimy, że charakteryzuje się one mniejszą jednorodnością niż w przypadku nowotworu łagodnego. W dolnej części zmiany znajduje się obszar o dużej wartości parametru u . W przypadku mapy parametru k widzimy również, że środek zmiany złośliwej ma nieco inną charakterystyką niż obszar przy krawędzi.



Rysunek 5.2 Obrazy i segmentacja przykładowej zmiany łagodnej.



Rysunek 5.3 Obrazy i segmentacja przykładowej zmiany złośliwej.

5.3 Ekstrakcja cech do klasyfikacji zmian nowotworowych

Mapy parametryczne każdej zmiany nowotworowej stworzone na podstawie metodologii z poprzedniego rozdziału poddane zostały segmentacji za pomocą algorytmu HMRF-EM. Dla każdego z segmentów dysponujemy zbiorem przypisanych mu parametrów zakodowanym w wektorze Ω . W tej pracy do klasyfikacji wybrano w przypadku każdego z segmentów zbiór trzech cech, to jest wartość oczekiwaną dla parametru u oraz k , a oprócz tego π świadczące o części zmiany, jaką zajmuje dany segment. Przy łącznej liczbie trzech segmentów daje to dziewięć cech do klasyfikacji. Konieczne jest jednak jeszcze wprowadzenie porządku, by między zmianami nowotworowymi wskazywać cechy o tym samym charakterze. W pracy tej uporządkowano segmenty pod względem obszaru jaki zajmują na mapie parametrycznej. W przypadku każdej zmiany zatem wskazano największy segment, ten średni oraz ten zajmujący najmniejszy obszar. Cecha związana ze średnim parametrem u największej zmiany w badanym nowotworze oznaczona została jako przykładowo jako u_m^l .

Dodatkowo wyznaczone zostały parametry uśrednione po całych obszarach map, które oznaczmy jako u_m oraz k_m . Odpowiada to najczęściej obecnie stosowanej w literaturze metodzie wyznaczania cech, a nam posłuży w następnym rozdziale do porównania oraz omówienia zalet i wad przedstawionej w pracy metodologii.

W Tabeli 5.1 przedstawiono podsumowanie wyznaczanych cech oraz przyjęte oznaczenia.

Tablica 5.1 Analizowane cechy.

Nr cechy	Oznaczenie	Definicja
1	u_m	Wartość parametru u uśredniono po całej mapie
2	k_m	Wartość parametru k uśredniono po całej mapie
3	π^l	Część zmiany zajmowana przez największy segment
4	π^m	Część zmiany zajmowana przez średni segment
5	π^s	Część zmiany zajmowana przez najmniejszy segment
6	u_m^l	Wartość średnia parametru u w największym segmencie
7	u_m^m	Wartość średnia parametru u w średnim segmencie
8	u_m^s	Wartość średnia parametru u w najmniejszym segmencie
9	k_m^l	Wartość średnia parametru k w największym segmencie
10	k_m^m	Wartość średnia parametru k w średnim segmencie
11	k_m^s	Wartość średnia parametru k w najmniejszym segmencie

5.4 Klasyfikacja zmian nowotworowych

Przed przystąpieniem do trenowania klasyfikatora dobrą praktyką jest przeprowadzenie normalizacji cech, co ma często znaczący wpływ końcowe działanie klasyfikatora [39]. Zwykła standaryzacja, choć często stosowana, może być zbyt wrażliwa na wartości odstające. W literaturze zaproponowano wiele metod mających na celu odrzucenie ze zbioru wartości odstających [83]. W tym przypadku zastosowano następującą strategię. Dla każdej cechy wyznaczono jej medianę oraz odchylenie standardowe, przy czym przeprowadzono te operacje na wszystkich zmianach. Następnie, niech f_G oznacza zbiór tych przykładów cechy f , który spełnia następujący warunek:

$$f_G = \{f : |f - \text{med}(f)| < \sigma(f)\}, \quad (5.3)$$

gdzie med oznacza medianę a σ odchylenie standardowe cechy f . Zakładamy, że dzięki powyższej operacji udało się w przypadku cechy f wykluczyć wartości odstające. W kolejnym kroku cecha f jest standaryzowana względem zbioru f_G :

$$f' = \frac{f - E(f_G)}{\sigma(f_G)} \quad (5.4)$$

Dysponując odpowiednio przygotowanymi cechami możliwe jest przejście do wyboru metody, która zostanie wykorzystana do klasyfikacji. Do tego celu użyto regresji logistycznej, która jest jedną ze sprawdzonych i dobrze działających metod uczenia maszynowego [6]. Po wytrenowaniu modelu w przypadku regresji logistycznej łatwo jest uzyskać dla nowego przykładu prawdopodobieństwo *a posteriori* tego, że rozpatrywany przykład jest zmianą złośliwą. Prawdopodobieństwo to jest potrzebne do wykreślenia tak zwanej krzywej ROC (z ang. *receiver operating characteristic*), która w tej pracy będzie służyła jako główna ocena jakości cech i ich zdolności do klasyfikacji zmian nowotworowych.

5.5 Walidacja klasyfikacji zmian nowotworowych

Uczenie i testowanie klasyfikatora na tym samym zbiorze danych prowadzi do nierzetelnej oceny błędu klasyfikacji, co jest spowodowane między innymi zjawiskiem znanym jako *overfitting* [6]. Jako *remedium* zaproponowano wiele schematów uczenia oraz testowania klasyfikatora, które mają zapewnić bardziej realistyczną ocenę błędów. Znacząca większość tych metod opiera się na wyodrębnieniu oddzielnego zbioru uczącego i testowego, co można jednakże przeprowadzić na wiele sposobów. W tej pracy do walidacji wykorzystana zostanie procedura zaproponowana w [82], która opiera się na metodzie zwanej jako 0.632 bootstrap.

W przypadku walidacji metodą bootstrap generowanych jest B zbiorów uczących, które powstają poprzez losowanie ze zwracaniem z oryginalnego zbioru danych N przykładów, gdzie N jest liczbą wszystkich przykładów. Z kolei zbiór testowy składa się z pozostałych przykładów, czyli tych które nie zostały wylosowane. W pracy [30] pokazano, że walidacja metodą bootstrap na ogół prowadzi do mniej obciążonej estymacji błędów niż w przypadku kroswalidacji a tym samym bardziej wiarygodnej oceny klasyfikacji.

Do oceny klasyfikatora posłuży pole pod wykresem AUC (z ang. *area under the curve*) krzywej ROC [35]. Krzywa ROC to wykres czułości i specyficzności klasyfikatora w funkcji zadanego punktu odcięcia, w tym przypadku prawdopodobieństwa *a posteriori* zmiany złośliwej. Punkt odcięcia określa, przy jakiej wartości prawdopodobieństwa uznajemy zmianę za złośliwą. Zauważmy, że chcąc otrzymać klasyfikację charakteryzującą się dużą czułością powinniśmy ustalić niski punkt odcięcia, by tylko te zmiany uznawać łagodne, które mają niskie prawdopodobieństwo bycia złośliwymi, na przykład rzędu 20%. Wartość AUC waha się między 0.5 a 1. AUC o wartości 0.5 odpowiada klasyfikatorowi, który losowo przydziela klasy. Z kolei AUC równe 1 występuje, kiedy możliwe jest idealne odseparowanie klas.

Algorytm przedstawiony w [82] łączy ze sobą wielkość AUC obliczoną dla całego zbioru danych i wielkość AUC dla poszczególnych zbiorów bootstrap. Niech AUC_L^T odnosi się do wartości AUC otrzymanej poprzez uczenie na zbiorze L i testowanie na T . Dodatkowo, niech L_b i T_b to zbiór uczący i testowy dla b -tego bootstrapa, a D niech oznacza cały zbiór. Dla B bootstrapów finalne AUC będzie dane zależnością:

$$AUC_B = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B AUC_b, \quad (5.5)$$

gdzie dla każdego bootstrapu b AUC_b otrzymuje się z następującego wzoru:

$$AUC_b = \alpha_b AUC'_b + (1 - \alpha_b) AUC_D^D, \quad (5.6)$$

gdzie

$$AUC'_b = \max[0.5, AUC_{L_b}^{T_b}], \quad (5.7)$$

$$\alpha_b = \frac{0.632}{1 - 0.368 R_b}, \quad (5.8)$$

$$R_b = \begin{cases} 1 & \text{jeśli } AUC_{L_b}^{T_b} \leq 0.5, \\ \frac{AUC_D^D - AUC_{L_b}^{T_b}}{AUC_D^D - 0.5} & \text{jeśli } AUC_D^D > AUC_{L_b}^{T_b} > 0.5, \\ 0 & \text{w innym przypadku.} \end{cases} \quad (5.9)$$

W pracy używano wartości B równej 100.

Użycie do budowy klasyfikatora dużej liczby cech może prowadzić do negatywnych rezultatów, na przykład kiedy stosowane cechy są ze sobą mocno skorelowane [38]. Wybór właściwych cech do klasyfikacji jest problemem otwartym i witalnym w uczeniu maszynowym [97]. Główną trudnością jest tutaj wskazanie najlepszego do klasyfikacji podzbioru cech spośród szerokiego zakresu możliwości. Zauważmy, że najprostszą metodą byłoby zbadanie wszystkich podzbiorów pod kątem określonej miary jak na przykład celności. Takie podejście jest jednak nieefektywne, gdyż liczba podzbiorów do sprawdzenia bardzo szybko rośnie wraz z liczbą cech, a przy M cechach konieczne byłoby sprawdzenie 2^M podzbiorów.

W celu wyboru optymalnego podzbioru cech zaproponowano szereg metod w literaturze [8]. W tym przypadku zastosowano iteracyjną metodę wyboru cech [52]. Zaczynając od zbioru pustego, będziemy do niego dołączać po jednej cesze, która najbardziej poprawia klasyfikację. Jako miary wykorzystana zostanie tutaj wartość AUC oblicza za pomocą metody bootstrap według wzoru 5.5. W pierwszym kroku do wytrenowania klasyfikatora wybrana zostanie ta cecha, która najlepiej spisuje się indywidualnie. Mając pierwszą cechę szukamy następnie wśród pozostałych cech zbioru dwuelementowego o najwyższym AUC. Procedura ta jest powtarzana aż do wyczerpania wszystkich cech i nie jest przerywana nawet jeśli w którymś z kolejnych kroków otrzyma się AUC niższe niż w poprzednim.

Rozdział 6

Ocena klasyfikacji zmian nowotworowych

W tym rozdziale omówiona zostanie przydatność cech bazujących na rozkładzie homodynowym K do klasyfikacji zmian nowotworowych. Wykorzystana zostanie do tego metodyka przedstawiona w poprzednim rozdziale. Pierwszym krokiem będzie sprawdzenie, które cechy dobrze spisują się indywidualnie. Następnie wyszukana zostanie najlepsza kombinacja cech. Po przedstawieniu wyników zostaną one przedyskutowane.

6.1 Wyniki

W pierwszej kolejności sprawdzono, które cechy indywidualnie mogą być pomocne przy klasyfikacji zmian nowotworowych. W tym celu dla każdej cechy posługując się schematem z poprzedniego rozdziału wyznaczono krzywą ROC oraz obliczono wartość AUC. Dodatkowo dla każdej cechy wyznaczono celność, czułość oraz specyficzność. Te ostatnie parametry zależą jednakże od wyboru punktu odcięcia klasyfikatora, którego można dokonać na bazie różnych kryteriów. Przykładowo, w niektórych zastosowaniach konieczny byłby taki punkt odcięcia, który gwarantuje maksymalną czułość. W pracy parametry wyznaczono na podstawie punktu na krzywej ROC, któremu najbliższym jest do lewego górnego rogu wykresu, czyli punktu $(0, 1)$. Taki wybór odcięcia uważany jest za optymalny ze względu na dobór wyżej wymienionych parametrów [35].

Tabela 6.1 przedstawia wyniki klasyfikacji dla poszczególnych cech, przy czym zachowano pierwotną kolejność z Tabeli 5.1. Najlepszą indywidualną cechą okazała się u_m^l osiągając AUC równe około 0.78. Zauważmy, że im niższa wartość AUC tym daną cechę należy uznać za gorszą. Graniczne AUC równe 0.5 oznacza, że rozpatrywana cecha ma niską

Tablica 6.1 Klasyfikacja w przypadku cech indywidualnie.

Cecha	AUC	Celność [%]	Czułość [%]	Specyficzność [%]
u_m	0.69 ± 0.07	68.47	68.23	68.57
k_m	0.64 ± 0.06	63.57	56.35	66.66
π^l	0.73 ± 0.05	65.55	75.20	61.42
π^m	0.66 ± 0.05	61.38	81.29	52.85
π^s	0.72 ± 0.06	71.33	65.30	73.91
u_m^l	0.78 ± 0.04	71.84	72.82	71.42
u_m^m	0.61 ± 0.07	65.72	56.86	69.23
u_m^s	0.51 ± 0.03	56.70	43.17	62.50
k_m^l	0.53 ± 0.04	52.70	55.68	51.42
k_m^m	0.55 ± 0.05	50.89	59.65	47.14
k_m^s	0.50 ± 0.01	55.74	36.46	64.00

wartość, a użycie jej prowadzi do klasyfikatora, który losowo przydziela klasy. Mając to na uwadze należałoby uznać cztery ostatnie cechy z Tabeli 6.1 za nieprzydatne. Cechy te charakteryzują się AUC nieznacznie większym od 0.5.

Cechy związane z zajmowanym obszarem przez poszczególne segmenty charakteryzują się podobną wartością AUC, która w każdym przypadku wynosi około 0.7. Cechy te łączy relacja $\pi^l + \pi^m + \pi^s = 1$, która sugeruje, że będą one ze sobą skorelowane. Duża wartość π^l w pewien sposób wymusza, by pozostałe były odpowiednie mniejsze. Na Rys. 6.1 przedstawiono krzywe ROC dla tych trzech parametrów. Można tutaj zauważyć, że istnieje w przybliżeniu punkt, gdzie wykresy się krzyżują. Dodatkowo na Rys. 6.2 przedstawiono wykresy pudełkowe, które pokazują jakich wartości cech w przypadku zmian nowotworowych należy oczekiwać. Generalnie w przypadku zmian złośliwych największy segment zajmuje relatywnie mniejszą część całego ROI niż w przypadku zmian łagodnych.

Wśród cech związanych z parametrem u w przypadku segmentacji dwie okazały się mieć wartość AUC wyraźnie większą od pozostałych, te cechy to u_m^l i u_m^m . Jeżeli zaś chodzi o cechy związane z parametrem k to żadna nie okazała się wyraźnie przydatna, chociaż cecha k_m osiągnęła AUC o wartości 0.64. W celu wyjaśnienia tego problemu zbadano, czy istnieje kombinacja cech związanych z k wyestymowanych na segmentach. Odkryto, że kombinacja k_m^l oraz k_m^m pozwala otrzymać AUC równe około 0.61, co jest zbliżoną wartością jak dla k_m .

W kolejnym kroku sprawdzono dokładniej jak sprawują się cechy wyznaczone poprzez uśrednianie map w obrębie całego ROI, czyli parametry u_m i k_m . W przypadku, gdy użyte zostały oddzielnie, to parametry te uzyskały AUC o wartości odpowiednio 0.69 i 0.64. Następnie zbadano, czy kombinacja tych dwóch cech poprawi klasyfikację i otrzymano AUC równe 0.69, w przybliżeniu takie samo jak dla cechy u_m . Wyniki dokładniej przedstawia

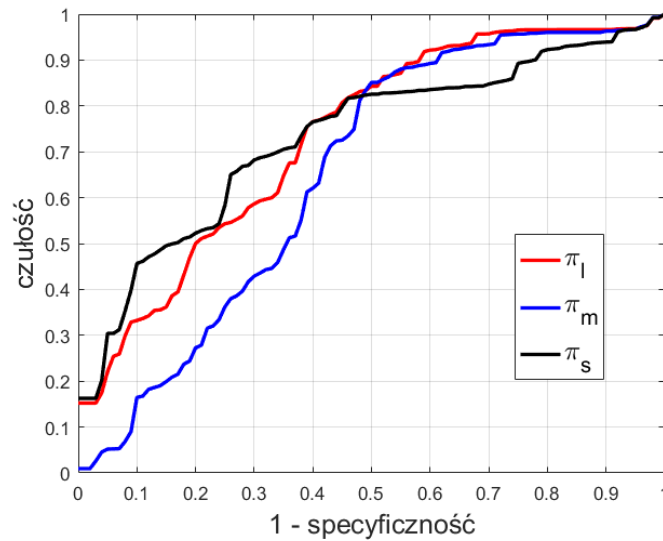
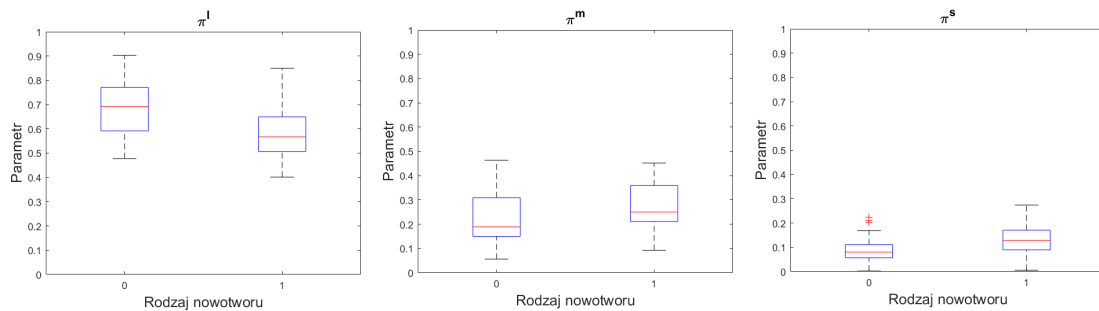
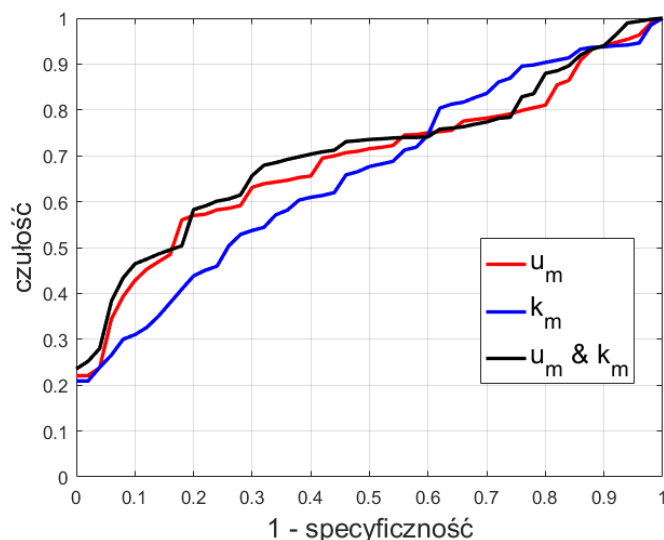
Rysunek 6.1 Krzywe ROC dla parametrów π^l , π^m i π^s .Rysunek 6.2 Wykresy pudełkowe dla parametrów π^l , π^m i π^s .

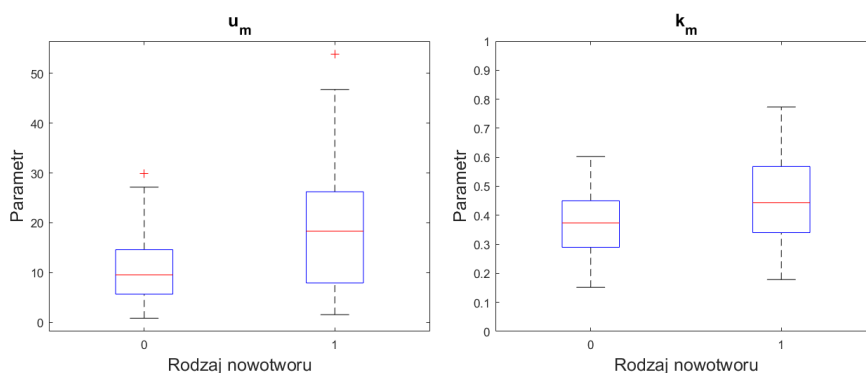
Tabela 6.2. Dodatkowo na Rys.6.3 pokazano krzywe ROC dla cech wykorzystanych samodzielnie oraz w połączeniu. Co prawda krzywe ROC dla u_m oraz kombinacji różnią się od siebie, ale ich AUC jest zbliżone. Wykresy pudełkowe widoczne są na Rys. 6.4. Widzimy na nich, że generalnie mniejsze wartości parametrów są oczekiwane w przypadku zmian łagodnych.

Tablica 6.2 Parametry dla wybranych kombinacji cech.

Cecha	AUC	Celność	Czułość	Specyficzność
u_m i k_m	0.69 ± 0.07	69.32	64.41	71.42
u_m^l i k_m^l	0.78 ± 0.05	68.73	75.77	65.71
u_m^l i π^l	0.83 ± 0.04	75.50	71.68	77.14



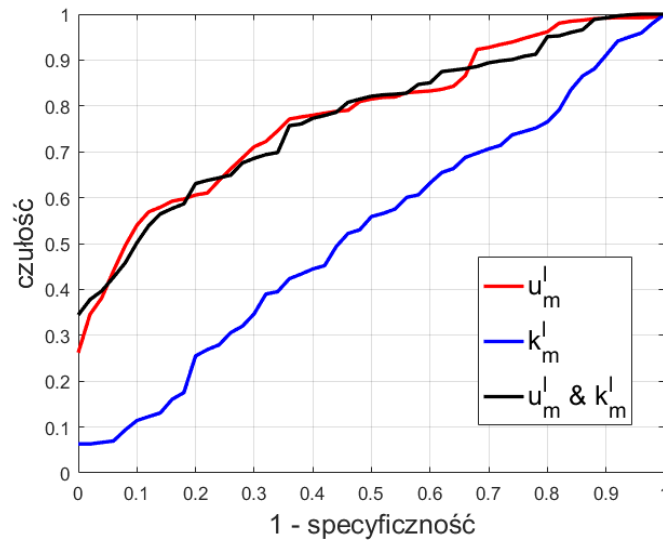
Rysunek 6.3 Krzywe ROC dla parametrów u_m i k_m oraz ich kombinacji.



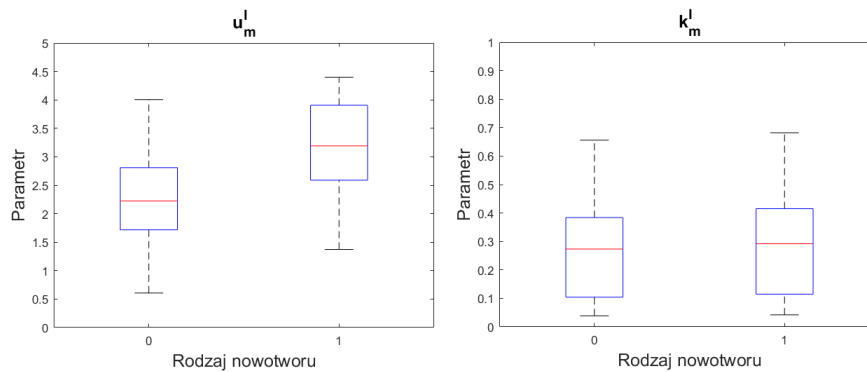
Rysunek 6.4 Wykresy pudełkowe dla parametrów u_m i k_m .

W podobny sposób jak u_m i k_m zbadano cechy u_m^l i k_m^l . Wykresy ROC w ich przypadku przedstawia Rys. 6.5. Jak podano w Tabeli 6.1, parametr k_m^l nie był dobry indywidualnie pod kątem klasyfikacji, co i na Rys. 6.5 objawia się w postaci liniowej krzywej ROC. Co więcej, podobnie jak w przypadku parametrów wyznaczonych na całym ROI, tak i tutaj kombinacja cech nie prowadzi do polepszenia klasyfikacji. Osiągnięte za pomocą dwóch cech AUC równe jest w przybliżeniu temu dla u_m^l czyli 0.78. Dodatkowo na wykresach pudełkowych z Rys 6.6 w przypadku parametru u utrzymuje się ta sama tendencja, gdzie większa wartość cechy jest oczekiwana dla zmian nowotworowych. Jednakże w tym przypadku widzimy, że największy segment charakteryzuje się w porównaniu do u_m mniejszą wartością parametru u .

Ostatnim krokiem było iteracyjne wyszukanie zestawu cech, który byłby najlepszy do klasyfikacji. W każdym kroku algorytmu wybierano cechę, dla której zawierający ją zbiór



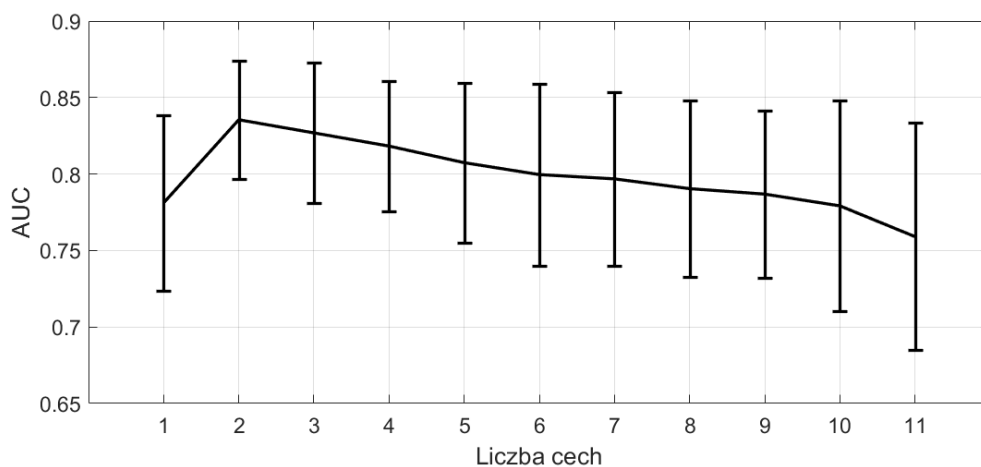
Rysunek 6.5 Krzywe ROC dla parametrów u_m^l i k_m^l oraz ich kombinacji.



Rysunek 6.6 Wykresy pudełkowe dla parametrów u_m^l i k_m^l .

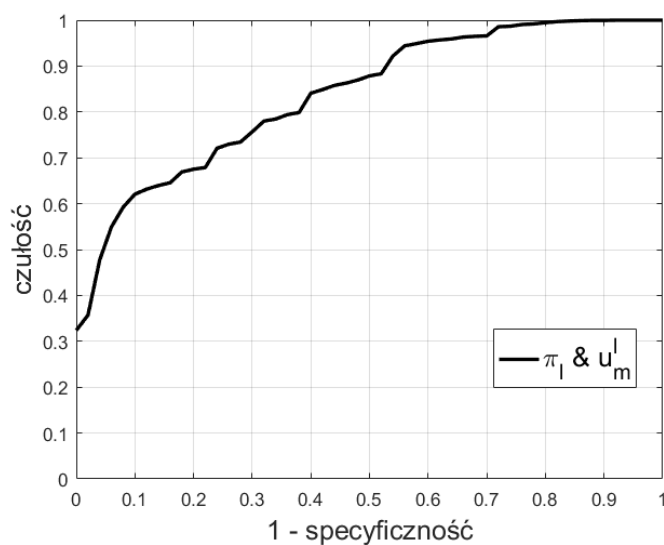
miał największą wartość AUC. Przebieg tej procedury przedstawia Rys. 6.7. W pierwszym kroku wybrana została cecha o najwyższej wartości AUC wg Tabeli 6.1. W następnym kroku dołączyła do niej cecha π^l . Chociaż procedura była dalej powtarzana, nie uzyskano już lepszego wyniku niż w przypadku tych dwóch cech. Zaobserwować można tendencję, że w trakcie testowania kolejnych cech generalnie zmniejsza się wartość średnia AUC oraz rośnie wariancja estymatora.

Klasyfikację za pomocą najlepszego zbioru oraz wyniki dla poprzednich kombinacji parametrów u i k podsumowuje Tabela 6.2. W skład najlepszego zbioru nie weszła żadna z cech związanych z k , ale za to najlepsza cecha związana z rozmiarem segmentu. Wartość AUC była w tym przypadku największa i wyniosła około 0.83, co jest najlepszym uzyskanym



Rysunek 6.7 AUC w funkcji liczby dodanych cech.

wynikiem. W porównaniu do cechy u_m^l dzięki dodaniu π_l AUC poprawiło się o 0.05. Krzywą ROC przedstawia Rys. 6.8.



Rysunek 6.8 Krzywa ROC dla najlepszego zestawu cech.

6.2 Dyskusja

Wyniki przedstawione w Tabeli 6.1 pokazują, że spośród 11 cech 7 okazało się przydatnych indywidualnie do klasyfikacji, o czym świadczy wartość AUC istotnie większa od 0.5. Na zbiór ten składają się trzy cechy związane z parametrem u oraz jedna dotycząca

parametru k . Dodatkowo, wszystkie trzy cechy odnoszące się do rozmiarów segmentów okazały się wartościowe.

Trzy przydatne cechy związane z parametrem u to u_m , u_m^l i u_m^m , w których to przypadku otrzymano wartość AUC równą odpowiednio 0.69, 0.78 oraz 0.61. Cecha u_m^l , czyli średnia wartość parametru u w największym segmencie, okazała się być najlepszą indywidualnie. Jest ona lepsza do klasyfikacji niż średni parametr u_m wyznaczony dla całego nowotworu. Przyrost AUC jest w tym przypadku znaczący, gdyż wartość ta zwiększyła się o około 0.09. Jest to istotne odkrycie. Zauważmy, że mapy parametryczne zmian nowotworowych charakteryzują się niejednorodnościami. Uśrednianie parametru w obrębie całego ROI prowadzi do uzyskania gorszej cechy do klasyfikacji. Uśrednianie jest wrażliwe na odstające parametry oraz obszary, które odznaczają się innymi własnościami rozpraszającymi. Analizując wykresy pudełkowe z Rys 6.6 i 6.4 widzimy, że wartość u_m^l w porównaniu do u_m jest o wiele niższa. W skład największego segmentu wchodzi więc obszar charakteryzujący się relatywnie niską wartością parametru u . W komórce rozdzielczości znajduje się efektywnie niewielka liczba rozpraszaczy, zbyt mała by móc używać rozkładu Rayleigha. Wykresy pudełkowe pokazują dodatkowo, że wartości parametru u w pozostałych segmentach są większe, gdyż proces uśredniania parametru po całym ROI prowadzi do znaczącego zwiększenia u_m w porównaniu do u_m^l . Zauważmy, że proces segmentacji w tym przypadku można za pewnego rodzaju filtrację, która wydobywa z ROI najbardziej jednorodny pod względem właściwości rozpraszających obszar nowotworu i odrzuca jego pozostałą część. Mając to na uwadze, cecha u_m^l może być postrzegana w pewnym sensie za poprawioną estymatę cechy u_m , która jest wolna od błędów wynikających z obecności zwapnień, czy ogólnie obszarów znacząco odstających na mapie parametrycznej, ale nie pokrywających dużego obszaru nowotworu.

Cechy związane z rozmiarem segmentów π_l , π_m , π_s charakteryzowały się podobnymi wartościami AUC, równymi odpowiednio 0.73, 0.66 oraz 0.72. Cechy te są ze sobą skorelowane, gdyż duża wartość π_l w pewien sposób ogranicza π_m oraz π_s . Ta zależność jest zobrazowana na wykresach pudełkowych z Rys. 6.2. Cechy związane z rozmiarami segmentów mierzą stopień niejednorodności map parametrycznych. Jak widać, w przypadku zmian złośliwych poszczególne segmenty będą miały bardziej wyrównane pola. Z kolei przy zmianach łagodnych największy segment dominuje nad pozostałymi, przy czym powierzchnia najmniejszego segmentu jest odpowiednio obniżona. Zauważmy, że po najmniejszym segmencie oczekujemy, że zawiera wartości odstające parametrów mapy spowodowane na przykład przez echa od zwapnień. Jak widać na wykresie pudełkowym, zmiany złośliwe charakteryzują się na ogół większą liczbą takich podobszarów.

Połączenie cech odnoszących się do u i k nie prowadzi do poprawy klasyfikacji, niezależnie czy kombinowane są u_m z k_m , czy u_m^l z k_m^l . W każdym z tych dwóch przypadków wynikowe AUC jest takie samo jak dla cechy związanej z parametrem u . Pokazuje to, że zmiany nowotworowe przede wszystkim różnicuje efektywna liczba rozpraszaczy. Cechy związane z parametrem k w poszczególnych segmentach nie okazały się skuteczne przy klasyfikacji, chociaż sam uśredniony parametr k po całej zmianie osiągnął AUC równe 0.64. Na wykresach pudełkowych z Rys. 6.6 widzimy, że wartość cechy k_m^l jest niska, z medianą wynoszącą około 0.3. Przy wartości k równej zero rozkład homodynowy K przechodzi w rozkład K , a tym samym również bardziej uzasadnione jest użycie rozkładu Nakagami do modelowania rozpraszania. Do tej pory w literaturze w szeregu publikacji używano tych rozkładów do charakterystyki zmian nowotworowych piersi [89–91, 104, 107]. Na przykład w pracy [89] dla parametru u rozkładu K otrzymano AUC równe 0.74. Niestety w tym przypadku estymację przeprowadzono na próbkach obwiedni z kwadratowego ROI wpisanego w zmianę, w związku z czym wynik mógł być obciążony błędami. Widzimy, że większa część zmiany faktycznie nie wykazuje się dużym rozpraszaniem koherentnym. Co za tym idzie, przybliżenia stosowane do tej pory w literaturze wydają się uzasadnione. Jednakże należy dodać, że cecha k_m jest większa niż k_m^l . Wynika z tego, że w pozostałych segmentach rozpraszanie koherentne ma większy wkład. Takie przypadki nie są modelowane przez rozkład K i Nakagami. Obszary takie w pracy [55] zostały uznane za defekty. Zauważmy jednak istotny problem ostatniej pracy. W zasadzie stosując tę samą metodologię do tkanki, w przypadku której rozpraszania nie można modelować rozkładem Nakagami, należałoby stwierdzić, że cały jej obszar jest 'defektem'. W sytuacjach takich należy być świadomym ograniczeń modelu.

Według krzywej z Rys. 6.7 najlepszy zbiór do klasyfikacji składa się z dwóch cech, którymi są najlepsza cecha indywidualna u_m^l oraz π^l . Tylko dodatnie cechy związanej z rozmiarem segmentu prowadziło do zwiększenia AUC. Jak widać w Tabeli 6.2 użycie tych dwóch cech razem prowadzi do najlepszych wyników. Wartość AUC w tym przypadku wynosiła 0.83, a krzywa ROC była najkorzystniejsza. Bazując na wykresach pudełkowych z Rys. 6.2 oraz Rys. 6.6 widzimy, że zmiany złośliwe odznaczają się przede wszystkim mniejszym stopniem jednorodności w ROI oraz większą efektywną liczbą rozpraszaczy.

W pracy [108] tworzone były mapy parametru Nakagami zmian nowotworowych za pomocą podobnej metodologii jak przedstawiona w niniejszej pracy i wprost stwierdzono, że mapy nie są jednorodne. Jednakże nie poczyniono żadnych dodatkowych starań, by spróbować wykorzystać tę informację. Pokazano za to, że zwapnianie przekładają się na ekstremalne wartości parametru Nakagami i związane z tym błędy w estymacji. Co więcej stwierdzono, że ma to wpływ na estymację cechy do klasyfikacji wyznaczonej jako wartość

uśredniona parametru po całej mapie. W kontekście tej pracy zastosowana metoda wydaje się wyraźnie rozwiązywać przytoczony problem. Segmentacja pozwala ominąć wątpliwe obszary. Zauważmy, że pracy użyto rozkładu homodynowego K . Nic jednak nie stoi na przeszkodzie, by rozwiniętą tu metodologię zastosować do innych map parametrycznych. Segmentację można równie dobrze wykorzystać w przypadku map parametru Nakagami, co prawdopodobnie zaowocuje lepszą klasyfikacją. Zmiany złośliwe na ogół odznaczają się bardziej złożonym charakterem jeśli chodzi o rozpraszanie. Różnią się one po pierwsze strukturą oraz rodzajem zwapnień [9, 75]. Co więcej, zawierają one częściej obszary poddane wpływowi angiogenezy [17, 95]. To wszystko przekładać się może na mniejszy stopień jednorodności map. Jak również zauważono w tych pracach, w zmianach złośliwych zwapniania bywają na ogół twardsze i bardziej gęste.

Parametry rozkładu homodynowego K zostały również użyte do klasyfikacji zmian nowotworowych piersi w pracy [101]. Oprócz samej zmiany, analizowano dodatkowo obszar znajdujący się bezpośrednio nad i pod zmianą. Dla każdego regionu trzy parametry zostały wyznaczone. Biorąc wszystkie próbki obwiedni, wyestymowano parametr k oraz u rozkładu homodynowego K . Dodatkowo dołączono jeszcze znormalizowaną średnią intensywność próbek. W tej pracy tylko parametry związane z u okazały się przydatne do klasyfikacji. W tej sytuacji jednak porównanie klasyfikatorów jest utrudnione przede wszystkim ze względu na inny schemat akwizycji danych oraz nieco inną metodę analizy. W pracy tej jednakże najlepszy zbiór cech osiągnął AUC równe 0.76. Wydaje się, że dla cechy bazującej li tylko na parametrze u mniejsze AUC powinno być otrzymane. W porównaniu do przedstawionych tu wyników, już za pomocą samej cechy u_m^l otrzymano lepszą klasyfikację z AUC o wartości 0.78. Zauważmy dodatkowo, że w przytoczonej pracy nie tworzone map parametrycznych ani nie wykorzystano segmentacji. Prawdopodobnie wykorzystanie zaproponowanej w pracy metody mogłoby polepszyć klasyfikację.

W pracach [99, 100] zastosowano inne podejście do analizy niejednorodności map, aczkolwiek w tym przypadku celem nie była klasyfikacja zmian nowotworowych. Zaproponowano, by tworzyć mapy różnych parametrów ultradźwiękowych takich jak tłumienie, a następnie owe mapy analizować za pomocą macierzy współwystąpień. Stwierdzono, że podejście to dobrze spisuje się przy odróżnianiu struktur rakowych w piersi. Co więcej, podkreślono tutaj, że mapy są wyraźnie niejednorodne jeśli chodzi o parametry estymowane na bazie sygnału rozproszonego. Podejście jest jednak zgoła inne, ponieważ w tym przypadku raczej wydobywane są całe obszary o innej charakterystyce. Przykłady zaprezentowane w tej pracy stanowią jednak ciekawe pole badań na przyszłość. Takie podejście do analizy mapy opierające się na segmentacji może równie dobrze zostać wykorzystane do analizy na przykład map tłumienia. Nic nie stoi na przeszkodzie, by metodę macierzy współwystą-

pień stosować oddzielnie na poszczególnych segmentach, co być może doprowadziłoby do bardziej detalicznej analizy tekstury. Jednakże byłoby to również powiązane z niebagatelną liczbą nowych cech do sprawdzenia.

Co więcej, zaprezentowane podejście po pewnych modyfikacjach może zostać zastosowane w przypadku mocno rozwijającego się obecnie obrazowania ultradźwiękowego za pomocą głowic 3-D.

Segmentacja na trzy obszary została sprawdzona i doprowadziła do polepszenia wyników. Istnieje jednakże tutaj szerokie pole do prowadzenia nowych badań. W przyszłości można wykorzystać inne metody segmentacji, a oprócz map parametrów rozkładu homodynowego K analizować również inne. Wydaje się, że sam ogląd map parametrycznych może mieć dużą wartość dla lekarza. Takie obrazowanie musiałoby być jednak wpięrow wdrożone na powszechnie dostępnych skanerach i udostępnione lekarzom, którzy mogliby podzielić się swoją opinią. Powinny również zostać opracowane wytyczne jak ma to miejsce w przypadku obrazu B-mode oraz systemu BI-RADS.

Rozdział 7

Połączenie modelu statystycznego z cechami geometrycznymi

W tym rozdziale cechy geometryczne wyznaczone na podstawie obrazów B-mode zostaną zbadane pod kątem ich przydatności do klasyfikacji zmian nowotworowych. Dodatkowo spróbuję odpowiedzieć na pytanie, czy można efektywnie połączyć je z cechami związanymi z modelowaniem rozpraszania. W pierwszej kolejności omówione zostaną zalety i wady cech geometrycznych. W pracy zaimplementowałem duży zbiór cech geometrycznych wcześniej przedstawionych w różnych publikacjach. Wyznaczony zostanie najlepiej spisujący się podzbiór cech geometrycznych w przypadku użytej w pracy bazy danych. Następnie na dwa sposoby cechy geometryczne połączę z tymi przedstawionymi w poprzednich rozdziałach. Otrzymane wyniki zostaną przedstawione i przedyskutowane.

7.1 Cechy geometryczne

Cech geometrycznych używa się, by opisać krawędź zmiany nowotworowej. W szeregu publikacji pokazano, że kształt konturu z reguły związany jest z rodzajem nowotworu [96]. Zmiany złośliwe mają charakteryzować się bardziej złożonym konturem, w którym doszukać można się nieostrych, spikularnych, kątowych, czy mikrolobularnych brzegów, czy też odchodzących od pewnego centrum wypustek. Spodziewamy się, że kontur zmiany złośliwej będzie posiadał nieregularny i raczej trudny do jednoznacznego zaklasyfikowania kształt. Na tym tle większość zmian łagodnych ma kształt owalny lub zbliżony do koła a brzegi równe. Istotny jest również stosunek wymiaru górno-dolnego zmiany do boczno-bocznego, przy czym w przypadku zmian złośliwych przeważa wymiar górno-dolny. Warto zaznaczyć, że ocena konturu przez lekarza jest ważną częścią systemu BI-RADS. Lekarze

przydzielając poszczególne kategorie muszą ocenić, w jakim stopniu kontur charakteryzuje się nieregularnościami. Ocena ta jest jednak tylko jakościowa. Można powiedzieć, że cechy geometryczne bazują wprost na spostrzeżeniach poczynionych w literaturze medycznej i starają się wyestymować konkretne liczby, które będą ilościową miarą nieregularności konturu.

Na przestrzeni lat zaproponowano wiele cech geometrycznych. Znakomita większość z nich w ten czy inny sposób skupia się na ocenie tego jak bardzo kontur przypomina elipsę albo w jakim stopniu jest spikularny czy po prostu nieregularny. W tej pracy zaimplementowano 24 cechy, które wyszczególnione zostały w Tabeli 7.1. Przy każdej cesze zacytowano publikację, w której została ona zaproponowana albo po prostu wykorzystana. W pracy zdecydowano się zachować oryginalne nazwy w języku angielskim, jakie zostały nadane cechom w poszczególnych publikacjach.

W literaturze na temat systemów CAD nowotworów piersi na ogół podkreśla się wyjątkową przydatność cech geometrycznych. Abstrahując od powodów medycznych, ich przydatność wynika między innymi ze specyficznych właściwości obrazowania ultradźwiękowego. Głównym konkurentem cech geometrycznych są cechy związane z teksturą. Estymacja tych ostatnich zależy jednak bardzo mocno od algorytmów przetwarzania obrazów, jakie zostały użyte przez ultrasonograf do stworzenia obrazu typu B-mode. Pokazane to zostało nie wprost w rozdziale 4, gdzie obrazy poddawano dyfuzji, po wykonaniu której charakter tekstury istotnie się zmieniał. Stosowane algorytmy analizujące teksturę są czułe na parametry takie jak stopień i metoda kompresji, interpolacja, czy wzmocnienie, co czyni projektowanie systemu CAD zadaniem bardziej złożonym. W rozdziale 1 podkreślono, że możliwym remedium jest cofnięcie się i analiza surowych danych. Większość współcześnie używanych algorytmów do przetwarzania obrazu traktuje ziarnistość jako rzecz niepożądaną, która powinna być usunięta albo przynajmniej zredukowana na finalnym obrazie [22]. Z drugiej strony problem ten w znacznie mniejszym stopniu dotyczy cech geometrycznych, a nawet są one w faworyzowanej pozycji, gdyż jednym z głównych zadań algorytmów do przetwarzania obrazów ultrasonograficznych jest właśnie podkreślenie krawędzi. Nie mniej systemy CAD są projektowane na bazie obrazów zebranych za pomocą konkretnych ultrasonografów i istnieje niejasność w estymacji parametrów związanych z teksturą ze względu na niewiedzę co do użytych przez aparat algorytmów. Analizę rozproszenia poczynioną w tej pracy można pod pewnymi względami uważać za wolną od tego problemu analizę tekstury.

Z cechami geometrycznymi wiąże się również pewna słabość natury praktycznej, która daje o sobie znać analizując Tabelę 7.1. Wielu badaczy wprowadzając nowe cechy geometryczne nie analizowało, czy cechy przez nich badane są lepsze od tych już zaproponowanych wcześniej w literaturze. W efekcie wiele cech z założenia mierzy tę samą własność kon-

Tablica 7.1 Lista cech geometrycznych.

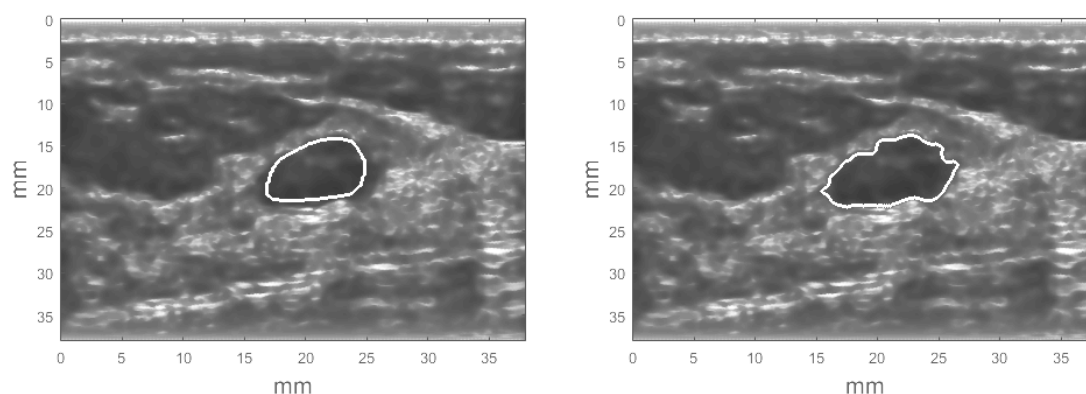
Nr cechy	Oznaczenie	Nazwa
1	g_1	<i>Area ratio</i> [2, 3, 21]
2	g_2	<i>Aspect ratio</i> [16]
3	g_3	<i>Branch pattern</i> [48]
4	g_4	<i>Circularity</i> [2, 16, 21, 27, 28, 49]
5	g_5	<i>Contour roughness</i> [2, 3, 21]
6	g_6	<i>Convexity</i> [16]
7	g_7	<i>Eccent</i>
8	g_8	<i>Ellipsoidal shape</i> [48, 98]
9	g_9	<i>Elliptic-normalized circumference</i> [18]
10	g_{10}	<i>Elliptic-normalized skeleton</i> [18]
11	g_{11}	<i>Extent</i> [16]
12	g_{12}	<i>Long to short axis ratio</i> [18]
13	g_{13}	<i>Morphological closing ratio</i> [2, 3]
14	g_{14}	<i>Normalized residual value</i> [2, 3]
15	g_{15}	<i>NRL entropy</i> [21]
16	g_{16}	<i>NRL mean</i> [21]
17	g_{17}	<i>NRL standard deviation</i> [2, 3, 21]
18	g_{18}	<i>NRL zero-crossing</i> [21]
19	g_{19}	<i>Number of lobulations</i> [48, 98]
20	g_{20}	<i>Number of substantial protuberances and depressions</i> [18]
21	g_{21}	<i>Overlap ratio</i> [2, 3]
22	g_{22}	<i>Roundness</i> [16]
23	g_{23}	<i>Solidity</i> [16]
24	g_{24}	<i>Spiculation</i> [48, 98]

turu i można oczekiwać dużej korelacji między nimi. Tak jest na przykład z cechami g_1 i g_4 , które w zamyśle mają mierzyć w jakim stopniu zmiana jest owalna. W literaturze za jedną z ważniejszych cech uchodzi DWR (z ang. *depth to width ratio*), która okazała się przydatna przy klasyfikacji zmian nowotworowych w szeregu publikacji [18, 19, 26–28, 40]. Cecha ta mierzy stosunek wymiaru górno-dolnego do boczno-bocznego i jako taka w swojej podstawowej wersji jest wrażliwa na obroty konturu. W przypadku systemów CAD taka zależność jest niepożądana, gdyż pociąga za sobą zmienność cechy w zależności od kąta pod jakim lekarz przyłożył głowicę obrazującą. Jako remedium zaproponowano w literaturze szereg cech, które mają zastąpić DWR i być niewrażliwe na obroty. Wszystkie cechy zostaną opisane poniżej. Podkreślimy jednak, że badania, które cechy są ze sobą skorelowane, albo które zestawy cech z różnych publikacji są najlepsze leży poza obszarem zainteresowania niniejszej pracy. Zaimplementowano tutaj duży zbiór cech znalezionych w literaturze w

różnych publikacjach. Oczekujemy raczej, że w trakcie automatycznej selekcji cech po prostu te najbardziej wartościowe zostaną wybrane jako pierwsze, a dodawanie kolejnych, skorelowanych z tymi pierwszymi cech nie poprawi działania klasyfikatora i wartości AUC. Po wyborze najlepszego podzbioru cech geometrycznych przedyskutowany zostanie jego związek z innymi cechami oraz z oryginalnymi pracami.

7.1.1 Poprawa konturu

W rozdziale 4 dotyczącym bazy danych podano, że każda zmiana nowotworowa została wskazana manualnie przez lekarza na podstawie obrazu B-mode. Co więcej, operację tę przeprowadzono za pomocą łamanej. Bazując na tak określonym ROI możliwe jest wyznaczenie konturu zmiany jako brzegu ROI i tak wstępny kontur został określony. Takie podejście może jednak nie być wystarczająco dokładne, by umożliwić efektywną ekstrakcję cech geometrycznych. W celu lepszego wyznaczenia krawędzi zastosowano algorytm aktywnego konturu [15]. Za punkt startowy algorytmu wybrano kontur zaznaczony przez lekarza, który następnie był iteracyjnie poprawiany. Wynik działania algorytmu przedstawia Rys. 7.1. Warto tutaj zaznaczyć, że w większości przypadków kontur wskazany przez lekarza był już na dobrym poziomie, jednakże wykorzystanie algorytmu pozwoliło wyznaczyć kontur bardziej wpisujący się w widoczną krawędź obrazu. Taką poprawę konturu przeprowadzić można również ręcznie, ale byłoby to zadanie czasochłonne i uciążliwe. Nowy kontur wyznacza również nowe ROI. W dalszej części dodatku mówiąc o ROI i konturze zmiany odnosić będziemy się do tych poprawionych w wyniku zastosowania algorytmu aktywnych konturów.



Rysunek 7.1 Kontur wyznaczony manualnie (po lewej) oraz jego poprawiona wersja metodą aktywnych konturów (po prawej).

7.1.2 Opis cech

Zanim przystąpię do opisu każdej cechy z osobna, wprowadzone zostaną oznaczenia wspólne. Badając geometrię konturu, konieczne w większości przypadków będzie wybranie układu współrzędnych na obrazie. Niech układ ten będzie zawsze zaczepiony w środku masy zmiany nowotworowej obliczonym na podstawie ROI, a jego osie będą równoległe do krawędzi obrazu. Współrzędne i -tego punktu na konturze w układzie kartezjańskim będą dane jako $(x(i), y(i))$ a w układzie biegunowym przez $(d(i), \alpha(i))$, przy czym niech $d(i)$ i $\alpha(i)$ odnoszą się odpowiednio do promienia i kąta. Dla każdego punktu konturu określimy również jego znormalizowany promień (NRL, z ang. *normalized radial length*) w następujący sposób:

$$d_n(i) = \frac{d(i)}{\max(d(i))}, \quad (7.1)$$

gdzie \max odnosi się do promienia konturu, który ma największą wartość w przypadku danej zmiany nowotworowej. Dodatkowo niech N oznacza liczbę punktów konturu oraz $\bar{d} = \frac{1}{N} \sum_i d_n(i)$ średni NRL. Przez S oznaczymy pole powierzchni zmiany a przez p jej obwód. W przypadku paru cech wykorzystana zostanie również otoczka wypukła zmiany, której pole i obwód oznaczymy jako S_o i p_o .

Przejdźmy teraz do opisy cech geometrycznych, numeracja jak w Tabeli 7.1:

1. *Area ratio* mierzy nieregularności i spikule charakterystyczne dla zmian złośliwych. Badamy tutaj jak zmieniają się wartości NRL większe od średniej \bar{d} :

$$g_1 = \frac{1}{\bar{d}N} \sum_i (d_n(i) - \bar{d}), \quad (7.2)$$

gdzie w powyższej sumie dla każdego i takiego, że $d_n(i) < \bar{d}$ mamy $d_n(i) = d(\bar{n}) = 0$.

2. *Aspect ratio* to jedna z cech mająca lepiej oddać charakter DWR. W tym przypadku zmiana jest obracana w celu znalezienia jej wymiarów o maksymalnej i minimalnej długości. Stosunek tych długości to właśnie aspect ratio.
3. *Branch pattern* zdefiniowane jest jako liczba ekstremów konturu $d(\alpha)$, który poddany został filtracji górnoprzepustowej mającej usunąć trend i pozostawić czyste oscylacje. W oryginalnej pracy użyto filtru Butterwortha 15-rzędu o częstotliwości odcięcia 5 rad^{-1} . Niestety autorzy pracy nie podali sposobu określania funkcji $d(\alpha)$. W ogólnym przypadku zastosowana znormalizowana częstotliwość odcięcia będzie przy każdej krawędzi oznaczać inną liczbę, gdyż każdy kontur różni się długością. W

celu ominięcia tego problemu funkcję $d(\alpha)$ każdorazowo interpolowano na odcinku $\alpha \in [0, 2\pi]$, z krokiem co pół stopnia.

4. *Circularity* mierzy w jakim stopniu kontur zmiany nowotworowej jest okrągły:

$$g_4 = \frac{p^2}{S} \quad (7.3)$$

5. *Contour roughness* jest miarą zmienności sąsiadujących punktów konturu:

$$g_5 = \frac{1}{N} \sum_i^N |d_n(i) - d_n(i+1)| \quad (7.4)$$

6. *Convexity* to stosunek obwodu zmiany do obwodu jej otoczki wypukłej:

$$g_6 = \frac{p}{p_o} \quad (7.5)$$

7. *Eccent* to jedna z tych cech, które w zamyśle miały poprawić DWR i uczynić go niewrażliwym na obroty. W przypadku tej cechy wpierw szukamy wartości L_{long} , która jest wyznaczana jako największa odległość między wszystkimi punktami konturu. Znając ten odcinak obracamy zmianę tak, by L_{long} stanowił jej wysokość i dodatkowo wyznaczamy największą szerokość L_{short} . Sama cecha wyrażona jest następująco:

$$g_8 = \frac{L_{short}}{L_{long}} \quad (7.6)$$

8. *Ellipsoidal shape*, w tym przypadku wykonywane są obroty konturu i jako cecha przyjmowana jest największa wartość DWR.
9. *Elliptic-normalized circumference* to stosunek obwodu konturu do obwodu elipsy, która ma ten kontur oddawać.
10. *Elliptic-normalized skeleton* służy do opisu złożoności konturu za pomocą jej szkieletu. Im więcej znaleźć można na konturze spikuli tym szkielet przyjmuje bardziej złożony kształt. Cecha ta powstaje poprzez podzielenie liczby punktów szkieletu przez obwód elipsy, którą przybliżono kontur. Rys. 7.2 przedstawia szkielet zmiany z rysunku 7.1.
11. *Extent* to stosunek pola zmiany S do pola powierzchni najmniejszego prostokąta, którego można opisać na konturze zmiany.

12. *Long to short axis ratio* to cecha, która podobnie jak *eccent* ma poprawić estymację DWR. W tym przypadku kontur zmiany nowotworowej przybliża się elipsą. Cechę wyznacza się jako stosunek długości osi wielkiej do małej.
13. *Morphological closing ratio*, w tym przypadku na podstawie ROI zmiany wykonywana jest operacja zamknięcia (dylatacja, a następnie erozja ROI), po której obliczane jest nowe pole zmiany S_z . Ta operacja powinna usuwać wklęsłe części konturu (dziury). Im bardziej nieregularny kontur tym mniejsza będzie ta cecha:

$$g_{14} = \frac{S}{S_c} \quad (7.7)$$

W pracy operację zamknięcia wykonano za pomocą koła o promieniu równym 1 mm.

14. *Normalized residual value* zdefiniowane jest następująco:

$$g_{15} = \frac{S_o - S}{p_o} \quad (7.8)$$

15. *NRL entropy* to cecha, która jest miarą stochastyczną zmienności konturu. Zdefiniowana jest ona wzorem:

$$g_{16} = - \sum_{k=1}^{100} p_k \ln(p_k), \quad (7.9)$$

gdzie p_k jest prawdopodobieństwem tego, że NRL jest między $d_n(i)$ a $d_n(i) + 0.01$. W przypadku konturu o kształcie okręgu entropia byłaby minimalna, a sama cecha służy mierzeniu odstępstw od tego przypadku.

16. *NRL mean* to po prostu \bar{d} .
17. *NRL standard deviation* dane jest następująco:

$$g_{18} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_i^N (d_n(i) - \bar{d}_n)^2} \quad (7.10)$$

18. *NRL zero crossing*, w przypadku tej cechy mierzymy liczbę przejść przez zero funkcji $d(i) - \bar{d}$. Duża liczba przejść świadczy o dużych oscylacjach konturu.
19. *Number of lobulations* jest to liczba ekstremów konturu.

20. *Number of substantial protuberances and depressions* zdefiniowana jest jako istotna liczba minimów i maksimów konturu.

21. *Overlap ratio*, w tym przypadku wyznacza się otoczkę wypukłą konturu. Duża różnica między polem powierzchni zmiany S a otoczki S_o ma sygnalizować obecność spikuli.

$$g_{22} = \frac{S}{S_o} \quad (7.11)$$

22. *Roundness* definiuje się jako stosunek pola powierzchni zmiany do długości jej maksymalnego wymiaru d_{max} :

$$g_{23} = \frac{S}{d_{max}^2} \quad (7.12)$$

23. *Solidity*. Kolejna cecha związana z otoczką wypukłą zmiany. Cechę tę oblicza się z następującego wzoru:

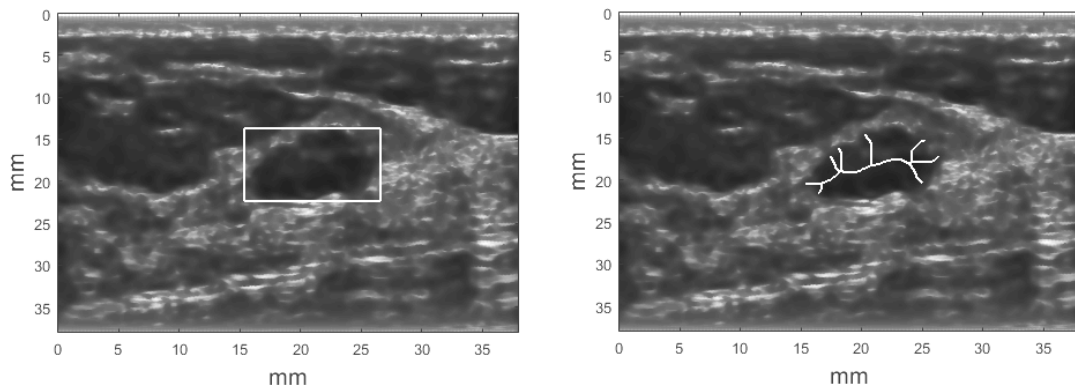
$$g_{18} = \frac{S_o - S}{\sum_n (S_o^n) - \frac{S_o}{N}} \quad (7.13)$$

gdzie S_o^t oznacza pole otoczki wypukłej t -ej zmiany z bazy, w mianowniku występuje skalowanie zależne od liczby zmian nowotworowych w bazie. Tę zależność uznać należy za problematyczną, gdyż dla tego samego nowotworu cecha przyjmować będzie inną wartość w zależności od N . Potencjalnie cecha nr 15 jest jej lepszą wersją. Nie mniej w pracy zaimplementowano cechę tak jak w oryginalnej publikacji.

24. *Spiculation* to cecha, która ma mierzyć spikule. Jest ona określona w dziedzinie Fouriera jako:

$$g_{25} = \frac{\sum_{\omega=0}^{\pi/4} |D(\omega)|}{\sum_{\omega=\pi/4}^{\pi/2} |D(\omega)|}, \quad (7.14)$$

gdzie $D(\omega)$ to transformata Fouriera funkcji $d(\alpha)$. Estymacja tej cechy jest problematyczna z tego samego względu co *branch pattern*, w związku z czym zastosowano taką samą interpolację.

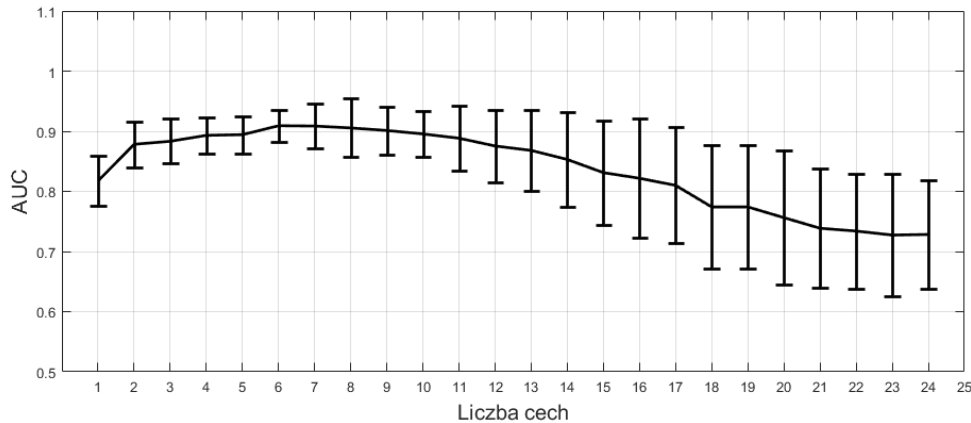


Rysunek 7.2 Ilustracja cech geometrycznych. Po lewej najmniejszy prostokąt opisany na krawędzi zmiany nowotworowej. Po prawej ilustracja do cechy *skeleton*.

Powyższa lista cech geometrycznych obejmuje te zastosowane przy klasyfikacji zmian nowotworowych piersi. Zauważmy jednak, że lista mogłaby być znacznie rozszerzona o cechy wykorzystywane w analizie obrazu. Na przykład istnieje duże podobieństwo między cechami opartymi na NRL, a tymi estymowanymi dla danych ze skanerów 2D. Przykładowo w pracy doktorskiej zaprezentowano jak na podstawie konturu skanu 2D z dalmierza laserowego oceniać aktualną pozycję robota mobilnego [61]. Część metodyki przedstawionej w tej pracy można by z dobrym skutkiem zastosować również przy klasyfikacji zmian nowotworowych. Stanowi to jednak potencjalny dalszy kierunek badań.

7.2 Wyniki

W poprzednim rozdziale metodą iteracyjną wyznaczono najlepszy podzbiór cech związanych z charakterem rozpraszania wewnątrz zmiany nowotworowej. Podobnie jak tam przeprowadzona zostanie teraz selekcja najlepszych cech geometrycznych. Rys. 7.3 przedstawia jak zmieniała się wartość AUC wraz z liczbą dodawanych cech geometrycznych. W odróżnieniu jednak od sytuacji z poprzedniego rozdziału widzimy tutaj, że wskazanie właściwego podzbioru nie jest do końca jasne. Na Rys. 7.3 zbiór składający się z sześciu cech geometrycznych charakteryzuje się największą wartością AUC. Z drugiej jednak strony na przykład zbiór złożony z pięciu cech osiągnął podobny wynik. Odchylenia standardowe w tej sytuacji również sugerują, że oba te wyniki mogą nie różnić się znacząco statystycznie. Wychodząc od tego spostrzeżenia wykorzystano analizę wariancji ANOVA połączonej z testem Kramera, by sprawdzić czy któryś ze zbiorów o mniejszej liczbie cech ma AUC nie różniące się istotnie statystycznie (przy współczynniku istotności równym 0.05), co podzbiór

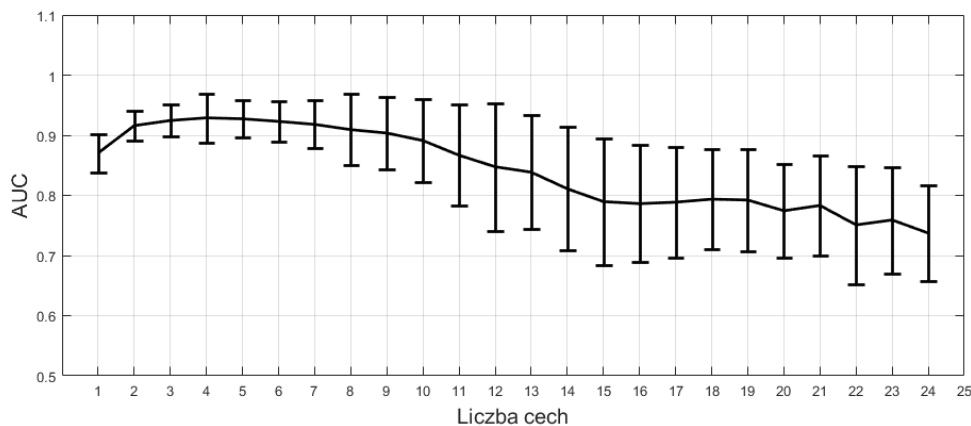


Rysunek 7.3 AUC w funkcji liczby dodanych cech geometrycznych.

o najlepszym wyniku [37]. Procedura ta doprowadziła do wskazania zbioru czteroelementowego o AUC równym 0.88, który składał się z cech *long to short axis ratio*, *solidity*, *NRL zero crossing* i *convexity* (w kolejności dodawania). Analiza wariancji była stosowana przy następnych przeszukiwaniach już automatycznie.

W następnej kolejności sprawdzono na dwa sposoby, czy połączenie cech geometrycznych z tymi z poprzedniego rozdziału może poprawić klasyfikację. Po pierwsze, startując od zbioru złożonego z najlepszych cech u_m^l i π^l dodawano do niego iteracyjnie cechy geometryczne chcąc zmaksymalizować wartość AUC. Proces ten przedstawia Rys. 7.4. Największą wartość AUC, równą 0.921, otrzymano po dodaniu trzech cech, to jest *skeleton*, *NRL mean* i *normalized residual value*.

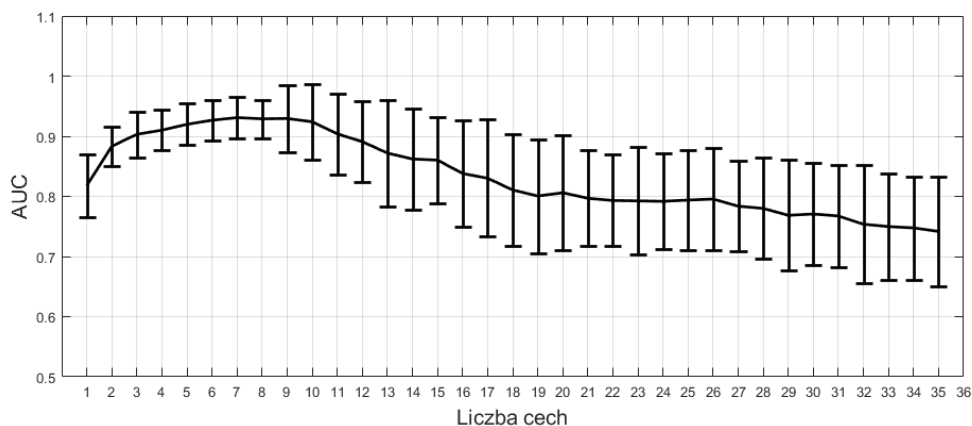
W drugim kroku postanowiono dokonać selekcji najlepszego podzbioru cech bez stosowania żadnych wyróżnień. Cechy geometryczne i te związane z rozkładem homodynowym



Rysunek 7.4 AUC w przypadku kombinowania cech geometrycznych startując od u_m^l i π^l .

potraktowano jako tak samo ważne, co przełożyło się na selekcję ze zbioru o 35 elementach. Rys. 7.5 przedstawia proces wyboru cech, który doprowadził do wskazania jako najlepszego zbioru składającego się z czterech cech: *long to short axis ratio*, *solidity*, π^l , *eccent*, u_m^l i *skeleton*. Zbiór ten osiągnął AUC równe w przybliżeniu 0.929. Jak widać dwie pierwsze cechy to te związane z geometrią konturu, które zostały również wybrane w procesie selekcji najlepszych cech geometrycznych. Jako trzecia wybrana została już jednak cecha związana z rozpraszaniem. Koniec końców finalny zbiór składał się z najlepszych cech związanych z rozproszeniem i paru cech geometrycznych. Zauważmy, że zbiory otrzymane przy dwóch zastosowanych strategiach są do siebie podobne, oba uzyskały AUC w między 0.92 a 0.93. Jednak w przypadku selekcji bez wyróżnienia AUC było nieznacznie wyższe o 0.008 i zbiór ten posiadał o jedną cechę geometryczną więcej.

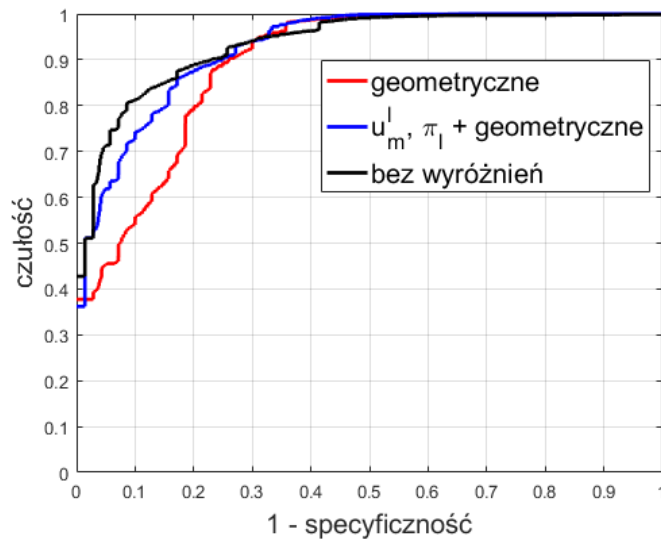
Dla najlepszych cech geometrycznych wykreślono krzywe ROC, które znaleźć można na Rys. 7.6. Dodatkowo tak samo jak w poprzednim rozdziale wyznaczono parametry oceniające klasyfikację: czułość, celność oraz specyficzność. Podsumowanie klasyfikacji przedstawiono w Tabeli 7.2.



Rysunek 7.5 AUC w funkcji liczby dodanych cech. Żadne cechy nie zostały wyróżnione.

Tablica 7.2 Kombinacje cech rozproszeniowych i geometrycznych.

Cecha	AUC	Celność	Czułość	Specyficzność
Najlepsze cechy geometryczne	0.885±0.033	80.42	88.06	77.14
Połączenie 1	0.921±0.029	82.78	86.52	82.60
Połączenie 2	0.928±0.032	88.28	82.18	90.90



Rysunek 7.6 Krzywe ROC dla najlepszych kombinacji poszczególnych cech.

7.3 Dyskusja

Zarówno w przypadku samych cech geometrycznych jak i łączenia ich z cechami związanymi z rozpraszaniem otrzymano dobre wyniki. Wartość AUC dla zbioru li tylko cech geometrycznych wyniosła 0.88, co osiągnięto przy użyciu czterech cech, którymi były *long to short axis ratio*, *solidity*, *NRL zero crossing* i *convexity*. Widzimy zatem, że z puli 24 cech wystarczyło użyć tylko czterech. Co więcej, każde z dwóch podejść do kombinacji różnego rodzaju cech doprowadziło do poprawy klasyfikacji i zwiększenia wartości AUC. W pierwszym przypadku przy dodawaniu cech geometrycznych do u_m^l i π^l uzyskano AUC 0.921, przy czym dodanymi cechami były *skeleton*, *NRL mean* oraz *normalized residual value*. Przy drugim podejściu do najlepszego zbioru trafiły cechy *long to short axis ratio*, *solidity*, π^l , *eccent*, u_m^l oraz *skeleton* przekładające się na AUC równe 0.928. Jako dwie pierwsze cechy wskazane zostały te geometryczne, które w następnej kolejności uzupełniono o najlepsze cechy związane z rozpraszaniem oraz dodatkowe cechy geometryczne. Spośród 24 cech geometrycznych 8 okazało się użytecznych. Jak widać najlepsze zbiory składają się po części z tych samych cech, które teraz dokładniej zostaną omówione podkreślając związki poszczególnych cech z rodzajem nowotworu.

Najlepszą indywidualnie cechą jest *long to short axis ratio*, która w zamyśle ma mierzyć stosunek wymiaru górno-dolnego do boczno-bocznego i być niewrażliwa na obroty. To ostatnie uzyskuje się poprzez specyficzny sposób obliczania tej cechy. Kontur przybliżany jest za pomocą elipsy, a samą cechę wyznacza stosunek osi wielkiej do małej. *Long to short axis ratio* związana jest z DWR. Cecha ta (i jej pochodne) należą do najczęściej używanych

w literaturze cech geometrycznych, które w niejednej pracy wykazały się dużą skutecznością [18, 19, 26–28, 40].

Kolejną cechą jest *solidity*. Wyznacza się ją jako znormalizowaną różnicę między polem powierzchni danej zmiany a polem powierzchni jej otoczki wypukłej. Zauważmy, że im większa jest liczba spikuli oraz swojego rodzaju wypustek to pole powierzchni otoczki powinno być większe. *Solidity* było najlepszą indywidualną cechą w oryginalnej pracy [16], jednakże później już nie była nigdzie stosowana. Wiąże się to prawdopodobnie ze specyficznym sposobem normalizacji zaproponowanym przez autorów, a który zależy jest od liczby wszystkich zmian nowotworowych w bazie.

Obliczanie *NRL zero crossing* przypomina starą metodę estymacji częstotliwości średniej sygnału, która polegała na zliczaniu przejść funkcji przez zero. Podobnie jest w przypadku *NRL zero crossing*, gdzie zliczamy jak często kontur przekracza średni promień danej zmiany nowotworowej. Sam średni promień utożsamiać można z przybliżeniem konturu przez okrąg, a cechą z oceną stopnia oscylacji konturu wokół tegoż okręgu.

Ostatnią cechą w zbiorze najlepszych geometrycznych jest *convexity*. Cecha ta również odnosi się do otoczki wypukłej, ale tym razem chodzi o wyznaczenie stosunku między obwodem otoczki wypukłej a obwodem konturu.

Jeżeli chodzi o *skeleton*, literaturze poświęconej analizie obrazu za pomocą szkieletu zwykło się oddawać złożoność danej figury. W kontekście zmian nowotworowych należy spodziewać się, że w przypadku złośliwości szkielet ze względu na obecność spikuli będzie bardziej rozbudowany. Cecha ta została w obu podejściach wybrana jako dobrze łącząca się z cechami związanymi z rozproszeniem, co świadczy o jej przydatności. W oryginalnej pracy również została uznana za bardzo dobrą [18]. Sednem tej cechy jest zliczenie punktów szkieletu (jego całkowitej długości) i znormalizowanie przez wielkość danej zmiany.

O *NRL mean* wspomniano już w przypadku *NRL zero crossing*, jest to po prostu średni znormalizowany promień zmiany. Dla okręgu równa się on jedności i powinien spadać w przypadku nieregularnych konturów posiadających spikule.

Normalized residual value jest cechą podobną do *solidity*, ale inaczej normalizowaną. W tym przypadku różnica między polem powierzchni otoczki wypukłej a polem powierzchni zmiany nowotworowej jest normalizowana przez obwód tej ostatniej. W oryginalnej pracy cecha ta została uznana za najlepszą indywidualnie [2, 3].

Eccent to jedna z tych cech, które mają mierzyć stosunek wymiaru górnego-dolnego do boczno-bocznego. Tak jak i *long to short axis ratio* jest ona niewrażliwa na obroty. Wyznacza się ją w pierw szukając największej odległości między punktami konturu. Następnie kontur obracany jest tak, żeby ta odległość stanowiła wymiar górno-boczny. Przy takiej pozycji

konturu obliczamy wymiar boczno-boczny. Stosunek tych dwóch długości określa daną cechę.

Jak widać najlepszy zbiór cech geometrycznych składa się między innymi z cech, które zostały wskazane jako bardzo dobre w oryginalnych pracach. W publikacji przeglądowej [37] porównano cechy geometryczne pod kątem klasyfikacji zmian nowotworowych piersi. Wskazano najlepszy podzbiór, w skład którego wchodziło pięć cech: *elliptic-normalized skeleton*, *lesion orientation*, *number of substantial protuberances and depressions*, *DWR* i *overlap ratio*. W tej pracy nie użyto *lesion orientation*. Cecha ta mierzy pochylenie elipsy, którą przybliżono kontur nowotworu i jako taka jest bardzo zależna od kąta pod jakim lekarz oglądał daną zmianę. Cechę tę na przykład rozważano w pracy [93], gdzie była ona pierwszą do odrzucenia (najmniej istotną) w procesie wybierania najlepszego podzbioru cech. Nie mniej w celu porównania zbioru z pracy przeglądowej z wyznaczonym tutaj ta brakująca cecha oraz klasycznie wyznaczany *DWR* zostały zaimplementowane. Otrzymano AUC równe 0.83, czyli wartość mniejszą o 0.05 niż w przypadku wyznaczonego najlepszego podzbioru, chociaż w pracy przeglądowej zbiór ten uzyskał AUC równe 0.94. Może to być spowodowane szeregiem czynników. Po pierwsze wyniki przedstawione w pracy przeglądowej bazują na innej bazie danych, a po drugie zastosowano nieco inne podejście do uczenia maszynowego i selekcji cech. Może to być również spowodowane tym, że w pracy przeglądowej nie użyto cechy *solidity*.

Kombinowanie cech geometrycznych z tymi związanymi z rozpraszaniem doprowadziło w obu przypadkach do poprawy klasyfikacji. Jest to istotny wynik, gdyż na przykład w pracy przeglądowej [37] stwierdzono, że cechy związane z teksturą (pochodzące z obrazu B-mode) są redundantne względem cech geometrycznych w tym sensie, że najlepszy zbiór cech wyznaczony w tej pracy ich w ogóle nie zawierał. Przedstawione tu udane połączenie jest pod tym względem obiecujące. Wydaje się, że cechy geometryczne można skutecznie łączyć z parametrami QUS.

Krzywe ROC z Rys. 7.6 pokazują, że otrzymane klasyfikatory charakteryzują się skutecznością. Najbliżej punktu odpowiadającemu maksymalnej czułości i specyficzności znalazła się krzywa ROC dla połączenia cech przy braku wyróżnień. Otrzymana celność w tym przypadku wynosi 88.28%, co należy uznać za dobry wynik. Zauważmy również ważną rzecz, klasyfikatory dość szybko osiągają w przybliżeniu maksymalną czułość. Jak widać na Rys. 7.6 istnieje taki punkt odcięcia, że już przy specyficzności około 60% możliwa jest poprawna klasyfikacja wszystkich złośliwych zmian nowotworowych. Ma to potencjalne znaczenie z punktu widzenia praktyki klinicznej. Wybranie tego odcięcia przy przeprowadzaniu diagnostyki mogłoby służyć badaniom przesiewowym. Hipotetycznie pozwoliłoby to zredukować liczbę niepotrzebnych biopsji (w bazie danych wszystkie zmiany były wystar-

czajaco podejrzane, by przeprowadzić biopsję). **Stosując ten punkt odcięcia w przypadku użytej w pracy bazy danych można by uniknąć około 42 biopsji przy jednoczesnej detekcji wszystkich nowotworów złośliwych.** Zauważmy dodatkowo, że wybierając cechy kierowano się chęcią maksymalizacji wartości AUC. Inna możliwa strategia polegałaby na wybieraniu cech, które zapewnią największą specyficzność przy utrzymaniu maksymalnej czułości.

Rozdział 8

Podsumowanie

Głównym celem pracy był opracowanie metody do obrazowania właściwości rozproszonych tkanek i w oparciu o nią zbudowanie systemu CAD do klasyfikacji zmian nowotworowych piersi. Przedstawiona metoda QUS bazuje na rozkładzie homodynowym K , który jest obecnie uważany za najlepszy model do opisu rozpraszania, jakie zachodzi w przypadku tkanek ludzkich. Dzięki stworzonym mapom parametrycznym udało się obrazować charakter rozpraszania, które zachodzi w nowotworach piersi. Za pomocą segmentacji wydobyto obszary charakteryzujące się różnymi sygnaturami, na podstawie których dokonano ekstrakcji cech do klasyfikacji. Zbudowany system CAD okazał się efektywny. Następnie dokonano kombinacji zaproponowanej metody z cechami geometrycznymi i pokazano, że takie postępowanie prowadzi do poprawy klasyfikacji. Za oryginalne można uznać następujące elementy rozprawy:

1. Zaproponowałem metodę tworzenia map parametrów rozkładu homodynowego K , które obrazują charakter rozproszenia w ośrodku. Metoda ta jest ogólnego przeznaczenia i może być zastosowana również w przypadku innych tkanek niż te przeanalizowane w rozprawie. Zaletą metody jest jej łatwość w implementacji. Można ją wdrożyć na każdym ultrasonografie operującym głowicą liniową, który umożliwia dostęp do sygnałów RF. Jednocześnie mapy mogą być prezentowane obok obrazu w trybie B-mode jako dodatkowe źródło informacji o badanej tkance jak ma to miejsce na przykład w elastografii. W rozprawie pokazano również jak tworzyć mapy. Metoda ma potencjał, by zastąpić stosowane w literaturze obrazowanie Nakagami, które jest mniej informatywne pod względem opisu właściwości rozpraszających.
2. Powyższą metodę wykorzystano, by obrazować właściwości rozpraszające w nowotworach piersi, które znane są ze swojej niejednorodności. Analiza map faktycznie wykazała, że nie są one jednorodne jeśli chodzi o parametry rozkładu homodynowego

K. W celu głębszej analizy zaproponowano algorytm do segmentacji, którego celem było wydobycie z obszaru nowotworu podobszarów charakteryzujących się różnymi właściwościami rozpraszającymi. Ten podział każdej zmiany stał się punktem wyjściowym do ekstrakcji cech charakteryzujących każdy segment, które posłużyły w kolejnym kroku do budowy systemu CAD. Analiza statystyczna pokazała, że użycie parametrów rozkładu homodynowego K wyznaczonych dla największego segmentu prowadzi do lepszej klasyfikacji niż w przypadku użycia najczęściej stosowanej w literaturze metody polegającej na uśrednianiu parametrów po całym obszarze mapy. Dodatkowo przedyskutowałem, które cechy indywidualnie i w kombinacji są przydatne przy klasyfikacji zmian nowotworowych. Otrzymane wyniki należy uznać za pozytywne, a sam system CAD za dobrze rokujący.

3. Zaproponowałem iteracyjną metodę wyznaczania najlepszego podzbioru cech do klasyfikacji na zasadzie maksymalizacji wartości AUC.
4. Dokonałem przeglądu cech geometrycznych i napisałem programy wydobywające te cechy z obrazu. Pokazałem, że cechy geometryczne mogą być połączone z cechami QUS w celu dalszej poprawy klasyfikacji. Dodatkowo wyznaczyłem najlepszy zestaw cech geometrycznych pod kątem rozróżniania zmian nowotworowych piersi.
5. Sygnały RF zebrane w IPPT PAN w ramach badań nowotworów piersi we współpracy z Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie zostały zapisane w bazie danych, która jest łatwo dostępna przez Matlaba czy Pythona. Baza zawiera informacje, które są potrzebne do badań systemów CAD jak klasa każdej zmiany czy ROI opisujący obszar zajmowany przez nią na obrazie.

Materiał przedstawiony w rozprawie otwiera również drogę do prowadzenia nowych badań w tej tematyce jak na przykład:

1. Możliwe jest użycie metody obrazowania parametrów rozkładu K do badania stanu czy klasyfikacji innych tkanek, również w przypadku obrazowania za pomocą głowicy ultradźwiękowej 3D. W literaturze obrazowanie Nakagami jest stosowane do opisu rozpraszania zachodzącego w najprzeróżniejszych tkankach. W zasadzie przedstawiona w rozprawie metoda powinna zastąpić obrazowanie Nakagami, bo prowadzi do lepszych i bardziej informatywnych wyników. Co więcej, metoda została już użyta przeze mnie do monitorowania wzrostu temperatury w fantomie tkankowym w trakcie nagrzewania go impulsami ultradźwiękowymi [11].

2. Przedstawioną analizę map parametrycznych w oparciu o segmentację rozszerzyć można łatwo na mapy innych parametrów takich jak tłumienie czy sztywność. Wartościowe byłoby tutaj zastosowanie wszystkich możliwych metod QUS i wyczerpująca dyskusja dotycząca ich przydatności do analizy i klasyfikacji nowotworów piersi. W rozprawie każdą zmianę dzielono na trzy segmenty w oparciu o wcześniej podane przesłanki znalezione w literaturze. W przypadku innych tkanek potencjalnie inna liczba powinna być użyta, co powinno zostać przebadane. W ogólnym przypadku liczba ta może być również wyznaczana przez lekarza na podstawie jego oceny map parametrycznych.
3. W rozprawie klasyfikację zmian nowotworowych potraktowano jako problem binarny. W przypadku zebrania jednak większej liczby danych można by klasyfikować zmiany nowotworowe ze względu na ich typ molekularny i obraz histopatologiczny.
4. Zawarte w bazie danych informacje mogą służyć również do innych celów niż klasyfikacja jak na przykład testy algorytmów do automatycznej segmentacji.

Poniżej znajduje się lista prac, w których opublikowano poszczególne elementy rozprawy doktorskiej. Pełen spis publikacji doktoranta oraz lista odbytych staży naukowych znajdują się w Dodatku C.

1. **M. Byra**, A. Nowicki, H. Piotrkowska, K. Dobruch. *Classification of breast lesions using segmented quantitative ultrasound maps of homodyned K distribution parameters*. Medical Physics, 43, 5561-5569, 2016.
2. **M. Byra**, K. Dobruch, H. Piotrkowska, A. Nowicki. *Added value of morphological features to the breast lesion diagnosis in ultrasound*. Praca obecnie znajduje się w recenzji w czasopiśmie International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.
3. H. Piotrkowska, K. Dobruch-Sobczak, **M. Byra**, A. Nowicki. *Open access database of raw ultrasonic signals acquired from malignant and benign breast lesions*. Praca obecnie znajduje się w recenzji w czasopiśmie Medical Physics.

Prace konferencyjne:

1. **M. Byra**, A. Nowicki, H. Piotrkowska, K. Dobruch, J. Litniewski. *Correcting the influence of attenuation on Nakagami distribution shape parameter estimation*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp. 1-4, 2015.

2. A. Nowicki, H. Piotrkowska, K. Dobruch, J. Litniewski, B. Gambin, **M. Byra**, E. Kruglenko. *Differentiation of normal tissue and lesions using statistical properties of backscattered ultrasound in breast*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp. 1-4, 2015.

Bibliografia

- [1] Agrawal, R. and Karmeshu (2007). Ultrasonic backscattering in tissue: characterization through Nakagami-generalized inverse Gaussian distribution. *Computers in Biology and Medicine*, 37(2):166–172.
- [2] Alvarenga, A. V., Infantosi, A. F. C., Pereira, W. C. A., and Azevedo, C. M. (2010). Assessing the performance of morphological parameters in distinguishing breast tumors on ultrasound images. *Medical Engineering and Physics*, 32(1):49–56.
- [3] Alvarenga, A. V. A. V., Infantosi, A. F. C., Pereira, W. C. a., and Azevedo, C. M. (2012). Assessing the combined performance of texture and morphological parameters in distinguishing breast tumors in ultrasound images. *Medical Physics*, 39(12):7350–7358.
- [4] Bamber, J. C. and Hill, C. R. (1981). Acoustic properties of normal and cancerous human liver-I. Dependence on pathological condition. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 7(2):121–133.
- [5] Biecek, K. (2013). Statystyki dotyczące nowotworu piersi. Technical report, Fundacja SmarterPoland.
- [6] Bishop, C. M. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning*, volume 4.
- [7] Bott, R. (2014). *ACR BI-RADS Atlas*. Number 1.
- [8] Brown, G., Pocock, A., Zhao, M.-J., and Luján, M. (2012). Conditional Likelihood Maximisation: A Unifying Framework for Information Theoretic Feature Selection. *J. Mach. Learn. Res.*, 13:27–66.
- [9] Büsing, C. M., Keppler, U., and Menges, V. (1981). Differences in microcalcification in breast tumors. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*, 393(3):307–313.
- [10] Byra, M. and Gambin, B. (2015). Temperature detection based on nonparametric statistics of ultrasound echoes. *Hydroacoustics*, 18:17–23.
- [11] Byra, M., Kruglenko, E., Gambin, B., and Nowicki, A. (2017). Temperature monitoring during focused ultrasound treatment by means of the homodyned K distribution. *Acta Physica Polonica A*, W recenzji.

- [12] Byra, M., Nowicki, A., Piotrkowska-Wroblewska, H., Litniewski, J., and Dobruch-Sobczak, K. (2015). Correcting the influence of tissue attenuation on Nakagami distribution shape parameter estimation. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2015 IEEE International*, pages 1–4.
- [13] Byra, M., Nowicki, A., Wróblewska-Piotrkowska, H., and Dobruch-Sobczak, K. (2016). Classification of breast lesions using segmented quantitative ultrasound maps of homodyned K distribution parameters. *Medical Physics*, 43(10):5561–5569.
- [14] Campbell, J. A. and Waag, R. C. (1984). Measurements of calf liver ultrasonic differential and total scattering cross sections. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 75(2):603–611.
- [15] Chan, T. F. and Vese, L. A. (2001). Active contours without edges. *IEEE Transactions on Image Processing*, 10(2):266–277.
- [16] Chang, R. F., Wu, W. J., Moon, W. K., and Chen, D. R. (2005). Automatic ultrasound segmentation and morphology based diagnosis of solid breast tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 89(2):179–185.
- [17] Chaudhari, M. H., Forsberg, F., Voodarla, A., Saikali, F. N., Goonewardene, S., Needleman, L., Finkel, G. C., and Goldberg, B. B. (2000). Breast tumor vascularity identified by contrast enhanced ultrasound and pathology: Initial results. *Ultrasonics*, 38(1):105–109.
- [18] Chen, C.-M., Chou, Y.-H., Han, K.-C., Hung, G.-S., Tiu, C.-M., Chiou, H.-J., and Chiou, S.-Y. (2003). Breast lesions on sonograms: computer-aided diagnosis with nearly setting-independent features and artificial neural networks. *Radiology*, 226(2):504–514.
- [19] Chen, S.-C., Cheung, Y.-C., Su, C.-H., Chen, M.-F., Hwang, T.-L., and Hsueh, S. (2004). Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 23(2):188–193.
- [20] Cheng, H. D., Shan, J., Ju, W., Guo, Y., and Zhang, L. (2010). Automated breast cancer detection and classification using ultrasound images: A survey. *Pattern Recognition*, 43(1):299–317.
- [21] Chou, Y. H., Tiu, C. M., Hung, G. S., Wu, S. C., Chang, T. Y., and Chiang, H. K. (2001). Stepwise logistic regression analysis of tumor contour features for breast ultrasound diagnosis. *Ultrasound in medicine & biology*, 27(11):1493–1498.
- [22] Contreras Ortiz, S. H., Chiu, T., and Fox, M. D. (2012). Ultrasound image enhancement: A review.
- [23] Culjat, M. O., Goldenberg, D., Tewari, P., and Singh, R. S. (2010). A review of tissue substitutes for ultrasound imaging.

- [24] Destrempes, F. and Cloutier, G. (2010). A critical review and uniformized representation of statistical distributions modeling the ultrasound echo envelope. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(7):1037–1051.
- [25] Destrempes, F., Porée, J., and Cloutier, G. (2013). Estimation Method of the Homodyned K-Distribution Based on the Mean Intensity and Two Log-Moments. *SIAM Journal on Imaging Sciences*, 6(3):1499–1530.
- [26] Drukker, K., Giger, M. L., Horsch, K., Kupinski, M. A., Vyborny, C. J., and Mendelson, E. B. (2002). Computerized lesion detection on breast ultrasound. *Medical Physics*, 29(7):1438–1446.
- [27] Drukker, K., Giger, M. L., and Metz, C. E. (2005). Robustness of computerized lesion detection and classification scheme across different breast US platforms. *Radiology*, 237(3):834–840.
- [28] Drukker, K., Giger, M. L., Vyborny, C. J., and Mendelson, E. B. (2004). Computerized Detection and Classification of Cancer on Breast Ultrasound. *Academic Radiology*, 11(5):526–535.
- [29] Dutt, V. (1995). *Statistical Analysis of Ultrasound Echo Envelope*. PhD thesis, Mayo Graduate School.
- [30] Efron, B. and Tibshirani, R. (1997). Improvements on Cross-Validation: The 632+ Bootstrap Method. *Journal of the American Statistical Association*, 92(438):548–560.
- [31] Eltoft, T. (2005). The Rician inverse Gaussian distribution: A new model for non-Rayleigh signal amplitude statistics. *IEEE Transactions on Image Processing*, 14(11):1722–1735.
- [32] Eurostat (2014). 1 in 4 deaths caused by cancer in the EU28. Technical report.
- [33] Eurostat (2016). Health statistics at regional level.
- [34] Faran Jr, J. J. (1951). Sound scattering by solid cylinders and spheres. *The Journal of the acoustical society of America*, 23(4):405–418.
- [35] Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8):861–874.
- [36] Fei, D. Y. and Shung, K. K. (1985). Ultrasonic backscatter from mammalian tissues. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 78(3):871–876.
- [37] Flores, W. G., de Albuquerque Pereira, W. C., and Infantosi, A. F. C. (2015). Improving classification performance of breast lesions on ultrasonography. *Pattern Recognition*, 48(4):1125–1136.
- [38] Guyon, I. and Elisseeff, A. (2003). An Introduction to Variable and Feature Selection. *J. Mach. Learn. Res.*, 3:1157–1182.

- [39] Guyon, I., Weston, J., Barnhill, S., and Vapnik, V. (2002). Gene selection for cancer classification using support vector machines. *Machine Learning*, 46(1-3):389–422.
- [40] Horsch, K., Giger, M. L., Venta, L. a., and Vyborny, C. J. (2002). Computerized diagnosis of breast lesions on ultrasound. *Medical physics*, 29(2):157–164.
- [41] Hruska, D. P. and Oelze, M. L. (2009). Improved parameter estimates based on the homodyned K distribution. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 56(11):2471–2481.
- [42] J W Goodman (1986). *Statistical optics*, volume 22.
- [43] Jakeman, E. (1980). On the statistics of K-distributed noise. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 13:31–48.
- [44] Jakeman, E. and Pusey, P. N. (1976). A Model for Non-Rayleigh Sea Echo. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 24(6):806–814.
- [45] Jakeman, E. and Pusey, P. N. (1978). Significance of K distributions in scattering experiments. *Physical Review Letters*, 40(9):546–550.
- [46] Jakeman, E. and Tough, R. J. A. (1987). Generalized K distribution: a statistical model for weak scattering. *J. Opt. Soc. Am. A*, 4(9):1764–1772.
- [47] Jakubowski, W., Dobruch-Sobczak, K., and Migda, B. (2012). Standardy badan ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego - aktualizacja. Badania sonomammograficzne. *J. Ultrason*, 50:245–261.
- [48] Joo, S., Yang, Y. S., Moon, W. K., and Kim, H. C. (2004). Computer-aided diagnosis of solid breast nodules: Use of an artificial neural network based on multiple sonographic features. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(10):1292–1300.
- [49] Kim, K. G., Kim, J. H., and Min, B. G. (2002). Classification of malignant and benign tumors using boundary characteristics in breast ultrasonograms. *Journal of digital imaging : the official journal of the Society for Computer Applications in Radiology*, 15 Suppl 1(March):224–227.
- [50] Kinsler, L. E., Frey, A. R., Coppens, A. B., and Sanders, J. V. (1999). Fundamentals of acoustics.
- [51] Klimonda, Z., Postema, M., Nowicki, A., and Litniewski, J. (2016). Tissue Attenuation Estimation by Mean Frequency Downshift and Bandwidth Limitation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 63(8):1107–1115.
- [52] Kohavi, R. and John, G. H. (1997). Wrappers for feature subset selection. *Artificial Intelligence*, 97(1-2):273–324.

- [53] Kolb, T. M., Lichy, J., and Newhouse, J. H. (2002). Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 225(1):165–75.
- [54] Komen, S. G. (2016). Breast Cancer Statistics.
- [55] Larrue, A. and Noble, J. A. (2014). Modeling of errors in nakagami imaging: Illustration on breast mass characterization. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 40(5):917–930.
- [56] Levi, S. (1997). The history of ultrasound in gynecology 1950-1980.
- [57] Liao, Y.-Y., Li, C.-H., Tsui, P.-H., Chang, C.-C., Kuo, W.-H., Chang, K.-J., and Yeh, C.-K. (2012). Strain-compounding technique with ultrasound Nakagami imaging for distinguishing between benign and malignant breast tumors. *Medical Physics*, 39(5).
- [58] Lyons, M. E. and Parker, K. J. (1988). Absorption and attenuation in soft tissues. II. Experimental results. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 35(4):511–521.
- [59] Mamou, J. and Oelze, M. L. (2013). *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. Springer Netherlands.
- [60] Martin-Fernandez, M. and Alberola-Lopez, C. (2005). On low order moments of the homodyned-K distribution. *Ultrasonics*, 43(4):283–290.
- [61] Martinez Mozos, O. (2008). *Semantic place labeling with mobile robots, PhD*. PhD thesis, University of Freiburg, Germany.
- [62] Massich, J., Meriaudeau, F., Pérez, E., Martí, R., Oliver, A., and Martí, J. (2010). Lesion segmentation in breast sonography. In *International Workshop on Digital Mammography*, pages 39–45. Springer.
- [63] Mendelson, E., Bohm-Velez, M., and Berg, W. (2013). ARC BI-RADS Ultrasound. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology.
- [64] Mogatadakala, K. V., Donohue, K. D., Piccoli, C. W., and Forsberg, F. (2006). Detection of breast lesion regions in ultrasound images using wavelets and order statistics. *Medical physics*, 33:840–849.
- [65] Morse, P. M. and Ingard, K. U. (1968). *Theoretical acoustics*. Princeton university press.
- [66] Nakagami, M. (1960). The m-Distribution—A General Formula of Intensity Distribution of Rapid Fading. In HOFFMAN, W. C., editor, *Statistical Methods in Radio Wave Propagation*, pages 3–36. Pergamon.
- [67] Narkhede, H. P. (2013). Review of Image Segmentation Techniques. *International Journal of Science and Modern Engineering*, (18):2319–6386.

- [68] Nilsson, N. J. (2010). *The Quest for Artificial Intelligence*, volume 2.
- [69] Noble, J. A. and Boukerroui, D. (2006). Ultrasound image segmentation: a survey. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 25(8):987–1010.
- [70] Nowicki, A. (2010). *Ultradźwięki w medycynie*. Warszawa.
- [71] Nowicki, A. (2016). *Ultrasonografia, wprowadzenie do obrazowania i metod dopplerowskich*. Warszawa.
- [72] Nowicki, A., Piotrkowska-Wroblewska, H., Litniewski, J., Byra, M., Gambin, B., Kruglenko, E., and Dobruch-Sobczak, K. (2015). Differentiation of normal tissue and tissue lesions using statistical properties of backscattered ultrasound in breast. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2015 IEEE International*, pages 1–4.
- [73] O’Donnell, M., Mimbs, J. W., and Miller, J. G. (1981). Relationship between collagen and ultrasonic backscatter in myocardial tissue. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 69(2):580–588.
- [74] Oelze, M. L. and Mamou, J. (2016). Review of Quantitative Ultrasound: Envelope Statistics and Backscatter Coefficient Imaging and Contributions to Diagnostic Ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 63(2):336–351.
- [75] Olson, S. L., Fam, B. W., Winter, P. F., Scholz, F. J., Lee, A. K., and Gordon, S. E. (1988). Breast calcifications: analysis of imaging properties. *Radiology*, 169(2):329–332.
- [76] Pereyra, M. (2012). *Statistical modeling and processing of high frequency ultrasound images: Application to dermatologic oncology*. PhD thesis, Institut National Polytechnique de Toulouse-INPT.
- [77] Pereyra, M. and Batatia, H. (2012). Modeling ultrasound echoes in skin tissues using symmetric α -stable processes. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 59(1):60–72.
- [78] Pereyra, M. A. and Batatia, H. (2010a). A levy flight model for ultrasound in skin tissues. In *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, pages 2327–2331.
- [79] Pereyra, M. A. and Batatia, H. (2010b). An alpha-stable model for ultrasound speckle statistics in skin. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC’10*, pages 4715–4718.
- [80] R. Kolar, Jirik, R., and Jan, J. (2004). Estimator comparison of the Nakagami-m parameter and its application in echocardiography. *Radioengineering*.
- [81] Ramos-Llordén, G., Vegas-Sánchez-Ferrero, G., Martín-Fernández, M., Alberola-López, C., and Aja-Fernández, S. (2015). Anisotropic diffusion filter with memory based on speckle statistics for ultrasound images. *IEEE Transactions on Image Processing*, 24(1):345–358.

- [82] Sahiner, B., Chan, H.-P., and Hadjiiski, L. (2008). Classifier performance prediction for computer-aided diagnosis using a limited dataset. *Medical Physics*, 35(4).
- [83] Seo, S. and Gary M. Marsh, P. D. (2006). A review and comparison of methods for detecting outliers in univariate data sets. *Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health*, pages 1–53.
- [84] Shankar, P. M. (2000). A general statistical model for ultrasonic backscattering from tissues. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 47(3):727–736.
- [85] Shankar, P. M. (2001). Ultrasonic tissue characterization using a generalized Nakagami model.
- [86] Shankar, P. M. (2003). A compound scattering pdf for the ultrasonic echo envelope and its relationship to K and Nakagami distributions.
- [87] Shankar, P. M. (2013). A statistical model for the ultrasonic backscattered echo from tissue containing microcalcifications. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 60(5):932–942.
- [88] Shankar, P. M., Dumane, V. A., George, T., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, F., and Goldberg, B. B. (2003a). Classification of breast masses in ultrasonic B scans using Nakagami and K distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 48(14):2229.
- [89] Shankar, P. M., Dumane, V. A., George, T., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, F., and Goldberg, B. B. (2003b). Classification of breast masses in ultrasonic B scans using Nakagami and K distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 48(14):2229.
- [90] Shankar, P. M., Dumane, V. A., Piccoli, C. W., Reid, J. M., Forsberg, F., and Goldberg, B. B. (2002). Classification of breast masses in ultrasonic b-mode images using a compounding technique in the nakagami distribution domain. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(10):1295–1300.
- [91] Shankar, P. M., Dumane, V. A., Reid, J. M., Genis, V., Forsberg, F., Piccoli, C. W., and Goldberg, B. B. (2000). Use of the K-distribution for classification of breast masses. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 26(9):1503–1510.
- [92] Shankar, P. M., Dumane, V. A., Reid, J. M., Genis, V., Forsberg, F., Piccoli, C. W., and Goldberg, B. B. (2001). Classification of ultrasonic B-mode images of breast masses using Nakagami distribution. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 48(2):569–580.
- [93] Shen, W. C., Chang, R. F., Moon, W. K., Chou, Y. H., and Huang, C. S. (2007). Breast Ultrasound Computer-Aided Diagnosis Using BI-RADS Features. *Academic Radiology*, 14(8):928–939.
- [94] Shung, K. K. (1993). Ultrasonic Scattering in Biological Tissues.

- [95] Sickles, E. A. (1990). Mammographic features of malignancy found during screening. *Recent Results Cancer Res*, 119:88–93.
- [96] Stavros, A. T., Thickman, D., Rapp, C. L., Dennis, M. A., Parker, S. H., and Sisney, G. A. (1995). Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 196(1):123–134.
- [97] Storcheus, D., Rostamizadeh, A., and Kumar, S. (2015). A Survey of Modern Questions and Challenges in Feature Extraction. In *Proceedings of The 1st International Workshop on “Feature Extraction: Modern Questions and Challenges”*, pages 1–18.
- [98] Su, Y., Wang, Y., Jiao, J., and Guo, Y. (2011). Automatic detection and classification of breast tumors in ultrasonic images using texture and morphological features. *The open medical informatics journal*, 5(Suppl 1):26–37.
- [99] Tadayyon, H., Sadeghi-Naini, A., and Czarnota, G. J. (2014a). Noninvasive characterization of locally advanced breast cancer using textural analysis of quantitative ultrasound parametric images. *Translational Oncology*, 7(6):759–767.
- [100] Tadayyon, H., Sadeghi-Naini, A., Wirtzfeld, L., Wright, F. C., and Czarnota, G. (2014b). Quantitative ultrasound characterization of locally advanced breast cancer by estimation of its scatterer properties. *Medical physics*, 41(1):012903.
- [101] Trop, I., Destrempe, F., Khoury, M. E., Robidoux, A., Gaboury, L., Allard, L., Chayer, B., and Cloutier, G. (2015). The Added Value of Statistical Modeling of Backscatter Properties in the Management of Breast Lesions at US. *Radiology*, 275(3):666–674.
- [102] Tse, G., Tan, P. H., and Schmitt, F. (2013). Basic Histopathology of Breast Lesions. In *Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast*, pages 7–29.
- [103] Tsui, P.-H. and Chang, C.-C. (2007). Imaging Local Scatterer Concentrations by the Nakagami Statistical Model. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 33(4):608–619.
- [104] Tsui, P. H., Liao, Y. Y., Chang, C. C., Kuo, W. H., Chang, K. J., and Yeh, C. K. (2010a). Classification of Benign and Malignant Breast Tumors by 2-D Analysis Based on Contour Description and Scatterer Characterization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(2):513–522.
- [105] Tsui, P.-H. and Wan, Y.-L. (2016). Effects of Fatty Infiltration of the Liver on the Shannon Entropy of Ultrasound Backscattered Signals. *Entropy*, 18(9):341.
- [106] Tsui, P.-H. and Wang, S.-H. (2004). The effect of transducer characteristics on the estimation of Nakagami parameter as a function of scatterer concentration. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 30(10):1345–1353.
- [107] Tsui, P.-H., Yeh, C.-K., Chang, C.-C., and Liao, Y.-Y. (2008). Classification of breast masses by ultrasonic Nakagami imaging: a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 53(21):6027.

- [108] Tsui, P. H., Yeh, C. K., Liao, Y. Y., Chang, C. C., Kuo, W. H., Chang, K. J., and Chen, C. N. (2010b). Ultrasonic Nakagami Imaging: A Strategy to Visualize the Scatterer Properties of Benign and Malignant Breast Tumors. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(2):209–217.
- [109] Tuthill, T. A., Sperry, R. H., and Parker, K. J. (1988). Deviations from Rayleigh statistics in ultrasonic speckle. *Ultrasonic Imaging*, 10(2):81–89.
- [110] Uchaikin, V. V. and Zolotarev, V. M. (1999). *Chance and stability: stable distributions and their applications*. Walter de Gruyter.
- [111] Wachowiak, M. P., Smolíková, R., Zurada, J. M., and Elmaghraby, A. S. (2002). Estimation of K distribution parameters using neural networks. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(6):617–620.
- [112] Wang, Q. (2012). GMM-Based Hidden Markov Random Field for Color Image and 3D Volume Segmentation. *CoRR*, abs/1212.4.
- [113] Wojcinski, S., Stefanidou, N., Hillemanns, P., and Degenhardt, F. (2013). The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases. *BMC Women's Health*, 13(1):47.
- [114] Yu, X., Guo, Y., Huang, S.-M., Li, M.-L., and Lee, W.-N. (2015). Beamforming effects on generalized Nakagami imaging. *Physics in medicine and biology*, 60(19):7513.
- [115] Yu, Y. (2002). Speckle reducing anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Image Processing*, 11:1260–1270.
- [116] Zhang, Y., Brady, M., and Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1):45–57.
- [117] Zhi, H., Ou, B., Luo, B.-M., Feng, X., Wen, Y.-L., and Yang, H.-Y. (2007). Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 26(6):807–815.

Dodatek A

Wyprowadzenie rozkładu homodynowego \mathbf{K}

W tym dodatku wyprowadzony zostanie rozkład homodynowy \mathbf{K} w kontekście spaceru losowego na płaszczyźnie [46]. Oddzielne wyprowadzenia rozkładów Rayleigha, Rice'a i \mathbf{K} znaleźć można w [29].

W przypadku dwuwymiarowego spaceru losowego, po N krokach wynikowy wektor będzie dany następująco:

$$\mathbf{A} = \mathbf{s} + \sum_{n=1}^N \mathbf{a}_n, \quad (\text{A.1})$$

gdzie \mathbf{s} to wektor o losowej fazie (część koherentna) a na sumę (część dyfuzyjną) składają się wektory \mathbf{a}_n , których amplituda i faza to niezależne zmienne losowe. Zakładamy, że poszczególne przyczynki \mathbf{a}_n losowane są z tego samego rozkładu w każdym kroku oraz że są one niezależne statystycznie. Dodatkowo przyjmujemy, że faza \mathbf{a}_n ma rozkład równomierny w przedziale $[-\pi, \pi]$.

Funkcja charakterystyczna sumy (A.1) dana jest wyrażeniem:

$$C_N(\mathbf{h}) = E[e^{i\mathbf{h}\cdot\mathbf{A}}] = E[e^{i\mathbf{h}\cdot\mathbf{s}}]E[e^{i\mathbf{h}\cdot\mathbf{a}}]^N, \quad (\text{A.2})$$

gdzie $E[\cdot]$ to wartość oczekiwana. Korzystając z założenia o równomiernym rozkładzie fazy i z definicji funkcji Bessela powyższe równanie można zapisać jako:

$$C_N(\mathbf{h}) = J_0(hs)E[2\pi a J_0(ha)]^N, \quad (\text{A.3})$$

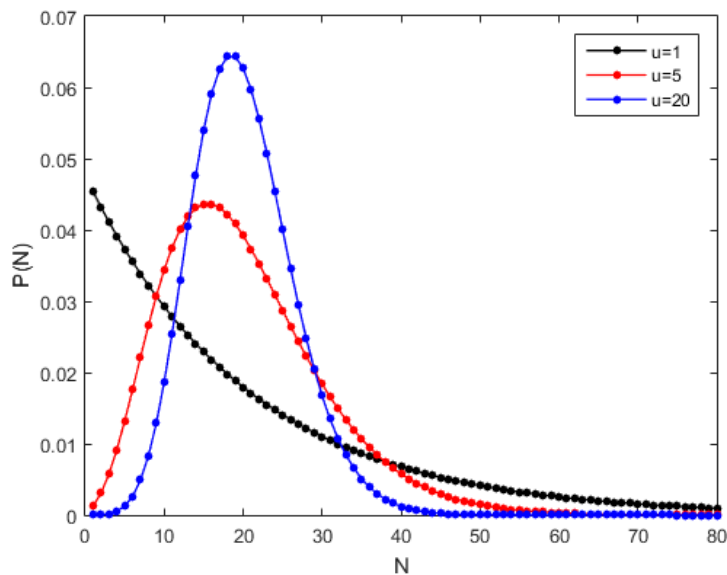
gdzie $J_0(\cdot)$ to funkcja Bessela zerowego rzędu.

Kluczowym założeniem w przypadku rozkładów K i homodynamicznego K jest przyjęcie, że liczba kroków N w spacerze losowym nie dąży wprost do nieskończoności jak ma to miejsce przy wyprowadzaniu rozkładów Rayleigha i Rice'a. Zamiast tego zakłada się, że N jest zmienną losową z rozkładu ujemnego dwumianowego (Pascala) [24, 43]:

$$P(N) = \binom{N+u-1}{N} q^u p^N = \binom{N+u-1}{N} \frac{\left(\frac{E[N]}{u}\right)^N}{\left(1 + \frac{E[N]}{u}\right)^{N+u}}, \quad (\text{A.4})$$

gdzie $\binom{\cdot}{\cdot}$ to symbol Newtona. Powyższy rozkład jest dwuparametryczny, $E[N]$ to średnia liczba kroków, a u to efektywna liczba rozpraszaczy rozkładu homodynamicznego K. Dodatkowo zachodzą zależności $q = 1/(1 + E[N]/u)$ oraz $p + q = 1$.

Rozkład ujemny dwumianowy jest stosowany w literaturze jako uogólnienie dla rozkładu Poissona, który jest stosowany w kontekście dynamiki populacyjnej (procesy narodzin, śmierci oraz migracji) [43, 45]. Interpretacja rozkładu ujemnego dwumianowego jest następująca; założmy że mamy do czynienia z sekwencją niezależnych prób Bernoulliego, przy czym prawdopodobieństwo sukcesu w każdej próbie to p , a porażki q . Próby te są powtarzane póki nie uzyska się określonej liczby u porażek. W tej sytuacji liczba zaobserwowanych sukcesów będzie rozłożona zgodnie z rozkładem ujemnym dwumianowym. Przykładowe zachowanie rozkładu dwumianowego ujemnego dla różnych wartości u przy ustalonym $E[N]$ przedstawia rys. A.1



Rysunek A.1 Rozkład ujemny dwumianowy dla różnych wartości u przy $E[N]$ równym 20.

W kontekście spaceru losowego jako sukces należy uznać wystąpienie przyczynku w sumie (A.1). Parametr u jest tutaj stosowany, by w pewien sposób kontrolować liczbę rozprożeń N . Zauważmy, że przy ustalonym p , im większe jest u tym generalnie więcej należy spodziewać się rozprożeń zgodnie z zależnością $E[N] = \frac{p}{q}u$. Zakłada się, że rozproszenia mogą być w pewien sposób skorelowane i przez to zachodzić zbiorowo (z ang. bunching) [45]. Mała wartość u pociąga za sobą, że rozproszenie jest efektywnie zdominowane przez małą liczbę rozpraszaczy.

Po wyborze rozkładu ujemnego dwumianowego jako opisującego liczbę kroków N , możliwe jest uśrednienie funkcji charakterystycznej (A.3):

$$\begin{aligned} C_{E[N]}(\mathbf{h}) &= \sum_{N=1}^{\infty} P(N)C_N(\mathbf{h}) = \\ &= J_0(hs) \left[1 + \frac{E[N]}{u} \left(1 - 2\pi E[aJ_0(ha)] \right) \right]^{-u} \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Kolejnym krokiem jest przeskalowanie amplitudy $a = a/\sqrt{E[N]}$ oraz przejście graniczne, przy którym $E[N]$ dąży do nieskończoności:

$$C(\mathbf{h}) = \lim_{E[N] \rightarrow \infty} C_{E[N]}(\mathbf{h}) = J_0(hs) \left(1 + \frac{h^2 E[a^2]}{4u} \right)^{-u} \quad (\text{A.6})$$

Powyższy wzór należy odwrócić za pomocą odwrotnej transformaty Fouriera, by otrzymać wzór na rozkład \mathbf{A} , a następnie przecałkować po fazie w celu otrzymania wzoru na funkcję gęstości prawdopodobieństwa amplitudy A , czyli rozkład homodynowy \mathbf{K} :

$$p(A) = A \int_0^{\infty} h J_0(sh) J_0(Ah) \left(1 + \frac{h^2 \sigma^2}{4u} \right)^{-u} dh, \quad (\text{A.7})$$

gdzie $E[a^2]$ oznaczono jako σ^2 , a h jest zmienną użytą do całkowania.

Czasami rozkład homodynowy \mathbf{K} przedstawiany jest jako złożenie rozkładów Rice'a oraz Gamma, co ułatwia niektóre czynności związane z modelowaniem [25]:

$$p(A) = \int_0^{\infty} P_{RI}(A|x) P_{\gamma}(x) dx, \quad (\text{A.8})$$

gdzie:

$$P_{\gamma}(A|x) = x^{u-1} \frac{e^{-x}}{\Gamma(u)}, \quad (\text{A.9})$$

$$P_{RI}(A|x) = \frac{2suA}{E[a^2]sx} I_0 \left(\frac{2suA}{E[a^2]x} \right) e^{-\frac{u}{E[a^2]x}(s^2+A^2)} \quad (\text{A.10})$$

to odpowiednio rozkład Gamma i Rice'a. Zmienna x jest tutaj stosowana tylko, by przeprowadzić całkowanie.

Dodatek B

Algorytm do segmentacji

W tym dodatku przedstawiony zostanie bardziej szczegółowo algorytm użyty do segmentacji wykorzystany w rozdziale czwartym. Sama metoda oparta jest na koncepcji losowego pola Markowa oraz założenia, że punkty map parametrów u i k pochodzą z mieszaniny rozkładów normalnych. Technika przedstawiona została w publikacjach [112, 116]. W porównaniu do tych prac zmodyfikowałem algorytm, by zamiast całych obrazów segmentować tylko obszar nowotworu oraz by używać dwuwymiarowych rozkładów normalnych jako modeli dla parametrów u i k .

Segmentacja oparta jest na algorytmie EM, który polega na iteracyjnym zwiększaniu funkcji wiarygodności. Pełen opis EM dla mieszaniny rozkładów normalnych znaleźć można w pracy [6]. Algorytm tu przedstawiony polega na specyficznej modyfikacji kroku E w metodzie EM w celu uwzględnienia zależności przestrzennych za pomocą rozkładu Gibbsa [112]. Poniżej pokazane zostanie jak przebiega pojedyncza iteracja tego algorytmu.

W rozdziale czwartym zagadnienie segmentacji przedstawiono w następujący sposób. Dysponując mapami parametrycznymi tego samego obiektu, niech $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n, \dots, \mathbf{x}_N\}$ będzie zbiorem wektorów zawierających parametry u i k , to znaczy $\mathbf{x}_n = \{(u_n, k_n), n \in \Psi\}$, gdzie Ψ to zbiór zawierający wszystkie punkty map w obrębie nowotworu, przy czym $|\Psi| = N$. Na Ψ określony zostaje również zbiór etykiet $\mathbf{Y} = \{y_1, \dots, y_n, \dots, y_N\}$, przy czym w naszym przypadku zbiór jest trzelementowy $y_n \in (1, 2, 3)$. Każdemu regionowi w ramach segmentacji przypisany zostanie inny numer. W tym celu poszukiwane będzie maksimum prawdopodobieństwa *a posteriori* (MAP) ze względu na wszystkie możliwe kombinacje segmentów \mathbf{Y} :

$$\mathbf{Y}' = \arg \max_{\mathbf{Y}} P(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega)P(\mathbf{Y}), \quad (\text{B.1})$$

gdzie $P(\mathbf{X})$ to rozkład Gibbsa, który wprowadza zależność przestrzenną między próbkami i wymusza w ten sposób bardziej jednorodną segmentację. $P(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega)$ to funkcja wiarygodności, przy czym za pomocą Ω kodujemy symbolicznie wszystkie parametry modelu. Zakładamy, że funkcję wiarygodności możemy zapisać w postaci iloczynu:

$$\begin{aligned} P(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega) &= \prod_n P(x_n|y_n, \Omega_{y_n}) \\ &= \prod_n \mathcal{N}(x_n|y_n, \Omega_{y_n}), \\ &= \frac{1}{Z_1} e^{-U_1(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega)} \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

gdzie Z_1 służy do normalizacji, a wykładnik w przypadku dwuwymiarowego rozkładu normalnego będzie dany wzorem:

$$U_1(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega) = \sum_n \frac{1}{2} (\mathbf{x}_n - \mu_{y_n})^T \Sigma_{y_n} (\mathbf{x}_n - \mu_{y_n}) + \ln |\Sigma_{y_n}|^{\frac{1}{2}}, \quad (\text{B.3})$$

gdzie w powyższym μ_n i Σ_n oznaczają odpowiednio wartość oczekiwaną i macierz kowariancji parametrów u i k dla segmentu y_i przypisanego i -temu punktowi. Dodatkowo zakładamy, że również $P(\mathbf{Y})$ można przedstawić w podobnej postaci jak funkcję wiarygodności:

$$P(\mathbf{Y}) = \frac{1}{Z_2} e^{-U_2(\mathbf{Y})}. \quad (\text{B.4})$$

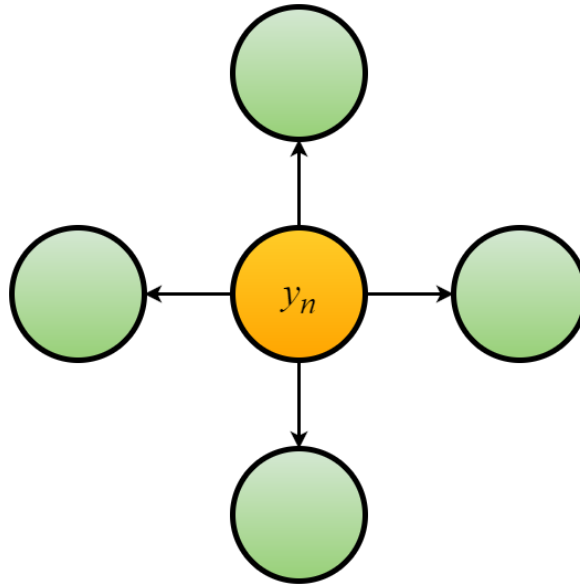
W powyższym wyrażeniu Z_2 ma normalizować prawdopodobieństwo do jedności. Wykorzystując wzory (B.2) i (B.4) możemy problem (B.1) przekształcić do następującej postaci:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}' &= \arg \max_{\mathbf{Y}} P(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega) P(\mathbf{Y}) \\ &= \arg \min_{\mathbf{Y}} (U_1(\mathbf{X}|\mathbf{Y}, \Omega) + U_2(\mathbf{Y})). \end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

W celu znalezienia przybliżonego rozwiązania powyższego zagadnienia w pracy [112] zaproponowano algorytm iteracyjny. By go użyć, wymagane jest wyznaczenie wstępnego zbioru parametrów Ω oraz podanie postaci $U_2(\mathbf{Y})$. Wstępną segmentację w pracy każdorazowo otrzymano za pomocą algorytmu k -środków [6]. Postać $U_2(\mathbf{Y})$ powinna w pewien sposób zależeć od swojego otoczenia. Mając to na uwadze zapiszmy $U_2(\mathbf{Y})$ jako sumę przyczynków od punktów z pewnego otoczenia H :

$$U_2(\mathbf{Y}) = \sum_{h \in H} V_h(\mathbf{Y}), \quad (\text{B.6})$$

co dla pojedynczego punktu można przedstawić następująco:



Rysunek B.1 Otoczenie n -tego punktu użyte przy segmentacji.

$$U_2(y_n) = \sum_{j \in H} V_h(y_n, y_j), \quad (\text{B.7})$$

gdzie

$$V_h(y_n, y_j) = \frac{1}{2}(1 - I_{y_n, y_j}) \quad (\text{B.8})$$

oraz

$$I_{y_n, y_j} = \begin{cases} 0, & \text{gdy } y_n \neq y_j \\ 1, & \text{gdy } y_n = y_j \end{cases}. \quad (\text{B.9})$$

Otoczenie n -tego punktu przedstawia Rys. B.1, gdzie punkty wchodzące w skład sąsiedztwa zaznaczono na zielono. Jest to pole Markowa w tym sensie, że na wybór segmentu dla n -tego punktu wpływ będzie miało tylko bezpośrednie sąsiedztwo, czyli najbliższe położone punkty.

Wracając teraz do MAP, dla każdego punktu zajmowanego na obrazie przez nowotwór iteracyjnie będziemy aktualizować numer segmentu wg poniższej zależności:

$$y_n^{k+1} = \arg \min_{l \in \{1,2,3\}} (U_1(x_n | l, \Omega_l) + U_2(l)), \quad (\text{B.10})$$

gdzie k oznacza numer iteracji. Widzimy więc, że przypisanie zależy od prawdopodobieństwa związanego z rozkładem normalnym, ale i od otoczenia danego punktu. Hipotetycznie, jeżeli

dla danego numeru segmentu l w skład otoczenia wchodzi punkty z tego samego segmentu to $U_2(l)$ będzie równe zero. W tym przypadku, abstrahując od wartości rozkładu normalnego, segment l będzie maksymalnie faworyzowany. O tym jak ważny jest w stosunku do funkcji wiarygodności wpływ otoczenia decyduje przy naszym wyborze sąsiedztwa współczynnik $\frac{1}{2}$ we wzorze (B.8). Ten został wybrany zgodnie z pracą [116], gdzie właśnie wartość $\frac{1}{2}$ podano jako optymalną.

W przypadku punktów, które leżą na granicy zmiany patologicznej zakładano, że punkt otoczenia spoza zmiany należał do innego, czwartego segmentu, w związku z czym żaden z trzech rozpatrywanych nie był faworyzowany, a sama segmentacja była bardziej czuła na przynależność do konkretnego rozkładu normalnego.

Po każdej iteracji algorytmu sprawdzana jest wartość funkcji (B.5). Jeżeli ta nie uległa zmianie o jeden procent w porównaniu z poprzednimi dwiema iteracjami to wykonywana jest następna iteracja. Maksymalna liczba iteracji ustawiona została na 20.

Po wyznaczeniu nowej segmentacji kolejnym etapem jest krok M i aktualizacja zbioru parametrów Ω . W tym celu wyznaczamy wpierw prawdopodobieństwa a posteriori przynależności do konkretnego segmentu wg wzoru:

$$P(l|\mathbf{x}_n) = \frac{\mathcal{N}(\mathbf{x}_n|y_l, \Omega_{y_l})P(l|y_{H_n})}{P(\mathbf{x}_n)}, \quad (\text{B.11})$$

gdzie człon w mianowniku ma służyć normalizacji:

$$P(\mathbf{x}_n) = \sum_{l \in \{1,2,3\}} \mathcal{N}(\mathbf{x}_n|y_l, \Omega_{y_l})P(l|y_{H_n}). \quad (\text{B.12})$$

Zauważmy, że w powyższym wyrażeniu prawdopodobieństwo ze względu na otoczenie n -tego punktu $P(l|y_{H_n})$ dane jest analogicznym wyrażeniem jak (B.4). W następnym kroku uaktualniamy parametry modelu wg poniższych wzorów:

$$\mu_l = \frac{1}{Z_l} \sum_i P(l|\mathbf{x}_n) \mathbf{x}_n, \quad (\text{B.13})$$

$$\Sigma_l = \frac{1}{Z_l} \sum_n P(l|\mathbf{x}_n) (\mathbf{x}_n - \mu_l)^T (\mathbf{x}_n - \mu_l), \quad (\text{B.14})$$

$$\pi_l = \frac{Z_l}{N}, \quad (\text{B.15})$$

gdzie

$$Z_l = \sum_i P(l|\mathbf{x}_n). \quad (\text{B.16})$$

Aktualizacja parametrów kończy pojedynczą iterację algorytmu EM. Dysponując nowym zbiorem parametrów Ω przechodzimy do kroku E i estymacji MAP wg wzoru (B.5). Algorytm EM w pracy powtarzany był 40 razy.

W przypadku segmentacji niektórych zmian macierz kowariancji może nie być dodatnio określona. Aby uniknąć takich sytuacji wprowadzono regularyzację, każdorazowo do macierzy kowariancji dodawano małą liczbę rzędu 0.001.

Dodatek C

Staż i publikacje doktoranta

Staż naukowe odbyte w trakcie doktoratu:

1. I 2015 - II 2015. Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Holandia.
Temat: Implementacja i testy algorytmów do przetwarzania sygnałów ultradźwiękowych opierających się na ułamkowej transformacji Fouriera. Obrazowanie za pomocą wyższych harmoniczných.
2. X 2014 - XI 2014. University of Florence, Florencja, Włochy
Temat: Implementacja i testy algorytmów do śledzenia w czasie rzeczywistym ruchu ścian naczyń krwionośnych w celu badania wazodylatacji indukowanej przepływem (z ang. *flow mediated dilation*, FMD).

Lista prac opublikowanych:

1. T. Kujawska, W. Secomski, **M. Byra**, M. Postema, A. Nowicki. *Annular phased array transducer for preclinical testing of anti-cancer drug efficacy on small animals*. Ultrasonics, vol. 73, pp. 92-28, 2017.
2. **M. Byra**, A. Nowicki, H. Piotrkowska, K. Dobruch. *Classification of breast lesions using segmented quantitative ultrasound maps of homodyned K distribution parameters*. Medical Physics, vol. 43, pp. 5561-5569, 2016.
3. B. Gambin, **M. Byra**, E. Kruglenko, O. Doubrovina, A. Nowicki. *Ultrasonic measurement of temperature rise in breast cyst and in neighbouring tissues as a method of tissue differentiation*. Archives of Acoustics, 2016.
4. B. Gambin, E. Kruglenko, **M. Byra**. *Relationships between acoustical properties and stiffness of soft tissue phantoms*. Hydroacoustics, vol. 19, pp. 111-120, 2016.

5. J. Wójcik, **M. Byra**, A. Nowicki. *A spectral-based method for tissue characterization*. Hydroacoustics, vol. 19, pp. 369-375, 2016.
6. **M. Byra**, B. Gambin. *Temperature detection based on nonparametric statistics of ultrasound echoes*. Hydroacoustics, vol. 18, pp. 17-23, 2015.
7. A. Nowicki, **M. Byra**, J. Litniewski, J. Wójcik. *Ultrasound imaging of stiffness with two frequency pulses*. Hydroacoustics, vol. 17, pp. 151-160, 2014.

Lista prac znajdujących się w recenzji w dniu złożenia rozprawy:

1. H. Piotrkowska, K. Dobruch, **M. Byra**, A. Nowicki. *Open access database of raw ultrasonic signals acquired from malignant and benign breast lesions*. Złożona w Medical Physics.
2. **M. Byra**, K. Dobruch, H. Piotrkowska, A. Nowicki. *Added value of morphological features to the breast lesion diagnosis in ultrasound*. Złożona w International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.
3. **M. Byra**, E. Kruglenko, B. Gambin, A. Nowicki. *Temperature monitoring during focused ultrasound treatment by means of the homodyned K distribution*. Złożona w Acta Physica Polonica A.

Lista rozdziałów w monografiach:

1. B. Gambin, E. Kruglenko, **M. Byra** *Pomiary zmian temperatury we wzorcach tkanki miękkiej przez termopary i wstecznie rozproszone sygnały ultradźwiękowe*. Postępy Akustyki, Polskie Towarzystwo Akustyczne, Warszawa, pp. 15-26, 2016.

Lista prac konferencyjnych:

1. **M. Byra**, A. Nowicki, H. Piotrkowska, K. Dobruch, J. Litniewski. *Correcting the influence of attenuation on Nakagami distribution shape parameter estimation*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp. 114, 2015.
2. A. Nowicki, H. Piotrkowska, K. Dobruch, J. Litniewski, B. Gambin, **M. Byra**, E. Kruglenko. *Differentiation of normal tissue and lesions using statistical properties of backscattered ultrasound in breast*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp. 1-4, 2015.

3. A. Ramalli, **M. Byra**, A. Dallai, C. Palombo, K. Aizawa, P. Tortoli. *A multiparametric approach integrating vessel diameter, wall shear rate and physiologic signals for optimized flow mediated dilation studies*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp. 1-4, 2015.
4. B. Gambin, E. Kruglenko, **M. Byra**, H. Piotrkowska, K. Dobruch, A. Nowicki. *Changes in ultrasound echoes of a breast tissue in vivo after exposure to heat – case study*. XXI International Conference on Computer Methods in Mechanics, pp. 217-218, 2015.
5. B. Gambin, **M. Byra**, Doubrovina O. *Nonparametric statistics indirect temperature estimation by ultrasound imaging*. 8th International Scientific Seminar on Analytic Methods and Differential Equations, 2016.
6. A. Nowicki, **M. Byra**, J. Litniewski, J. Wójcik. *Two frequencies push-pull differential imaging*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, pp. 710-713, 2014.
7. T. Kujawska, W. Secomski, **M. Byra**, A. Nowicki. *Controlling the depth of local tissue necrosis induced by pulsed nonlinear focused ultrasonic beam with electronically sliding focus*. Forum Acusticum, pp. PJ05_3-1-1, 2014.

