POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione
Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria
Corso di Laurea Magistrale in
Biomedical Engineering - Ingegneria Biomedica

Modello di forma tumorale: strumento computazionale di supporto ai trattamenti di radioterapia personalizzati del tumore al polmone

Relatore: Prof. Guido Baroni

Correlatore(i): Dr. Chiara Paganelli
Dr. Matteo Seregni
Dr. Giulia Buizza

Tesi di laurea di:
Francesco Ferri Matr. 854395
Luca Loretti Restelli Zanotti Matr. 854038

Anno accademico 2017/2018

Indice

Indice 4
Indice figure 5
Indice delle Tabelle 7
Sommario 9
Summary 19
1. INTRODUZIONE 27
1.1 Radioterapia 27
1.2 Radiomics: il processo 31
1.3 Registrazione di immagini 36
1.4 Stato dell'arte: modelli anatomici 42
1.5 Modelli di Forma 44
1.6 Scopo del progetto 46
2. Materiali e Metodi 47
2.1 Data set 48
2.2 Clusterizzazione volumi tumorali 49
2.3 Modello di Forma 52
2.4 Analisi delle Componenti Principali 59
2.5 Dataset di Validazione 61
3. Risultati e Discussioni 65
3.1 Validazione 65
3.2 Modellizzazione tumorale 77
3.3 Modellizzazione tumorale: Valutazione dei modelli finali 85
3.4 Modelli statistici: risultati preliminari 90
4. CONCLUSIONI 93
5. BIBLIOGRAFIA 96

Indice figure

FIGURA 1: WORK-FLOW METODO 13
FIGURA 2: SCHEMA DELLA DEFINIZIONE DEI DATA SET DI VALIDAZIONE. R INDICA IL RAGGIO E VOL IL VOLUME DELLE SFERE CHE COSTITUISCONO I CLUSTER DI FORMA MENTRE $Rsf_iniziale$ E $Volsf_iniziale$ QUELLI DELLA SFERA PRIMA DELLE DEFORMAZIONI PRESA ANCHE POI COME GROUND TRUTH, VF IL VECTOR FIELD. 15
FIGURA 3: METHOD WORK FLOW 22
FIGURA 4: SCHEMA OF THE VALIDATION'S DATA SET. R IS THE RADIUS AND VOL THE VOLUME OF THE SIZE-CLUSTER WHILE $Rsf_initial$ AND $Volsf_initial$ ARE THE INITIAL SPHERE ONES BEFORE THE DEFORMATIONS AND AFTER IT IS CONSIDERED AS GROUND THRUTH, VF IS THE VECTOR 24
FIGURA 5: SCHEMA DEI VOLUMI IRRADIATI 28
FIGURA 6: ILLUSTRAZIONE SCHEMATICA DI GANTRY E LETTINO IN CT (SINISTRA) CON IMMAGINE IN OUTPUT (DESTRA). 30
FIGURA 7: FEATURE FORMA 33
FIGURA 8: CT POLMONARE (DESTRA) E RELATIVO ISTOGRAMMA DI ATTENUAZIONE (SINISTRA) 34
FIGURA 9: ESEMPIO DI UNA MATRICE DA CUI ESTRARRE FEATURES DI TEXTURE. 35
FIGURA 10: WORK-FLOW DELLA REGISTRAZIONE DI IMMAGINI 37
FIGURA 11: RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA VF 39
FIGURA 12: RAPPRESENTAZIONE DEL CALCOLO DELLA DISTANZA DI HAUSDORFF (H) 41
FIGURA 13: FANTOCCIO VIRTUALE 4D XCAT. A SINISTRA UN RENDERING IN CUI SI EVIDENZIANO LE STRUTTURE ANATOMICHE DI INTERESSE, MENTRE A DESTRA VISIONI CORONALI (IN ALTO) E ASSIALI (IN MEZZO E IN BASSO) DELL'ANATOMIA CT. 43
FIGURA 14: WORK-FLOW MODELLI INSHAPE DI FRITSCHER [52] 46
FIGURA 15 DISTRIBUZIONE DEI CLUSTER (SOPRA) E DISTRIBUZIONE DEI CLUSTER AL DI SOTTO DEI 100 ML (SOTTO) SECONDO VOLUME E SOLIDITÀ 51
FIGURA 16: DISTANCE MAP DI UN GTV, IN CUI SI OSSERVANO I CONTORNI EVIDENZIATI E L'ANDAMENTO DEL VALORE DEI VOXEL SOTTOLINEATO DALLA COLOR MAP. 53
FIGURA 17: RAPPRESENTAZIONE DI UN CAMPO DI DEFORMAZIONE CON UN INTERPOLATORE B-SPLINE. NEI PUNTI DI CONTROLLO SONO DEFINITI I VETTORI CHE COMANDANO LO SPOSTAMENTO. 54
FIGURA 18: RAPPRESENTAZIONE DEL PROCEDIMENTO CON L'USO DEI MODELLI INTERMEDI (INTER) COME PASSO INTERMEDIO TRA SEGMENTAZIONI INIZIALI (GTV) E MODELLO FINALE (MODEL). 54
FIGURA 19: PROCEDIMENTO PER OTTENERE IL MODELLO INTERMEDIO 55
FIGURA 20: RAPPRESENTAZIONE DEL PROCESSO ITERATIVO PER LA CREAZIONE DEL MODELLO FINALE 56
FIGURA 21: PROCEDIMENTO PER LA CREAZIONE DEL MODELLO DI FORMA 58
FIGURA 22: SCOMPOSIZIONE DEL DATASET INIZIALE E RAPPRESENTAZIONE DELLE COMPONENTI PRINCIPALI. 59
FIGURA 23: COMPOSIZIONE DEI VECTOR FIELD 60
FIGURA 24: SCHEMA DELLA DEFINIZIONE DEI DATA SET DI VALIDAZIONE. R INDICA IL RAGGIO E VOL IL VOLUME DELLE SFERE CHE COSTITUISCONO I CLUSTER DI FORMA MENTRE $Rsf_iniziale$ E $Volsf_iniziale$ QUELLI DELLA SFERA PRIMA DELLE DEFORMAZIONI PRESA ANCHE POI COME GROUND TRUTH, VF IL VECTOR FIELD. 61
FIGURA 25: GENERAZIONE DI ALCUNE IMMAGINI DI VALIDAZIONE PER FORMA CON APPLICAZIONE DEL VF NOTO AL CENTRO DELLA SFERA. VF SONO STATI GENERATI CON DISTRIBUZIONE SIMILE NELLO SPAZIO 3D PER UN TOTALE DI 26 IMMAGINI. 63
FIGURA 26: GENERAZIONE DI ALCUNE IMMAGINI DI VALIDAZIONE PER FORMA CON APPLICAZIONE DEL VF NOTO SUL CONTORNO DELLA SFERA. I VF SONO STATI GENERATI CON DISTRIBUZIONE SIMILE NELLO SPAZIO 3D PER UN TOTALE DI 26 IMMAGINI 64
FIGURA 27: ORGANIZZAZIONE DEI CLUSTER DI VALIDAZIONE PER DIMENSIONE 65
FIGURA 28: CONFRONTO TRA MODELLO (VERDE) E GROUND TRUTH (VIOLA) DEL CLUSTER_2070. IN BIANCO SONO MOSTRATE LE ZONE DI SOVRAPPOSIZIONE 66
FIGURA 29: CONFRONTO TRA MODELLO (VERDE) E GROUND TRUTH (VIOLA) DEL CLUSTER_2644. IN BIANCO SONO MOSTRATE LE ZONE DI SOVRAPPOSIZIONE 68
FIGURA 30: ORGANIZZAZIONE DEL CLUSTER DI VALIDAZIONE PER FORMA 70

FIGURA 31: CONFRONTO, IN VISIONE ASSIALE, DI UN MODELLO OTTENUTO DAL CLUSTER_45 CON IL PROPRIO GROUND TRUTH (IN VIOLA) 72
FIGURA 32: CONFRONTO MODELLO CLUSTER_25 CON IL PROPRIO GROUND TRUTH 73
FIGURA 33: VISTA CORONALE DEL CONTORNO DELLE DISTANCE MAP IN CUI SI EVIDENZIA IL MAGGIOR SPESSORE IN ALCUNE SLICE A CAUSA DELLA DISCRETIZZAZIONE E CORRISPONDENTI AI PICCHI DI FIGURA 35 74
FIGURA 34: RAPPRESENTAZIONE DEL NUMERO DI VOXELS PER SLICE CHE COMPONGONO IL CONTORNO 75
FIGURA 35: NUMERO DI VOXEL PER SLICE NELLA CORONA D'ERRORE TRA MODELLO FINALE E SFERA INIZIALE E NEL CONTORNO DELLA D-MAP DI QUEST'ULTIMA 76
FIGURA 36: DISTANZA DI HAUSDORFF DOVUTO ALL'ERRORE DEL CALCOLO DEL CONTORNO DELLA D-MAP .. 76
FIGURA 37: ESEMPI DI GTV E SOLIDITÀ 77
FIGURA 38: PROPORZIONALITÀ INVERSA TRA VOLUME E SOLIDITÀ NEL CLUSTER_2070 78
FIGURA 39: CONFRONTO DEI MODELLI OTTENUTI SENZA E CON IL PASSAGGIO PER I MODELLI INTERMEDI. IN VIOLA È RAPPRESENTATO IL MODELLO PROVENIENTE DA GTV_A, IN VERDE È MOSTRATO IL MODELLO PROVENIENTE DAL GTV_B. 79
FIGURA 40: ANDAMENTO DEL VALORE DI DICE PER UN CLUSTER D'ESEMPIO. CIASCUNA LINEA SI RIFERISCE AL NUMERO DI ITERAZIONE CHE OGNI GTV COMPIE PER TROVARE IL MODELLO. 82
FIGURA 41: ANDAMENTO DICE CLUSTER4 83
FIGURA 42: CONFRONTO TRA TUMORI DEL CLUSTER4 83
FIGURA 43: VELOCITÀ DI CONVERGENZA DEI VARI CLUSTER IN BASE ALLA SOLIDITÀ MEDIA DEI TUMORI DI PARTENZA. 84
FIGURA 44: DICE MEDIO IN FUNZIONE DEL VOLUME MEDIO [ML] 86
FIGURA 45: ERRORE MASSIMO [MM] TRA MODELLI FINALI RISPETTO ALLA SOLIDITÀ MEDIA DEI GTV INIZIALI. 87
FIGURA 46: VARIANZA SPIEGATA DALLE COMPONENTI PRINCIPALI PER I CLUSTER 1 E CLUSTER 2. 90
FIGURA 47: CONFRONTI COMPONENTE POSITIVA/MODELLO, COMPONENTE NEGATIVA/MODELLO PER UN MODELLO FINALE DEL CLUSTER 1. 91
FIGURA 48: COMPONENTE POSITIVA SU COMPONENTE NEGATIVA CLUSTER 4 92

Indice delle Tabelle

TABELLA 1: CONFRONTO TRA INDICAZIONI DIMENSIONALI FORNITE DA WHO E RECIST 31
TABELLA 2: MODELLI ANATOMICI ESISTENTI 42
TABELLA 3: DATI DI VOLUME, SOLIDITÀ E NUMEROSITÀ DI TUTTI I CLUSTER 50
TABELLA 4: RANGE DI VOLUME E SOLIDITÀ CLUSTER DEI SOTTO DATA SET DI VALIDAZIONE PER DIMENSIONE 62
TABELLA 5: RANGE DI VOLUME E SOLIDITÀ CLUSTER DEI SOTTO DATA SET DI VALIDAZIONE PER FORMA 62
TABELLA 6: VALORI DI DICE E DISTANZA DI HAUSDORFF RELATIVI AL CONFRONTO DEI MODELLI DEL CLUSTER_2070 GENERATI A PARTIRE DA DIVERSE REFERENCE CON IL GROUND TRUTH DEL CLUSTER (SFERA DI VOLUME 345.372). 67
TABELLA 7: VALORI DI DICE E DISTANZA DI HAUSDORFF RELATIVI AL CONFRONTO DEI MODELLI DEL CLUSTER_2644 GENERATI A PARTIRE DA DIVERSE REFERENCE CON IL GROUND TRUTH DEL CLUSTER (SFERA DI VOLUME 173.425). 68
TABELLA 8: PROPRIETÀ DI VOLUME E SOLIDITÀ MEDIA DEL GROUND TRUTH (PRIMA RIGA) E DEI CLUSTER DI FORMA (CLUSTER_25 E CLUSTER_45) A CUI SONO STATE APPLICATE DEFORMAZIONI DI DIVERSA ENTITÀ. 71
TABELLA 9: VALORI DI DICE E HAUSDORFF, IN MEDIA E DEVIAZIONE STANDARD, DEI CONFRONTI TRA I MODELLI DEL CLUSTER_45 72
TABELLA 10: VALORI DI DICE E HAUSDORFF, IN MEDIA E DEVIAZIONE STANDARD, DEI CONFRONTI TRA I MODELLI DEL CLUSTER_25 73
TABELLA 11: VALORI MEDI E DEVIAZIONE STANDARD (STD) DI DICE, DISTANZA DI HAUSDORFF MEDIO-MEDIA (MEANHMEAN) E MEDIO-MASSIMA (MAXHMEAN) PER LE REGISTRAZIONI NELLA CREAZIONE DEI MODELLI INTERMEDI A PARTIRE DAI GTV ORIGINALI. 80
TABELLA 12:VALORI DI VOLUME E SOLIDITÀ MEDI (DEVIAZIONE STANDARD) PER I MODELLI FINALI DI CIASCUN CLUSTER. I VALORI MEDI (DEVIAZIONE STANDARD) DI DICE E HAUSDORFF SONO OTTENUTI DAL CONFRONTO TRA MODELLI FINALI 85
TABELLA 13: CONFRONTO DEI VOLUMI MEDI TRA GTV INIZIALI E MODELLI FINALI 88
TABELLA 14: CONFRONTO DELLA SOLIDITÀ MEDIA TRA I GTV INIZIALI E I MODELLI FINALI 89
TABELLA 15: SCOSTAMENTO MEDIO COMPONENTE/MODELLO 91

Sommario

Introduzione

La radioterapia è una terapia medica che utilizza radiazioni ionizzati per danneggiare cellule tumorali, e evitare la loro proliferazione. Proprio i tessuti molli sono soggetti a grande attenzione da parte della comunità oncologica poiché gran parte delle masse tumorali fa parte di questa categoria.

La precisa identificazione dei volumi di interesse per ciascun paziente è uno dei parametri più critici nella definizione di un trattamento radioterapico, ma necessario al calcolo della dose di radiazione con cui irradiare la massa tumorale e arrecare il minimo danno ai tessuti sani circostanti. L'utilizzo delle immagini nel work-flow di un trattamento di radioterapia è una pratica clinica ormai consolidata. Diversi metodi di imaging (fra cui la Tomografia Computerizzata, CT) sono utilizzati a partire dalla diagnosi, passando per pianificazione e verifica on-line del trattamento, fino a valutazioni di risposta o ricorrenza a lungo termine. Una delle applicazioni fondamentali delle immagini mediche è quello di supportare una terapia personalizzata in cui il trattamento è pianificato in base alle specifiche condizioni del paziente, permettendo una migliore definizione del target e dei margini di sicurezza. L'imaging ha inoltre un gran potenziale nel valutare la risposta al trattamento radioterapico di una massa tumorale, poiché fornisce una descrizione spaziale del tumore in diverse fasi della somministrazione della terapia stessa. Inoltre, essendo un metodo di analisi non invasivo, può essere ripetuto e usato in modalità on-line durante il trattamento. In questo ambito Radiomics è un nuovo campo di ricerca che ha come scopo quello di estrarre un elevato numero di caratteristiche (features) predittive da immagini mediche mediante metodi semi-automatici. Questi descrittori hanno lo scopo di supportare le decisioni cliniche e migliorare l'accuratezza prognostica e diagnostica.

Un altro aspetto importante quando si hanno a disposizioni immagini cliniche è la registrazione di immagini. Questa è un elemento fondamentale per quantificare i cambiamenti che intercorrono durante un trattamento di radioterapia (variazioni intra-paziente), ma anche per valutare caratteristiche comuni/cambiamenti fra diversi pazienti (variazioni inter-paziente) come nel caso di studi di modellazione anatomica umana. Infatti,

l'obiettivo di questi studi è quello di definire un paziente virtuale, che racchiuda caratteristiche comuni ad una moltitudine di soggetti.
La necessità di un modello anatomico (o fantoccio digitale) è quella di fornire degli strumenti per la simulazione, valutazione e validazione di strategie ottimali per la personalizzazione del trattamento. Nella necessità di creare un fantoccio digitale che rappresenti l'anatomia umana paziente-specifica per la generazione di simulazioni personalizzate, il nostro progetto di tesi si propone di modellare le strutture patologiche in modo più accurato di quanto effettuato nella letteratura corrente, in cui il tumore viene ridotto a un volume sferico. L'obiettivo è dunque quello di creare dei modelli computazionali di forma tumorale, partendo da immagini anatomiche di un data set di 422 pazienti affetti da tumore al polmone. Dopo una clusterizzazione del data set sulla base di caratteristiche morfologiche derivate da Radiomics (quali volume e forma), la modellazione viene effettuata relativamente ai volumi tumorali per ricercare un volume medio, che sintetizzi le caratteristiche di più tumori di partenza. L'intenzione è infatti quella di permettere all'utente di personalizzare la forma della struttura patologica, scegliendo potenzialmente tra un numero illimitato di contorni tumorali (GTV, Gross Tumor Volume).
Il progetto si propone, quindi, di sviluppare e validare un nuovo metodo che permette la modellizzazione di strutture tumorali polmonari, partendo da immagini CT, per consentire simulazioni dettagliate paziente-specifiche al fine di supportare lo staff medico durante la pianificazione di trattamenti radioterapici.

Materiali e metodi

Dataset

Per questo lavoro è stato usato un data set di 422 volumi CT precedenti al trattamento radioterapico di non-small cell lung cancer (NSCLC), di cui 317 sono stati segmentati manualmente da un esperto secondo una segmentazione 2D fetta per fetta. Ad un'analisi iniziale del data set si è notata la necessità di dividere in immagini tridimensionali diverse quelle segmentazioni che presentassero più tumori con volumi maggiori agli 0.4 ml e renderli maschere 3D binarie portando così il numero totale dei campioni a 349.

Modello tumorale: metodo proposto

Le maschere create nel data set sono state suddivise in 18 cluster in base a volume e forma (parametri derivati dalle caratteristiche definite da radiomics) con una numerosità ognuno di circa 20 elementi in modo da coprire l'intero data set. Inizialmente ogni tumore è stato traslato al centro del campo di vista, per allineare tutte le maschere tumorali, ed è stato effettuato un ri-campionamento dell'immagine, per ottenere volumi di 150 slice in direzione assiale e 200 in coronale e sagittale con una risoluzione di 1x1x1 mm.

All'interno del cluster viene poi scelta per ogni iterazione una maschera diversa che funga da fixed $\boldsymbol{I_f}$, sulla quale vengono prima traslate le altre, denominate come moving $\boldsymbol{I_m}$, e poi deformate. La registrazione avviene però sulle rispettive distance map $\boldsymbol{D_f}$ e $\boldsymbol{D_m}$, infatti, grazie alla loro differenza viene costruito il campo di spostamenti attraverso un interpolatore di tipo B-Spline e una metrica di tipo MSE.Una D-map rappresenta la distanza euclidea tra ogni voxel e il contorno della lesione considerata. I voxel che formano il contorno del volume originario sono nulli, mentre tutti gli altri avranno valori assoluti sempre maggiori all'allontanarsi da esso. Saranno positivi nel caso in cui ci si muova verso l'esterno della lesione e negativi verso l'interno.

Una volta che sono stati ottenuti i campi di spostamento (vector fields, VF), che permettono di deformare una $\boldsymbol{I_m}$ nel volume preso come $\boldsymbol{I_f}$ per quel ciclo, viene calcolata la media tra essi e l'inverso della sua metà viene applicata alla $\boldsymbol{I_f}$ ottenendo così il suo modello intermedio.

Tali volumi sono il punto di partenza per il calcolo del modello finale. Infatti ciascun modello intermedio appartenente ad un certo cluster dà origine a uno finale, a valle di un processo iterativo. A turno, un modello intermedio viene scelto come fixed ($\boldsymbol{Inter_f}$) e su di esso vengono registrati tutti gli altri, $\boldsymbol{Inter_m}$. Dai vector fields è calcolata la media e il suo inverso è applicato all' $\boldsymbol{Inter_f}$. ottenendo il primo modello $\boldsymbol{Model_1}$. Rispetto a quest'ultimo, vengono nuovamente determinati tutti i campi di spostamento con tutti gli intermedi, $\boldsymbol{Inter_m}$ e $\boldsymbol{Inter_f}$, e viene poi eseguito l'inverso della media e applicata al $\boldsymbol{Model_1}$. In tal modo si ottiene il modello al passo successivo $\boldsymbol{Model_2}$. Il procedimento prosegue iterativamente: ad ogni passaggio, il modello al passo precedente $\boldsymbol{Model_k}$, diventa

la reference e viene deformato per ottenere il successivo $\boldsymbol{Model_{k+1}}$.Il procedimento iterativo prosegue finché almeno uno dei tre criteri d'arresto non è soddisfatto:

- L'indice di Dice (i.e. overlap fra le maschere) tra il $\boldsymbol{Model_{k+1}}$ e quello precedente $\boldsymbol{Model_k}$ è maggiore di una soglia (0.96)
- La differenza tra gli indici di Dice di due iterazioni successive è inferiore all' 0.001, nei casi in cui il Dice tra il $\boldsymbol{Model_{k+1}}$ e $\boldsymbol{Model_k}$ sia compreso tra 0.90 e 0.96.
- Il numero di iterazioni è superiore a 11

In Figure 1 è riportato uno schema riassuntivo relativo ai metodi applicati e descritti in questo paragrafo.

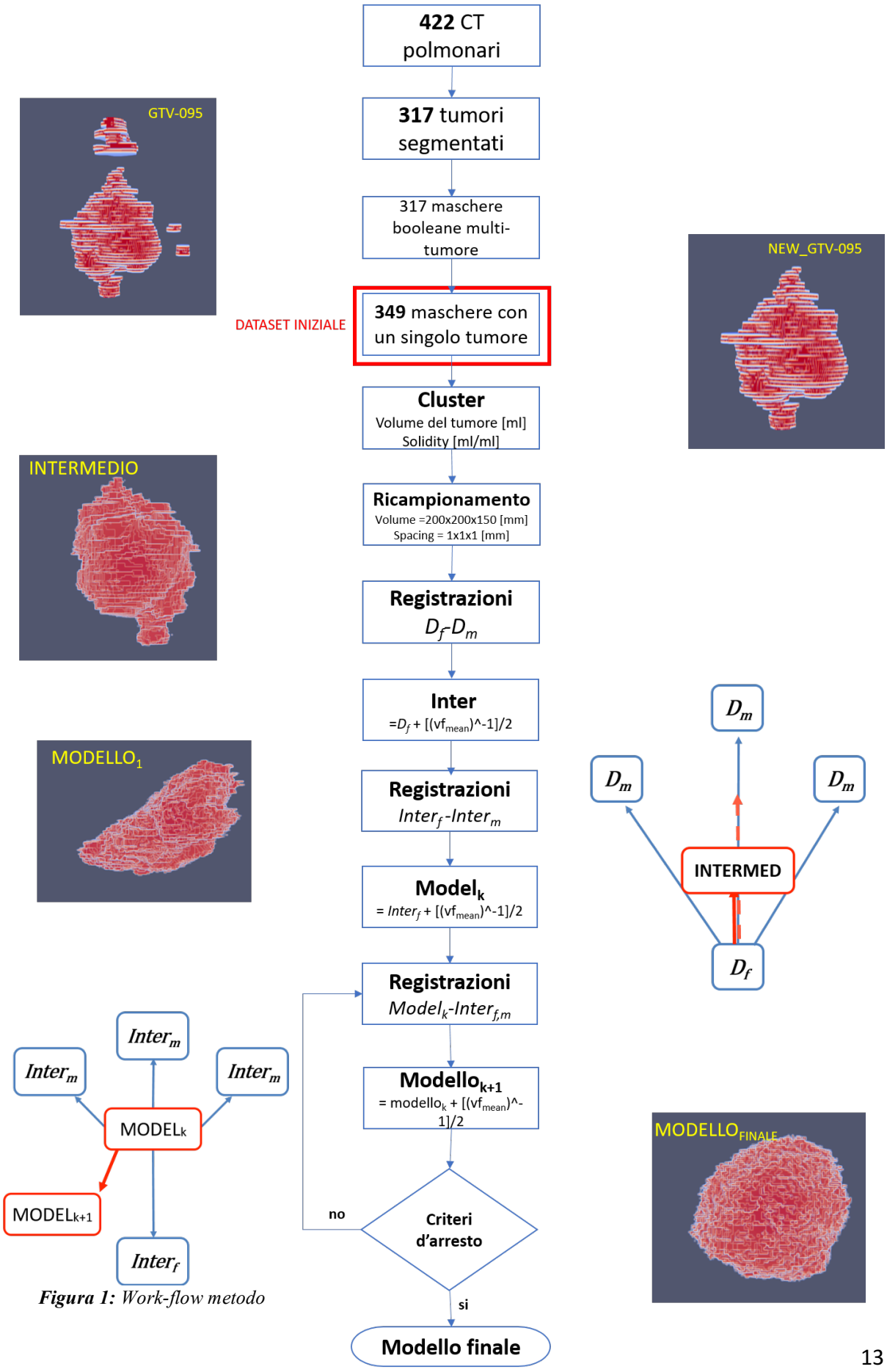


Figura 1: Work-flow metodo

Analisi delle componenti principali

Sui modelli finali è stata svolta un'analisi statistica mediante l'analisi delle componenti principali (Principal Component Analysis, PCA) per poter riconoscere quelle secondo cui varia il data set, estraendo vettori ortogonali, le cui combinazioni lineari restituiscano le osservazioni originarie. L'obiettivo è quello di fornire una statistica per ogni cluster, che sia in grado di spiegare la variabilità.

Nel caso specifico la PCA è stata applicata ad una famiglia di VF. Più precisamente, in un singolo cluster, sono stati raccolti i coefficienti B-Spline di ogni campo di spostamento definito tra uno specifico modello e uno specifico GTV. Per raggiungere tale obiettivo sono stati utilizzati solamente VF creati durante il processo di modellizzazione: data la natura iterativa del procedimento, questi erano un numero pari al numero di cicli svolti per raggiungere il modello. Per ottenere un VF totale è risultato necessario comporre un numero di VF inferiori di un'unità pari al numero di cicli. Come risultato si sono ottenuti altri coefficienti di B-Spline che spiegano la maggior parte della varianza tra i modelli di un singolo cluster.

Data set di validazione

Per poter validare l'algoritmo sono stati generati 4 data set con diverse caratteristiche. Per la validazione, il tumore è stato approssimato ad una sfera a cui sono state applicate trasformazioni note.

I test sono stati effettuati per valutare due caratteristiche rilevanti per questo lavoro: dimensione e forma. Nei primi due casi (Cluster_2070 e Cluster_2644) sono state create sfere di grandezza diversa per osservare quale fosse la differenza massima di volume che l'algoritmo potesse supportare. Negli altri due, la sfera di partenza è stata deformata secondo VF noti e tali per cui la somma di tutti i VF utilizzati per creare i volumi del subset risultasse nulla. In entrambi i casi, il metodo di modellizzazione proposto è stato applicato a ciascun data set ed è stata poi esaminata l'efficacia effettiva del procedimento nel ritrovare la forma iniziale nota (i.e. capacità di ritornare alla sfera).

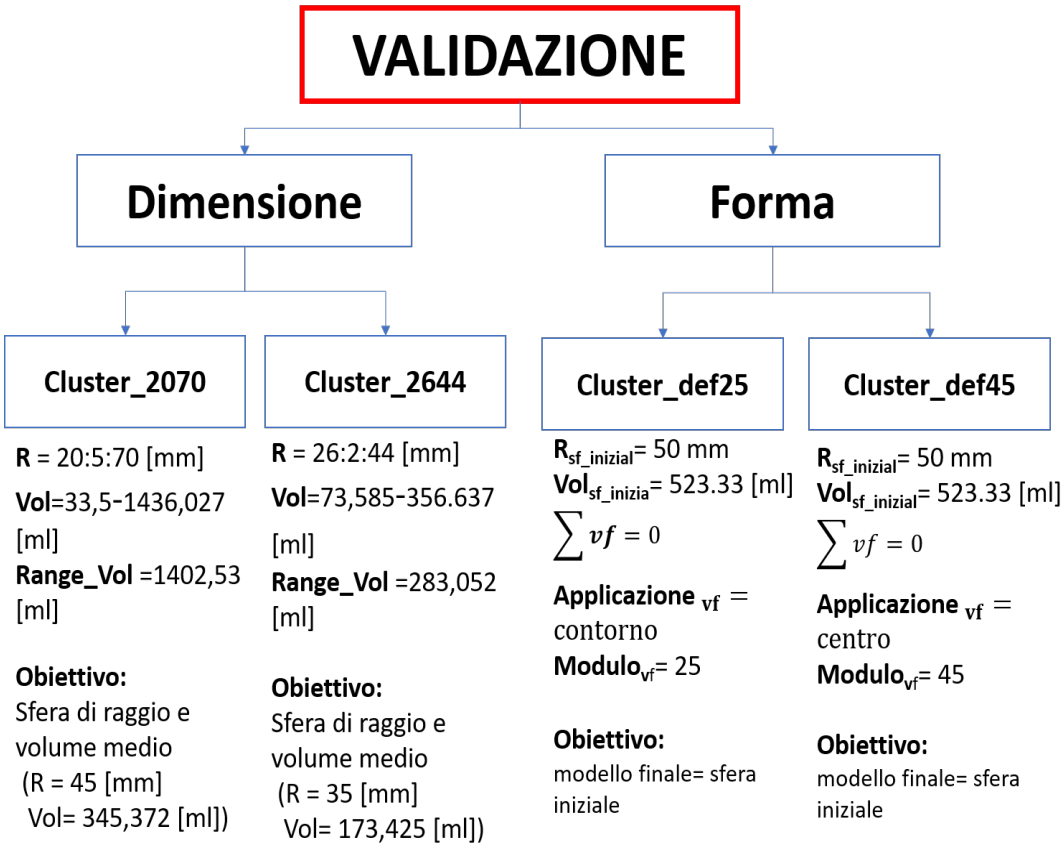


***Figura 2**: Schema della definizione dei data set di validazione. R indica il raggio e Vol il volume delle sfere che costituiscono i cluster di forma mentre $R_{sf_iniziale}$ e $Vol_{sf_iniziale}$ quelli della sfera prima delle deformazioni presa anche poi come ground truth, vf il vector field.*

Risultati e Discussioni

Validazione

Dal data set di validazione per dimensione si è visto come, a causa della grande differenza di volume, il modello finale presenta una forma sferica, che si avvicina al modello ideale, ma si compone di ulteriori strutture, esterne a tale volume. Questo perché la registrazione deformabile non è in grado di compensare grosse variazioni di volume. La presenza di queste strutture separate dal corpo centrale porta le successive registrazioni ad avere performance inferiori e, quindi, a allontanarsi sempre più dalla struttura sferica desiderata. Tale risultato, inoltre supporta la scelta di suddividere in cluster i GTV a disposizione per questo studio

secondo il loro volume, in modo da effettuare registrazioni tra volumi simili. Ciò permette, inoltre, una maggiore conformità tra i modelli all'interno dello stesso cluster, fattore fondamentale per permettere di avere un unico modello finale.
Dalle valutazioni di forma, invece, si è voluto osservare la capacità dell'algoritmo di ritrovare un modello intermedio da una serie di volumi deformati da 26 VF noti, la cui somma totale risultasse zero. Il risultato prodotto sono stati modelli sferici più piccoli però rispetto al ground truth, differenza dovuta alla grandezza dei volumi iniziali. In entrambi i test di volume e forma, il metodo ha dimostrato la sua capacità di ritornare alla forma sferica desiderata, con un errore massimo di 3.3452 medio per il cluster di volume e 2.5372 per quello di forma.
La differenza tra i modelli finali e il ground truth ha evidenziato, inoltre, l'influenza del contorno sul metodo di calcolo di D-map, date in ingresso alla registrazione. Infatti si è notato come un errore maggiore fosse presente in fette del volume, in cui, a causa della rappresentazione discretizzata, si ha un inspessimento del contorno per raccordare fette adiacenti, provocando così un errore nelle registrazioni.

Modellazione del tumore

I risultati mostrano, inizialmente, come il passaggio per modelli intermedi sia fondamentale per evitare una dipendenza del modello finale dalla forma GTV iniziale. Tale passaggio, infatti, permette una funzione regolarizzante grazie all'applicazione della metà del VF medio al volume di riferimento e l'uso successivo dei modelli intermedi per il processo iterativo, che porta ad un risultato comune per i GTV appartenenti allo stesso cluster.
Il calcolo di questi modelli avviene attraverso la registrazione reciproca dei GTV di un medesimo cluster. La qualità di tale operazione è stata verificata mediante l'uso degli indici di Dice (i.e. overlap fra contorni) e Hausdorff (i.e. distanza media-massima fra i punti dei contorni), riportando valori di 0.8816 e 0.6266 rispettivamente.
Nel processo iterativo si è valutata inoltre la velocità di convergenza del processo, la quale si è notato essere dipendente dalla solidità media del cluster, testimoniando che una forma più regolare necessita di un minor numero di iterazione.

Modellazione tumorale: valutazione dei modelli finali

Ogni cluster, alla fine del processo, presenta tanti modelli finali quanti sono i tumori di partenza. Tuttavia, a fronte dell'inizializzazione mediante modelli intermedi, essi sono indipendenti dal volume di riferimento di partenza.
Si è notato come al crescere del volume medio del cluster i modelli all' interno risultassero più simili tra loro, ciò è dovuto in particolare agli effetti di bordo che con volumi minori hanno un peso maggiore nel calcolo del confronto. Inoltre tale risultato è dipendente direttamente anche dalla solidità dei tumori. A sostegno di una dipendenza dei risultati finali con i dati iniziali di volume e solidità dei GTV, è stato confrontato lo scostamento massimo tra modelli con i dati di volume e solidità dei GTV iniziali che compongono un cluster. Al crescere della solidità media, aumenta anche la regolarità del tumore, e diminuisce l'errore massimo nel confronto tra due modelli diversi.

Modelli statistici

Per l'analisi delle componenti principali (PCA), sui modelli finali di 3 cluster, sono stati composti i VF totali che, applicati al modello finale, restituiscono lo specifico GTV. La composizione del VF è stata effettuata solo per quei clusters caratterizzati da un basso numero di iterazioni per raggiungere il modello finale.
Da tale analisi si è visto che la prima componente, che spiega la maggior parte della varianza, sembra essere legata a variazioni di dimensione e quindi di volume.

Conclusioni e sviluppi futuri

Dal data set originale di 349 tumori, il procedimento complessivo ha portato a 18 modelli, di cui ognuno sintetizza le caratteristiche totali del cluster da cui deriva. Il volume dei modelli finali ricade nello specifico intervallo dei GTV di partenza, con un valore di volume molto simile alla media dei volumi originali. Ciò non accade per i dati di solidità poiché il

processo include la media di campi di spostamento per svariati cicli, generando dei modelli finali, che risultano essere più regolari dei tumori di partenza.
L'applicazione della PCA ha permesso di fornire un'analisi statistica preliminare di alcuni cluster, fornendo un metodo per la simulazione di tumori che spiegano diversa varianza entro lo stesso cluster. Limitazioni nell'applicazione della PCA è stata osservata relativamente alla composizione dei vector fields. La composizione di un numero elevato di VF influisce sulla capacità di ricostruire il volume di partenza, a causa di errori di propagazione nel metodo iterativo. Sviluppi futuri si porranno l'obiettivo di stimare questi errori.
Infine, la modellizzazione è svolta solamente sulla componente forma, senza integrazione delle informazioni fornite da intensità (o texture), che potrebbe essere considerata in lavori futuri. Per quanto riguarda la modellizzazione anatomica, è già in corso un lavoro di ricerca per creare un fantoccio, che risponda ai requisiti richiesti e che permetta simulazioni paziente-specifiche, in cui sarà possibile inserire il modello tumorale derivante dal metodo proposto in questo lavoro.

Summary

Introduction

Radiation therapy is a medical treatment that makes use of ionizing radiation to damage the genetic makeup of cancer cells and prevent their proliferation.

The precise identification of the volumes of interest for each patient is one of the most critical elements for the planning of the treatment as it is necessary to accurately deliver the prescribed radiation dose to the tumor mass while sparing the surrounding healthy tissue. with the employment of medical images in radiation treatment is a long-established practice. Different imaging methods (e.g. Computerized Tomography, CT) are used from the diagnosis stage, through the treatment planning and online delivery, up to the evaluation of the early response or long-term recurrence. In particular, medical images are employed to support treatment personalization for which the treatment is planned according to the specific condition of the patient, allowing improved target and margins definition. Medical images also have a great potential for assessing the response of a tumor because they can provide the spatial description of the cancer at different times during the therapy. Also, being a non-invasive method of analysis, it can be repeated and used during treatment. In this context, radiomics is a new field of research that aims to extract many features from medical images using semi-automatic methods. These descriptors are intended to support clinical decisions and to improve the prognostic and diagnostic accuracy.

Image registration is a fundamental element of human anatomical modeling studies, in which the aim is to find common features among a number of patients. In several studies, the goal is to define a virtual patient that can encompass common characteristics to a multitude of people. The need for an anatomical model (or phantom) is to provide a tool for simulating, evaluating and validating optimal strategies for the individualization of the treatment. Our thesis project aims to model the pathological structures better than what it is available in in the literature, in which the tumor is simplified to be a spherical volume. The goal is to create computational models of cancerous masses based on a data set of 422 anatomical images of patients with lung cancer. The modelling procedure is carried out to find an average volume, which summarizes the characteristics of several similar tumors. The final goal Is to provide

the user with a pathological structure, the shape of which is obtained from a pool of similar actual tumors.
Therefore, the project aims to develop and validate a new method that allows the modeling of lung cancer CT images from actual tumors. This would allow to perform patient-specific simulation to support the medical staff when planning the radiation treatments.

Materials and methods

Dataset

For this work a data set of 422 CT taken prior to radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients was used. Expert users manually segmented 317 gross tumor volumes (GTV). From a preliminary analysis, images with multiple GTVs bigger than 0.4 ml were divided, bringing the total number of tumor to 349. These volumes were represented as 3D binary masks.
They were divided into 18 clusters depending on their volume and solidity (parameter taken from the radiomics literature). Each cluster consisted in approximately 20 elements and the entire data set was covered. Initially each tumor was translated to the center of its space in order to keep all the voxels of the ROI during re-sampling: each of them was transformed into a volume of 200x200x150 voxels with a resolution of 1x1x1 mm.
Within each cluster, a different tumor that acts as a fixed $\boldsymbol{I_f}$ is then chosen for each iteration. The other volumes belonging to the cluster, named as $\boldsymbol{I_m}$, are then translated and then deformed over $\boldsymbol{I_f}$. Registration takes place between the respective distance maps, $\boldsymbol{D_f}$ and $\boldsymbol{D_m}$, because of their differences the vector field is built through a B-Spline type interpolator and a mean square error (MSE) metric.

A D-map represents the Euclidean distance between each voxel and the boundaries of the lesion. Voxels that belong to the contour of the original volume are null, whereas the others will have absolute values that increase with increasing distance from it. They will be positive outside the lesion and negative inside.
Once the vector fields between the reference D-map and all the moving ones in the clusters have been obtained, that permits to deform a volume $\boldsymbol{I_m}$ on the $\boldsymbol{I_f}$ one, the inverse of the

half of the mean vector field is applied to $\boldsymbol{I_f}$, thus obtaining the corresponding intermediate model.

These intermediate models are the starting point for the calculation of the final model. In a certain cluster, each intermediate model creates a final one, as the final step of an iterative process. Each intermediate model is chosen once as the fixed image ($\boldsymbol{Inter_f}$) and all the others, $\boldsymbol{Inter_m}$ are translated and deformed on it. All the generated vector fields are averaged and the inverse of the mean vector field is applied to $\boldsymbol{Inter_f}$: the first model ($\boldsymbol{Model_1}$) is thus obtained. This procedure is then repeated by considering $\boldsymbol{Model_1}$ as the reference volume and all the intermediates, $\boldsymbol{Inter_m}$ and $\boldsymbol{Inter_f}$ as moving ones. The inverse of the mean vector field is computed and applied to $\boldsymbol{Model_1}$ to get a new model, $\boldsymbol{Model_2}$. The process continues iteratively. At the (k+1) th step, $\boldsymbol{Model_k}$, becomes the reference volume and it is deformed over the intermediate volumes to obtain the next, $\boldsymbol{Model_{k+1}}$. The iterative process continues until at least one of three stopping criteria is satisfied:

- The Dice value (e.g. the overlapping between consecutive models) between $\boldsymbol{Model_{k+1}}$and the previous $\boldsymbol{Model_k}$ is greater than a threshold (experimentally set to 0.96);
- The difference between two consecutive Dice indexes is less than 0.001, when the Dice between $\boldsymbol{Model_{k+1}}$ and $\boldsymbol{Model_k}$ is between 0.90 and 0.96;
- The number of iterations exceeds 11.

In Figure 3 a summary of the methods applied and described in this paragraph is shown.

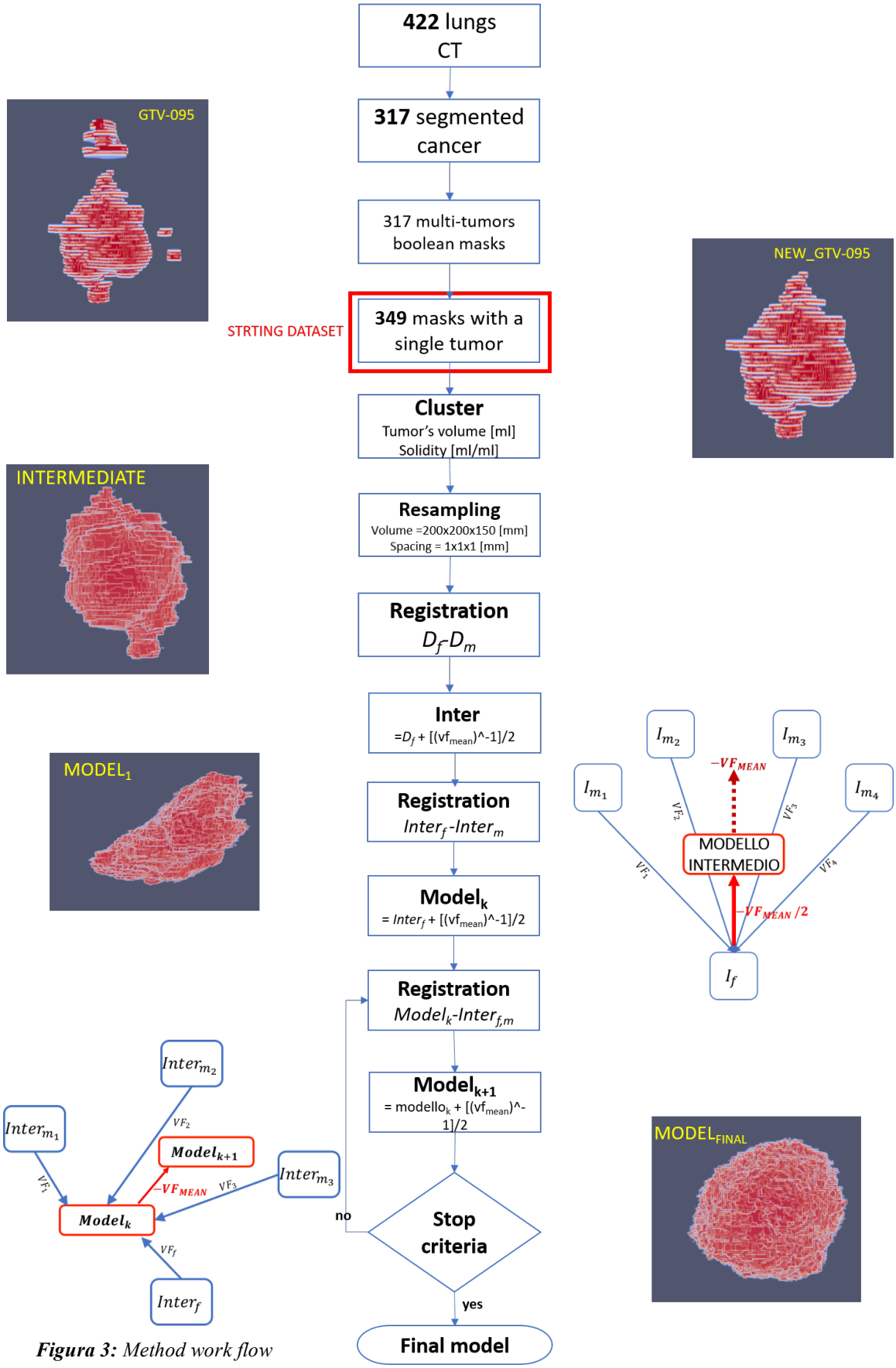


Figura 3: Method work flow

Principal component analysis

On the final models a statistical analysis using principal component analysis (Principal Component Analysis, PCA) was carried out to recognize the principal components of the model's variability. Orthogonal vectors, the linear combination of which returns the original observations, were extracted.

In this case PCA was applied to a family of vector fields. More precisely, in a single cluster, B-Spline coefficients were collected for each displacement field defined to go from a certain model to a certain GTV. To achieve this goal only VF created during the modeling process were used. Given the iterative nature of the method, the number of VFs collected was equal to the number of iterations performed to reach that specific model. As a result, B-Spline coefficients were obtained by a vector field explaining most of the variance among the models of a single cluster.

Validation

To validate the algorithm 4 data sets with different characteristics were created. For validation purposes, the tumor was approximated to a ball to which known transformations were applied.

Tests were performed to evaluate two important features for this study: size and shape. In the first two cases (Cluster_2070 and Cluster_2644) spheres of different sizes were created with the goal to evaluate which within-cluster volume differences the algorithm could bear. In the other two, the ball was deformed according to known vector fields and such that their sum was null. In any case, the proposed modeling method was applied and the ability in finding the known initial shape (i.e. the sphere) was examined.

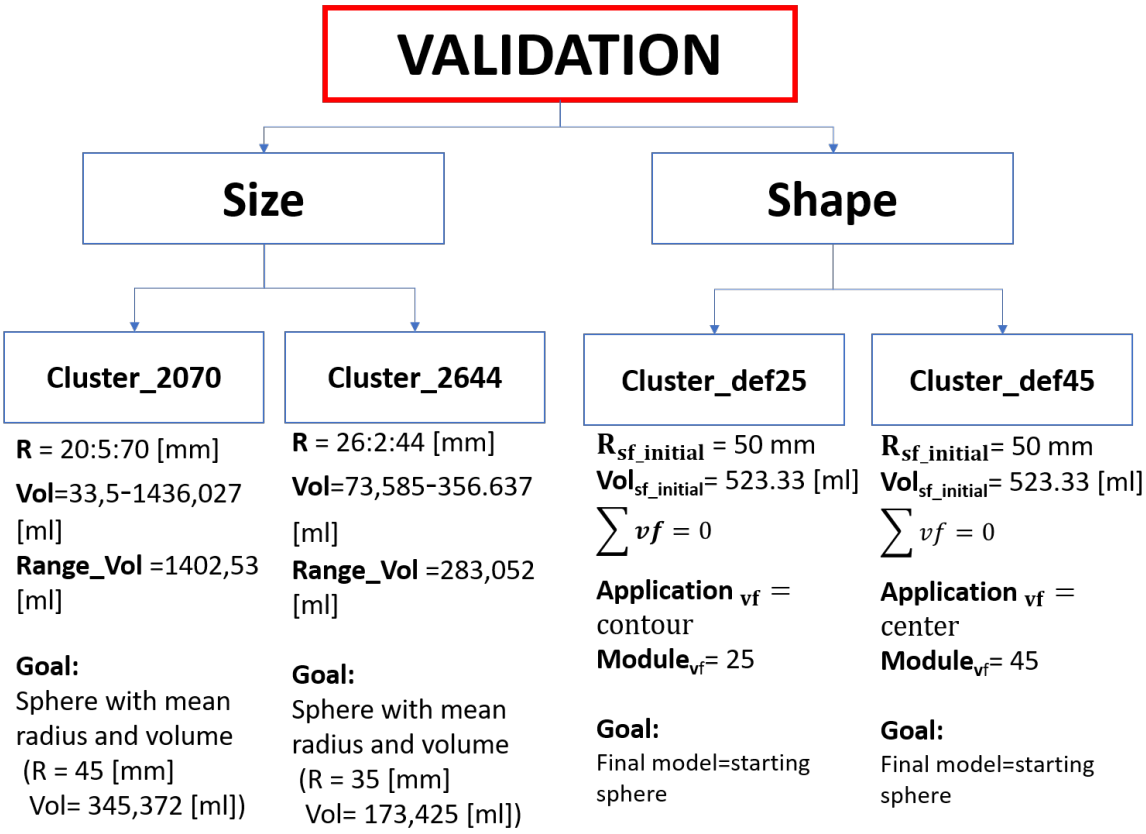


***Figura 4**: Schema of the validation's data set. R is the radius and Vol the volume of the size-cluster while $R_{sf_initial}$ and $Vol_{sf_initial}$ are the initial sphere ones before the deformations and after it is considered as ground thruth, vf is the vector*

Results and discussion

Validation

From the first data set evaluating size-range effects, it is found that, due to the large difference in volume, the final model has shape close to that of the ideal model. However, it also showed more parts, outside the volume of the ideal. This is due to the fact that a deformable registration cannot deal with large volume differences. These separate structures from the main body cause the subsequent registration to have a lower performance and thus to get farther away from the desired spherical shape. This result supports the choice to divide the GTVs according to their volume. This also leads to have a greater similarity among models within the same cluster, which is needed to achieve a single final model for each cluster. Other than the evaluation of size range, however, the ability of the algorithm to find a mean volume from deformed spheres was observed. As a result, spherical models smaller

than the ground truth were obtained: the difference was due to the smaller size of the initial volumes, that changed after the deformation.
In both tests the proposed method shows the capability to achieve the desired sphere with a maximum mean error of 3.345 mm for the size-range cluster and 2.537 mm for the shape one.
The difference between final models and ground truth revealed, moreover, an error due to the calculation method of the D-map, which are the input of any registration stage. In fact, it was noticed that such error was greater in slices where, due to the discretized representation, the map showed a thickening of the contour, needed to connect neighboring slices.

Tumor Modeling

The results show that the creation of intermediate models is crucial to avoid the dependency of the final model from the GTV. The application of the halved average VF to the reference volume represents a regularizing process that successfully leads to a common outcome for GTV belonging to the same cluster. Since the calculation of these models takes place with deformable registrations among GTVs of the same cluster, the quality of these registrations needed to be verified. This was made using Dice coefficients (i.e. overlapping of the contours) and averaged maximum Hausdorff distances (i.e. mean maximum distance between the contour's points), with 0.882 mm and 0.627mm, respectively. Deformable transformations computed between D-maps were satisfactorily employed to create tumor models. Moreover, in the iterative process the convergence speed, which has been noted to be dependent on the mean solidity of the cluster, was assessed. It was found that a more regular shape requires fewer iterations.

Tumor Modeling: final model evaluation

Each cluster, at the end of the process, presents as many final models as the tumors belonging to the cluster are. However, thanks to the initialization through intermediate models, they are independent of the starting reference volume. It has been noticed that as the average volume of the final models increases, they are more similar each other (higher Dice coefficient). This is due in particular to the inaccuracies at the borders that in lower volumes have a greater influence in the comparison. Furthermore, the similarity between the models

of the same cluster is directly dependent on tumors' solidity. The maximum deviation between models was compared to volume and solidity values of the initial GTVs that make up a cluster: for an increase of the mean solidity (i.e. an increase of the tumor regularity) there is a decrease of the maximum error between two different models.

Statistical models

Concerning the PCA applied to 3 cluster models, the total vector fields that, if applied to the final model provide the particular initial GTV, were composed. This composition is optimal only for those tumors that need a small number of iterations to reach the final model. From this analysis, it was found that the first component, explaining most of the variance, appears to be linked to well-defined variations in sizes.

Conclusion and future development

From the original data set of 349 tumors, the overall process computed 18 final models, each of which synthesizes the morphological characteristics of the cluster. The volume of the final models lies in the same range of the initial GTVs, with a volume value very similar to the average of the original volumes. This does not occur for the solidity feature because the method includes the averaging of vector fields over several cycles, generating final models thatare more regular than the initial GTVs. The application of PCA has provided a preliminary statistical analysis of certain clusters, showing a method for the evaluation of tumors that explain most of the variance within a cluster. Limitations in the application of PCA were observed in relation to the composition of the vector field. The composition of a large number of vector field affects the ability to rebuild the initial volume, due to propagation errors in the iterative method. Future developments will deal with the objective of estimating these errors. Finally, the modelling concerns only the shape component: no integration of information given by the intensity (or texture), which could be considered in future work, was here evaluated. Regarding the integration of tumor models with anatomical models, a research project has already begun. The aim is to create a phantom that allows patient-specific simulation and in which the user can insert the tumor derived from model method proposed in this paper.

1. INTRODUZIONE

1.1 Radioterapia

La radioterapia è una terapia medica che utilizza radiazioni ionizzati per danneggiare cellule tumorali e evitare la loro proliferazione.
Le radiazioni utilizzate in radioterapia convenzionale sono i raggi X, la cui frequenza è compresa tra i 1016 e i 1021 Hz e vengono prodotti tramite un tubo radiogeno. Il danno cellulare provocato dalla radiazione ionizzante coinvolge non solo i tessuti neoplastici, ma anche le cellule dei tessuti sani. Quindi, lo scopo principale della radioterapia consiste nel causare il maggior danno possibile alla lesione risparmiando, nel contempo, i tessuti sani circostanti [1]. Al fine di garantire un tempo di recupero al tessuto sano la dose totale è divisa in una serie di frazioni. Il frazionamento della terapia ha il vantaggio di permettere un più veloce recupero delle cellule sane, che risulta superiore rispetto alle quelle neoplastiche, ma allo stesso tempo, porta alla necessità di verificare ad ogni frazione posizione e forma del tumore, al fine di rendere efficace e ottimale il trattamento. Di conseguenza, il trattamento radioterapico necessita di una fase di pianificazione per garantire che il fascio radiante depositi la dose richiesta (definita come l'energia assorbita per unità di massa, misurata in Gray [J/Kg]) sul target con la maggior accuratezza possibile. Eventuali inaccuratezze si traducono infatti in un sovradosaggio dei tessuti sani e contemporaneamente in un sotto-dosaggio del bersaglio, con conseguente riduzione di efficacia del trattamento.

1.1.1 Definizione di volumi tumorali in radioterapia

Proprio i tessuti molli sono soggetti a grande attenzione da parte della comunità oncologica, poiché gran parte delle masse tumorali fa parte di questa categoria.
La precisa identificazione dei volumi di interesse per ciascun paziente è uno dei parametri più critici nella preparazione di un trattamento radioterapico, ma necessario al calcolo della dose di radiazione con cui irradiare la massa tumorale e arrecare il minimo danno ai tessuti sani circostanti. Possono essere distinte quattro regioni all'interno del volume trattato durante una sessione di radioterapia [2]:

1. gross tumor volume (GTV): è la massa tumorale macroscopicamente evidente;
2. clinical target volume (CTV): comprende la zona circostante alla massa tumorale ed è individuata per compensare a componenti della lesione che sono di dimensione inferiore alla risoluzione dell'immagine;
3. internal tumor volume (ITV): è il margine da sommare al CTV per compensare movimenti fisiologici;
4. planning target volume (PTV): è il volume che tiene conto delle incertezze date dal set-up di erogazione delle radiazioni per assicurare la somministrazione della dose minima alla lesione.

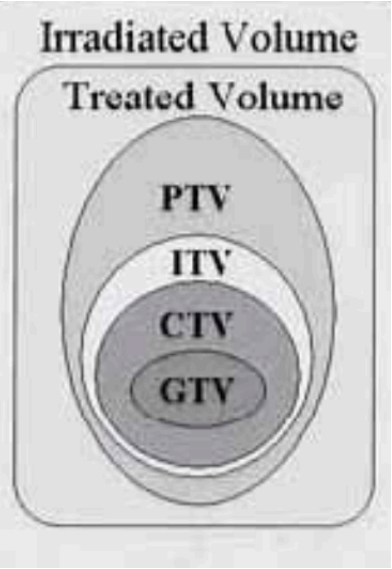


Figura 5: *Schema dei volumi irradiati*

Una schematizzazione dei diversi volumi è riportata in *figura 5*. Il GTV rappresenta il volume più critico da definire, poiché deve essere identificato in modo preciso sulle immagini. Al contrario, CTV, ITV e PTV sono ottenuti mediante l'aggiunta di margini definiti clinicamente.

In radioterapia, attraverso questi margini e la definizione della distribuzione di dose da somministrare, viene costruito un modello paziente-specifico che permette di rendere il trattamento accurato, massimizzando la dose sul tumore e allo stesso tempo risparmiando i tessuti sani.

La necessità di un piano di trattamento accurato è quindi di fondamentale importanza per la personalizzazione del trattamento stesso [3].

1.1.2 Radioterapia guidata dalle immagini

L'utilizzo delle immagini nel workflow di un trattamento di radioterapia è una pratica clinica ormai consolidata. Diversi metodi di imaging sono utilizzati a partire dalla diagnosi, passando per pianificazione e verifica on-line del trattamento, fino a valutazioni di risposta o ricorrenza a lungo termine [4]. Una delle applicazioni fondamentali delle immagini mediche è quello di supportare una terapia personalizzata in cui il trattamento è pianificato in base alle specifiche condizioni del paziente [8], permettendo una migliore definizione del target e dei margini di sicurezza. L'imaging ha inoltre un gran potenziale nel valutare la risposta al trattamento radioterapico di una massa tumorale, poiché fornisce una descrizione spaziale del tumore in diverse fasi della somministrazione della terapia stessa [3]. Inoltre, essendo un metodo di analisi non invasivo, può essere ripetuto e usato on-line durante il trattamento, a differenza di tutti gli studi genomici o proteomici, che sono ancora in fase di sperimentazione, per l'utilizzo nella pratica clinica e che prevedono un intervento invasivo separato dal trattamento [5].

In radioterapia, la modalità di imaging più utilizzata è la tomografia computerizzata a raggi X (Computed Tomography, CT) che, usando radiazioni ionizzanti, consente di legare le proprietà dei tessuti direttamente alla dose che deve essere somministrata.

1.1.3 Tecniche di Imaging: Tomografia Computerizzata

La CT è l'imaging più diffuso in radioterapia e permette di ottenere immagini assiali di un paziente, ricostruendone una informazione volumetrica. Dato l'elevato utilizzo di questa modalità di imaging in clinica, è possibile creare ampi dataset di imaging diagnostico. La CT differisce dalle normali radiografie, sia per la struttura del macchinario, sia per l'immagine in uscita. Il componente fondamentale della CT è il gantry, al cui interno si trovano la coppia rotante sorgente-detettori e i sistemi di modulazione del fascio e di controllo [5]. Il gantry è un cilindro cavo lungo il cui asse scorre un lettino, su cui è posizionato il paziente.

Nel tubo radiogeno avviene l'emissione di raggi X che vengono successivamente attenuati dai tessuti corporei e infine rilevati dal detettore. Dall'elaborazione dell'intensità delle radiazioni rilevate, a diversi angoli di acquisizione, è possibile calcolare il coefficiente di

attenuazione dei diversi tessuti. Questo risulta essere maggiore per le ossa, che quindi nelle immagini sono mostrate come chiare, e minore per l'aria che appare scura. I tessuti molli avranno un valore di grigio dipendente dal loro coefficiente di attenuazione, l'intensità del fascio dipenderà, inoltre, dalla distanza del tessuto rispetto la sorgente (equazione 1).

$$I(x) = I_0 e^{(-\mu x)} \tag{1}$$

Dove:

- I(x) è l'intensità della radiazione ad una certa distanza x
- I0 è l'intensità iniziale
- μ è il coefficiente di attenuazione

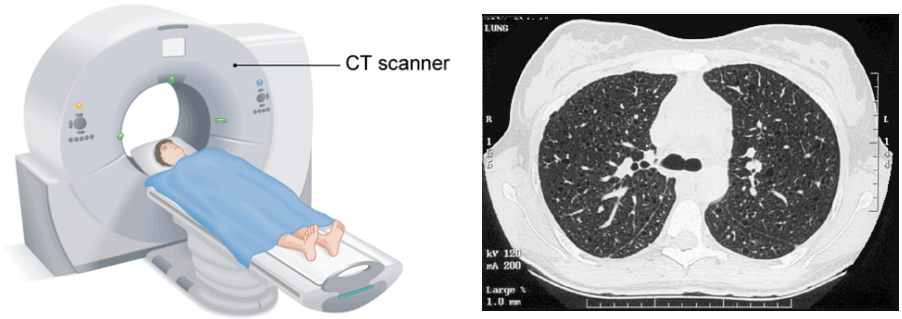


***Figura 6**: Illustrazione schematica di gantry e lettino in CT (sinistra) con immagine in output (destra).*

1.1.4 Risposta tumorale

La risposta di un tumore ad una alla terapia è misurata secondo due linee guida: una stilata da un working group del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)[6] e una dall'Organizzazione Mondiale della Sanità World Healt Organization, (WHO) [7]. Entrambi i criteri usano diversi parametri, sia clinici che dimensionali, per la valutazione della risposta al trattamento. Per quanto riguarda i parametri dimensionali, il RECIST si affida a una misura mono-dimensionale, come il massimo diametro, mentre il WHO valuta un indice bidimensionale, dato dal prodotto del massimo diametro (LD: Longitudinal Diameter) con il suo massimo diametro perpendicolare.

Tabella 1: *Confronto tra indicazioni dimensionali fornite da WHO e RECIST*

Caratteristica	WHO	RECIST
Misurabilità	Misurabile, bidimensionale (prodotto di LD con il massimo diametro perpendicolare)	Misurabile, unidimensionale (solamente LD>20mm)
	Non misurabile: masse addominali, metastasi polmonari	Non misurabile: piccole lesioni
Risposta oggettiva	Cambio della somma dei prodotti di LD con i diametri perpendicolari per tutte le lesioni	Cambio della somma di LD, da 5 a 10 lesioni per organo.

Semplici parametri possono essere quindi derivati da queste metriche, con limitato potere predittivo. Grazie ai recenti sviluppi nell'acquisizione, standardizzazione e analisi delle immagini, è possibile ottenere dei descrittori tumorali, che possono essere utilizzati come biomarkers non invasivi, sia prognostici sia predittivi, del comportamento della massa tumorale. In questo campo si collocano le ricerche radiomiche (radiomics) [8].

1.2 Radiomics: il processo

Radiomics è un nuovo campo di ricerca che ha come scopo quello di estrarre un elevato numero di caratteristiche (features) predittive da immagini mediche, mediante metodi semi-automatici [8]. Questi descrittori hanno lo scopo di supportare le decisioni cliniche e migliorare l'accuratezza prognostica e diagnostica. Il procedimento per arrivare a features robuste può essere suddiviso in cinque fasi [8]:

- Acquisizione e ricostruzione dell'immagine
- Segmentazione e Registrazione, per definire il target e allineare le diverse immagini rispettivamente (per registrazione riferirsi al paragrafo 1.3)
- Estrazione di features e classificazione
- Database e data sharing
- Post-processing delle features

Per ognuno di questi step vi sono criticità da affrontare, di cui le principali sono:

- la definizione di un protocollo ottimale per l'acquisizione e la ricostruzione dell'immagine;
- l'utilizzo di metodi di segmentazione e registrazione robusti e automatici;
- l'applicazione di appropriati metodi di analisi statistica.

Dal punto di vista tecnico i risultati possono dipendere ad esempio, dal protocollo usato o dall'utilizzo di una segmentazione manuale piuttosto che automatica, che potrebbe condurre a un'erronea definizione della lesione.

Successivamente all'acquisizione e alla segmentazione della massa di interesse, avviene l'estrazione di features: queste devono riflettere la complessità delle caratteristiche del tumore e allo stesso tempo non essere ridondanti o eccessivamente complesse [9].

1.2.1 Classificazione di features da immagini

Le features ottenute dall'elaborazione di immagini mediche possono essere suddivise per tipologia in quattro categorie [10]:

1. Morfologiche
2. Statistiche: Istogramma e tessitura (texture)
3. Regionali
4. Basate su modelli

Features morfologiche

Le features morfologiche definiscono le caratteristiche geometriche del tumore in termini di forma e volume. Tra queste le più comuni sono area superficiale e rapporto area-volume. Tale rapporto dà informazioni sulla regolarità del tumore: un rapporto alto sarà caratteristico di un tumore di forma irregolare, un rapporto basso, invece, di un tumore di forma più regolare. Inoltre sfericità, compattezza e distorsione sferica sono indici del grado di sfericità del tumore.

In *figura 7* le due forme A e B presentano una differenza di forma: il tumore A si presenta come più irregolare del tumore B, questo porterà a un indice di solidità superiore. La solidità è definita come il rapporto tra il numero di voxel presente nella ROI e il numero di voxel nel più piccolo poliedro 3D contenente la ROI stessa. La solidità dà informazioni sulla regolarità della forma: tumori con solidità vicino all'unità hanno forme compatte e paragonabili alla forma di una sfera. Idealmente il tumore viene visto come una sfera, con un diametro medio

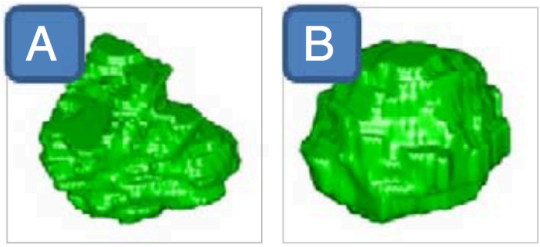


Figura 7: *Feature Forma*

tra la lunghezza e la profondità dal tumore calcolato da immagini anatomiche. Nella realtà pratica, però, una massa tumorale è generalmente più irregolare di una sfera e considerarla come tale corrisponde a un'eccessiva approssimazione [8]. Il volume del tumore è solitamente trovato contando il numero di voxel nella regione di interesse (ROI) tumorale e moltiplicandolo per il volume del voxel, dipendente dalla risoluzione dell'immagine acquisita.

Le features radiomiche forniscono quindi una più completa misura delle caratteristiche geometriche del tumore e permettono di valutare la risposta al trattamento in maniera nettamente migliore rispetto ai metodi convenzionali, in cui eventuali cambiamenti geometrici sono valutati lungo una o due dimensioni.

Features statistiche

Alle features statistiche appartengono caratteristiche del primo ordine e di ordine superiore, che descrivono le intensità della massa tumorale identificata sulle immagini.

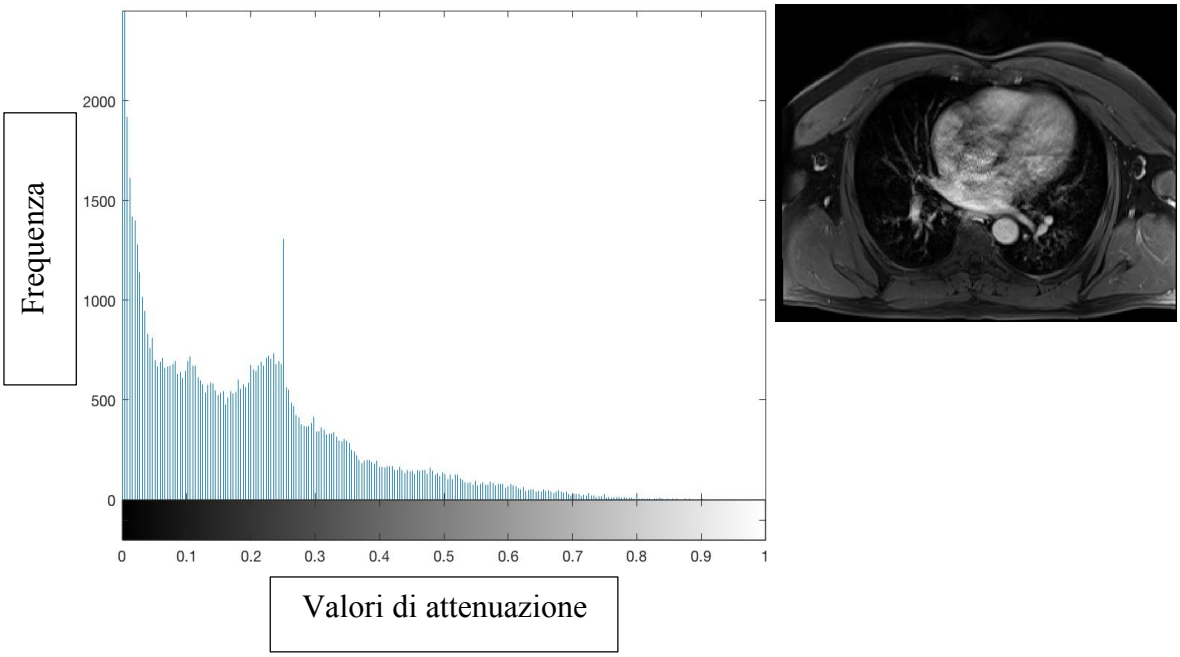


Figura 8: *CT polmonare (destra) e relativo istogramma di attenuazione (sinistra)*

L'istogramma (*figura 8*) è una rappresentazione grafica con in ascissa gli intervalli di attenuazione e in ordinata la frequenza dei pixel per ogni intervallo. Da un istogramma possono essere calcolati diversi indicatori statistici (media e mediana, del primo ordine, deviazione standard e skewness, di ordine superiore, per esempio) con i quali è possibile discriminare tra tumori benigni e maligni [10]. La dimensione del tumore non è sufficiente per valutare i cambiamenti morfologici e funzionali dovuti ad un trattamento essendo variazioni dimensionali dovute a una pseudo-risposta e cambiamenti dimensionali isolati non sono imputabili direttamente a una risposta positiva o negativa alla cura [11].

L'analisi dell'istogramma è relativamente semplice e fornisce descrittori relativi anche ad analisi in frequenza a livello dei voxel. In uno studio tali descrittori hanno portato al riconoscimento di piccoli cambiamenti per tumori ai polmoni [12]. Tuttavia l'utilizzo dell'istogramma causa la perdita dell'informazione di distribuzione spaziale delle intensità. Al contrario, alcune tra le caratteristiche statistiche di ordine superiore descrivono sinteticamente le relazioni spaziali tra voxel, una di queste è la texture dell'immagine (*figura 9*).

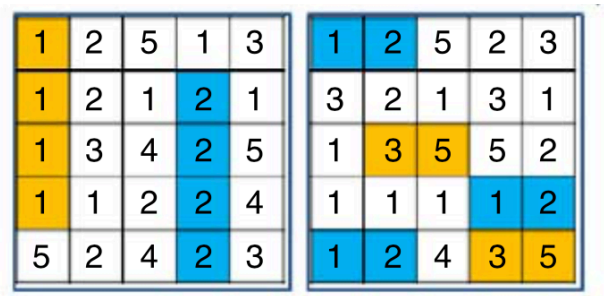


Figura 9: *Esempio di una matrice da cui estrarre features di texture.*

Il calcolo di tali descrittori parte da matrici, tra cui le più comunemente utilizzate sono:

1. matrice di co-occorrenza dei livelli di grigio (GLCM), che considera relazioni tra coppie di voxel;
2. matrice lunghezza della corsa dei livelli di grigio (GLRL), che valuta l'occorrenza di linee isointense di diversa lunghezza;
3. matrice di differenza dei livelli di grigio ai contorni (NGTDM), da cui si estraggono descrittori di piccole aree isointense in specifiche ROI.

Le features di texture estrapolate dalle prime due matrici possono essere utilizzate come indici predittori dell'espressione genica del tumore [13], mentre quelle estratte dall'NGTDM si pensa siano informative riguardo la predizione di sopravvivenza per pazienti in radioterapia [14].

Features regionali

Le features regionali sono calcolate in base ai cambiamenti di intensità in sotto-regioni del tumore. Per calcolare tali features è necessario suddividere il volume in sotto-regioni, mediante metodi di segmentazione che mirano a raggruppare regioni del tumore con la stessa intensità, per andare poi a individuare caratteristiche comuni alle singole partizioni [15].

Features basate su modelli

Le features basate su modelli hanno come concetto fondamentale la dimensione frattale, una misura matematica che descrive la forma intrinseca di un oggetto. Questo indice è di notevole importanza perché è poco suscettibile al rumore, a differenza di altre features, ed è particolarmente indicato per analisi longitudinali sullo stesso paziente [16].

1.3 Registrazione di immagini

Per ottenere un volume che contenga delle caratteristiche medie, tra molteplici campioni di partenza, di fondamentale importanza è l'allineamento delle immagini, ovvero il ricondurle all'interno di uno spazio comune.

La registrazione di immagini è un processo di ottimizzazione che ha l'obiettivo di trovare una trasformazione spaziale (T), che associ le posizioni dei punti di un'immagine (fissa, fixed o di riferimento), con le corrispondenti posizioni in una o più altre immagini (bersaglio, moving o mobile).

I metodi di registrazione possono essere suddivisi secondo diversi criteri, tra cui i principali dipendono dai tipi di immagini (mono- o multi-modale), dal numero di pazienti (intra- o inter-paziente) o dal tipo di trasformazione (rigida o deformable) utilizzati [17].

Diverse modalità di immagini anatomiche, quali CT, risonanza magnetica (MRI) e ultrasuoni, e immagini funzionali, quali tomografia a emissione di positroni (PET) e tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT), possono essere registrate tra loro.

È possibile ottenere informazioni diverse, a seconda del tipo di indagine effettuata, di cui le più comuni ed utilizzate sono [18,19]:

1. <u>Mono-modale, intra-paziente</u>: le immagini sono acquisite dallo stesso sistema (per esempio CT), ma sono inerenti a istanti temporali diversi, come ad esempio a diverse fasi del respiro. In tal caso, la registrazione di una immagine sull'altra può essere utilizzata per quantificare il movimento degli organi tra le fasi respiratorie
2. <u>Multi-modale, intra-paziente</u>: le immagini sono ottenuti da sistemi di imaging differenti (per esempio CT e PET) per combinare i due tipi di informazioni, anatomica e funzionale [20].
3. <u>Mono-modale, inter-paziente</u>: solitamente è svolta su gruppi di pazienti con una comune patologia. L'obiettivo è il raggiungimento di un "Modello Medio" o un "Paziente Medio" che racchiuda le caratteristiche generali dell'insieme in esame, per poter, ad esempio, studiare caratteristiche e variabilità di caratteristiche anatomiche inter-paziente, oppure eseguire segmentazioni automatiche di tumori di nuovi pazienti, senza la necessità di operare nuovamente una segmentazione manuale. Un esempio di tale applicazione è il lavoro proposto da Fritscher et al. [21], di cui si tratterà in maniera più specifica in seguito.

Per meglio comprendere il funzionamento di una registrazione tra due immagini in *figura 10* è proposto Il work-flow del metodo. Il punto di partenza è una coppia di volumi da registrare, di cui vanno scelti il volume fisso e quello mobile. L'output del processo consiste in parametri di trasformazione che, applicati al volume mobile, restituiscono quello di riferimento, ipotizzando che quello mobile sia esattamente il fisso modificato. [22,23].

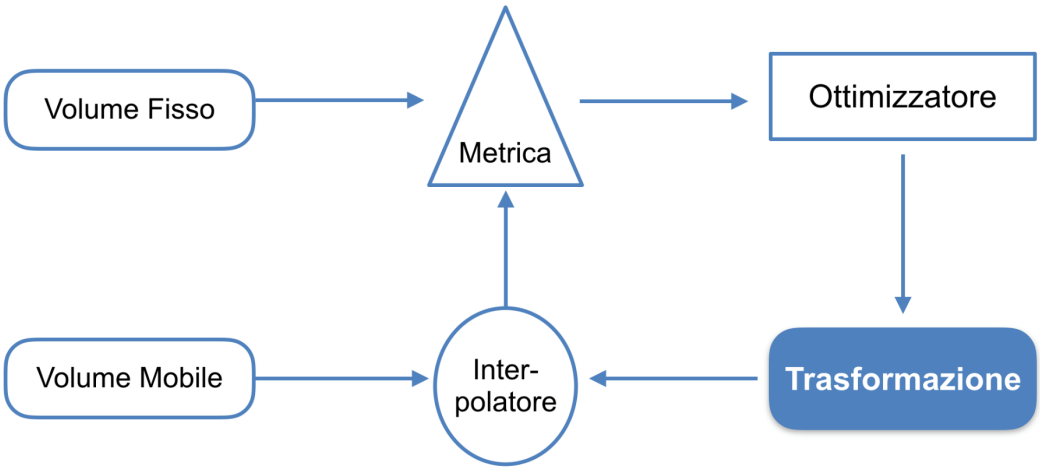


Figura 10: *Work-flow della registrazione di immagini*

Per consentire questo tipo di registrazione, è necessario definire una metrica da ottimizzare. Per ottimizzazione si intende un processo che ricerca i parametri migliori affinché una certa funzione di costo sia minimizzata o massimizzata. Possibili scelte sono l'errore quadratico medio (MSE), tipicamente per immagini mono-modali, o la mutua informazione (MI), per immagini multi-modali. Se la scelta ricade sul MSE la metrica va minimizzata, poiché esso è un indice di differenza tra i due volumi [24]. L' MSE (equazione 2), infatti calcola, voxel per voxel, la differenza di intensità tra i due volumi.

$$MSE(R,F) = \frac{1}{N}\sum_{i,j,k}[R_{ijk} - F_{ijk}]^2 \qquad (2)$$

Dove:

- R è l'intensità, in uno specifico voxel, nel volume di riferimento in analisi
- F è l'intensità, nei voxel del volume mobile
- N è la numerosità dei voxel.

La MI invece è un indice di somiglianza tra i due volumi, per cui il punto di partenza è il calcolo dell'entropia di Shannon (H), per poi arrivare ad un istogramma congiunto dell'intensità.

La definizione (equazione 3) dell'entropia è data da due termini: il primo è relativo alla probabilità che l'evento *i* si verifichi (p_i) e il secondo è indice del contenuto informativo dell'evento *i* ($log\frac{1}{p_i}$).

$$H = \sum_i p_i log \frac{1}{p_i} \tag{3}$$

Le entropie delle singole immagini vengono combinate per calcolare l'entropia (U) congiunta (equazione 4), che sarà minimizzata nel processo di registrazione per massimizzare la MI (equazione 5).

$$U(R,F) = -\sum_{i,j} p_{i,j} \log (p_{i,j}) \tag{4}$$

$$I(X,Y) = \sum_X \sum_Y p(x,y) \log \left(\frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}\right) \tag{5}$$

Oltre alla metrica è necessario definire la trasformazione che può essere:

- Globale: se è applicata all'intera immagine;
- Locale: se è applicata solo a una regione del volume.

Inoltre una trasformazione può inoltre essere:

- Rigida: nella quale vengono preservate le distanze tra punti e in cui l'assunzione fondamentale vede il paziente come un corpo rigido;
- Non rigida/Deformabile: nella quale si ha una variazione delle distanze tra punti dovuta alla deformazione dei tessuti.

1.3.1 Registrazione di immagini deformabile

Le registrazioni deformabili permettono di non assumere il paziente come un corpo rigido e poter, quindi, quantificare la deformazione degli organi sia inter-paziente sia intra-paziente [25].

La trasformazione risultante è, in questo caso, una deformazione ed è espressa come vector field (VF), che è un vettore di spostamenti che indica lo spostamento in direzione e modulo di ogni singolo voxel. Il modulo è indice di quanto un voxel dell'immagine mobile si sia spostato per raggiungere il suo corrispettivo nell'immagine di riferimento.

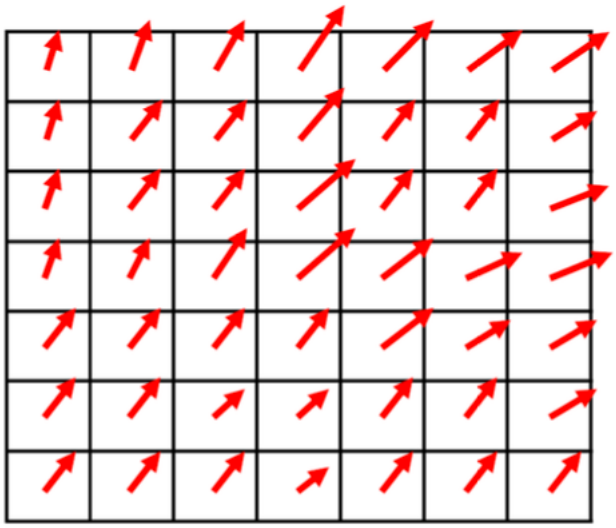


Figura 11: *Rappresentazione schematica VF*

I metodi per il calcolo del VF sono molteplici ma tra i più importanti ed usati si trova il metodo Free Form Deformation (FFD) [26]. In questo caso il modello di deformazione consta di due elementi fondamentali: una griglia di voxel con dei punti di controllo, posizionati nei vertici di ogni voxel cubico, e una funzione approssimante. Il metodo FFD calcola lo spostamento nei punti di controllo per poi interpolare e ottenere gli spostamenti della parte rimanente della griglia tramite una funzione approssimante, che può essere ad esempio una o più B-spline.

Le B-spline sono funzioni parametriche del terzo ordine, in cui il numero dei parametri da stimare cresce all'aumentare della dimensione (ossia numero di punti in cui la funzione è definita) delle B-spline, portando a tempi di calcolo onerosi.

Il VF è calcolato, secondo il metodo FFD, come

$$VF(x,y,z) = \sum_{i=1}^{4}\sum_{j=1}^{4}\sum_{k=1}^{4} P(i,j,k)B_i(x)B_j(y)B_k(z) \quad (6)$$

Dove:

- $B_i(x)$, $B_j(y)$, $B_k(z)$ sono le basi B-spline calcolate prima della fase di ottimizzazione
- P (i, j, k) sono i coefficienti da calcolare mediante il processo di ottimizzazione

Una versione più efficiente del metodo FFD, ha come caratteristica principale una nuova griglia per le B-spline, con risoluzione maggiore rispetto alla precedente, sovrapposta in specifici punti della griglia di voxel iniziale, in modo tale che le basi delle B-spline siano calcolate a priori e con la necessità di ottimizzarne solo i coefficienti [27].

Applicazione VF

Dopo aver calcolato il VF i metodi per l'applicazione del campo degli spostamenti si dividono in:

1. Metodo Push, nel quale il VF è definito dall'immagine mobile a quella di riferimento. Vi è la possibilità che si creino mancanze o sovrapposizioni nell'immagine moving, perché l'associazione tra pixel dei due volumi potrebbe non essere univoca e il valore di un pixel, in questo caso, ricadrebbe in un pixel precedentemente occupato (creando quindi una sovrapposizione), lasciandone uno senza alcun valore. Per mancanze si intendono quei voxel che non hanno un valore corrispondente nell'immagine di riferimento, mentre per sovrapposizioni quelli che presentano più di un livello di grigio corrispondente
2. Metodo Pull, nel quale il VF è calcolato dall'immagine di riferimento a quella mobile. In questo caso a ciascun voxel dell'immagine mobile viene associato un singolo spostamento che definisce la corrispondenza a un singolo voxel nell'immagine di riferimento, evitando così sia la creazione di mancanze che di sovrapposizioni.

1.3.2 Validazione della registrazione

Il processo di validazione della registrazione è fondamentale per conoscere l'effettiva accuratezza della registrazione stessa, specialmente nel caso di una registrazione deformabile, in cui la deformazione da stimare non è nota a priori [28,29]. Quando la deformazione che intercorre fra due volumi non è nota, una possibile soluzione per validare la registrazione consta nell'applicare deformazioni note a un volume di riferimento (definito come Ground Truth), per ottenere un volume moving e confrontando, a valle della registrazione, il volume mobile registrato con il volume di riferimento [30,31].

Altre metriche sono basate sulla valutazione di contorni definiti (manualmente o automaticamente) sul volume di riferimento e sul volume ottenuto a valle della registrazione [32]. In particolare, fra queste metriche troviamo:

- Dice

, noto anche come coefficiente di similarità di Jaccard (J), è un indice statistico che confronta la similarità tra due insiemi campionari (A e B):

$$J(A,B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \; [0,1] \tag{7}$$

- Distanza Hausdorff,

è una misura della differenza tra due sottoinsiemi (X, Y) in uno spazio metrico, cioè la massima distanza tra le minime dei punti di un insieme rispetto ad un altro, ovvero:

$$H(X,Y) = sup_{x \in X} \left\{ inf_{y \in Y} \{ d(x,y) \} \right\} \tag{8}$$

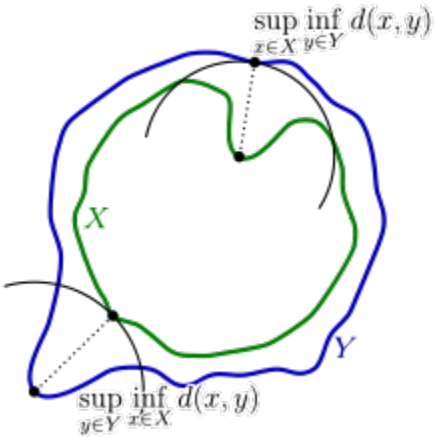


Figura 12: *Rappresentazione del calcolo della distanza di Hausdorff (H)*

Per avere un'idea globale della qualità della registrazione altri indici di valutazione sono la distanza massima-media di Hausdorff (maxHmean) e la distanza media-media di Hausdorff (meanHmean). Per entrambe, invece che considerare la distanza minima di ogni punto del contorno di A rispetto a quello di B, come avviene per il calcolo di H, viene considerata la lunghezza media tra un punto del contorno del primo insieme rispetto a tutti quelli del secondo. I valori così trovati vengono mediati tra loro nel caso del meanHmean (equazione 9), oppure ne viene selezionato il massimo nel caso del maxHmean (equazione 10).

$$meanHmean\ (X,Y) = avg_{x \in X}\left\{avg_{y \in Y}\{d(x,y)\}\right\} \tag{9}$$

$$maxHmean\ (X,Y) = sup_{x \in X}\left\{avg_{y \in Y}\{d(x,y)\}\right\} \tag{10}$$

1.4 Stato dell'arte: modelli anatomici

Le registrazioni di immagini sono un elemento fondamentale degli studi di modellazione anatomica umana, in cui si ricercano le caratteristiche comuni a diversi pazienti [33, 34]. L'obiettivo è definire un paziente virtuale, che racchiuda caratteristiche comuni ad una moltitudine di soggetti.

La necessità di un modello anatomico (o fantoccio digitale) è quella di fornire degli strumenti per la simulazione, valutazione e validazione di strategie ottimali per la personalizzazione del trattamento.

Tabella 2: *Modelli anatomici esistenti*

Nome	Scopo Principale	Tipo	Anatomia proposta	Strutture patologiche	Modellazione movimento	Simulazione personalizzata
XCAT	Ricerca Imaging	NURBS	Intero corpo	Volume sferici	Respiratorio e cardiaco	N/A
RPI FAMILY	Dosimetria	NURBS	Intero corpo	Volumi sferici	Respiratorio	N/A
UF FAMILY	Dosimetria	NURBS	Intero corpo	N/A	N/A	N/A
DIREP	Valutazione RT/DIR	CT	Testa-collo	N/A	N/A	N/A
BRAINWEB	Ricerca Neuro-imaging	MRI	Cervello	N/A	N/A	N/A

Ad oggi, i principali modelli conosciuti ed utilizzati in ricerca sono sintetizzati in *tabella 2*: tutti presentano limitazioni dal punto di vista sia della modellizzazione anatomica che delle strutture patologiche, poichè considerano i volumi tumorali come delle semplici sfere [33, 34]. Sono modellati usando le Non Uniform Rational Basis-Splines (NURBS), ovvero funzioni interpolanti per la descrizione di superfici più o meno complesse [35, 36].
Una particolare attenzione va dedicata al modello 4D eXtended CArdiac-Torso (4D XCAT), mostrato in *figura 13*, che include modello anatomico e di movimento respiratorio [37, 38,39,40] .

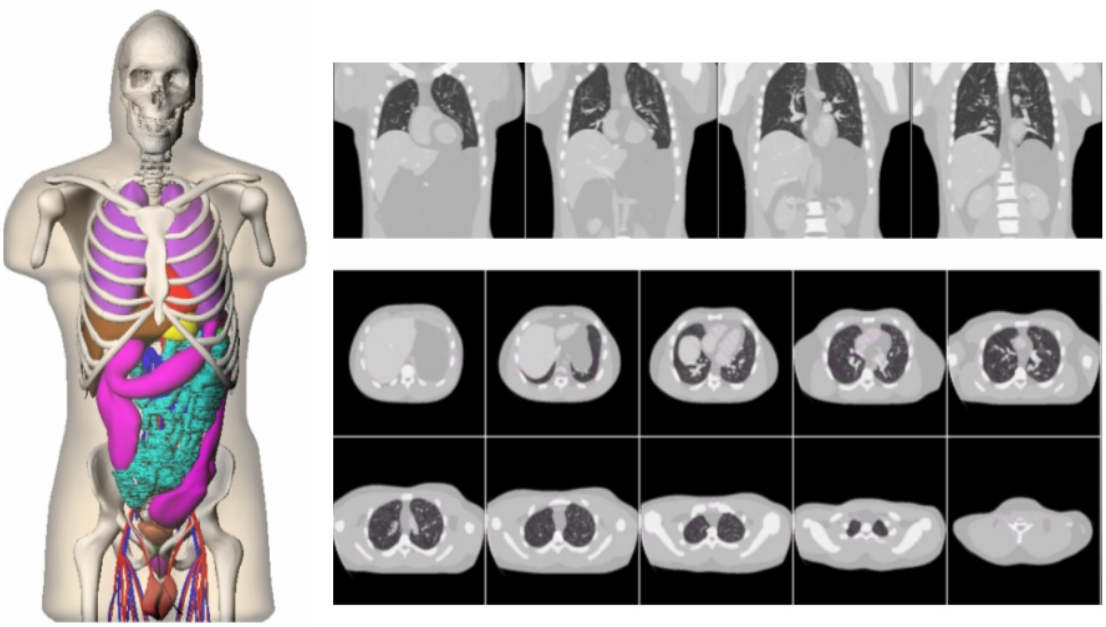


Figura 13: *Fantoccio virtuale 4D XCAT. A sinistra un rendering in cui si evidenziano le strutture anatomiche di interesse, mentre a destra visioni coronali (in alto) e assiali (in mezzo e in basso) dell'anatomia CT.*

Per quanto riguarda la componente anatomica, questa è stata generata a partire da immagini CT del distretto toraco-addominale di diversi pazienti [41, 42]. Gli organi e le strutture principali sono state segmentate da immagini CT e per completare il modello gli autori hanno aggiunto separatamente testa e arti dall'anatomia dell'originale XCAT [43, 44]. Per adattare tale modello ad un paziente specifico, il procedimento prevede due fasi. In un primo momento viene effettuato uno scaling del modello per meglio adattarlo all'età e all'anatomia del paziente. Successivamente vi è l'applicazione di un sistema di deformazioni per modellare l'anatomia media su un caso più specifico.

Gli altri modelli proposti, che comprendono la quasi totalità del corpo umano, sono gli RPI Family e UF Family, per la valutazione del piano di dose da erogare, creati a partire da funzioni NURBS [45, 46,47].
Altri due modelli anatomici umani sono DIREP e BRAINWEB, che propongono una modellizzazione solamente delle strutture superiori, quali collo e testa, e sono creati partendo da immagine anatomiche, rispettivamente CT e MRI [48,49].

1.5 Modelli di Forma

I modelli di forma hanno l'obiettivo di definire la forma di un oggetto e diversi approcci sono presenti in letteratura, come modelli di forma attivi che iterativamente deformano la forma di un oggetto per mapparlo su di una nuova immagine [50.
Recentemente Fritscher et al., nel 2014, hanno proposto un metodo per la segmentazione automatica di strutture appartenenti al distretto testa-collo, in particolare delle ghiandole parotidi [21].
Il lavoro si proponeva sia di ovviare all'eccessivo tempo computazionale legato a segmentazioni manuali, sia di evitare che il risultato dipenda dall'operatore (variabilità inter-osservatore) [51,52].
L'approccio proposto prevede la creazione di un modello di forma, combinando informazioni morfologiche e di distribuzione delle intensità (da qui il nome InShape), per poter operare una segmentazione automatica.
Il metodo consiste in:

1. una segmentazione multi-atlas (MABS), in cui le immagini di diversi soggetti (atlanti), vengono registrate con immagine da segmentare (immagine test). Tramite le trasformazioni ottenute, le segmentazioni manuali di ciascun atlante vengono propagate sull'immagine test e combinate insieme per creare mappe probabilistiche di appartenenza di ogni singolo voxel a una determinata regione [53].
2. un riconoscimento di contorni geodetici, ovvero l'identificazione di curve che uniscono due punti giacenti sulla stessa superficie [21].
3. creazione di modelli statistici, utilizzando la Principal Component Analysis (PCA)

La segmentazione multi-atlas è usata per definire un volume di partenza, che rappresenta l'inizializzazione della segmentazione che successivamente verrà guidata da modelli statistici e contorni geodetici per produrre la segmentazione finale delle ghiandole parotidi

e del tronco encefalico.

Il procedimento ha inizio con un allineamento rigido del data-set di partenza, denominato I_S, su un nuovo volume in ingresso V_R (immagine test).

Il secondo step consiste in registrazioni deformabili, utilizzando B-spline cubiche, tra i campioni del data-set *Ii,* appartenenti a I_S, e l'immagine test V_R, come mostrato nel primo blocco "Assess Correspondence" della *Figura 14*.

Il passaggio iniziale consiste, quindi, in una coppia di registrazioni: una rigida e una deformabile; queste sono tante quanti sono gli elementi presenti nel data set che porterebbero ad altrettante immagine trasformate. Per ottenere un'unica segmentazione si possono applicare diverse strategie, quali, ad esempio, la media o il voto a maggioranza, per la definizione di una trasformazione univoca. La base per la creazione dei modelli di forma è il calcolo della trasformazione ottimale T, combinazione della trasformazione rigida con quella deformabile. Per quest'ultima, il campo di spostamenti viene calcolato tramite la registrazione di mappe di distanza (D-map) generate dai due volumi [54,55]. Le D-map sono rappresentazioni volumetriche, in cui si pone a zero la posizione occupata dai contorni della ROI, ponendo il valore massimo nei voxel esterni a maggiore distanza dai bordi e ponendo il valore minimo (negativo) nei pixel più interni. Ogni vector field in uscita mappa i voxel del volume fisso su quelli del volume mobile.

Fissato un volume di riferimento V_R e calcolate tutte le trasformazioni (rigida e deformabile), per tutti i volumi mobili, dal set di trasformazioni viene calcolata una trasformazione media T_{mean}, che è poi invertita e applicata all'immagine di riferimento. In questo modo si ottiene un nuovo volume modificato, V_{Rmod}, differente dal volume fisso di partenza. La procedura è ripetuta N volte e, nel caso delle ghiandole parotidi, è terminata quando viene raggiunto un elevato livello di somiglianza tra due modelli consecutivi. Tale indice di similitudine è misurato tramite il coefficiente di DICE, che valuta il livello di sovrapposizione tra due volumi. Il volume ${V_{Rmod}}^{(N)}$ è quindi considerato il modello di forma del volume V_R.

Successivamente nella proposta di Fritscher, le informazioni morfologiche relative al modello finale, vengono combinate con informazioni relative alle intensità, creando un set di rappresentazioni generali racchiusa nel volume M, come rappresentato nel blocco centrale "Creating InShape Rapresentation" in *figura 14*.

Il passaggio finale comprende la creazione di un modello statistico usando la PCA sulla matrice M, che racchiude le informazioni, sia di forma sia di intensità, relative ai diversi

elementi del data set di partenza. In *figura 14* è mostrato in sintesi il processo di modellizzazione.

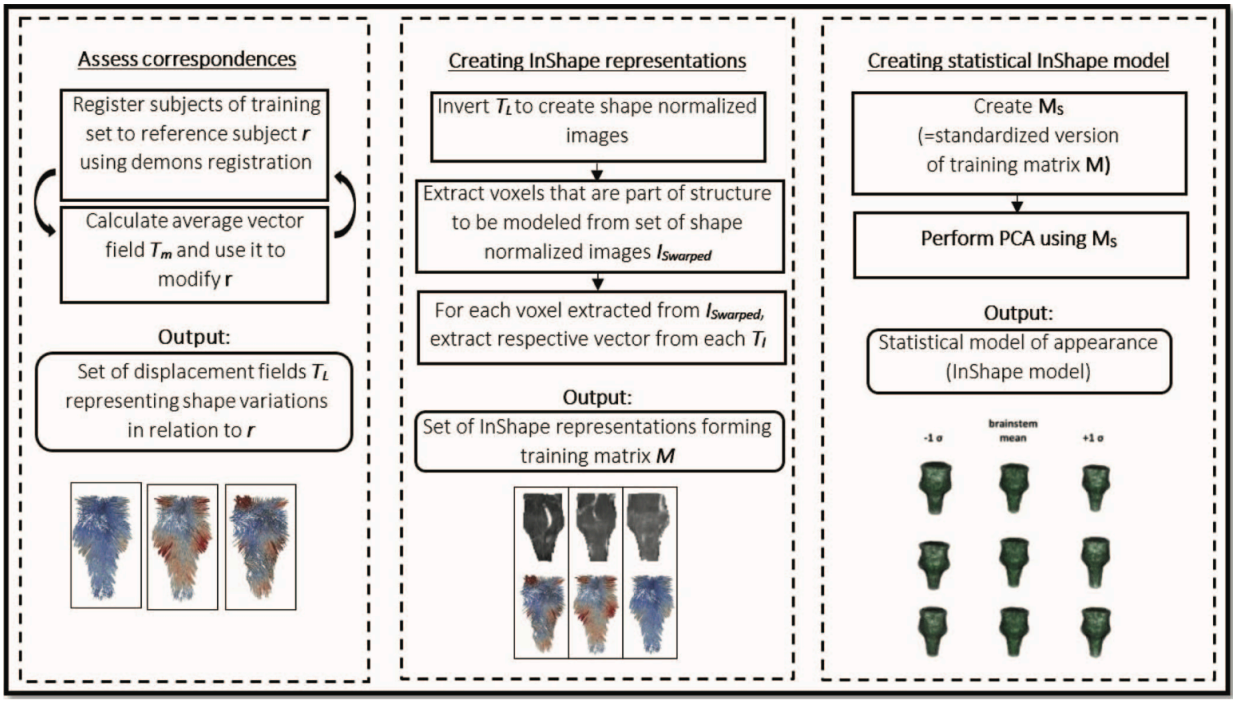


Figura 14: *Work-flow Modelli InShape di Fritscher [21]*

1.6 Scopo del progetto

Nella necessità di creare un fantoccio digitale che rappresenti l'anatomia umana paziente-specifica per la generazione di simulazioni personalizzate, il nostro progetto di tesi si propone di modellare le strutture patologiche in modo più accurato di quanto effettuato nella letteratura corrente, in cui il tumore viene ridotto a un volume sferico. L'obiettivo è dunque quello di creare dei modelli computazionali di forma tumorale, partendo da immagini anatomiche da un data set di 422 pazienti affetti da tumore al polmone. La modellazione viene effettuata relativamente ai volumi tumorali per ricercare un volume medio, che sintetizzi le caratteristiche di più tumori di partenza. L'intenzione è infatti quella di permettere all'utente di personalizzare la forma della struttura patologica, scegliendo potenzialmente tra un numero illimitato di GTV.

Il progetto si propone, quindi, di sviluppare e validare un nuovo metodo che permette la modellizzazione di strutture tumorali polmonari, partendo da immagini CT, per consentire simulazioni dettagliate paziente-specifiche al fine di supportare lo staff medico durante la pianificazione di trattamenti radioterapici.

2. Materiali e Metodi

Come già anticipato, l'obiettivo della tesi è quello di modellizzare delle strutture tumorali, partendo da un data set di immagini CT con tumori contornati di 422 pazienti affetti da tumore al polmone.

Tali tumori sono stati suddivisi in subset in base a caratteristiche (features) di tipo morfologico che, appunto, vengono utilizzate come descrittori di caratteristiche e non come predittori della risposta al trattamento.

Questo utilizzo si differenzia da quello delle ricerche radiomiche, poiché non si vuole descrivere l'evoluzione della massa tumorale nel tempo, bensì ricercare caratteristiche comuni per la definizione di gruppi omogenei di volumi tumorali.

Delle quattro features radiomiche, descritte nel paragrafo 1.2, si sono utilizzate, quindi, due descrittori di tipo morfologico, quali volume e solidità.

I modelli di tumore devono possedere caratteristiche generali per un particolare cluster del data set, per raggiungere tale obiettivo il procedimento prevede una procedura iterativa di registrazioni deformabili. In dettaglio, per ogni tumore in esame:

1. Viene calcolato il vector field medio tra lui e gli altri volumi del cluster e poi la sua metà applicata, per raggiungere un modello intermedio
2. Calcolato e applicato il vector field medio tra il modello intermedio e tutti quelli provenienti dai GTV del cluster, per ottenere il modello M. Tale passaggio è ripetuto finché non sono soddisfatti i criteri d'arresto.

In questo modo il modello finale fornirà una rappresentazione realistica media del tumore polmonare.

Nella creazione dei modelli tumorali la base fondamentale del procedimento è svolta seguendo il lavoro di Fritscher et al con alcune variazioni e sviluppi. Le differenze fondamentali nei due casi risiedono, a livello di data set, nella variabilità delle forme di partenza, mentre, a livello di algoritmo, nella creazione e utilizzo di modelli intermedi su cui si incentra il procedimento iterativo. Mentre i volumi iniziali di Fritscher et al. sono ghiandole parotidi e tronco encefalico con una variabilità geometrica inter-paziente molto bassa, le masse tumorali polmonari, presenti nel caso in esame, possiedono forme sostanzialmente diverse tra loro e irregolari. La differenza nell'algoritmo, invece, risiede nei volumi iterati per raggiungere il modello finale, in un caso sono le stesse ghiandole parotidi

comprese nel data set iniziale, mentre nell'altro dai volumi di partenza sono stati creati dei modelli intermedi su cui, successivamente, si è effettuato il processo iterativo.
Analisi statistiche preliminari sono state inoltre effettuate, con lo scopo di valutare la componente informativa di ogni sub set. Questo ha lo scopo di poter fornire uno strumento in grado di variare eventuali simulazioni per ogni subset.
Il metodo proposto è stato testato e validato su una data set costruito a partire da sfere a cui sono state applicate trasformazioni e deformazioni note.

2.1 Data set

Il Dipartimento di Informatica Biomedica (DBMI) dell'Università dell'Arkansas per le Scienze Mediche (UAMS), Little Rock Arkansas, sostiene il Cancer Imaging Archive (TCIA) [56], cioè un insieme di data set open source di immagini mediche relative a pazienti oncologici. Questo progetto nacque inizialmente presso l'Università di Washington presso Saint Louis; successivamente, nel dicembre del 2010, il National Cancer Institute attraverso il Fredrick National Laboratory contrattò per trasformarlo in un ambiente ad elevata accessibilità, in cui si potessero raccogliere e collezionare immagini suddivise in data set omogenei. Infine nell'ottobre del 2015 il progetto e il core del TCIA team venne riallocato dal Mallinckrodt Institute of Radiology dell'Università di Washington al Department of Biomedical Informatics presso l'Università dell'Arkansas per le Scienze Mediche.
Il TCIA è un archivio di immagini legate a patologie oncologiche accessibili al pubblico per il download. I dati sono organizzati come "Collezioni", in cui i soggetti possono essere raggruppati secondo la posizione anatomica della patologia (e.g. cancro ai polmoni), per la stessa modalità in cui sono state registrate le immagini o altri parametri. I dati di ogni soggetto sono salvati in formato DICOM e per alcuni sono presenti anche informazioni aggiuntive come i dettagli del trattamento eseguito sul paziente oppure le analisi diagnostiche eseguite da un esperto riguardo allo stato del tumore, al suo tipo e le interazioni, se presenti, con gli organi limitrofi.
Per questo lavoro si è usufruito della collezione "NSCLC-Radiomics" [57] che contiene immagini di 422 pazienti aventi non-small cell lung cancer (NSCLC). Tale data set nacque inizialmente con lo scopo di studiare un metodo radiomico per le immagini in tomografia computerizzata [58].

Tuttavia, per questo lavoro, ne sono stati considerati solo 316 in cui era presente una CT precedente al trattamento e una segmentazione eseguita manualmente da un esperto. La segmentazione è costituita da una maschera binaria relativa al tumore contornato.
Inizialmente si è osservato che alcuni pazienti all'interno del data set presentavano più masse tumorali. Dato che questi casi avrebbero rappresentato una fonte di rumore e portato a errori sul risultato finale, sono stati analizzati in modo da ottenere per ognuno un'unica maschera binaria tridimensionale. Infatti, in ogni volume sono state distinte parti disconnesse che sono state separate e considerate singolarmente o, nel caso in cui il loro volume fosse minore di 0.40 ml, eliminate. A fronte di questa elaborazione il numero di tumori del data set valido è passato da 317 a 349.
Le CT originarie presentavano una risoluzione di 0.9x0.9x3mm.

2.2 Clusterizzazione volumi tumorali

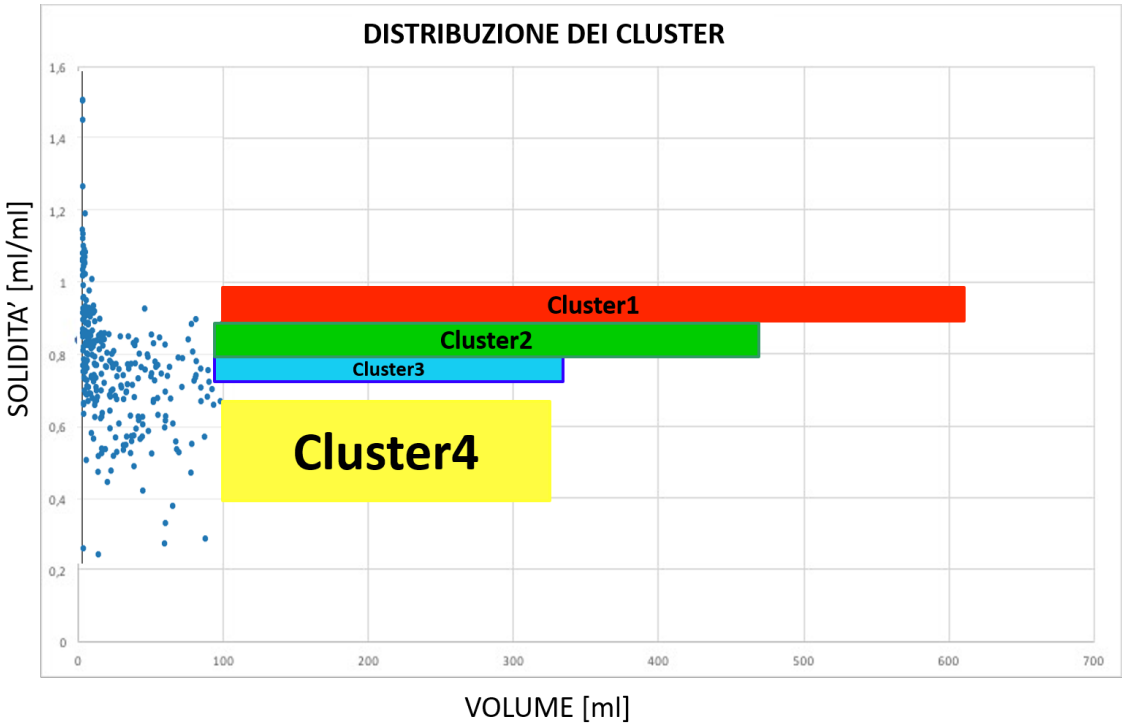
I volumi del data set sono stati divisi in 18 cluster (*tabella 3*), associandoli per caratteristiche di volume e forma. Come già anticipato, questi due descrittori: volume e solidità. Questi descrittori sono stati derivati dal pacchetto di features morfologiche di radiomics, con l'obiettivo di creare dei subset comuni da cui si possano derivare i modelli tumorali.

Tabella 3: *dati di volume, solidità e numerosità di tutti i cluster*

	Range volume [ml]	**Range solidità [ml/ml]**	**Numerosità**
Cluster 1	99.037 – 620.028	0.8013 – 0.9139	16
Cluster 2	89.667 – 470.119	0.7185 – 0.7925	23
Cluster 3	2.310 – 302.341	0.6275 – 0.7077	19
Cluster 4	58.353 – 302.294	0.2913 – 0.5999	22
Cluster 5	29.227 – 49.179	0.4237 – 0.6067	15
Cluster 6	0.881 – 29.202	0.2477 – 0.5957	17
Cluster 7	0.206 – 2.311	1.0520 – 1.5031	18
Cluster 8	0.425 – 8.091	0.9270 – 1.0446	19
Cluster 9	0.351 – 1.948	0.6358 – 0.9153	21
Cluster 10	2.123 – 3.685	0.6888 – 0.9138	19
Cluster 11	4.155 – 6.673	0.6712 – 0.9245	21
Cluster 12	6.903 – 9.272	0.6269 – 0.9195	20
Cluster 13	9.7 – 14.712	0.6235 – 0.8982	20
Cluster 14	15.597 – 24.645	0.6445 – 0.8586	21
Cluster 15	26.036 – 35.539	0.6090 – 0.8498	16
Cluster 16	36.233 – 49.091	0.6184 – 0.9264	17
Cluster 17	50.349 – 67.933	0.2779 – 0.8467	21
Cluster 18	70.513 – 261.896	0.6105 – 0.8841	17

Ogni cluster è stato creato con una numerosità di circa 20 elementi come suggerito da Fritscher et al. [21]. Questo ha anche permesso un costo computazionale e mole di dati generati contenuti.

La distribuzione dei cluster, infine, risulta, come mostrato in *figura 15*, capace di coprire l'intero data set senza presentare sovrapposizioni in modo che che un GTV sia associato ad un singolo cluster.



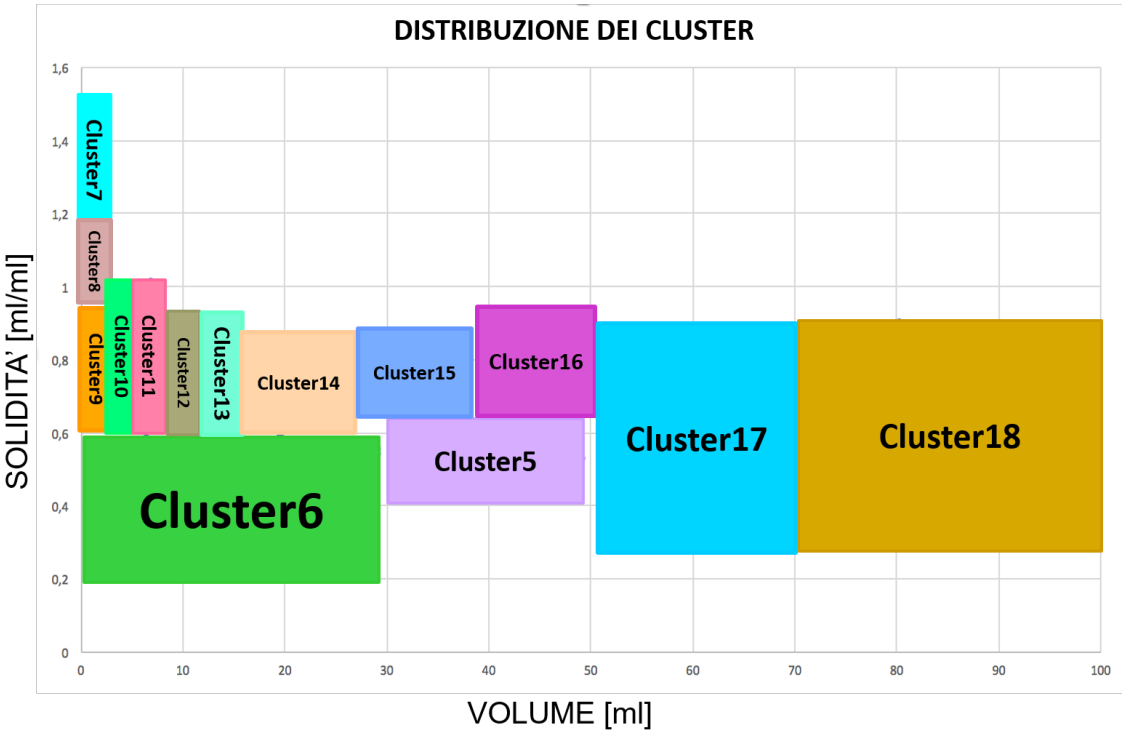


Figura 15 *Distribuzione dei cluster (sopra) e distribuzione dei cluster al di sotto dei 100 ml (sotto) secondo volume e solidità*

2.3 Modello di Forma

Il metodo di Fritscher et al. [21] è stato utilizzato per l'implementazione del metodo proposto per la derivazione di un modelllo di forma.

Per poter confrontare due volumi e deformarli è necessario che essi abbiano uguale dimensione e risoluzione. Inizialmente ogni tumore è stato centrato nel campo di vista del volume e successivamente ricampionato. Tutte le maschere (i.e. tumori segmentati), sono state ridimensionate e 150 fette in direzione assiale e 200 in coronale e sagittale. Per lo spacing, invece, è stato scelto di utilizzare un voxel cubico isotropico di 1x1x1 [mm].

A questo punto, all'interno di ogni cluster, viene scelta a turno una diversa maschera che funge da immagine fixed ($\boldsymbol{I_f}$), mentre le altre vengono denominate come moving ($\boldsymbol{I_m}$). Considerando di volta in volta, ciascun campione come fixed, si vuole annullare l'influenza della scelta di una particolare $\boldsymbol{I_f}$, su cui tutte le altre sono registrate, come dimostrato da Fischer et al. [21] i quali ipotizzano che anche una scelta casuale può influenzare negativamente la registrazione non rigida.

2.3.1 Trasformazioni rigida e deformabile

Per quanto riguarda la registrazione rigida, sono stati allineati i baricentri di ciascuna $\boldsymbol{I_m}$ con quello della $\boldsymbol{I_f}$ mediante una traslazione. Per registrazioni deformabili, invece, sono state calcolate le distance map $\boldsymbol{D_f}$ e $\boldsymbol{D_m}$, rispettivamente della $\boldsymbol{I_f}$ e della $\boldsymbol{I_m}$, e tra queste è stata effettuata la registrazione.

Una D-map (*Figura 16*) rappresenta la distanza euclidea tra ogni voxel e il contorno della lesione considerata. I voxel che formano il contorno del volume originario sono nulli, mentre tutti gli altri avranno valori assoluti sempre maggiori all'allontanarsi da esso. Saranno positivi nel caso in cui ci si muova verso l'esterno della lesione e negativi verso l'interno

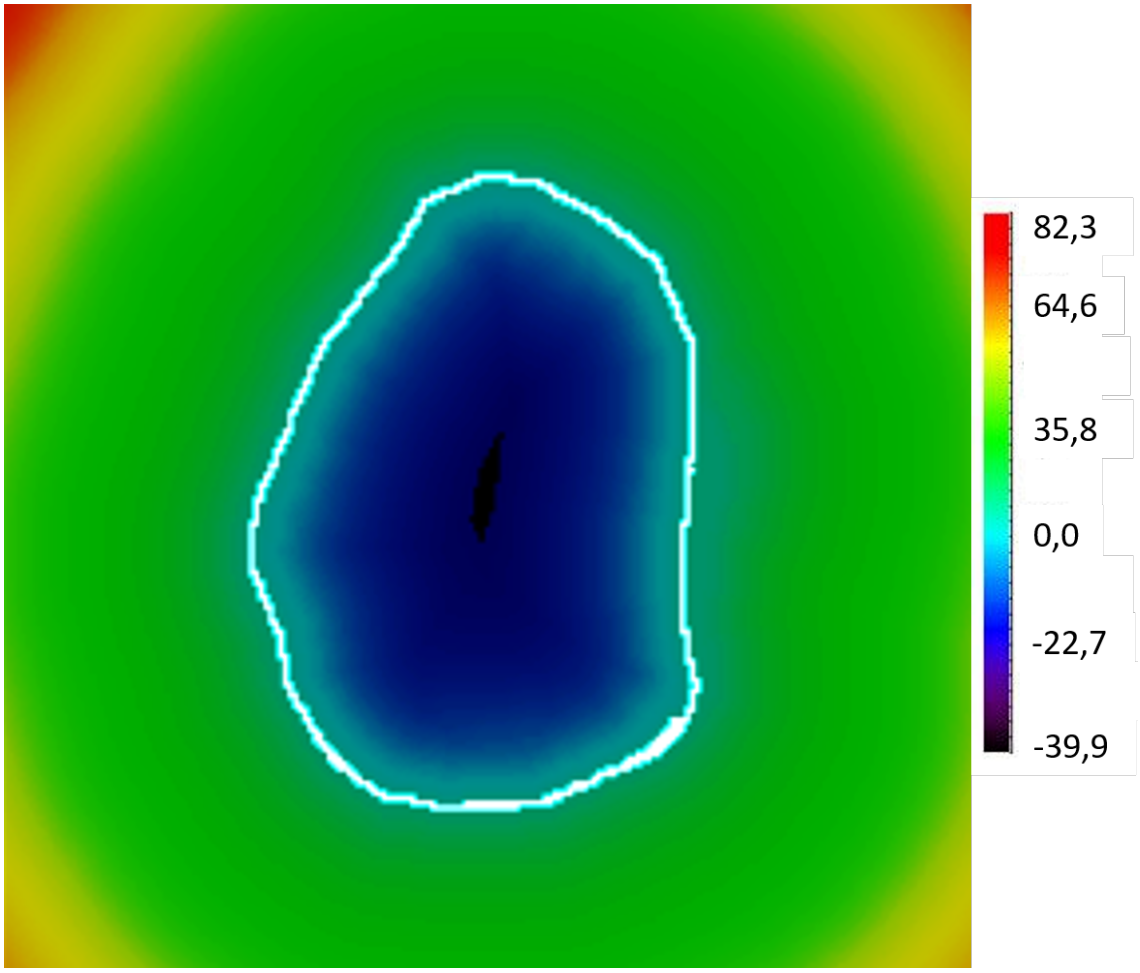


Figura 16: *Distance map di un GTV, in cui si osservano i contorni evidenziati e l'andamento del valore dei voxel sottolineato dalla color map.*

Dalla differenza di $\boldsymbol{D_f}$ e $\boldsymbol{D_m}$ viene costruito il campo di spostamenti che registrerà la D-map moving sulla fixed (*Figura 17*), attraverso un interpolatore di tipo B-Spline e una metrica di tipo MSE. Il primo permette di interpolare lo spostamento dei punti frapposti a quelli di controllo e ciò viene effettuato in due passaggi: un primo in cui si ha una griglia più grossolana di 20x20x20 (un punto di controllo ogni 20 voxel) e un secondo con una più fine di 5x5x5 (un punto di controllo ogni 5 voxel). Per evitare un procedimento eccessivamente oneroso a livello computazionale, è stato inserito anche un limite di iterazioni pari a 150 per ciascun passaggio.

Il MSE è ottimo per le immagini mono modali, in cui si può calcolare la differenza tra gli N voxel della $\boldsymbol{D_f}$ e $\boldsymbol{D_m}$, avendo queste le stesse unità di misura.

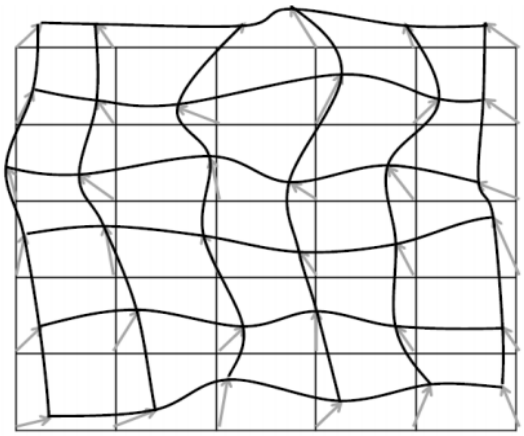


***Figura 17**: Rappresentazione di un campo di deformazione con un interpolatore B-Spline. Nei punti di controllo sono definiti i vettori che comandano lo spostamento.*

2.3.2 Modelli intermedi di forma

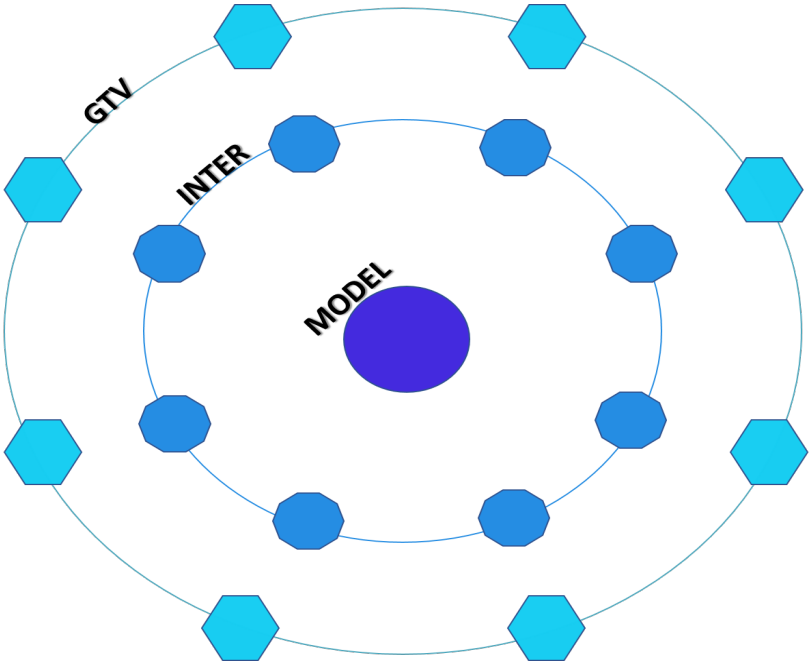


***Figura 18**: Rappresentazione del procedimento con l'uso dei modelli intermedi (INTER) come passo intermedio tra segmentazioni iniziali (GTV) e modello finale (MODEL).*

Una volta che sono stati ottenuti i vector field che permettono di deformare una $\boldsymbol{I_m}$ nel volume $\boldsymbol{I_f}$ di quel ciclo, viene calcolata la media tra essi e l'inverso della sua metà [21] viene applicata alla $\boldsymbol{I_f}$ (equazione 10), come mostrato in *figura 19*.

Si ottengono così i volumi di partenza per il processo iterativo di costruzione del modello (volumi intermedi).

$$vfmean_{intermedi} = \frac{\sum_{i=1}^{N_{moving}} vf}{2(N_{moving}+1)} \qquad (10)$$

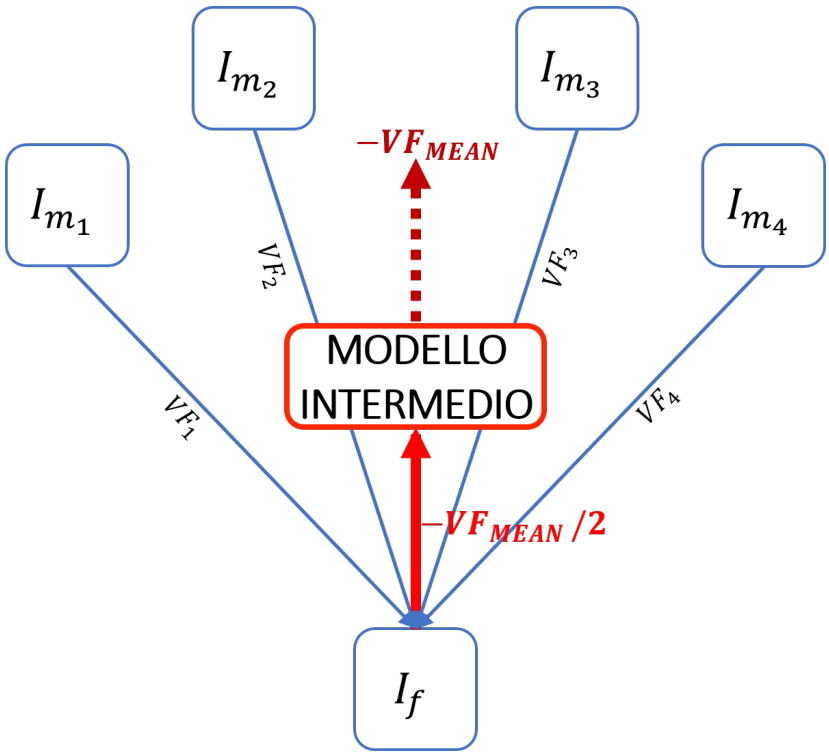


Figura 19: *Procedimento per ottenere il modello intermedio*

2.3.3 Procedimento iterativo

Ciascun modello intermedio appartenente ad un certo cluster darà origine a un modello finale, a valle di un processo iterativo. A turno, un modello intermedio viene scelto uno come fixed ($\boldsymbol{Inter_f}$), e su di esso vengono registrati tutti gli altri, $\boldsymbol{Inter_m}$. Dai vector field è calcolata la media e il suo inverso è applicato all' $\boldsymbol{Inter_f}$. ottenendo il primo modello $\boldsymbol{Model_1}$. Rispetto a quest'ultimo, vengono nuovamente determinati tutti i campi di spostamento con tutti gli N intermedi provenienti dalle $\boldsymbol{I_m}$, $\boldsymbol{Inter_m}$,e con l'intermedio

proveniente dall'$\boldsymbol{I_f}$, $\boldsymbol{Inter_f}$, e viene poi eseguito l'inverso della media e applicata al $\boldsymbol{Model_1}$. In tal modo si ottiene il modello al passo successivo $\boldsymbol{Model_2}$ (equazione 11).

$$vfmean_k = \frac{\sum_{i=1}^{N_{moving}+1} vf}{N_{moving} + 1} \tag{11}$$

Il procedimento prosegue in maniera iterativa secondo cui, ad ogni passaggio, il modello al passo precedente $\boldsymbol{Model_k}$, diventa la reference e viene deformato per ottenere il successivo $\boldsymbol{Model_{k+1}}$, come rappresentato in *figura 20*.

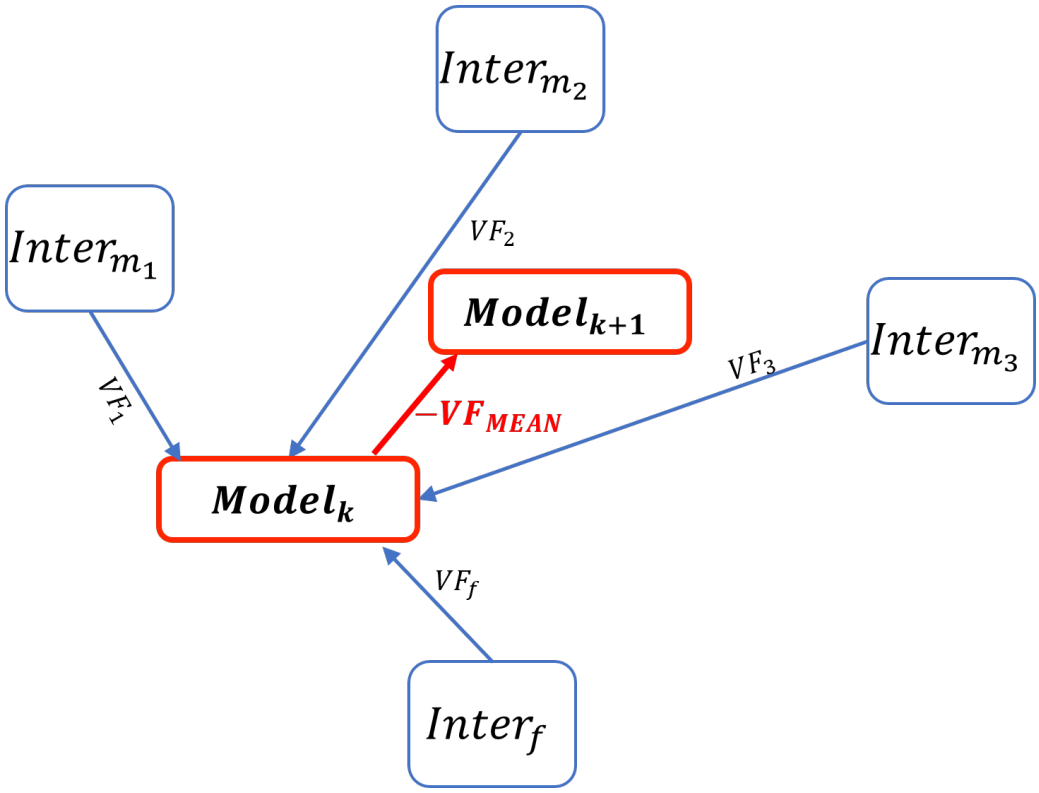


Figura 20: *Rappresentazione del processo iterativo per la creazione del modello finale*

2.3.4 Criteri di arresto

Il procedimento si arresta nel momento in cui viene soddisfatto almeno uno dei seguenti tre criteri i cui valori di soglia sono stati scelti empiricamente:

- L'indice di Dice tra il $\boldsymbol{Model_{k+1}}$ e quello precedente $\boldsymbol{Model_k}$ è maggiore di una soglia (0.96)

$$Dice\left(MODEL_{k+1,k}\right) > 0.96 \tag{12}$$

- La differenza tra gli indici di Dice relativi a due iterazioni consecutive è inferiore all' 0.001, nei casi in cui il Dice tra il $\boldsymbol{Model_{k+1}}$ e $\boldsymbol{Model_k}$ sia compreso tra 0.90 e 0.96, in modo che non si verifichino arresti prematuri.

$$Dice\left(MODEL_{k+1,k}\right) - Dice\left(MODEL_{k,k-1}\right) < 0.001 \; AND \; Dice_{MODEL_{k+1,k}} > 0.90 \tag{13}$$

- Il numero di iterazioni è superiore a 11

$$iterazione > 11 \tag{14}$$

  Quest'ultimo è stato inserito per limitare la durata d'esecuzione del procedimento quando i requisiti sui valori di Dice non vengono soddisfatti.

Al soddisfacimento di uno dei criteri d'arresto il procedimento, riassunto in *figura 21*, risulta concluso ed il modello finale è ottenuto.

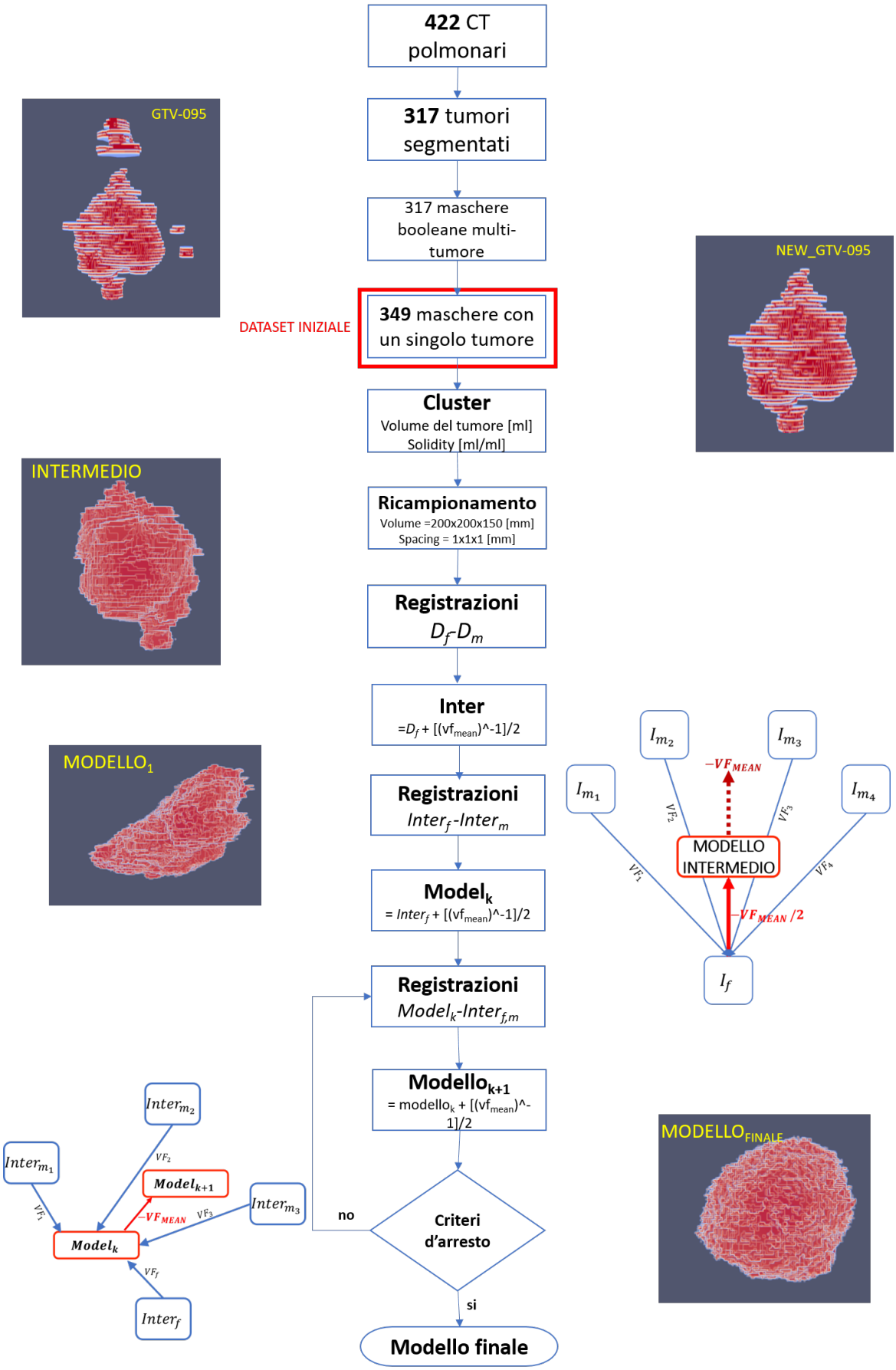


***Figura 21**: Procedimento per la creazione del modello di forma*

2.4 Analisi delle Componenti Principali

Sui modelli finali è stata svolta un'analisi statistica mediante l'analisi delle componenti principali (Principal Component Analysis, PCA) [59,60]. La tecnica è in generale usata per la compressione del data set in una statistica multivariata, puntando alla riduzione dell'iniziale elevato numero di variabili, che descrivono con completezza il fenomeno, ad un numero inferiore di componenti.

Si vogliono, infatti, riconoscere le principali componenti secondo cui varia il dataset, estraendo vettori ortogonali, le cui combinazioni lineari restituiscano le osservazioni originarie.

Il dataset (X), dopo essere stato centrato rispetto alla propria media, viene diviso grazie alla singular value decomposition (SVD) in tre matrici (*figura 22*): la matrice dei vettori singolari sinistra (P), la matrice dei valori singolari (S) e la matrice dei vettori singolari destra (Q^T). Il prodotto tra le prime due restituisce la matrice dei factor scores (F) che rappresenta la matrice delle coordinate delle osservazioni nello spazio delle componenti principali. La matrice dei coefficienti (Q) fornisce, invece, l'insieme dei coseni direttori capaci di portare dallo spazio delle componenti a quello delle variabili iniziali. Il numero delle componenti da considerare, infine, viene selezionato in base alla percentuale di varianza delle osservazioni che ciascuna riesce a spiegare.

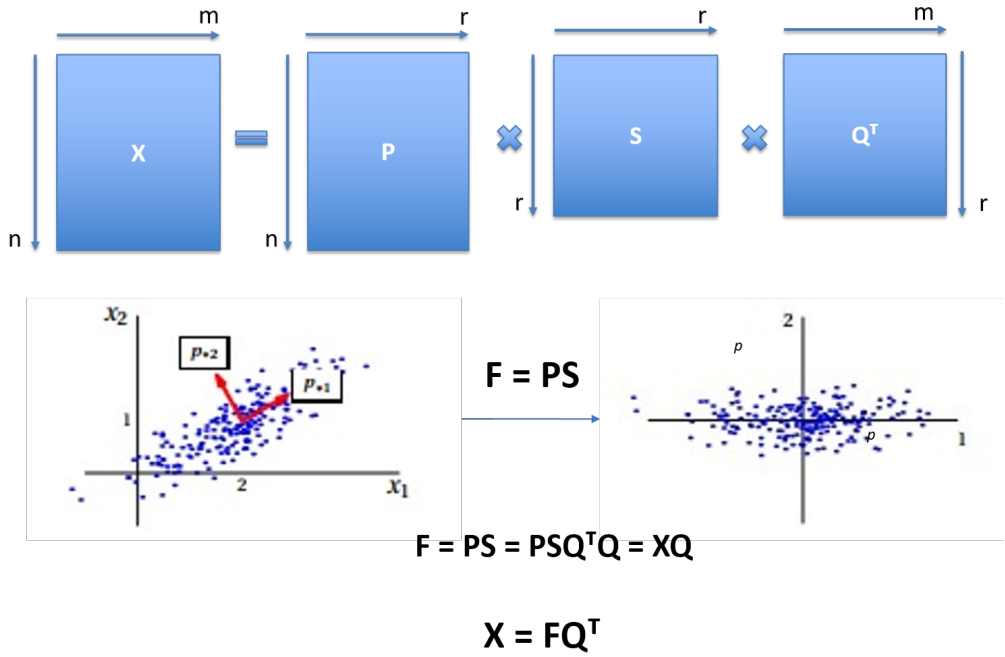


***Figura 22**: Scomposizione del dataset iniziale e rappresentazione delle componenti principali*

Nel caso specifico la PCA è stata applicata ad una famiglia di vector field. Più precisamente, in un singolo cluster, sono stati raccolti i coefficienti B-Spline di ogni campo di spostamento definito tra uno specifico modello e uno specifico GTV. Per raggiungere tale obiettivo sono stati utilizzati solamente VF creati durante il processo di modellizzazione: data la natura iterativa del procedimento, questi erano un numero pari al numero di cicli svolti per raggiungere il modello. Per ottenere un vector field totale è risultato necessario comporre un numero di VF inferiori di un'unità al numero di cicli, come illustrato in *figura 23*.
In uscita dalla funzione si ottengono altri coefficienti di B-Spline di vector field che spiegano la maggior parte della varianza tra i modelli di un singolo cluster.

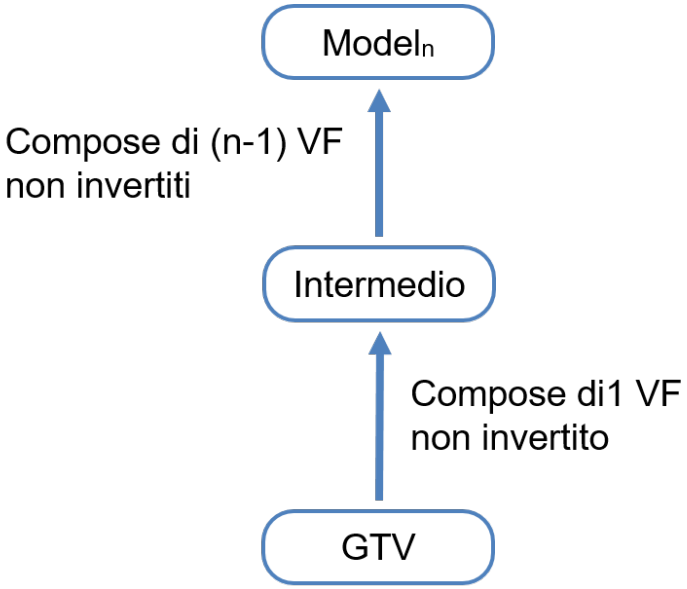


***Figura 23**: composizione dei vector field*

2.5 Dataset di Validazione

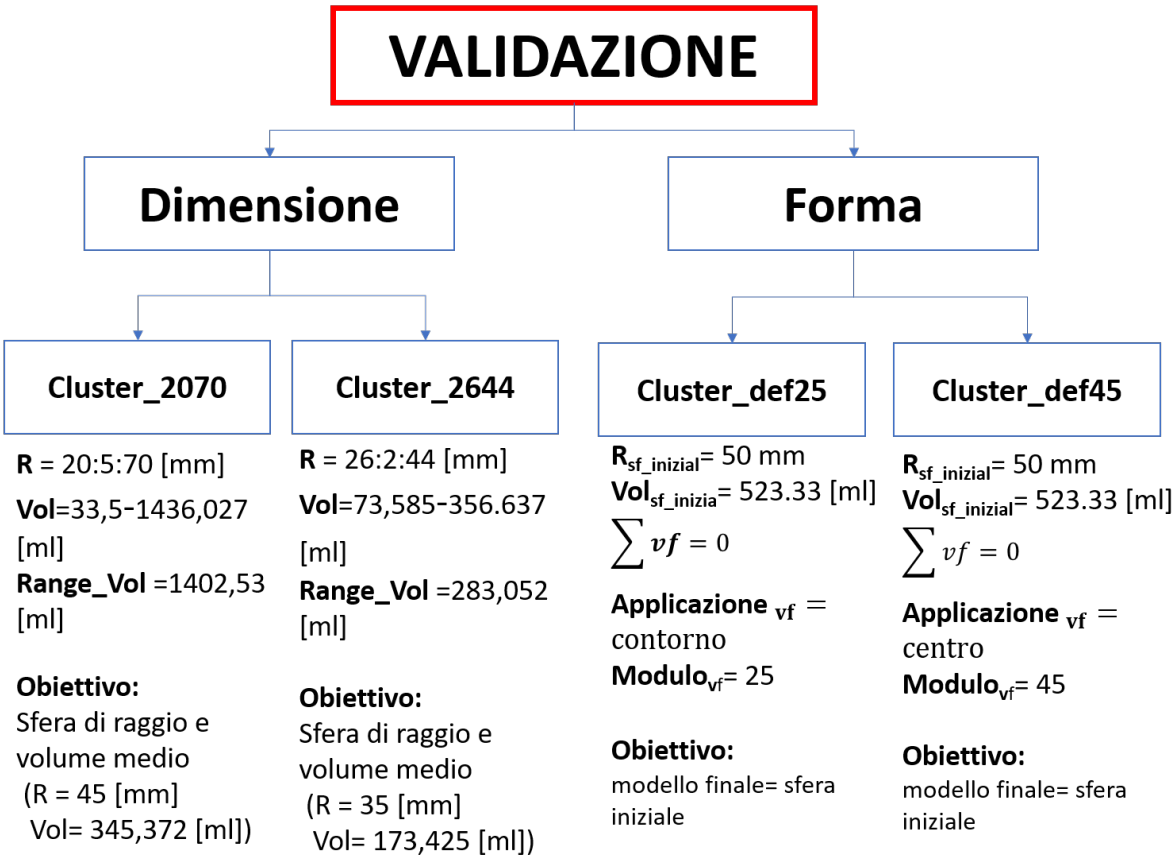


Figura 24: *Schema della definizione dei data set di validazione. R indica il raggio e Vol il volume delle sfere che costituiscono i cluster di forma mentre* $R_{sf_iniziale}$ *e* $Vol_{sf_iniziale}$ *quelli della sfera prima delle deformazioni presa anche poi come ground truth, vf il vector field.*

Per poter validare l'algoritmo sono stati generati 4 data set con diverse caratteristiche. Per la validazione, il tumore è stato approssimato ad una sfera a cui sono state applicate trasformazioni note.

La sfera è stata scelta come forma da utilizzare come ground truth per le sue proprietà di simmetria. I test sono stati effettuati per valutare due caratteristiche rilevanti per questo lavoro: dimensione e forma. Nei primi due casi (Cluster_2070 e Cluster_2644) sono state create sfere di grandezza diversa per osservare quale fosse la differenza massima di volume che l'algoritmo potesse sopportare.

***Tabella 4**: Range di Volume e Solidità cluster dei sotto data set di validazione per dimensione*

	Range volume [ml]	Range solidità [ml/ml]	Numerosità
Cluster_20_70	31.369 – 1239.201	0.876 – 0.943	11
Cluster_26_44	67.061 – 317.949	0.896 – 0.924	11

Negli altri due, la sfera di partenza è stata deformata secondo vector field noti e tali per cui la somma di tutti i VF utilizzati per creare i volumi del subset risultasse nulla. In entrambi i casi, il metodo di modellizzazione proposto (paragrafo 2.3) è stato applicato a ciascun data set ed è stata poi esaminata l'efficacia effettiva del procedimento nel ritrovare la forma iniziale nota (i.e. capacità di ritornare alla sfera).

Il primo test è stato quindi effettuato per dimensione: sono state create sfere di dimensione diversa formando così due gruppi. Nel Cluster_2070, è stato imposto un maggior range tra i volumi iniziali, in modo da verificare l'ipotesi per cui all'interno del medesimo gruppo non vi potessero essere tumori con un'eccessiva differenza di volume. Nel secondo caso, invece, è stato imposto un minor range, per verificare l'ipotesi per cui il volume del modello fosse effettivamente quello medio.

Nel primo test sono state inserite sfere il cui raggio andasse da 20 mm (31.369 ml di volume) fino a 70 mm (1239.201 ml), con passo di 5 mm, mentre nel secondo il raggio minore era pari a 26 mm (67.061 ml) e il maggiore era di 44 mm (317.949 ml) con passo di 2 mm.

Per quanto riguarda la forma, invece, è stata considerata una sfera iniziale di raggio pari a 50 mm (523.333 ml) che è stata deformata utilizzando campi di spostamento creati a partire da un vettore di direzione e modulo noti (mediante interpolazione di gaussiane), secondo due modalità che differiscono per la posizione del punto di applicazione, al centro o sul contorno della sfera, e per l'intensità del modulo del vettore, 45 e 25 [voxel]. In entrambi i casi sono state usate 13 coppie di deformazioni di direzioni opposte [61].

***Tabella 5**: Range di Volume e Solidità cluster dei sotto data set di validazione per forma*

	Range volume [ml]	Range solidità [ml/ml]	Numerosità
Cluster_45	253.764 – 331.490	0.8851 – 0.8762	26
Cluster_25	396.488 – 409.969	0.8831 – 0.8905	26

Le differenze di volume e solidità che si possono osservare all'interno di ciascun subset per la validazione di forma sono causate dalla natura discreta della sfera rappresentata in immagini digitali.

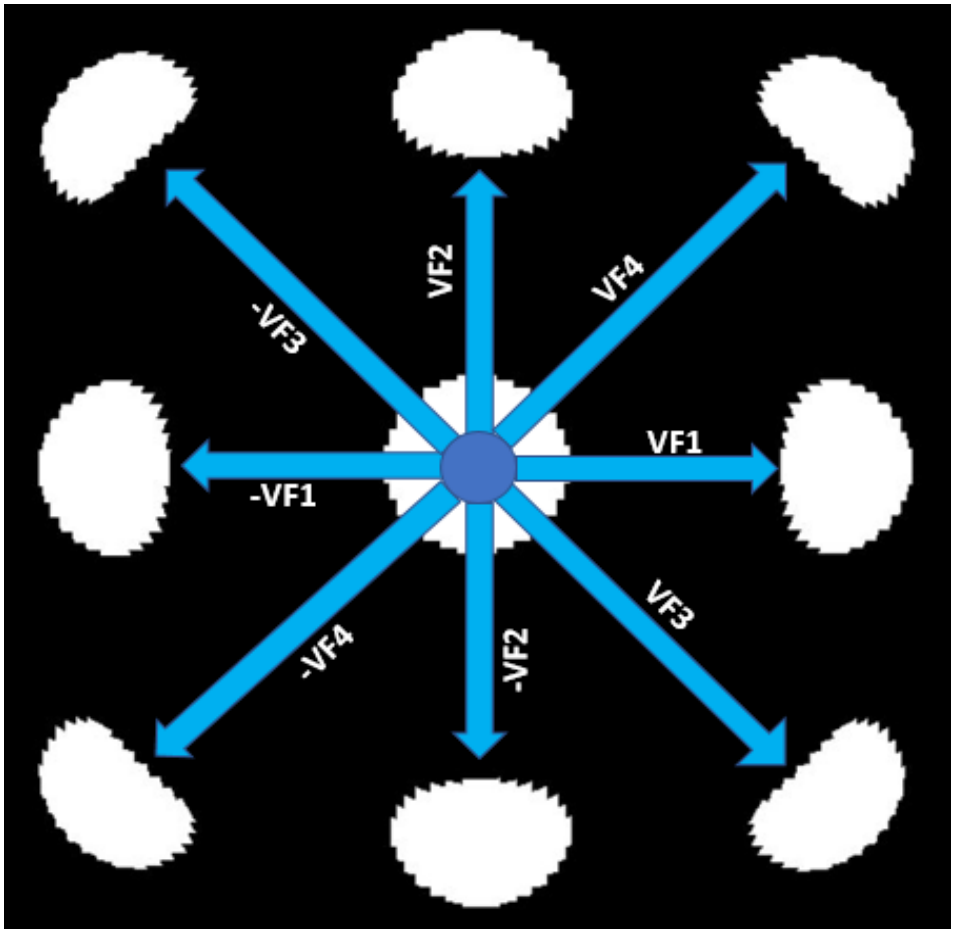


***Figura 25**: Generazione di alcune immagini di validazione per forma con applicazione del vf noto al centro della sfera. VF sono stati generati con distribuzione simile nello spazio 3D per un totale di 26 immagini.*

Nel Cluster_45 ogni VF è stato applicato al centro della sfera (*figura 25*). Nel secondo caso, invece, il vettore, di modulo inferiore (25 [voxel]), è stato applicato in diversi punti del contorno ad ottenere sfere deformate localmente (*figura 26*).

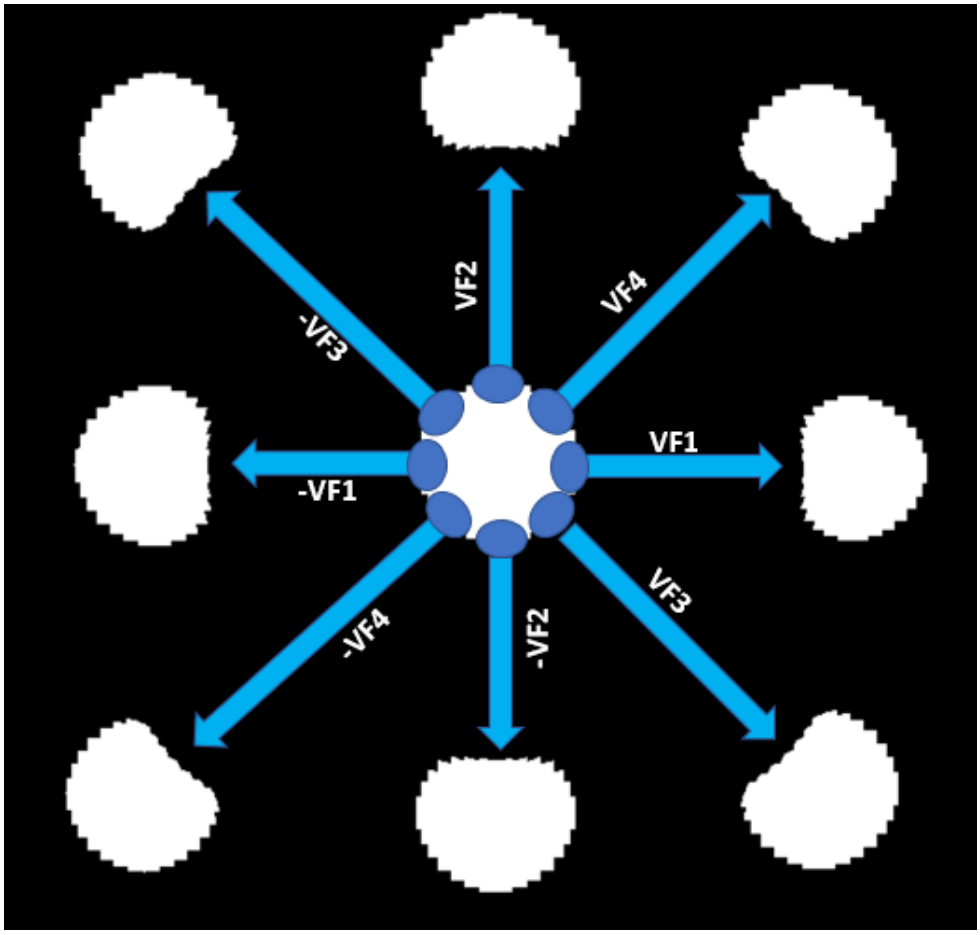


Figura 26: *Generazione di alcune immagini di validazione per forma con applicazione del vf noto sul contorno della sfera. I VF sono stati generati con distribuzione simile nello spazio 3D per un totale di 26 immagini*

La capacità del metodo proposto di ritornare alla sfera di partenza è stata valutata in termini di differenza del modello ottenuto, rispetto al ground truth, attraverso gli indici di Dice e Hausdorff.

3. Risultati e Discussioni

3.1 Validazione

Per valutare l'influenza di variazioni di dimensione e di forma nella creazione dei modelli tumorali, sono stati definiti quattro data set di validazione, come descritto in pargrafo 2.3.

3.1.1 Validazione per volume

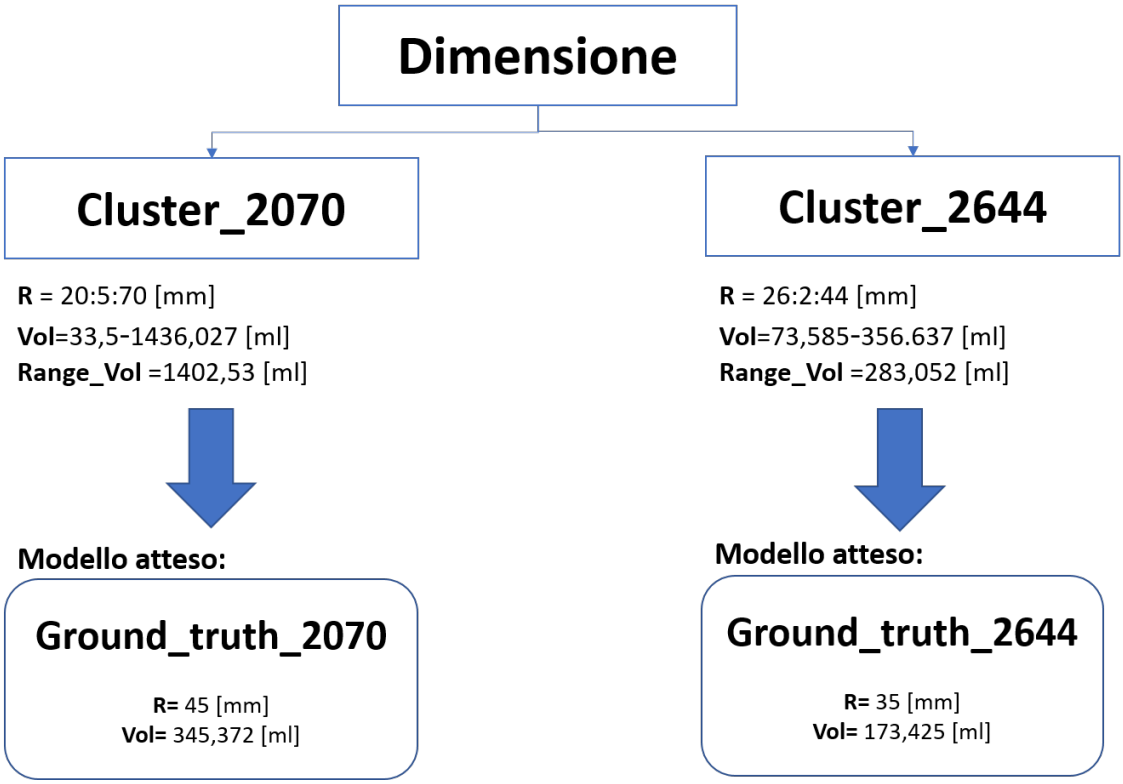


***Figura 27**: Organizzazione dei cluster di validazione per dimensione*

Come spiegato nel paragrafo 2.5, sono stati creati due cluster (Cluster_2070 e Cluster_2644), i cui GTV differissero unicamente per volume, così che il modello ideale fosse noto e fosse la sfera con volume corrispondente al raggio medio.
Nel Cluster_2070, a causa della grande differenza di volume (1402.53 ml), il modello finale presenta una forma sferica, che si avvicina al modello ideale, ma si compone di ulteriori strutture, esterne a tale volume (*figura 28*). Questo perché la registrazione deformable non è in grado di compensare grosse variazioni di volume. La presenza di queste strutture separate dal corpo centrale porta le successive registrazioni ad avere performance inferiori e, quindi, a allontanarsi sempre più dalla struttura sferica desiderata.

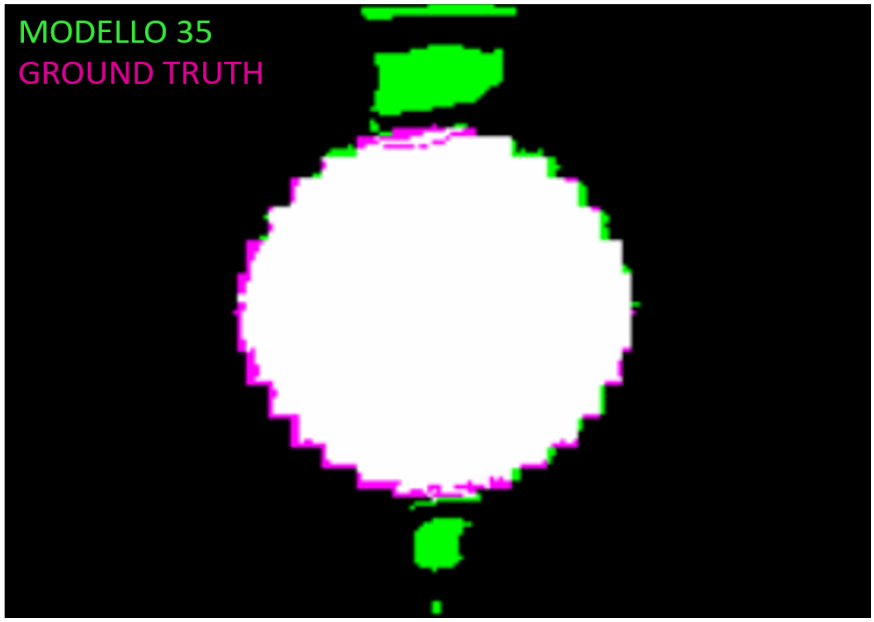


Figura 28: *Confronto tra modello (verde) e ground truth (viola) del Cluster_2070. In bianco sono mostrate le zone di sovrapposizione*

Come si può notare anche nella *tabella 6,* l'indice di Dice non mostra questa criticità nella valutazione della bontà delle registrazioni, poiché rimane alto, indicando una corretta sovrapposizione tra modello e ground truth. Questo indice, però, non tiene conto delle strutture laterali, le quali, tuttavia, sono ben evidenziate in quei modelli con alti valori di

distanza di Hausdorff (33.4814 [mm]), che mostrano una distanza di oltre 30 voxel e assenti in quelli con valore basso con il *Modello60* e il *Modello65*.

Tabella 6: *Valori di Dice e distanza di Hausdorff relativi al confronto dei modelli del Cluster_2070 generati a partire da diverse reference con il ground truth del cluster (sfera di volume 345.372).*

	Dice [%]	**Distanza di Hausdorff [mm]**
Modello20	0.9476	33.4814
Modello25	0.9321	33.3766
Modello30	0.9327	33.0000
Modello35	0.9337	31.1287
Modello40	0.9417	28.3019
Modello45	0.6573	26.6458
Modello50	0.9472	23.5796
Modello55	0.9505	22.1810
Modello60	0.9529	3.6055
Modello65	0.9520	3.1623
Modello70	0.9497	26.0384

Al contrario, nei casi in cui la differenza di volume sia minore, come nel Cluster_2644 in cui la massima differenza di volume è un quarto, si può osservare come tali effetti non insorgano (*figura 25*).

In *figura 29* è mostrata l'ottima sovrapposizione di un modello del Cluster_2644 rispetto al proprio ground truth (sfera di volume 173.425 ml), in cui si notano unicamente alcuni effetti di bordo dovuti principalmente al metodo di calcolo delle D-map e della natura discretizzata della sfera.

Anche i dati quantitativi, riportati in *tabella 7,* evidenziano un netto miglioramento del risultato soprattutto nei valori di distanza di Hausdorff (compresi tra 3.000 e 3.7417 mm), che diminuiscono di un ordine di grandezza nella maggior parte dei casi.

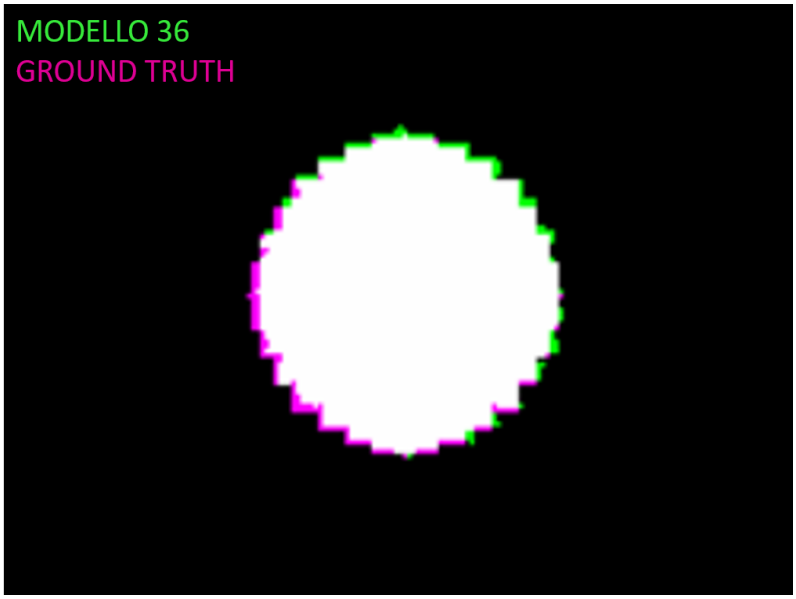


Figura 29: *Confronto tra modello (verde) e ground truth (viola) del Cluster_2644. In bianco sono mostrate le zone di sovrapposizione*

Al contrario l'indice di Dice rimane molto simile rispetto al caso precedente (*tabella 6*), principalmente a causa delle grandi dimensione dei volumi trattati, che nascondono il contributo delle sporgenze.

Tabella 7: *Valori di Dice e distanza di Hausdorff relativi al confronto dei modelli del Cluster_2644 generati a partire da diverse reference con il ground truth del cluster (sfera di volume 173.425).*

	Dice [%]	**Distanza di Hausdorff [mm]**
Modello26	0.9427	3.4641
Modello28	0.9440	3.4641
Modello30	0.9434	3.6056
Modello32	0.9434	3.0000
Modello34	0.9420	3.7417
Modello36	0.9438	3.3166
Modello38	0.9442	3.1623
Modello40	0.9438	3.0000
Modello42	0.9413	3.6056
Modello44	0.9424	3.4641

Questi risultati mostrano come una differenza di volume eccessiva non permetta la riuscita del procedimento, poiché la registrazione non è in grado di sopperire a questa differenza.
Inoltre, essi supportano la scelta di suddividere in cluster i GTV a disposizione per questo studio secondo il loro volume, in modo da effettuare registrazioni tra volumi simili. Ciò permette, una maggiore conformità tra i modelli all'interno dello stesso cluster, fattore fondamentale per permettere di avere un unico modello finale. Infatti, mentre nel Cluster_2070 la media della distanza di Hausdorff tra ogni coppia di modelli è di 17.90 mm, nel Cluster_2644 tale valore diminuisce nettamente diventando 2.24 mm, tenendo conto che la risoluzione del voxel è di 1x1x1 mm.
Al contrario, grandi differenze di solidità all'interno del medesimo cluster non sembrano provocare l'insorgere di errori nella registrazione. Si è tenuto conto anche di questo fattore nella creazione dei cluster, per evitare di generare modelli privi di significato fisico, poiché derivati da forme eccessivamente differenti.

3.1.2 Validazione per forma

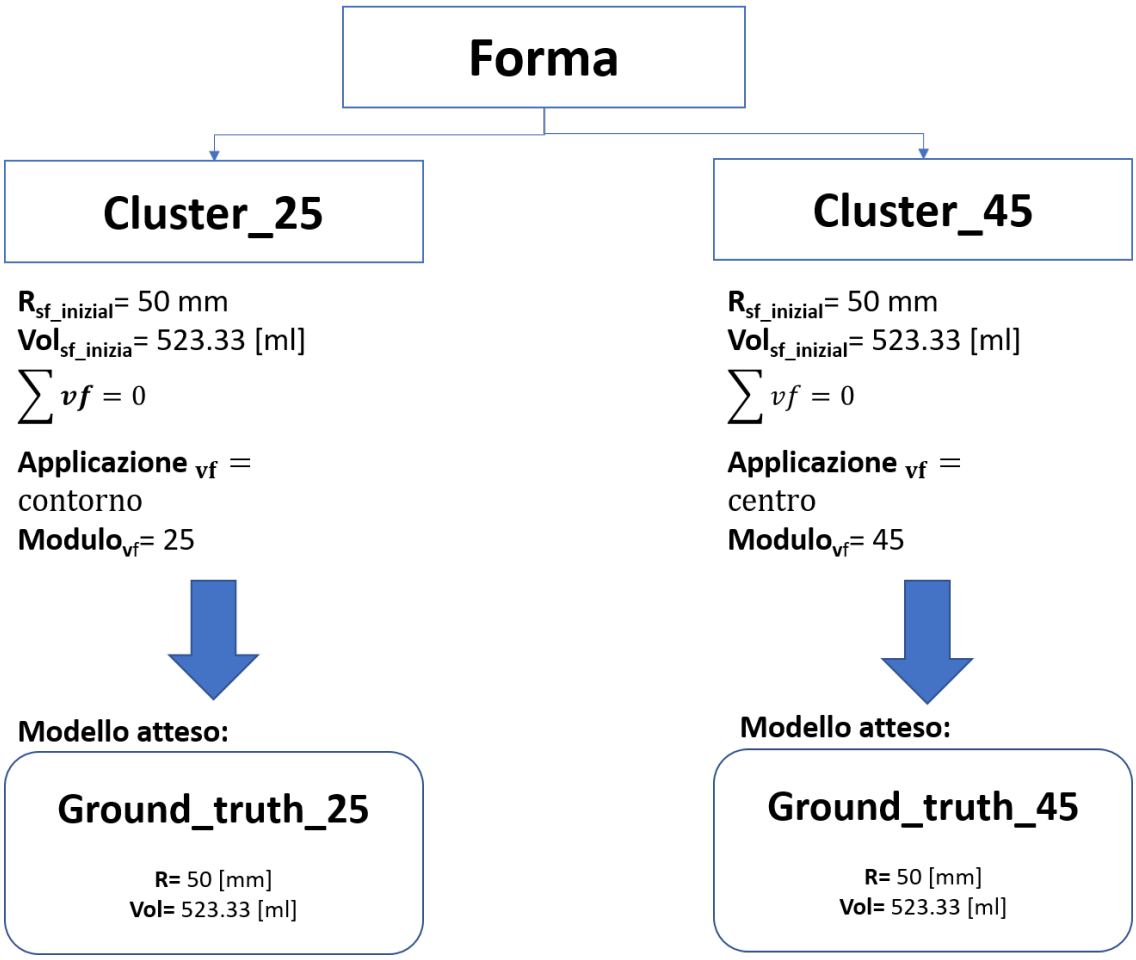
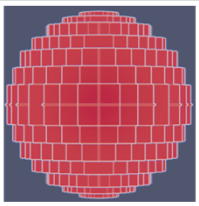
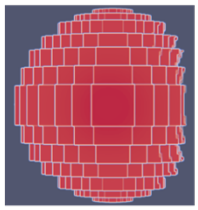
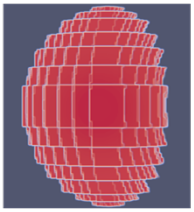


Figura 30: *Organizzazione del cluster di validazione per forma*

Il data set di volumi tumorali è stato suddiviso per proprietà di forma (*figura 30*), definite dalla solidità, oltre che per volume. Per tale motivo, il procedimento è stato testato su un data set di validazione costituito da volumi ottenuti deformando una sfera iniziale con l'applicazione di 26 vector fields, la cui somma risulti nulla. Il modello atteso da tali esperimenti è la sfera di partenza.

Innanzitutto è interessante notare le differenze per solidità e volume che intercorrono in ciascun cluster rispetto al ground truth. Come mostrato in *tabella 8*, il volume medio del Cluster_45 è minore rispetto a quello del Cluster_25 e di gran lunga più piccolo di quello della sfera di partenza. Ciò è spiegato dal fatto che per ottenere il Cluster_45, sono state applicate deformazioni con un modulo più grande, le quali hanno maggiormente allontanato la forma dei nuovi volumi dalla sfera di partenza.

Tabella 8: *Proprietà di volume e solidità media del ground truth (prima riga) e dei cluster di forma (Cluster_25 e Cluster_45) a cui sono state applicate deformazioni di diversa entità.*

	Media volume [ml]	Media solidità [ml/ml]	
Ground truth	460.633	0.8891	
Cluster_25	402.831	0.8870	
Cluster_45	284.556	0.8791	

Questa differenza di volume non permette la generazione, per il Cluster_45, di un modello delle stesse dimensioni della sfera iniziale. Difatti, la creazione del modello medio secondo l'algoritmo proposto, porta ad ottenere un modello di forma sferica, ma di volume inferiore, come mostrato in *figura 31*.

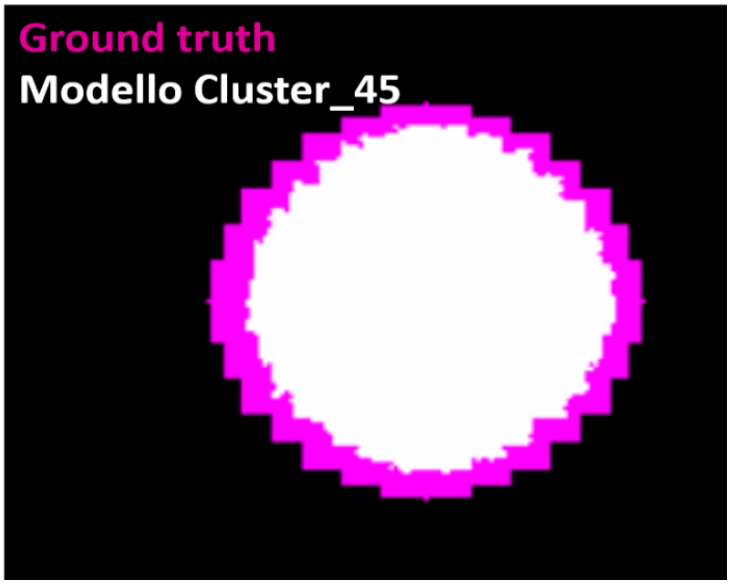


Figura 31: *Confronto, in visione assiale, di un modello ottenuto dal Cluster_45 con il proprio ground truth (in viola)*

Per il Cluster_45, la media dei volumi dei modelli ottenuti a partire da reference diverse è di 298.750 ml e come si può osservare, rimane molto simile al valore dei dati di partenza (284.556 ml). È importante evidenziare come il modello finale riesca a compensare le deformazioni inizialmente applicate e tornare alla forma sferica. Questo comportamento è quello atteso, in quanto la risultante delle deformazioni imposte iniziali è nulla.

Tabella 9*: Valori di Dice e Hausdorff, in media e deviazione standard, dei confronti tra i modelli del Cluster_45*

	Dice [%]	**meanHmean [mm]**	**maxHmean [mm]**	**H [mm]**
Media	0.9725	0.5188	0.5210	2.9177
Deviazione standard	0.0029	0.0455	0.0458	0.4387

Il confronto tra tutti i modelli del Cluster_45, ottenuti a partire da reference diverse mostra, inoltre, come il risultato sia comune e non sia dipendente dai volumi di partenza. Ciò è dimostrato anche dai dati, raccolti in *tabella 10*, dove si può osservare un alto valore di Dice tra tutti i modelli. Inoltre i valori di meanHmean e maxHmean rimangono sotto le dimensioni del voxel, mentre i valori di distanza di Hausdorff puri, rappresentano il caso pessimo di errore ed il valore medio è pari a 2.92 mm (circa 3 voxel).

Tabella 10: *Valori di Dice e Hausdorff, in media e deviazione standard, dei confronti tra i modelli del Cluster_25*

	Dice [%]	**meanHmean [mm]**	**maxHmean [mm]**	**H [mm]**
Media	0.990	0.219	0.220	2.140
Deviazione standard	0.001	0.026	0.025	0.155

Per il Cluster_25 si ha un miglioramento negli indici di confronto tra i modelli, come si nota in *tabella 10.* Inoltre, la minor deformazione che è stata applicata per la creazione dei volumi non comporta una netta variazione di volume: il volume medio degli elementi del cluster è paragonabile a quello del ground truth, rimanendo sempre leggermente minore per lo stesso motivo del caso precedente (403.670 ml rispetto a 523.33 ml). Ciò si nota anche nel confronto tra un modello finale e la sfera di partenza (*figura 32*), in cui si vede come i due volumi si sovrappongono molto bene. Tale osservazione è confermata da un indice di Dice superiore allo 0.931.

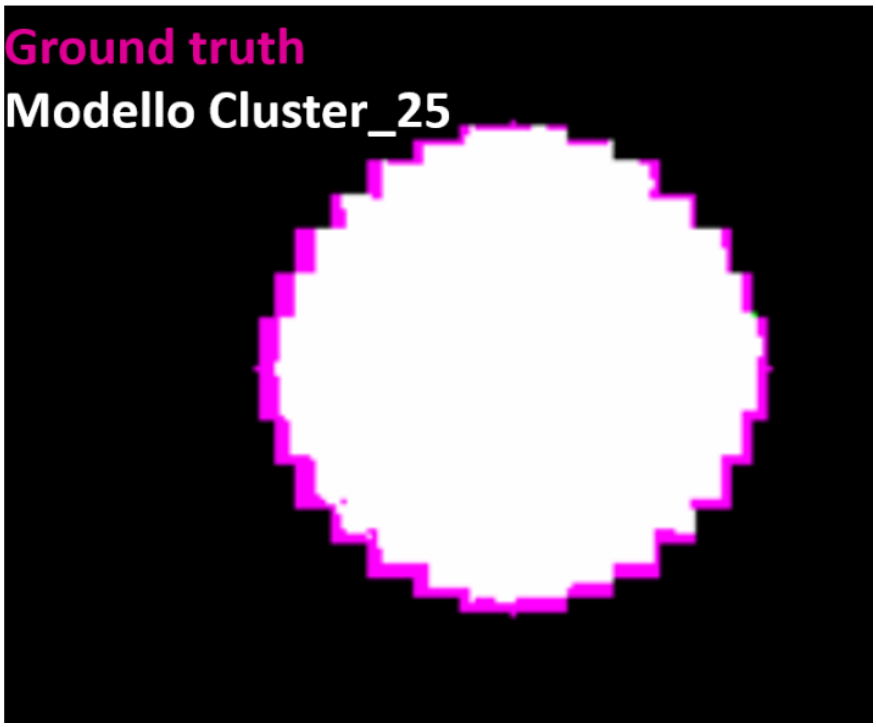


Figura 32*: Confronto modello Cluster_25 con il proprio ground truth*

La distanza di Hausdorff pari a 2.91 mm, tuttavia, evidenzia la presenza di un errore dovuto in parte al minor volume degli elementi del cluster rispetto a quello del ground truth, ma soprattutto causato dal metodo di calcolo di D-map, date in ingresso alla registrazione. Ciò è confermato dal fatto che l'errore tra il modello finale e il ground truth è maggiore in quelle slice in cui si ha la maggiore curvatura della sfera (*figura 33*), che a causa della discretizzazione si presenta come un inspessimento.

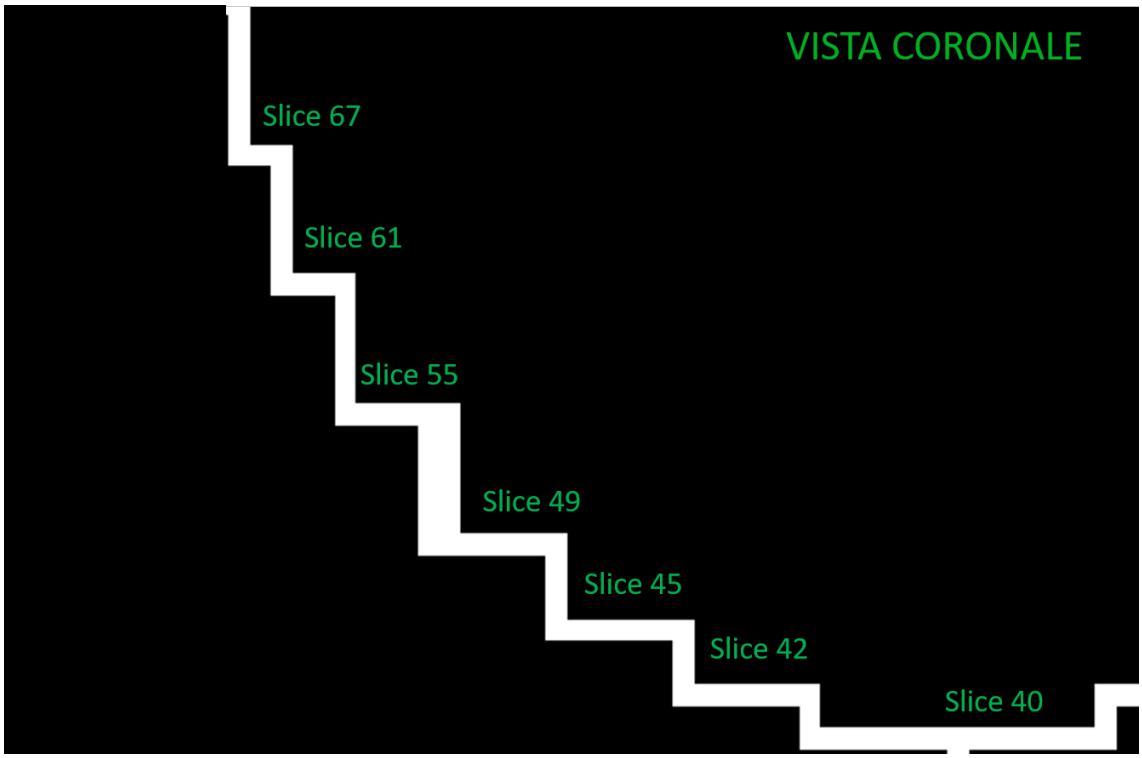


***Figura 33**: Vista coronale del contorno delle distance map in cui si evidenzia il maggior spessore in alcune slice a causa della discretizzazione e corrispondenti ai picchi di figura 35*

Al contrario in forme come il cubo, in cui non ci sono variazioni d'inclinazione si può notare la presenza dei picchi solo nelle slice corrispondenti alle facce esterne, *figura 34*, mentre in tutte le altre si ha lo stesso numero di voxel. Questo denoterà anche nella costruzione della D-map, l'assenza dell'errore presentato precedentemente.

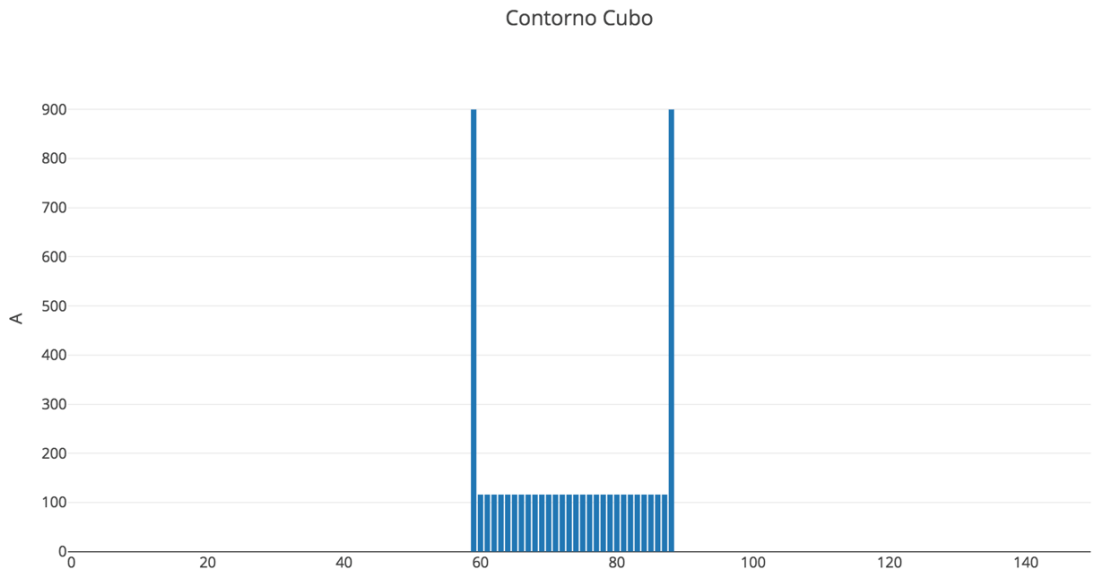


***Figura 34**: Rappresentazione del numero di voxels per slice che compongono il contorno*

Rappresentando (*figura 35*) l'andamento del numero di voxel considerati come contorno dalla D-map in funzione del numero di slice e il numero di voxel che costituiscono l'errore, risulta evidente la correlazione tra questi.

Come è possibile notare, vi è corrispondenza nella posizione dei picchi dei due grafici, ad indicare che nelle regioni in cui l'incertezza del contorno della D-map è alta (indicato dallo spessore elevato del contorno), sarà alto anche l'errore tra modello ideale, ossia la sfera iniziale, e modello finale. È interessante, inoltre, notare, come nel confronto tra sfera iniziale e modello, anche le slice adiacenti risentano, a seguito delle registrazioni, dell'errore causato dalla discretizzazione della sfera e il calcolo dei suoi contorni.

Per valutare l'influenza dell'errore dovuto al calcolo della D-map sul modello finale, è stata calcolata la massima distanza 3D che intercorre tra i bordi opposti del contorno della D-map. In particolare, essa assume un valore molto simile a quello ottenuto dal confronto tra modello finale e sfera iniziale. Come è evidenziato in *figura 36* la distanza di Hausdorff rimane molto simile, ricordando che la risoluzione con cui è costruita la sfera iniziale è di 1x1x1 mm.

Questa verifica è stata effettuata utilizzando il Cluster_2644, per cui si ottengono risultati ottimali, in modo da isolare al meglio il contributo di tale errore.

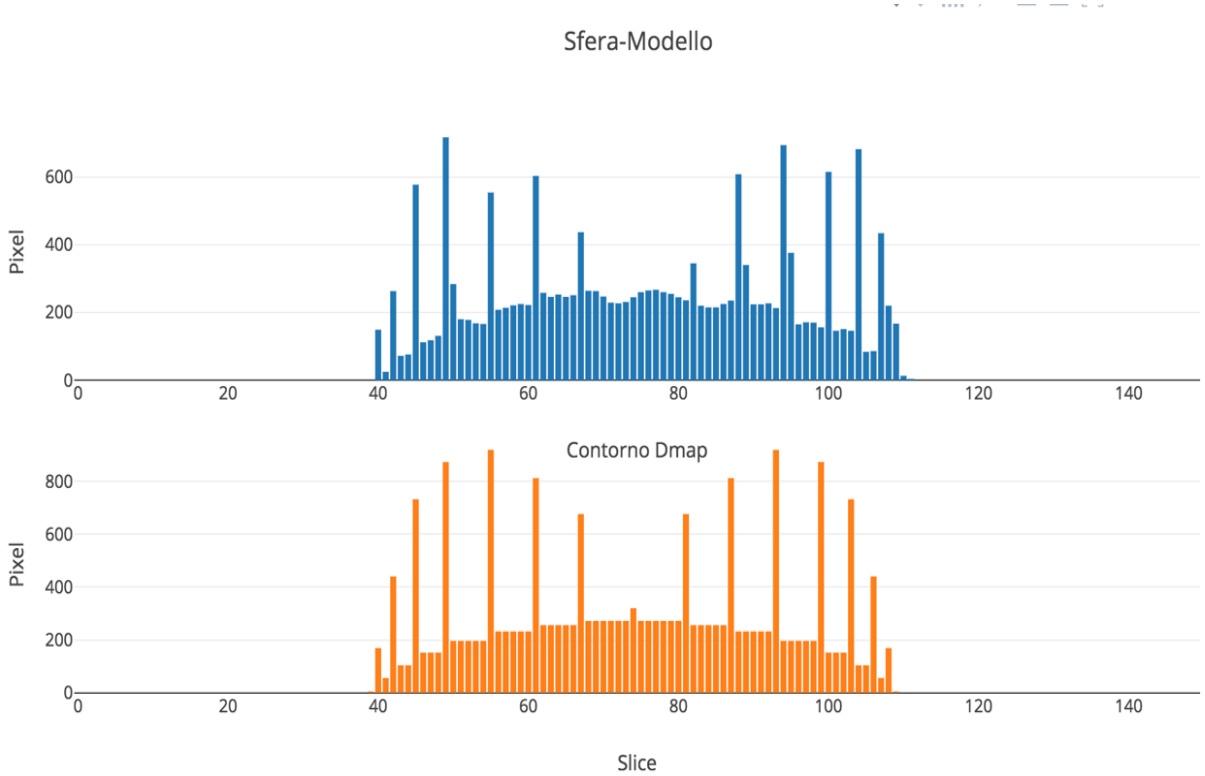


Figura 35: *Numero di voxel per slice nella corona d'errore tra modello finale e sfera iniziale e nel contorno della D-map di quest'ultima*

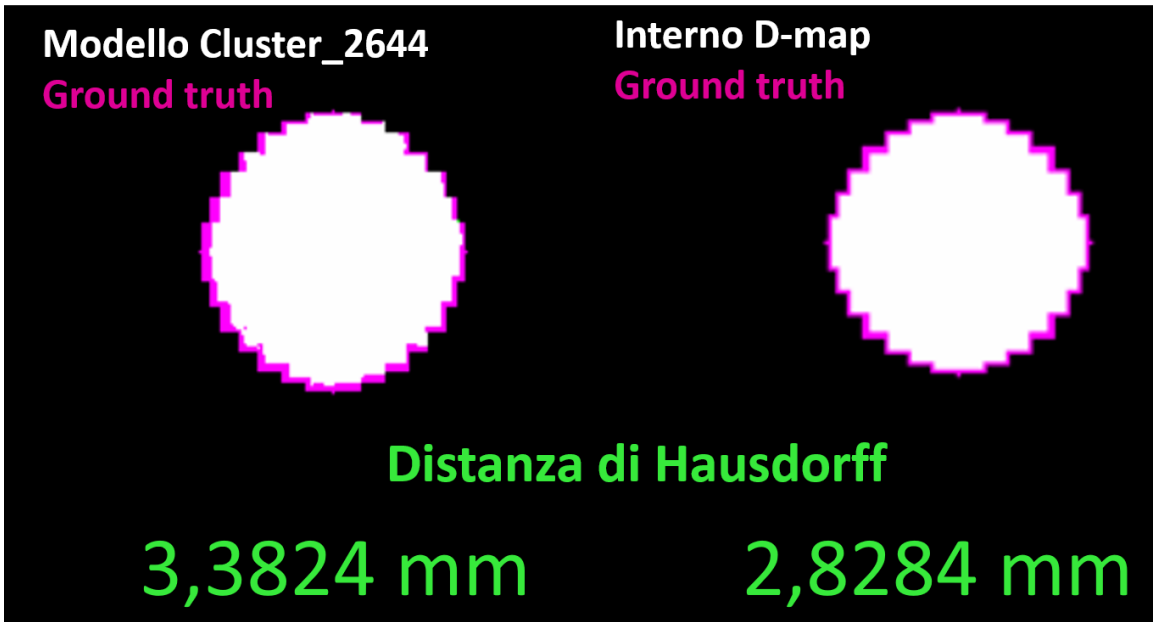
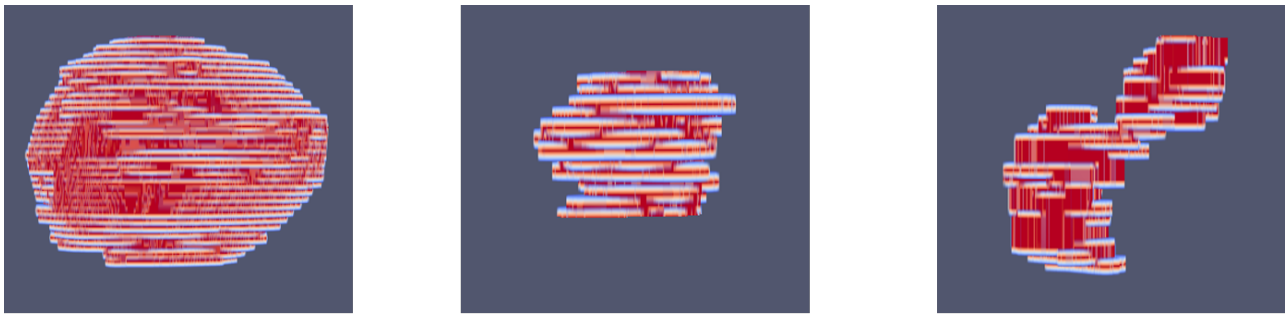


Figura 36: *Distanza di Hausdorff dovuto all'errore del calcolo del contorno della D-map*

3.2 Modellizzazione tumorale

3.2.1 Relazione volume - solidità

Come si è detto nel paragrafo di clusterizzazione (2.2), i parametri con cui sono stati costruiti i cluster sono volume e solidità. Il primo è stato calcolato come numero di voxel appartenenti al GTV moltiplicato per la risoluzione in millimetri della CT corrispondente. La solidità, invece, è stata calcolata come il rapporto tra il volume dell'oggetto e il volume del più piccolo poliedro circoscritto ad esso [62,63]. Assume valori vicini a zero per forme irregolari e vicini ad uno per oggetti con forma regolare.



Solidità= 0,9139 **Solidità=** 0,6724 **Solidità=** 0,2477

Figura 37: *Esempi di GTV e solidità*

Questo parametro si è notato essere dipendente dal volume del GTV in esame. Come mostrato in *figura 38*, si può vedere che vi è una proporzionalità inversa tra i due parametri: al crescere del volume la solidità diminuisce. Tale relazione è dovuta ad un aumento della differenza tra il volume del GTV e del poliedro ad esso circoscritto, utilizzati nel calcolo della solidità. Il poliedro viene realizzato tramite l'interpolazione dei punti più esterni del contorno del volume in esame, e quindi, a causa della discretizzazione e degli effetti di bordo provocati dalla segmentazione, il numero di voxel inclusi varierà in base alla distanza dei punti selezionati.

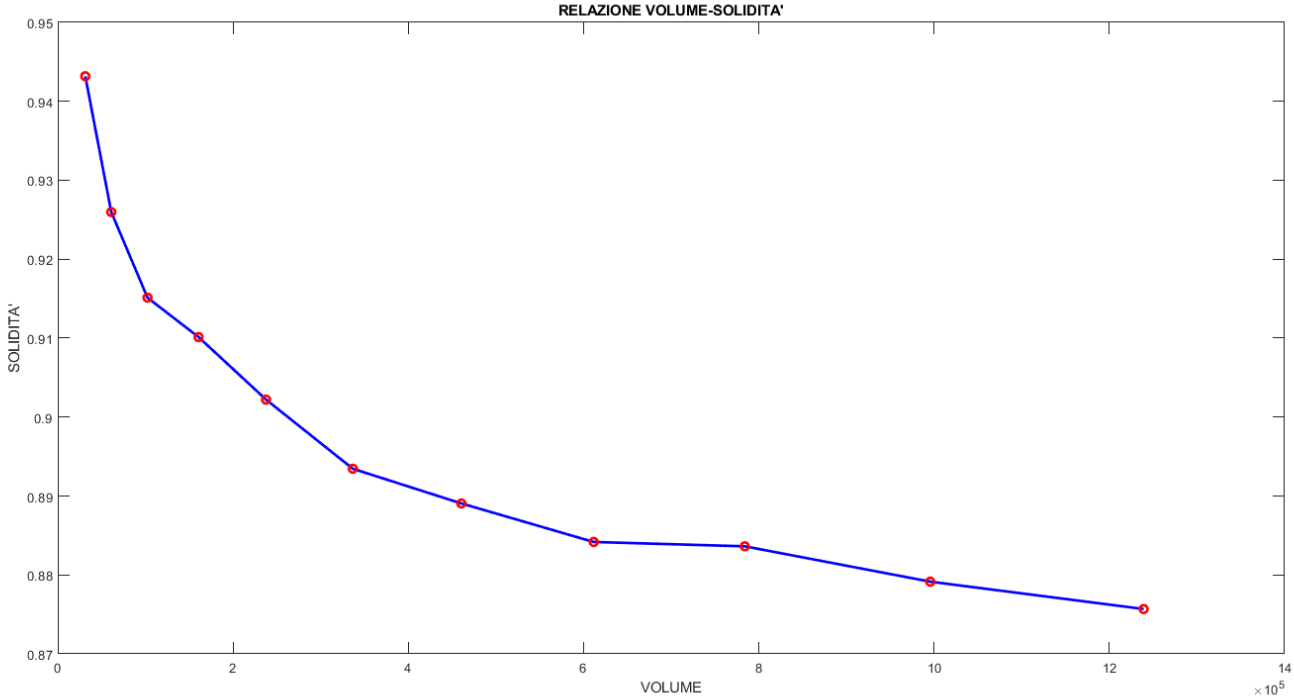


Figura 38: *Proporzionalità inversa tra volume e solidità nel Cluster_2070*

3.2.2 Inizializzazione

Il primo passaggio del metodo sviluppato prevede la creazione di modelli intermedi, mediante l'applicazione della metà del VF medio, come inizializzazione del procedimento. Nel metodo proposto da Fritscher et al.[21], invece, gli stessi GTV vengono impiegati nella fase iterativa per il calcolo del modello mediante VF medio. Tuttavia tale approccio non produce risultati accettabili dato che non viene annullata la dipendenza del modello finale dal volume di partenza, le cui caratteristiche rimangono in parte insite nel modello finale (*figura 39*, sinistra).

È infatti possibile notare come modelli finali (*figura 39*, viola e verde, sovrapposti), mantengano caratteristiche di volume e forma della maschera di partenza (*figura 39*, GTV_A e GTV_B, rispettivamente).

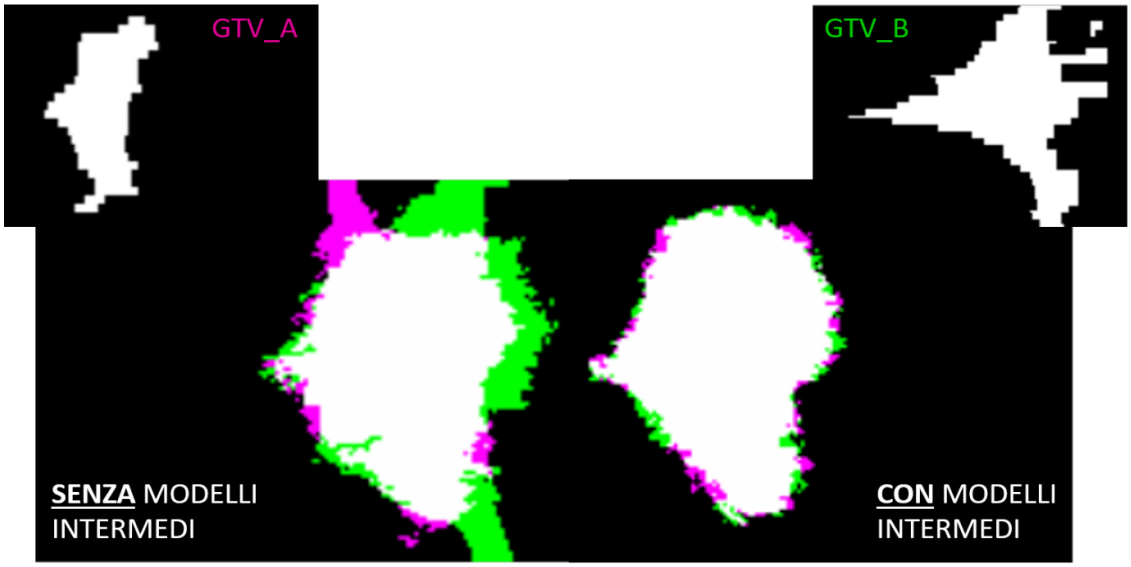


Figura 39: *Confronto dei modelli ottenuti senza e con il passaggio per i modelli intermedi. In viola è rappresentato il modello proveniente da GTV_A, in verde è mostrato il modello proveniente dal GTV_B.*

Sempre in *figura 39* si può invece notare come i modelli ottenuti a partire dagli stessi GTV con i modelli intermedi, risentano molto meno della forma del loro progenitore, arrivando a una migliore sovrapposizione.

Questa differenza evidenzia la funzione regolarizzante dell'applicazione della metà del VF medio al volume di riferimento e l'uso successivo dei modelli intermedi per il processo iterativo, che porta ad un risultato comune per i GTV appartenenti allo stesso cluster. Tuttavia, tale accorgimento rallenta l'evoluzione del modello verso lo stato finale ed è quindi stato applicato solo come step di inizializzazione.

3.2.3 Registrazione deformabile

Tabella 11: *Valori medi e deviazione standard (std) di Dice, distanza di Hausdorff medio-media (meanHmean) e medio-massima (maxHmean) per le registrazioni nella creazione dei modelli intermedi a partire dai GTV originali.*

	Dice medio [%]	**Dice medio std**	**meanHmean [mm]**	**meanHmean std**	**maxHmean [mm]**	**maxHmean std**
Cluster1	0.968	0.009	0.504	0.087	0.521	0.092
Cluster2	0.957	0.011	0.548	0.079	0.569	0.082
Cluster3	0.954	0.011	0.557	0.081	0.578	0.087
Cluster4	0.934	0.023	0.566	0.088	0.598	0.099
Cluster5	0.913	0.012	0.604	0.050	0.623	0.055
Cluster6	0.835	0.095	0.676	0.106	0.724	0.151
Cluster7	0.785	0.090	0.518	0.169	0.568	0.188
Cluster8	0.829	0.091	0.554	0.138	0.585	0.152
Cluster9	0.705	0.050	0.723	0.077	0.766	0.086
Cluster10	0.826	0.024	0.657	0.066	0.678	0.070
Cluster11	0.869	0.023	0.616	0.065	0.632	0.070
Cluster12	0.886	0.017	0.613	0.059	0.634	0.059
Cluster13	0.895	0.019	0.620	0.055	0.638	0.061
Cluster14	0.913	0.010	0.610	0.048	0.625	0.051
Cluster15	0.923	0.009	0.604	0.042	0.619	0.045
Cluster16	0.935	0.008	0.586	0.041	0.601	0.045
Cluster17	0.934	0.013	0.598	0.050	0.615	0.050
Cluster18	0.894	0.090	0.672	0.083	0.695	0.076
MediaTOT	0.881	0.034	0.601	0.077	0.626	0.084

Per calcolare i modelli intermedi (paragrafo 2.3.2), è necessario registrare i GTV di un medesimo cluster tra di loro. La qualità di tali registrazioni è stata verificata per valutare

l'appropriatezza di trasformazioni deformabili a partire da D-maps con lo scopo di creare modelli tumorali.

Come si può osservare dai valori in *tabella 11*, la distanza media dei contorni tra il volume moving registrato e quello fixed (meanHmean e maxHmean), su cui avviene la registrazione è sempre sotto la dimensione del voxel (1 mm, isotropo), testimoniando una buona riuscita della registrazione. Da tale valore si discosta leggermente il valore di similarità di Dice, il quale seppur rimanendo sufficientemente alto per tutti i cluster, con una media dell'88,16%, denota una parte di errore dovuta principalmente a variazioni nella definizione dei bordi della maschera. Tale valore è maggiore in quei cluster in cui si hanno volumi maggiori, nei quali il rumore dei bordi incide in maniera minore. Il cluster1 ha volumi nell'intervallo 99.037 – 620.028 [ml] e un valore di Dice pari a 0.9658, mentre in cluster caratterizzati da GTV di volume inferiore, come il cluster9 in cui sono presenti volumi nell'intervallo 0.351 – 1.948 [ml], il Dice risulta essere tendenzialmente inferiore, raggiungendo un valore medio di 0.70. Ciò è dovuto intrinsecamente all'indice di Dice: esso è il rapporto tra il numero di voxel sovrapposti e l'unione dei voxel dei volumi, quindi nel momento in cui vengono considerati GTV piccoli il contributo [64,65] dei voxel dovuti a variazioni nella definizione dei bordi contribuirà all'aumento del denominatore, abbassando cosi il valore del rapporto finale.

3.2.4 Velocità di convergenza

Attraverso l'inizializzazione del processo iterativo mediante i modelli intermedi, ciascuno dei quali è preso come riferimento per ottenere un modello finale, è stato possibile annullare l'influenza del volume di partenza. All'interno di un singolo cluster, la convergenza al modello finale può però variare a seconda del tumore di riferimento considerato. Per valutare tale convergenza è stato calcolato il valore di Dice tra due modelli ottenuti a iterazioni consecutive, considerando che un valore pari a 0.96 è incluso tra i criteri di arresto del processo iterativo.

In *figura 40* si può osservare l'andamento di Dice relativo a tutti i modelli appartenenti al Cluster3, che presenta un range di solidità pari a [0.6-0.7].

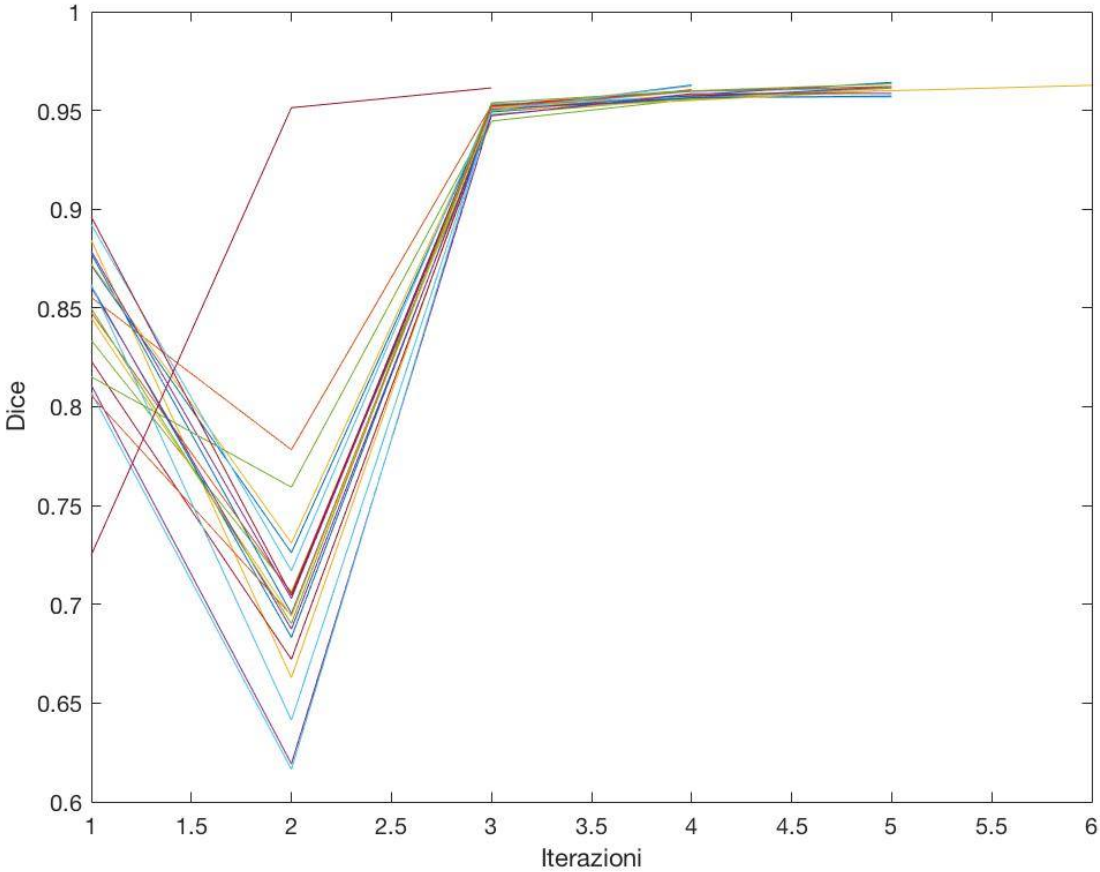


Figura 40: *Andamento del valore di Dice per un cluster d'esempio. Ciascuna linea si riferisce al numero di iterazione che ogni GTV compie per trovare il modello.*

Come si può notare dal grafico, *figura 40,* nessun tumore supera le sei iterazioni per trovare il modello finale. Questo avviene poiché la forma dei volumi iniziali è simile, testimoniata da valori di solidità alti.

Il punto di minimo alla seconda iterazione, per la maggior parte dei volumi, è dovuto a un cambiamento nella media dei vector field dopo il primo ciclo, infatti alla prima iterazione si confrontano il modello della prima iterazione ($\mathbf{Model_1}$), ottenuto applicando un vector field mediato tra (n-1) campi di spostamento, con il relativo intermedio, mentre dalla seconda iterazione in avanti i modelli sono ottenuti mediano n vector field. Dalla prima iterazione quindi, cambia l'insieme di immagini considerate per la creazione del modello.

In *figura 41* è riportato l'andamento del Dice in funzione delle iterazioni di un altro cluster, il Cluster4, che presenta valori di solidità compresi tra 0.3 e 0.6, inferiori rispetto a quelli del Cluster3.

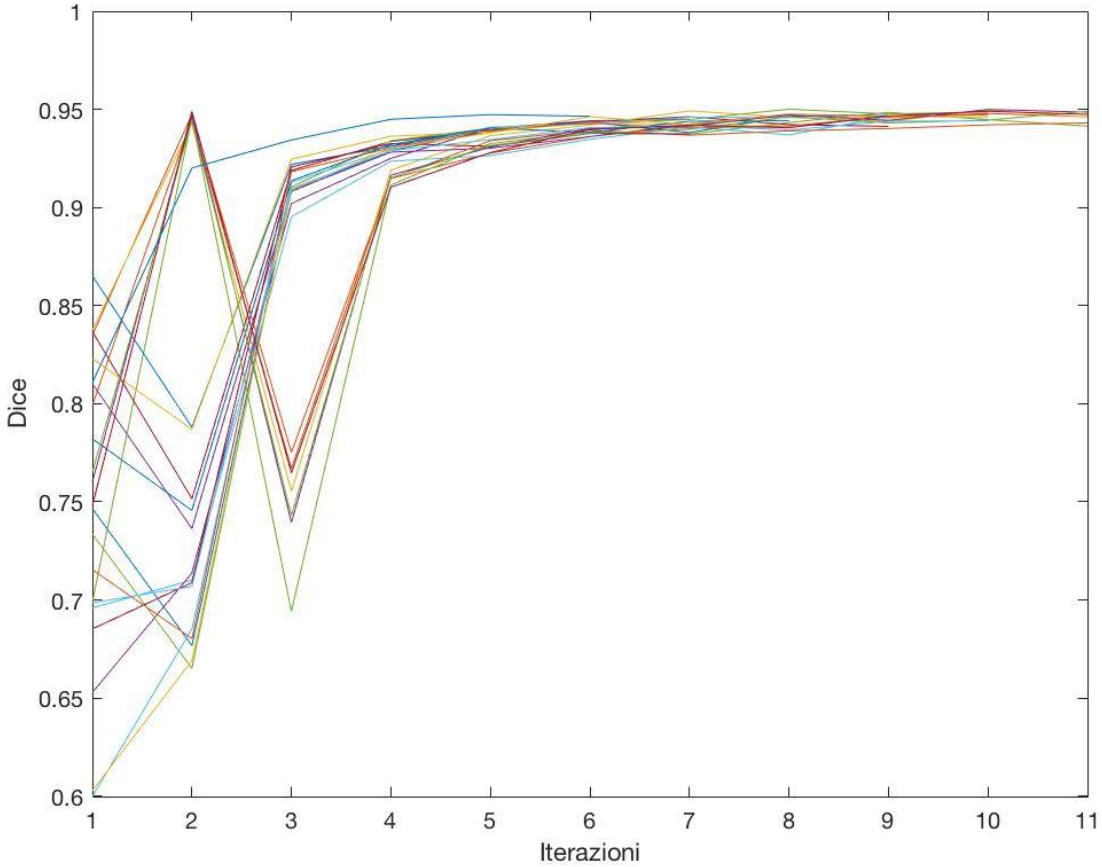


Figura 41: *Andamento DICE Cluster4*

In questo caso il numero di cicli arriva molto frequentemente al numero di iterazioni massimo consentito (11), spesso perché non viene mai raggiunto il valore limite di Dice 0.96. L'impossibilità nel raggiungimento di tale valore è dovuta all'irregolarità dei volumi di partenza e alle differenze di forma che presentano. Due esempi di volumi nel Cluster4 sono presentati in *figura 42*.

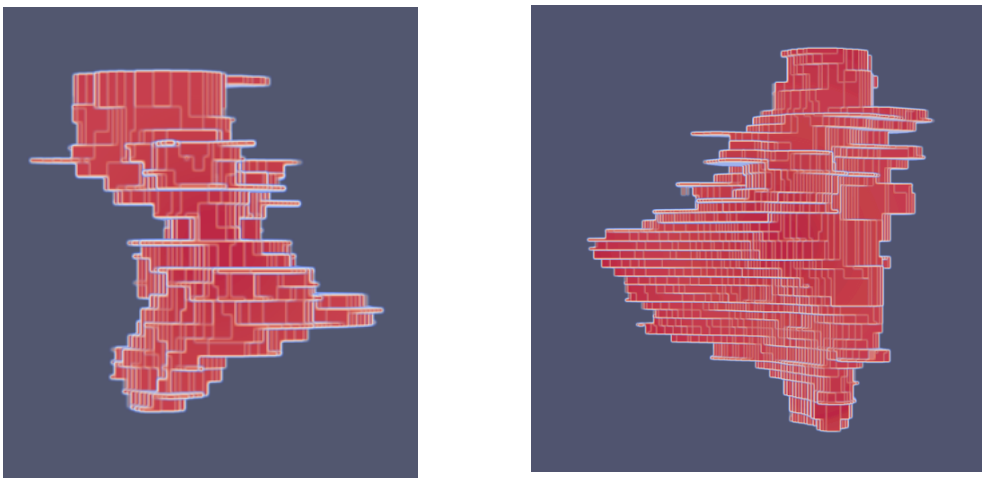


Figura 42*: Confronto tra tumori del cluster4*

Tale comportamento suggerisce una correlazione tra solidità iniziale nel cluster e numero di iterazioni medio per cluster.

La *figura 43* mostra, infatti, il numero di iterazioni mediato sui modelli finali all'interno di ciascun cluster in relazione alla solidità media dei tumori di partenza. La relazione risulta essere inversamente proporzionale: al diminuire della solidità media, un maggior numero di iterazioni è necessario al raggiungimento del modello finale. Ciò dimostra che, a fronte di forme molto differenti tra loro si necessita di maggiore risorse computazionali per soddisfare i criteri di arresto dell'algoritmo.

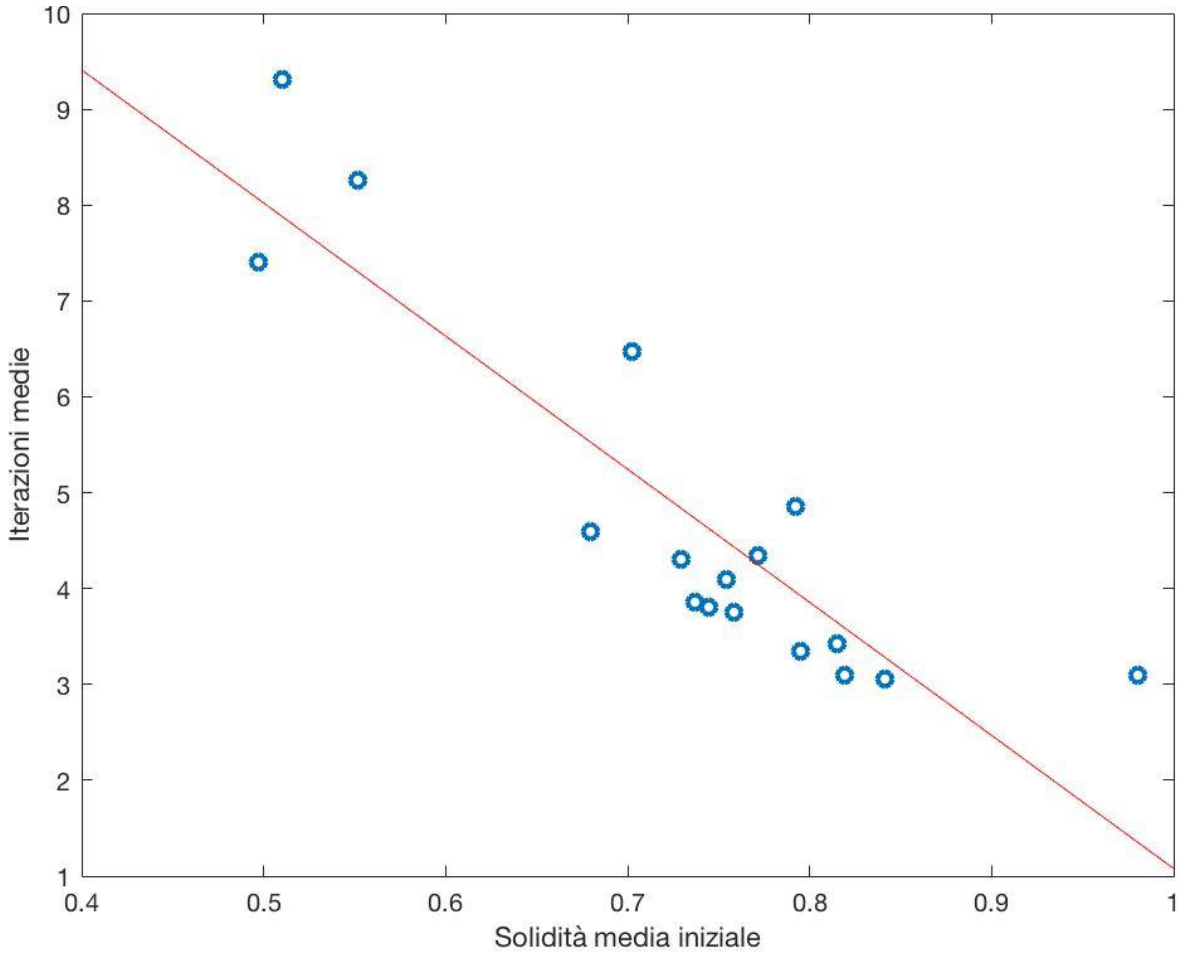


Figura 43*: Velocità di convergenza dei vari cluster in base alla solidità media dei tumori di partenza.*

3.3 *Modellizzazione tumorale: Valutazione dei modelli finali*

3.3.1 Caratteristiche dei modelli finali

Ogni cluster, alla fine del processo, presenta tanti modelli finali quanti sono i tumori di partenza. Tuttavia, a fronte dell'inizializzazione mediante modelli intermedi, essi sono indipendenti dal volume di riferimento di partenza.

Tabella 12: *Valori di volume e solidità medi (deviazione standard) per i modelli finali di ciascun cluster. I valori medi (deviazione standard) di Dice e Hausdorff sono ottenuti dal confronto tra modelli finali*

Cluster	VOLUME Medio (std)	SOLIDITÀ Medio (std)	DICE Medio (std)	HAUSDORFF Medio (std)
1	202,354 (0,672)	0,910 (0,002)	0,961 (0,001)	3,558 (0,335)
2	153,879 (0,594)	0,865 (0,003)	0,949 (0,001)	3,765 (0,309)
3	106,431 (0,733)	0,847 (0,001)	0,944 (0,001)	4,163 (0,462)
4	36,015 (0,294)	0,731 (0,003)	0,911 (0,003)	5,044 (0,547)
5	12,246 (0,167)	0,735 (0,005)	0,897 (0,003)	4,263 (0,642)
6	0,708 (0,039)	0,642 (0,008)	0,826 (0,007)	3,643 (0,328)
7	2,733 (0,048)	0,871 (0,032)	0,816 (0,030)	2,069 (0,256)
8	0,857 (0,034)	0,886 (0,016)	0,902 (0,023)	2,008 (0,351)
9	2,564 (0,042)	0,700 (0,019)	0,740 (0,033)	2,546 (0,352)
10	4,966 (0,066)	0,753 (0,014)	0,865 (0,014)	2,497 (0,399)
11	7,819 (0,081)	0,829 (0,014)	0,897 (0,011)	2,380 (0,289)
12	11,638 (0,097)	0,846 (0,010)	0,906 (0,078)	2,581 (0,355)
13	11,637 (0,096)	0,814 (0,007)	0,906 (0,006)	2,872 (0,312)
14	19,144 (0,194)	0,84 (0,005)	0,908 (0,004)	3,073 (0,258)
15	28,875 (0,278)	0,824 (0,004)	0,918 (0,003)	3,441 (0,464)
16	39,746 (0,245)	0,857 (0,003)	0,928 (0,002)	3,373 (0,323)
17	54,041 (0,333)	0,816 (0,003)	0,920 (0,002)	3,808 (0,364)
18	94,982 (0,472)	0,860 (0,003)	0,945 (0,002)	3,718 (0,48)

Per ogni cluster, di ciascun modello finale sono stati calcolati volume e solidità e dal confronto tra modelli sono stati ottenuti valori di Dice e distanza di Hausdorff, riportati come valori medi e di deviazione standard (*tabella 12*).

Il valore di Dice indica la bontà della sovrapposizione di modelli di un cluster ottenuti a partire da reference diverse. La distanza di Hausdorff rappresenta lo scostamento massimo (in voxel, risoluzione 1x1x1 mm) tra i due volumi.

Un'interessante andamento da visualizzare è quello relativo all'indice di Dice tra modelli finali in relazione al loro volume medio (*figura 44).*

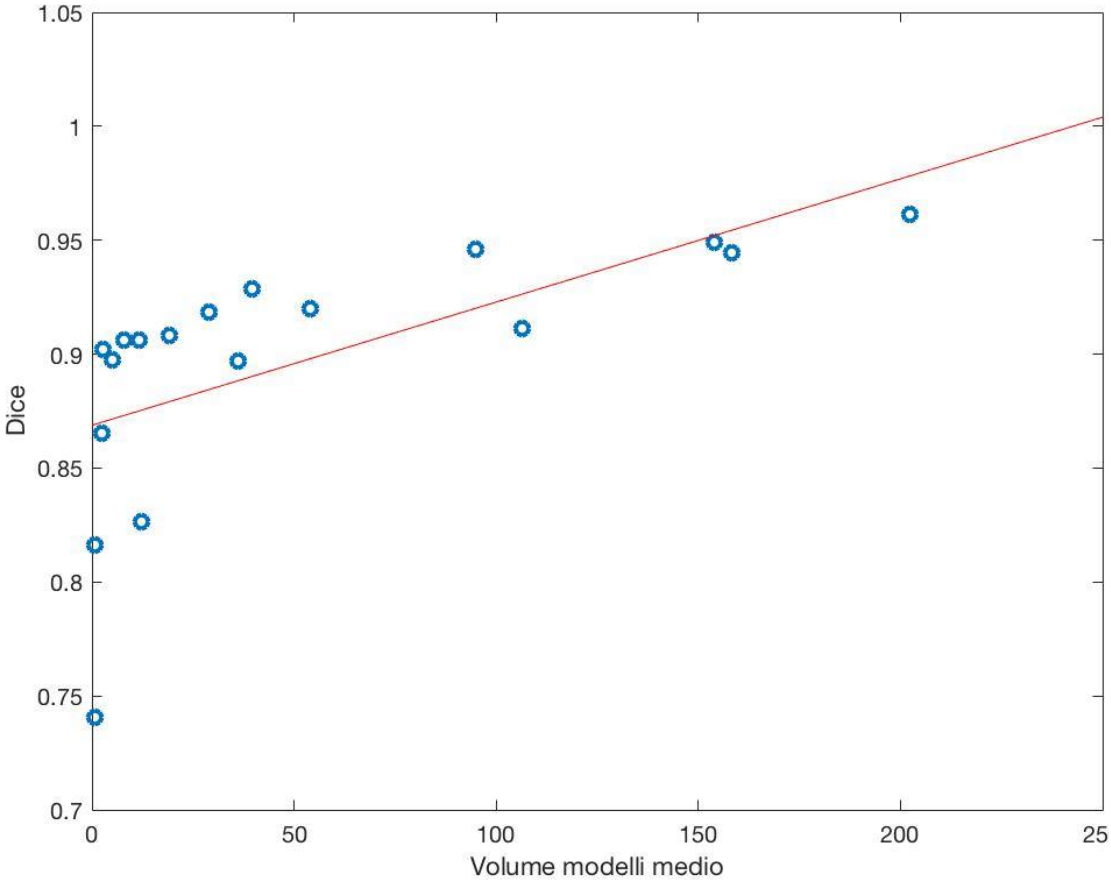


Figura 44: *Dice medio in funzione del volume medio [ml]*

Al crescere del volume medio, i modelli sono indicati come maggiormente simili dall'indice di Dice. Si è posta l'attenzione su due cluster, il 7 e il 9, che sembrano avere un comportamento anomalo. Essi contengono i tumori più piccoli del data set e di conseguenza producono i modelli più minuti. La differenza sull'indice Dice è dovuta, dunque, al basso valore di volume che questi due cluster presentano. Il contributo superficiale, e quindi dei contorni, influisce a peggiorare il livello di sovrapposizione tra due volumi finali. Inoltre, il

Cluster 7 presenta una solidità media nell'intorno di 1, mentre il cluster 9 di circa 0,8. La somiglianza di quest'ultimo cluster risulta minore di quella relativa al cluster 7. Questo è sintomo di come entrambi i parametri morfologici, volume e solidità, influiscano sul risultato finale e sulla somiglianza tra modelli.

3.3.2 Confronto modelli finali – GTV iniziali

A sostegno di una dipendenza dei risultati finali con i dati iniziali di volume e solidità dei GTV, è stato confrontato lo scostamento massimo tra modelli con i dati di volume e solidità dei GTV iniziali che compongono un cluster.

Al crescere della solidità media, aumenta anche la regolarità del tumore, e diminuisce l'errore massimo nel confronto tra due modelli diversi, come mostrato in *figura 45*.

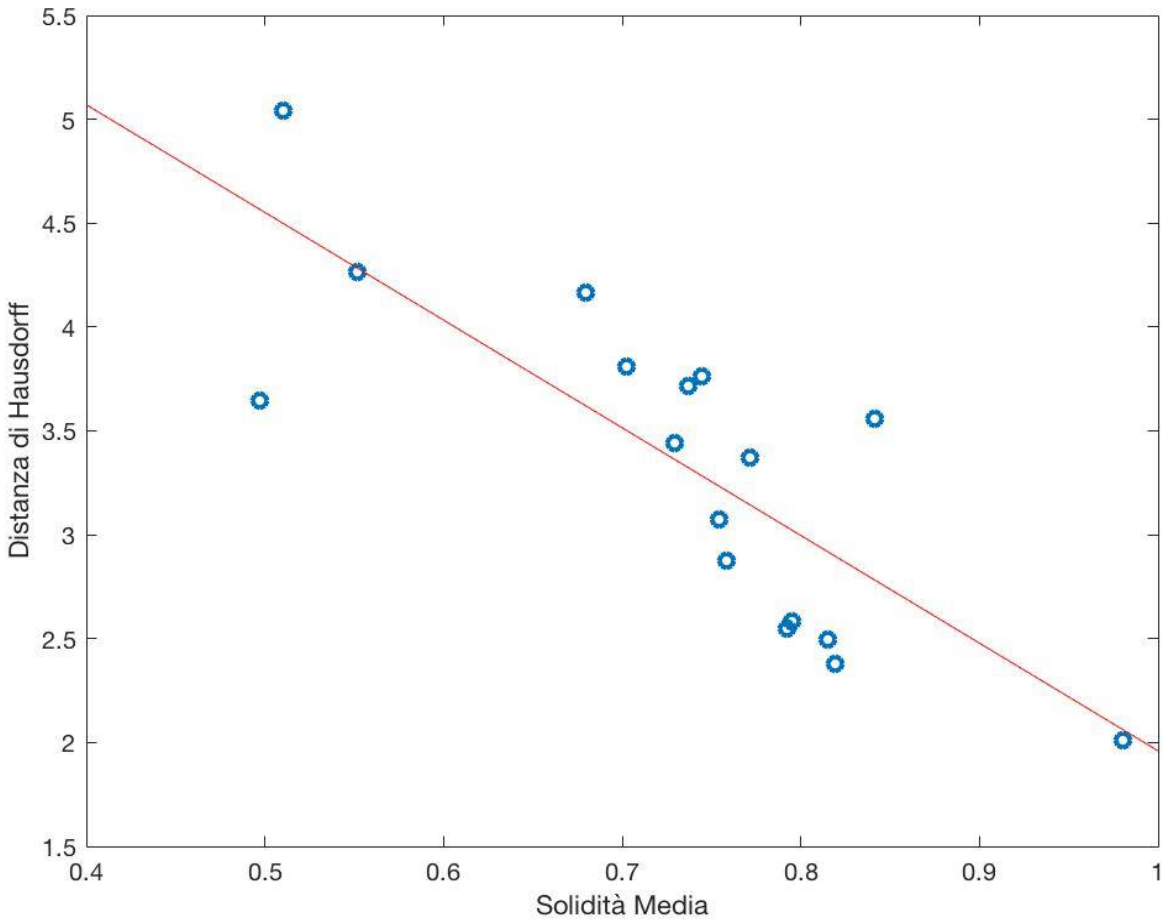


Figura 45: *Errore massimo [mm] tra modelli finali rispetto alla solidità media dei GTV iniziali.*

Inoltre sono stati confrontati i valori di volume e solidità dei tumori iniziali rispetto a quelli dei modelli finali.

Tabella 13: *Confronto dei volumi medi tra GTV iniziali e modelli finali*

	Volume medio Iniziale [ml] (std)	**Volume medio modelli [ml]**
Cluster 1	227,366 (136,345)	202,355
Cluster 2	171,596 (101,128)	153,879
Cluster 3	152,897(78,330)	158,358
Cluster 4	127,532(72,105)	106,344
Cluster 5	38,16(5,897)	36,016
Cluster 6	14,97(7,841)	12,248
Cluster 7	0,932(0,745)	0,702
Cluster 8	2,36(2,284)	2,731
Cluster 9	1,02(0,480)	0,853
Cluster 10	2,852(0,534)	2,564
Cluster 11	5,222(0,987)	4,965
Cluster 12	8,209(0,793)	7,816
Cluster 13	12,278(1,740)	11,638
Cluster 14	20,06(2,879)	19,149
Cluster 15	30,594(3,100)	28,871
Cluster 16	42,094(4,508)	39,747
Cluster 17	56,543(5,030)	54,042
Cluster 18	108,054(58,045)	94,986

Dalla *tabella 13* emerge come il volume medio dei modelli cada, oltre che nel range iniziale (*tabella 3*), anche molto vicino al valore medio di volume; mentre in *tabella 14* si nota come i valori di solidità si discostino sia dal range che dal valor medio dei volumi tumorali iniziali.

***Tabella 14**: Confronto della solidità media tra i GTV iniziali e i modelli finali*

	Solidità media iniziale [%] (std)	**Solidità media modelli [%]**
Cluster 1	0,841(0,035)	0,910
Cluster 2	0,744(0,022)	0,865
Cluster 3	0,679(0,022)	0,847
Cluster 4	0,510(0,094)	0,731
Cluster 5	0,552(0,046)	0,735
Cluster 6	0,497(0,098)	0,642
Cluster 7	1,167(0,155)	0,871
Cluster 8	0,979(0,044)	0,886
Cluster 9	0,792(0,084)	0,700
Cluster 10	0,815(0,068)	0,753
Cluster 11	0,819(0,081)	0,829
Cluster 12	0,795(0,088)	0,846
Cluster 13	0,758(0,085)	0,814
Cluster 14	0,754(0,062)	0,84
Cluster 15	0,729(0,065)	0,824
Cluster 16	0,771(0,078)	0,857
Cluster 17	0,702(0,121)	0,816
Cluster 18	0,737(0,079)	0,860

La variazione di solidità di un modello in relazione al valore di partenza, è dovuta a una "regolarizzazione" della forma che avviene durante il processo di formazione del volume medio. La media di più vector field tende a mediare eccessivi valori di spostamento in voxel critici, che possono essere risultanti di una registrazione tra forme diverse. Il campo di spostamento finale, porta ad avere forme più regolari, e quindi con una solidità più elevati, dei tumori di partenza.

3.4 Modelli statistici: risultati preliminari

Come illustrato nel paragrafo 2.4, è stata svolta un'analisi preliminare delle componenti principali (PCA), sui modelli finali di alcuni cluster. Per l'applicazione della PCA sono stati composti, relativamente a 3 cluster, i vector field totali che, applicati al modello finale, restituiscono lo specifico GTV. La composizione del vector field avviene in maniera ottimale, solo per quei cluster caratterizzati da un basso numero di iterazioni per raggiungere il modello finale, essendo il numero di composizione un'unità inferiore al numero di cicli svolti.

I cluster considerati sono:

- Cluster 1: range volume [99,037 – 620,028]; range solidità [0,8 – 0,9]
- Cluster 2: range volume [89,667 – 470,119]; range solidità [0,7 – 0,8]
- Cluster 4: range volume [58,353 – 302,294]; range solidità [0,3 – 0,6]

Per quanto riguarda i risultati del Cluster 1 e Cluster 2, questi sono paragonabili, considerando che gli elementi costituenti dei due cluster sono caratterizzati da valori simili di volume e solidità.
L'analisi delle componenti principali porta ad ottenere risultati paragonabili in termini di varianza percentuale, spiegata dalle diverse componenti (*figura 46*).

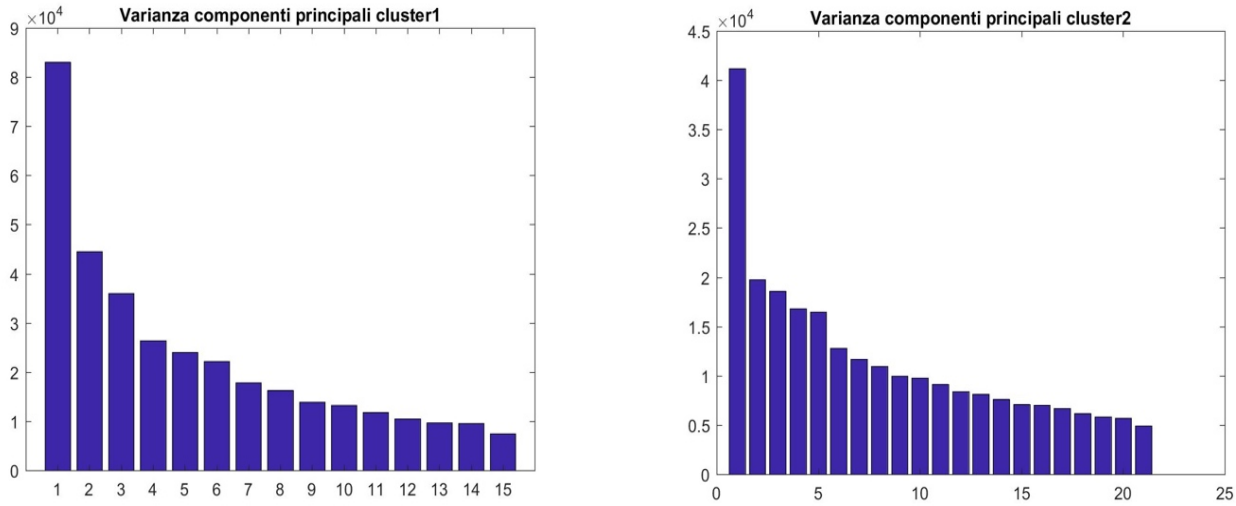


Figura 46: *Varianza spiegata dalle componenti principali per i Cluster 1 e Cluster 2.*

Per entrambi i cluster, la prima componente, che spiega la maggior parte della varianza (24% per il Cluster 1 e 17% per il Cluster2), è stata calcolata sia positivamente che negativamente, ottenendo due campi di spostamento con cui è stata deformato un modello del cluster. In seguito, sono state dedotte informazioni sul primo indice di varianza che, come mostrato in *figura 47*, sembra essere legato a variazioni di dimensione e quindi di volume.

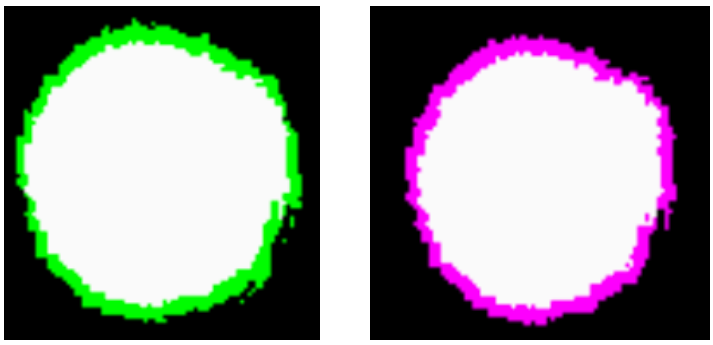


Figura 47: *Confronti componente positiva/modello, Componente negativa/modello per un modello finale del Cluster 1.*

Nella figura a destra è mostrato la differenza tra componente positiva della PCA, relativa al primo cluster (In verde la prima componente positiva, in bianco il modello), mentre a sinistra appare il confronto con la componente negativa (in viola il modello, in bianco la prima componente negativa).

Un confronto analogo è stato condotto su tutti i modelli dei due cluster, registrando i dati di scostamento in volume percentuale tra il modello ricostruito, utilizzando le componenti e i modelli stessi, per infine mediare i risultati (*tabella 15)*.

Tabella 15: *Scostamento medio componente/modello*

	Componente Positiva	**Componente Negativa**
Cluster 1	0,03%	0,02%
Cluster 2	0,54%	0,40%

Per il Cluster2, si nota un errore maggiore, probabilmente a causa del maggior numero di composizioni di vector field richiesto per ritornare al singolo tumore, a partire dal modello. Si ricorda che il numero di composizioni dipende dalla velocità di convergenza del modello.

Nel primo cluster sono state effettuate mediamente quattro composizioni, mentre nel secondo cinque. Lo scostamento dei modelli dalle componenti sembra quindi essere legato al numero di composizione effettuate. A supporto di tale ipotesi il Cluster 4 è stato scelto come caso pessimo per i suoi bassi valori di solidità, esso infatti presenta la prima componente, nelle sue declinazioni positiva e negativa, che non sembra suggerire variazioni di dimensioni come nei due casi precedenti (*figura 48*).

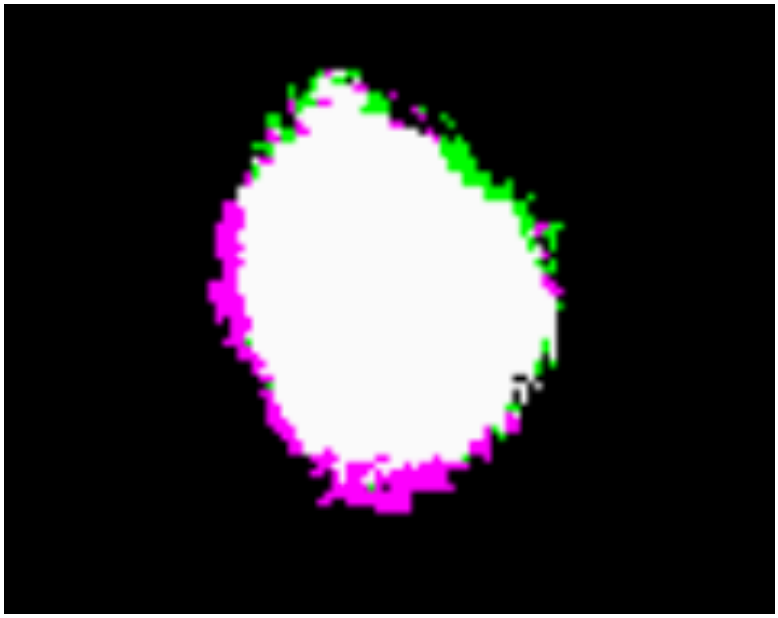


Figura 48: *Componente positiva su componente negativa Cluster 4*

4. CONCLUSIONI

L' obiettivo della tesi è la creazione di modelli computazionali di strutture patologiche, partendo da immagini CT di tumori polmonari, per consentire simulazioni e valutazioni dettagliate paziente-specifiche al fine di supportare lo staff medico durante la pianificazione di trattamenti radioterapici. La modellazione viene effettuata relativamente ai volumi tumorali per ricercare un volume medio, che sintetizzi le caratteristiche di più tumori di partenza. L'intenzione è, infatti, quella di permettere all'utente di personalizzare la forma della struttura patologica, scegliendo potenzialmente tra un numero illimitato di GTV.

Dal data-set originale di 349 tumori, il procedimento complessivo ha portato a 18 modelli, di cui ognuno sintetizza le caratteristiche totali del cluster da cui deriva. Il volume dei modelli finali ricade nello specifico intervallo dei GTV di partenza, con un valore di volume molto simile alla media dei volumi originali. Ciò non accade per i dati di solidità poiché il processo include la media di campi di spostamento per svariati cicli, generando dei modelli finali, che risultano essere più regolari dei tumori di partenza, come precedentemente spiegato nel paragrafo 3.3.2. L'applicazione di registrazioni deformabili in modo iterativo, risulta adeguata alla creazione di modelli tumorali anatomicamente validi. Per ovviare alla mancanza di forma tumorali più irregolari, cioè con solidità più bassa, basterebbe applicare al modello, in senso opposto, i vector field usati per raggiungere il volume medio, per ritornare ad una specifica forma presente nel data-set iniziale. Questo metodo riduce lo spazio di archiviazione di 349 volumi di tumori a quello di 18 volumi di modelli finali più 349 file testuali, contenenti i coefficienti di deformazione, con cui è possibile ottenere nuovamente i 349 di partenza.

Il metodo proposto è stato validato su forme note (sfere), a cui sono stati applicate trasformazioni note. Per quanto riguarda la validazione, l''errore, calcolato come distanza di Hausdorff rispetto al ground truth, è risultato di 2.917 e di 2.140, rispettivamente per il Cluster_45 e il Cluster_25, e, ponendosi entrambi nell'intorno della risoluzione del voxel (1mm), confermano la bontà del procedimento. Per il data set di pazienti invece, si è ottenuta una distanza di Hausdorff pari a 3.267 mm, la quale è in linea con la risoluzione del voxel delle immagini originarie pari a 3 mm.

Come ampiamente discusso nel paragrafo 3.1.2, una buona parte dello scostamento finale tra i modelli, valutato con la distanza di Hausdorff, è dovuto al metodo del calcolo dei contorni della forma, ovvero all'utilizzo delle distance map. I dati delle D-map sono poi utilizzati per calcolare il vettore spostamento tra due volumi, introducendo un errore maggiore in quelle regioni dove vi era un maggiore contributo dei contorni. Questo errore è intrinsecamente legato alla definizione di un contorno, specialmente se effettuato su volumi acquisiti per fette 2D assiali con una determinata risoluzione (come volumi CT).
L'applicazione della PCA ha permesso di fornire un'analisi statistica preliminare di alcuni cluster, fornendo un metodo per la simulazione di tumori che spiegano diversa varianza entro lo stesso cluster. Limitazioni nell'applicazione della PCA è stata osservata relativamente alla composizione dei vector field. La composizione di un numero elevato di vector field influisce sulla capacità di ricostruire il volume di partenza, a causa di errori di propagazione nel metodo iterativo. Avere un vector field in uscita da una singola registrazione modello-GTV, sembrerebbe la soluzione più facilmente applicabile per ritornare al singolo tumore iniziale senza propagazione degli errori. Sviluppi futuri si porranno l'obiettivo di stimare questi errori.
Il numero di cicli svolti, come visto precedentemente, è dipendente dalla solidità di partenza dei GTV, infatti per solidità basse si avranno un maggiore numero di iterazioni e, di conseguenza una minore possibilità di poter ricostruire l'esatto GTV.

Infine, la modellizzazione è svolta solamente sulla componente forma, senza integrazione delle informazioni date dalle intensità (o texture), che potrebbe essere considerata in lavori futuri. Per quanto riguarda la modellizzazione anatomica, è già in corso un lavoro di ricerca per creare un fantoccio, che risponda ai requisiti richiesti e che permetta simulazioni paziente-specifiche, in cui sarà possibile inserire il modello tumorale derivante dal metodo proposto in questo lavoro.

5. BIBLIOGRAFIA

[1] Korreman, S. S. (2015). Image-guided radiotherapy and motion management in lung cancer. The British journal of radiology, 88(1051), 20150100.

[2] Greigore V., et Al., (2000). Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal adiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiotherphy and Oncology 56, 135-150.

[3] Fassi, A., Seregni, M., Riboldi, M., Cerveri, P., Sarrut, D., Ivaldi, G. B., ... & Baroni, G. (2015). Surrogate-driven deformable motion model for organ motion tracking in particle radiation therapy. Physics in medicine and biology, 60(4), 1565.

[4] Laurent, F., Montaudon, M., & Corneloup, O. (2006). CT and MRI of lung cancer. Respiration, 73(2), 133-142.

[5] Li, Q., Li, F., Suzuki, K., Shiraishi, J., Abe, H., Engelmann, R., ... & Doi, K. (2005, October). Computer-aided diagnosis in thoracic CT. In Seminars in Ultrasound, CT and MRI (Vol. 26, No. 5, pp. 357-363). WB Saunders.

[6] E. A. Eisenhauer et al., «New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)», Eur. J. Cancer, vol. 45, n. 2, pagg. 228–247, 2009.

[7] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. (2010) Reporting results of cancer treatment

[8] P. Lambin et al., «Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis», Eur. J. Cancer, vol. 48, n. 4, pagg. 441–446, 2012.

[9] J. W. L. Aerts et al., «Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach», Nat. Commun., vol. 5, 2014.

[10] G. Lee et al., «Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art», Eur. J. Radiol., vol. 86, pagg. 297–307, 2017.

[11] de Carvalho Filho, A. O., Silva, A. C., de Paiva, A. C., Nunes, R. A., & Gattass, M. (2016). Computer-aided diagnosis system for lung nodules based on computed tomography using shape analysis, a genetic algorithm, and SVM. Medical & Biological Engineering & Computing, 1-18.

[12] Efros, A. A., & Leung, T. K. (1999). Texture synthesis by non-parametric sampling. In Computer Vision, 1999. The Proceedings of the Seventh IEEE International

Conference on (Vol. 2, pp. 1033-1038). IEEE.

[13] Cross, G. R., & Jain, A. K. (1983). Markov random field texture models. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, (1), 25-39.

[14] G.J. Cook, C. Yip, M. Siddique, et al., Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy, J. Nucl. Med. 54 (2013) 19–26.

[15] F.E. Lennon, G.C. Cianci, N.A. Cipriani, et al., Lung cancer-a fractal viewpoint, Nat. Rev. Clin. Oncol. 12 (2015) 664–675.

[16] J. Wu, M.F. Gensheimer, X. Dong, et al., Robust intratumor partitioning to identify high-risk subregions in lung cancer: a pilot study, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 95 (2016) 1504–1512.

[17] J. B. Maintz e M. A. Viergever, «A survey of medical image registration.», Med. Image Anal., vol. 2, n. 1, pagg. 1–36, 1998.

[18] B. Zitovà, J. Flusser, et al., Image registration methods: a survey, Image and vision computing, vol. 21, 2003

[19] W.R. Crum, T. Hartkens, D.L. Hill, Non-rigid image registration: therory and practice, Br J Radiol 77 Spec No 2: S140-53 (2004)

[20] Paganelli, C., Peroni, M., Riboldi, M., Sharp, G. C., Ciardo, D., Alterio, D., Baroni, G. (2012). Scale invariant feature transform in adaptive radiation therapy: a tool for deformable image registration assessment and re-planning indication. Physics in medicine and biology, 58(2), 287

[21] Fritscher, K. D., Peroni, M., Zaffino, P., Spadea, M. F., Schubert, R., & Sharp, G. (2014). Automatic segmentation of head and neck CT images for radiotherapy treatment planning using multiple atlases, statistical appearance models, and geodesic active contours. Medical physics, 41(5), 051910.

[22] Korreman, S. S. (2012). Motion in radiotherapy: photon therapy. Physics in medicine and biology, 57(23), R161.

[23] Bert, C., & Durante, M. (2011). Motion in radiotherapy: particle therapy. Physics in medicine and biology, 56(16), R113.

[24] Keall, P. (2004). 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. In Seminars in radiation oncology (Vol. 14, No. 1, pp. 81-90). WB Saunders.

[25] Feain, I. J., Court, L., Palta, J. R., Beddar, S., & Keall, P. (2017). Innovations in Radiotherapy Technology. Clinical Oncology, 29(2), 120-128.

[26] D. Mattes, D.R. Haynor, et. Al., PET-CT image registration in the chest using free-form deformation, IEEE Trans Med imaging, 22(1):120-8, 2003

[27] W.M. Weels , P. Viola, et. Al., Multimodal Volume registration by maximization of mutual information, Med. Image Anal. 1(1):35-51, 1996

[28] Ehrhardt, J., Werner, R., Schmidt-Richberg, A., & Handels, H. (2011). Statistical modeling of 4D respiratory lung motion using diffeomorphic image registration. IEEE transactions on medical imaging, 30(2), 251-265.

[29] G. C. Sharp, M. Peroni, R. Li, J. Shackleford, and N. Kandasamy, "Evalua- tion of plastimatch b-spline registration on the empire10 data set," Medical Image Analysis for the Clinic: A Grand Challenge (2010), pp. 99–108.
imaging, 28(4), 621-630.

[30] Sarrut, D. (2006). Deformable registration for image-guided radiation therapy. Zeitschrift für medizinische Physik, 16(4), 285-297.

[31] Castillo, R., Castillo, E., Guerra, R., Johnson, V. E., McPhail, T., Garg, A. K., & Guerrero, T. (2009). A framework for evaluation of deformable image registration spatial accuracy using large landmark point sets. Physics in medicine and biology, 54(7), 1849.

[33] Xu, X. G. (2014). An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history. Physics in medicine and biology, 59(18), R233.

[34] Iglesias, J. E., & Sabuncu, M. R. (2015). Multi-atlas segmentation of biomedical images: a survey. Medical image analysis, 24(1), 205-219.

[35] Shackleford, J. A., Kandasamy, N., & Sharp, G. C. (2010). On developing B-spline registration algorithms for multi-core processors. Physics in medicine and biology, 55(21), 6329.

[36] Sharp, G. C., Peroni, M., Li, R., Shackleford, J., & Kandasamy, N. (2010). Evaluation of plastimatch B-Spline registration on the EMPIRE10 data set. Medical Image Analysis for the Clinic: A Grand Challenge, 99-108.

[37] Segars, W. P., Sturgeon, G., Mendonca, S., Grimes, J., & Tsui, B. M. (2010). 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. Medical physics, 37(9), 4902-

4915.

[38] Segars, W. P., Bond, J., Frush, J., Hon, S., Eckersley, C., Williams, C. H., ... & Frush, D. (2013). Population of anatomically variable 4D XCAT adult phantoms for imaging research and optimization. Medical physics, 40(4), 043701.

[39] Segars, W. P., Mahesh, M., Beck, T. J., Frey, E. C., & Tsui, B. M. (2008). Realistic CT simulation using the 4D XCAT phantom. Medical physics, 35(8), 3800-3808.

[40] Segars, W. P., Mori, S., Chen, G. T. Y., & Tsui, B. M. W. (2007, October). Modeling respiratory motion variations in the 4D NCAT phantom. In 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (Vol. 4, pp. 2677-2679). IEEE.

[41] Xu, X. G., Taranenko, V., Zhang, J., & Shi, C. (2007). A boundary-representation method for designing whole-body radiation dosimetry models: pregnant females at the ends of three gestational periods—RPI-P3,-P6 and-P9. Physics in medicine and biology, 52(23), 7023.

[42] Xu, X. G., & Eckerman, K. F. (Eds.). (2009). Handbook of anatomical models for radiation dosimetry. CRC Press.

[43] Lee, C., Lodwick, D., Hurtado, J., Pafundi, D., Williams, J. L., & Bolch, W. E. (2009). The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. Physics in medicine and biology, 55(2), 339.

[44] Bolch, W., Lee, C., Wayson, M., & Johnson, P. (2010). Hybrid computational phantoms for medical dose reconstruction. Radiation and environmental biophysics, 49(2), 155-168.

[45] Pukala, J., Meeks, S. L., Staton, R. J., Bova, F. J., Mañon, R. R., & Langen, K. M. (2013). A virtual phantom library for the quantification of deformable image registration uncertainties in patients with cancers of the head and neck. Medical physics, 40(11), 111703.

[46] Pukala, J., Johnson, P. B., Shah, A. P., Langen, K. M., Bova, F. J., Staton, R. J., ... & Meeks, S. L. (2016). Benchmarking of five commercial deformable image registration algorithms for head and neck patients. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 17(3).

[47] Zhang, J., Xu, X. G., Shi, C., & Fuss, M. (2008). Development of a geometry-based respiratory motion–simulating patient model for radiation treatment dosimetry. Journal of applied clinical medical physics/American College of Medical

Physics, 9(1), 2700.

[48] Collins, D. L., Zijdenbos, A. P., Kollokian, V., Sled, J. G., Kabani, N. J., Holmes, C. J., & Evans, A. C. (1998). Design and construction of a realistic digital brain phantom. IEEE transactions on medical imaging, 17(3), 463-468.

[49] Boye, D., Lomax, T., & Knopf, A. (2013). Mapping motion from 4D- MRI to 3D-CT for use in 4D dose calculations: A technical feasibility study. Medical physics, 40(6).

[50] T.F. Cootes and C.J. Taylor and D.H. Cooper and J. Graham (1995). "Active shape models - their training and application". Computer Vision and Image Understanding (61): 38–59

[51] Vandemeulebroucke, J., Bernard, O., Rit, S., Kybic, J., Clarysse, P., & Sarrut, D. (2012). Automated segmentation of a motion mask to preserve sliding motion in deformable registration of thoracic CT. Medical physics, 39(2), 1006-1015.

[52] A. A. Qazi, V. Pekar, J. Kim, J. Xie, S. L. Breen, and D. A. Jaffray, "Auto-segmentation of normal and target structures in head and neck ct images: A feature-driven model-based approach," Med. Phys. 38(11), 6160–6170 (2011).

[53] Fritscher, K. D., Grünerbl, A., & Schubert, R. (2007). 3D image segmentation using combined shape-intensity prior models. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 1(6), 341-350.

[54] Doel, T., Gavaghan, D. J., & Grau, V. (2015). Review of automatic pulmonary lobe segmentation methods from CT. Computerized Medical Imaging and Graphics, 40, 13-29.

[55] Seregni, M., Paganelli, C., Lee, D., Greer, P. B., Baroni, G., Keall, P. J., & Riboldi, M. (2016). Motion prediction in MRI-guided radiotherapy based on interleaved orthogonal cine-MRI. Physics in medicine and biology, 61(2), 872.

[56] Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository, Journal of Digital Imaging, Volume 26, Number 6, December, 2013, pp 1045-1057.

[57] Aerts, H. J. W. L., Velazquez, E. R., Leijenaar, R. T. H., Parmar, C., Grossmann, P., Cavalho, S., … Lambin, P. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nature Communications. Nature

Publishing Group (2014, June 3).

[58] Aerts, Hugo J. W. L., Rios Velazquez, Emmanuel, Leijenaar, Ralph T. H., Parmar, Chintan, Grossmann, Patrick, Carvalho, Sara, … Lambin, Philippe. Data From NSCLC-Radiomics. The Cancer Imaging Archive.(2015)

[59] Hervè Abdi & Lynne J. Williams(2010). Principal c omponent analysis. John Wiley & Sons, Inc. WIREs Comp Stat 2010 2 433–459 DOI: 10.1002/wics.101

[60] Gjerrit Meinsma,Ciska Heida & Michel van Putten (January, 2016). Introduction to PCA and ICA. Advanced Techniques for Signal Analysis (Chapter 5), University of Twente.

[61] M.Peroni, P.Golland, G.C. Sharp, Member, IEEE, and G. Baroni (2011). Ranking of Stopping Criteria for Log Domain Diffeomorphic Demons Application in Clinical Radiation Therapy. 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA.

[62] Vallières, M. et al. (2015). A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. Physics in Medicine and Biology, 60(14), 5471-5496. doi:10.1088/0031-9155/60/14/5471

[63] Zhou, H., Vallieres, M., Bai, H.X. et al. (2017). MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. Neuro-Oncology, XX(XX), 1-10. doi:10.1093/neuonc/now256

[64] Abdel Aziz Taha & Allan Hanbury (2015). Metrics f or evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool. BMC Medical Imaging DOI 10.1186/s12880-015-0068-x.

[65] Simon K. Warfield*, Member, IEEE, Kelly H. Zou, and William M. Wells, Member, IEEE (2004). Simultaneous Truth and Performance Level Estimation (STAPLE): An Algorithm for the Validation of Image Segmentation. IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING, VOL. 23, NO. 7, JULY 2004