

# POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei sistemi  
Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica  
Dipartimento di Bioingegneria



## **Studio preliminare sulle tecniche di segmentazione per la quantificazione di lesioni oncologiche in Tomografia ad Emissione di Positroni**

Relatore:  
Prof. Giuseppe Baselli  
Correlatori:  
Ing. Elisabetta De Bernardi  
Ing. Elena Faggiano

Tesi di laurea di:

Belperio Gabriele

Matr. 674921

Anno Accademico 2009/2010

## Ringraziamenti

Vorrei ringraziare l'Ing. Elisabetta De Bernardi che mi ha seguito in ogni istante di questo lavoro di tesi. Vorrei ringraziare l'Ing. Elena Faggiano per i preziosi consigli di programmazione C++. Vorrei ringraziare anche il Prof. Giuseppe Baselli che mi ha dato la possibilità di lavorare a questa tesi .

Un particolare grazie alla mia famiglia per avermi supportato durante i miei studi e i vari conoscenti come la Dott.ssa Cenci.

## **Sommario**

### Obiettivi

La tesi affronta il tema della segmentazione di lesioni all'interno di immagini FDG-PET per una accurata quantificazione delle stesse. Scopo della tesi è stato il confronto dei più noti algoritmi di segmentazione adattati e ottimizzati per l'applicazione a immagini FDG-PET. A tal fine è stato applicato il codice parametrizzato alle caratteristiche delle immagini adattando i parametri degli algoritmi disponibili. L'analisi ha riguardato due pazienti con lesioni rispettivamente alla mammella e al collo isolate e con un background non particolarmente rumoroso che ci ha permesso di concentrarci sui parametri di segmentazione e di evitare algoritmi di pre-processing di deblurring e denoising.

### Introduzione

L'imaging PET, con l'utilizzo del radiotracciante  $^{18}\text{F}$ -FDG (analogo fluorurato del glucosio), ha un importante ruolo in campo oncologico. Il glucosio si distribuisce nei tessuti in base all'attività metabolica cellulare; il FDG, venendo riconosciuto come glucosio, si distribuisce allo stesso modo.

La FDG-PET permette quindi di localizzare le zone tissutali con un metabolismo anomalo rispetto al resto del tessuto. Le lesioni tumorali in genere hanno una maggiore captazione di glucosio, e così di FDG, rispetto al tessuto in cui sono presenti, a causa del metabolismo accelerato per far fronte ad esempio all'anomala riproduzione cellulare. Le informazioni di carattere funzionale ottenute mediante la FDG-PET possono essere fondamentali nella diagnosi dei tumori e sono usate anche per controllarne la stadiazione e monitorare i risultati delle terapie.

Le immagini PET sono tipicamente più rumorose e con minore risoluzione spaziale rispetto a immagini MRI o CT. Per questi ed altri fattori la definizione dei volumi tumorali, ottenuta spesso mediante delineazioni manuali, e quindi la stima dell'attività totale del tumore, nella pratica clinica è soggetta a forti variabilità inter-osservatore e intra-osservatore.

La stima dell'attività e del volume della lesione in PET è un campo in evoluzione, tuttora privo di standard di riferimento.

L'uso di algoritmi di segmentazione automatici o semi-automatici può diminuire la variabilità dei responsi specialistici, permettendo, nel prossimo futuro, la scelta di un golden standard a cui fare riferimento per nuovi metodi di segmentazione delle lesioni.

I primi capitoli di questa tesi espongono alcune caratteristiche introduttive della FDG-PET in oncologia

quantitativa e l'importanza di affiancare alle immagini PET anche i dati anatomici provenienti ad esempio da scanner CT durante la diagnosi e la localizzazione dei tumori.

## Materiali e Metodi

Per applicare algoritmi di segmentazione ad immagini FDG-PET abbiamo utilizzato il pacchetto software ITK. Questo offre una serie di algoritmi per la segmentazione a più dimensioni implementati in linguaggio C++, che sono stati inizialmente studiati e testati su immagini anatomiche provenienti da sistemi CT e MRI. Usando dei dataset di pazienti abbiamo applicato tali algoritmi a volumi di interesse (VOI, *volume of interest*) definiti intorno alla lesione di interesse per evitare che gli algoritmi, specialmente quelli che operano segmentazioni globali come gli algoritmi statistici e gli algoritmi basati su watershed, estraessero volumi ad alta attività metabolica come il muscolo cardiaco. Mentre nella pratica clinica le segmentazioni su PET avvengono tipicamente su slice bidimensionali, abbiamo approfittato della natura multidimensionale dell'implementazione fornita da ITK per segmentare volumi. Operare fetta per fetta o sul volume 3D porta a risultati diversi, ad esempio quando si desidera ottenere regioni connesse. L'approccio volumetrico è da considerarsi preferibile anche in vista dell'utilizzo delle segmentazioni delle lesioni in ambito radioterapico: nelle cure radioterapiche infatti la dose di radiazioni viene calcolata dai volumi delineati, i quali sono meno affidabili se contornati slice per slice invece che in tre dimensioni.

Ci siamo concentrati su differenti classi di algoritmi, dai region based agli algoritmi di clustering, e, tra quelli citati in letteratura, ne abbiamo scelti alcuni che hanno dato risultati accettabili sulle lesioni prese in esame, in modo da avere un insieme di strategie differenti a disposizione.

L'analisi ha considerato i seguenti obiettivi:

- ottimizzazione e adattamento di alcuni algoritmi di segmentazione di ITK a immagini PET tridimensionali con singola lesione;
- confronto delle segmentazioni ottenute mediante tali algoritmi su una stessa lesione al variare dei parametri;
- confronto qualitativo delle segmentazioni ottimizzate su due differenti immagini con lesione singola.

## Risultati

Tra gli algoritmi scelti l'algoritmo che ha dato risultati soddisfacenti e omogenei con un intervento minimo sull'adattamento dei parametri è stata la segmentazione con trasformata Watershed. Sebbene tale tipo di segmentazione soffra notoriamente di sovrasedgmentazione, usando un livello del 50% del massimo della profondità si è avuto un risultato accettabile su entrambi i dataset. Il metodo Confidence-Connected, che usa intervalli di confidenza, sebbene abbia differenti tipi di parametri, come il punto iniziale, un coefficiente che modula la larghezza dell'intervallo, e il numero di iterazioni, su questo tipo di dati ha presentato risultati fortemente variabili di sottostima o sovrastima. Il metodo Connected-Threshold può dare buoni risultati ma richiede in input la minima intensità dei voxel da includere nella segmentazione, quindi necessita di un controllo dell'operatore alquanto diretto. Il metodo di clustering k-means è poco modulabile in quanto il risultato è legato al numero di classi k prescelto con minima sensibilità rispetto alla inizializzazione; questa caratteristica costituisce normalmente un punto di forza, ma non consente un adattamento là dove la clusterizzazione fallisce, a meno di non aumentare il numero di classi, con un successivo raggruppamento supervisionato. Il metodo Gaussian Mixture Model soffre degli stessi problemi del k-means.

## Conclusioni

I risultati preliminari di questa tesi indicano che la scelta di una strategia di segmentazione è critica per la valutazione del volume lesionale in FDG-PET e quindi nella stima della captazione totale della lesione. La trasformata watershed è in grado di fornire risultati accettabili se propriamente tarata. Ulteriori ricerche sono necessarie su lesioni differenti con differenti caratteristiche e su vari background, al fine di stabilire uno standard soddisfacente nella segmentazione di lesioni, che fornisca uno strumento accettato per risultati riproducibili e comparabili fra differenti laboratori. Codici software come ITK offrono uno strumento potente e flessibile per il confronto e la valutazione di varie strategie e algoritmi.

## Summary

### Aims of the thesis

This thesis concerns lesion segmentation in FDG-PET images for their precise quantification. The aim of the thesis was the comparison of the most known segmentation algorithms which have been adapted and optimized for the application to FDG-PET images. With this purpose the code has been adapted to image features adapting the parameters of the available algorithms. The analysis has addressed two patients with lesions respectively in the breast and in the neck isolated and with a low noise background that permitted us to focus on segmentation parameters and avoid deblurring and denoising pre-processing algorithms.

### Introduction

PET imaging, with radioactive tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG (a glucose fluorinated analogue), plays a fundamental role in oncology. Glucose is taken up by tissues following cellular metabolic activity; FDG, being recognized as glucose, is taken up in the same way. FDG-PET allows localization of tissue regions with abnormal metabolism respect to the surrounding tissue. Usually cancer lesions display higher glucose, and FDG, uptake, compared to healthy tissue, due to accelerated metabolism for abnormal cellular reproduction. Functional informations obtained by FDG-PET can be fundamental for cancer diagnosis and are also used for staging and therapies monitoring.

PET images are usually noisier and with lower spatial resolution than MRI or CT images. Because of these and other factors the lesion volume definition, obtained often by manual delineation, and hence the estimation of the total lesion activity, in clinical practice is subject to great intra- and inter-observer variability.

Activity and volume estimation of lesions in PET is an evolving field, lacking of a gold standard, so far. The application of automatic or semi-automatic segmentation algorithms can reduce the variability of experts responses, allowing, in the near future, the selection of a golden standard to be used for new lesion segmentation methods.

The first chapters of this thesis show some introductory features of FDG-PET in quantitative oncology and the importance of joining PET images and anatomical data from, as example, CT scanner during diagnosis and localization of tumors.

## Materials and Methods

We used the software toolkit ITK to apply segmentation algorithms on FDG-PET images. ITK offers a range of algorithms for multidimensional segmentation implemented in C++ language, those are initially studied and tested on anatomical images from CT and MRI. Using patients' datasets we have used the algorithms on volumes of interest (VOI) defined around the addressed lesions to avoid that the algorithms, especially those performing global segmentation like statistical and watershed based algorithms, extract volumes with high metabolic activity like cardiac muscle. While in clinical practice the segmentations on PET are typically executed on bidimensional slices, we took advantage of the multidimensional nature of the ITK implementation to segment volumes. Working slice by slice gives different results, for example when connected regions are segmented. The volumetric approach is preferable also because of the use of lesions segmentation in radiotherapy: in fact in radiotherapy treatment the radiation dose is quantified on volume delineation, that is less reliable if made slice by slice instead of in three dimension.

We have focused on different algorithm classes, from region based algorithms to clustering, and, between those cited in the literature, we have chosen those providing acceptable results on the considered lesions, in order to provide a wide range of applicable strategies.

The analysis concerned the following aims:

- optimization and adaptation of some segmentation ITK algorithms on tridimensional PET images with single lesion;
- comparison of the segmentations obtained with these algorithms on the same lesion varying the parameters;
- qualitative comparison of the optimized segmentations on two different images with single lesion.

## Results

Watershed transformation was the segmentation algorithm that provided the best satisfying and homogeneous results, among the selected algorithm set, with little action on the parameters adaptation. Although this kind of segmentation suffers notoriously from over-segmentation, we had acceptable results on both the datasets using a 50% level of the maximum depth. The Confidence-Connected method, based on confidence intervals, displayed highly variable underestimate or overestimate results;

although this algorithm uses several parameters, like the seed, a coefficient that controls the range of the interval, and the number of iterations. The Connected-Threshold method can give good results but requires the minimal intensity of the voxels to be included in the segmentation, so it needs a direct operator control. The clustering method k-means is hardly modulated because its output is determined by the classes number  $k$ , with little sensitivity to the initialization. This behavior normally is a strength point of the algorithm; however, it does not permit adaptation when clustering fails; unless, the number of classes is augmented and a subsequent supervised grouping is performed. The Gaussian Mixture Model suffers from the same problems of th k-means.

## Conclusions

The preliminary results of this thesis indicate that the chosen segmentation strategy is critical to the evaluation of lesion volume in FDG-PET and hence to the assessment of lesion total uptake. Watershed transform can provide reasonable results, if properly tuned. Further investigation on various lesion cases with different features and backgrounds are needed in order to establish a satisfying standard in lesion segmentation, which would provide an accepted tool for reproducible and comparable results in different laboratories. Software codes as ITK offer a powerful and flexible mean for the comparison and assessment of different strategies and algorithms.



Introduzione.....	11
CAPITOLO 1: La PET-CT in ambito oncologico e l'importanza della segmentazione delle lesioni in PET.....	13
1.1. La PET-CT.....	13
1.2. PET-CT in ambito oncologico: importanza e applicazioni.....	16
1.2.1. Importanza della PET-CT nella diagnosi oncologica, nella stadiazione e nel follow up.....	16
1.2.2. PET-CT nella pianificazione della radioterapia.....	19
1.3. Segmentazione delle lesioni oncologiche in PET-CT.....	20
1.3.1. Scopi e applicazioni.....	20
1.3.2. Difficoltà.....	20
1.3.3. Breve rassegna sullo stato dell'arte.....	21
CAPITOLO 2: Strategie di segmentazione per l'individuazione del volume delle lesioni in PET.....	22
2.1. Tecniche a soglia (thresholding).....	24
2.2. Tecniche di region growing.....	29
2.3. Tecniche variazionali.....	31
2.3.1 Trasformazione watershed e segmentazione.....	33
2.4. Tecniche di learning.....	40
2.5. Tecniche statistiche.....	42
CAPITOLO 3: ITK.....	44
3.1. La piattaforma ITK.....	44
3.1.1 Origini, Copyright e Licenza.....	45
3.1.2 Obiettivi e caratteristiche.....	45
3.2. Algoritmi di segmentazione ITK utilizzati.....	48
3.2.1. Tecniche Region Growing.....	49
3.2.1.1. Connected Threshold.....	49
3.2.1.2 Confidence Connected.....	51
3.2.2. Tecniche Variazionali.....	53
3.2.2.1 Trasformazione Watershed.....	53
3.2.3 Tecniche di learning.....	57
3.2.3.1 Algoritmo k-means.....	57
3.2.4 Tecniche statistiche.....	60
3.2.4.1 Gaussian Mixture Model con Expectation Maximization.....	60
CAPITOLO 4: Dati e risultati sperimentali.....	63
4.1. Descrizione del dataset.....	63
4.2. Risultati ottenuti.....	63
4.2.1 Paziente 1.....	63
4.2.2 Paziente 2.....	72
4.3 Discussione e Conclusioni.....	80
4.3.1 Prospettive Future.....	80



## Introduzione

La PET è una tecnica di imaging funzionale che permette di marcare molecole con radionuclidi ottenendo dei radiotraccianti che una volta iniettati nel paziente si distribuiscono come la molecola non marcata. Molecole che vengono usate nei processi metabolici, come il glucosio, si distribuiscono in base alle necessità metaboliche dei tessuti e allo stesso modo si comportano le molecole traccianti.

Il decadimento nucleare di questi radionuclidi genera positroni che annichilendosi con gli elettroni generano a loro volta una coppia di fotoni. La rivelazione di questi fotoni avviene mediante appositi cristalli scintillatori. Mediante opportuni algoritmi di ricostruzione si ottiene una stima della localizzazione e dell'intensità dell'attività radioattiva del tracciante con la precisione di qualche millimetro.

Le cellule cancerogene hanno una attività metabolica maggiore del tessuto circostante e captano con maggiore intensità le molecole tracciate analoghe al glucosio.

Dopo la ricostruzione e la correzione per il rumore e altre sorgenti di errore, si ottiene un'immagine che rappresenta la distribuzione della radioattività e quindi della molecola di interesse.

Le immagini PET, essendo legate a fenomeni metabolici e funzionali, mancano di dettagli anatomici. Inoltre hanno una bassa risoluzione spaziale causata da vari fattori legati alla fisica del processo di generazione dei fotoni, alla dimensione dei rivelatori e a artefatti come gli artefatti di movimento.

Tuttavia nell'analisi di tali immagini è importante avere una stima quantitativa delle caratteristiche volumetriche dei tumori. Questo è un elemento importante della stadiazione che a sua volta permette di valutare la progressione o la remissione della malattia e l'efficacia della terapia. Nel caso di radioterapia, una misura precisa del volume tumorale permette di dosare con precisione la quantità di radiazioni.

Gli algoritmi di segmentazione permettono di isolare regioni con predeterminate caratteristiche all'interno di immagini. Tali algoritmi sono usati con successo con immagini anatomiche provenienti ad esempio da CT e MRI mentre non vengono usati in ambito clinico e con la stessa frequenza per immagini PET. Nonostante la semplicità del concetto di segmentazione, gli approcci e le strategie di inclusione sono fortemente differenziate e, specie in condizioni di scarsa risoluzione, contrasto e SNR, possono portare a risultati differenti, rendendo critica la scelta di una strategia in base alle caratteristiche dell'immagine e a quelle dell'oggetto da segmentare. Ci si è per questo motivo concentrati sulla ottimizzazione e comparazione di diversi algoritmi utilizzando un codice di larga

diffusione e applicazione. Il software utilizzato è il software opensource ITK(*InsightToolKit*), scelto per la semplice reperibilità, la community online, la storia più che decennale.

L'esposizione degli argomenti è articolata come segue:

Il **CAPITOLO 1** è dedicato all'importanza dell'utilizzo delle immagini PET assieme ad immagini anatomiche CT in campo oncologico e alla segmentazione delle lesioni in immagini PET.

Il **CAPITOLO 2** è dedicato a differenti classi di algoritmi di segmentazione avendo come obiettivo un particolare interesse alla segmentazione di volumi

Il **CAPITOLO 3** descrive alcune caratteristiche della piattaforma ITK e applica alcuni dei suoi algoritmi a un immagine volumetrica PET con descrizione sommaria del funzionamento e dell'utilità dei parametri fondamentali.

Il **CAPITOLO 4** è una presentazione e discussione dei risultati ottenuti confrontando i vari algoritmi sulla stessa immagine e su immagini differenti.

# **CAPITOLO 1: La PET-CT in ambito oncologico e l'importanza della segmentazione delle lesioni in PET**

## ***1.1. La PET-CT***

La PET è una tecnica di imaging funzionale utilizzata nell'ambito della medicina nucleare che offre la possibilità di marcare molecole con radionuclidi emettitori di positroni ottenendo dei radiotraccianti che una volta iniettati nel paziente si distribuiscono come la molecola non marcata.

I radionuclidi utilizzati in PET (come ad esempio il fluoro radioattivo, avente un'emivita di 109min) decadono nel momento in cui un protone diventa un neutrone emettendo un positrone; tale positrone compie tipicamente un breve percorso (c.a. 1.4mm) prima di annichilarsi con un elettrone con conseguente produzione di due fotoni gamma a 511KeV, che si muovono approssimativamente lungo una stessa retta ma con versi opposti. La rivelazione di queste coppie di fotoni è chiamata rivelazione in coincidenza, in quanto, se all'interno di una finestra temporale di 4-6 nanosecondi viene rilevata una coppia di fotoni, allora si attribuisce un evento di annichilazione (e quindi un conteggio) alla linea congiungente i due rilevatori interessati. Mediante opportuni algoritmi di ricostruzione si ottiene poi una stima della localizzazione e dell'intensità dell'attività radioattiva del tracciante con la precisione di qualche millimetro. Il processo di rivelazione avviene mediante cristalli scintillatori composti da leghe ad alta densità e numero atomico (come il germanato di bismuto, BGO) che assorbono parte dell'energia dei raggi gamma e rilasciano il resto sotto forma di un fotone a bassa energia il cui segnale viene amplificato da tubi fotomoltiplicatori. I cristalli sono a forma di blocchi e vengono inseriti in una struttura ad anello in cui il lettino del paziente viene fatto scorrere.

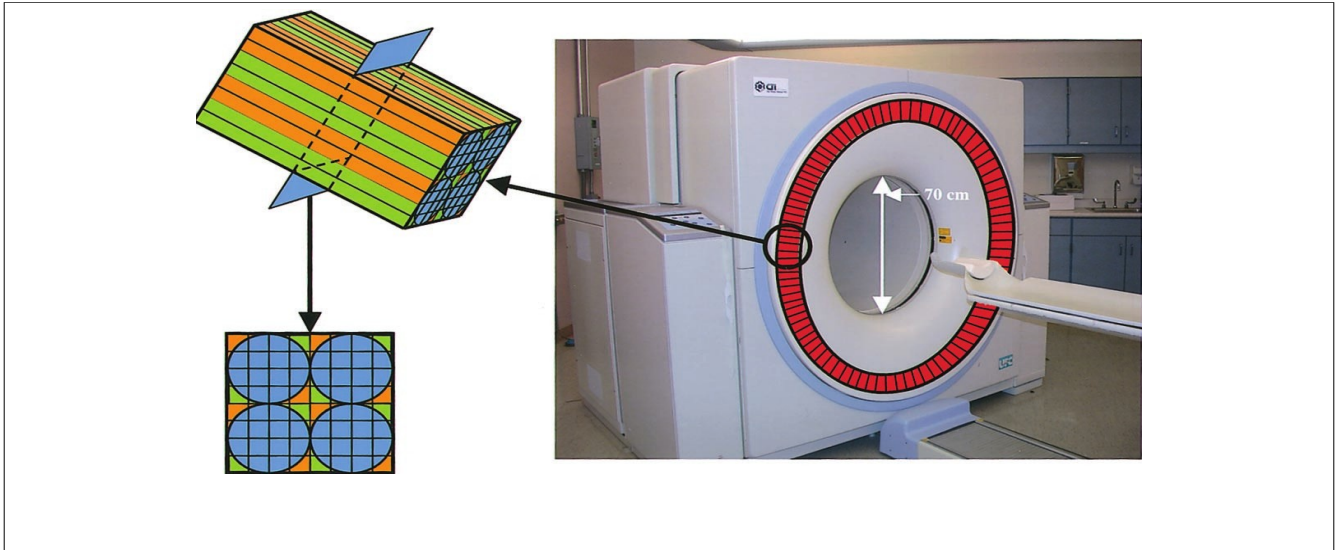
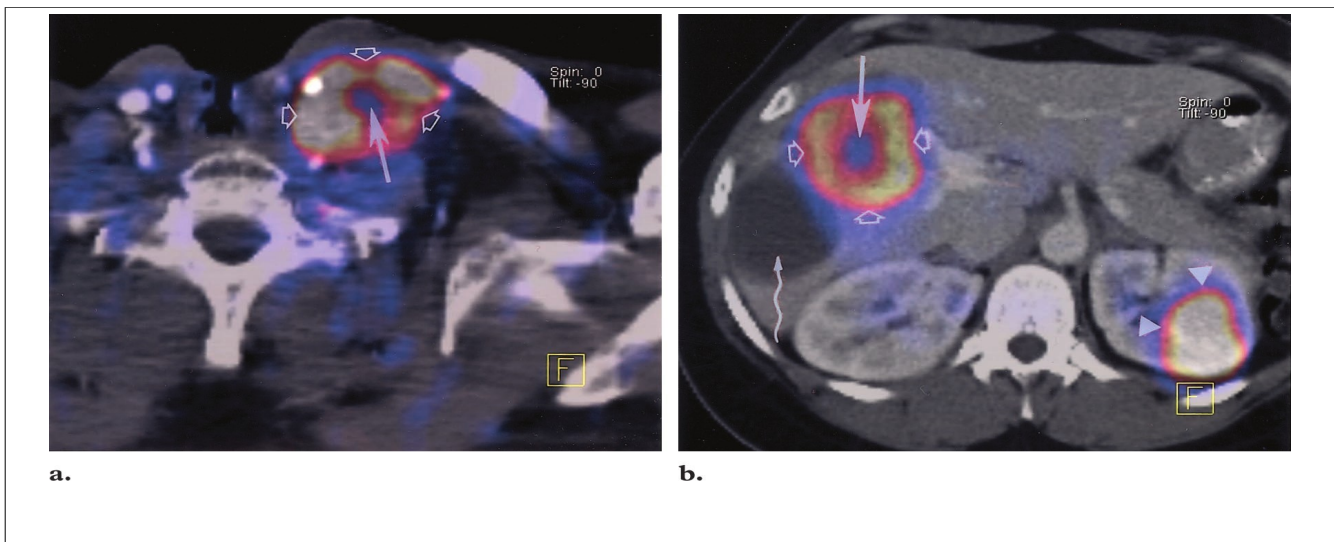


Figura 1: Scanner ibrido PET-CT che mostra l'anello di blocchi di rivelatori della PET. In questo caso ci sono 250 blocchi e ogni blocco è composto da 8x8 cristalli scintillatori (verdi e arancioni) collegati a 4 tubi fotomoltiplicatori (cerchi blu). (Kapoor et al., 2004)

Dopo la ricostruzione preceduta dalle correzioni per varie fonti di errore (geometrico, statistico, scatter, attenuazione), si ottiene un'immagine che rappresenta la distribuzione della radioattività e quindi della molecola di interesse. Nella pratica clinica i valori dell'immagine vengono scalati in base alla dose iniettata e al peso del paziente ottenendo un indice normalizzato di captazione del radiotracciante chiamato SUV (standard uptake value):

$$SUV = \frac{\text{attività del tracciante nel tessuto}}{\text{dose di radiotracciante iniettata} / \text{peso del paziente}} \quad (1)$$

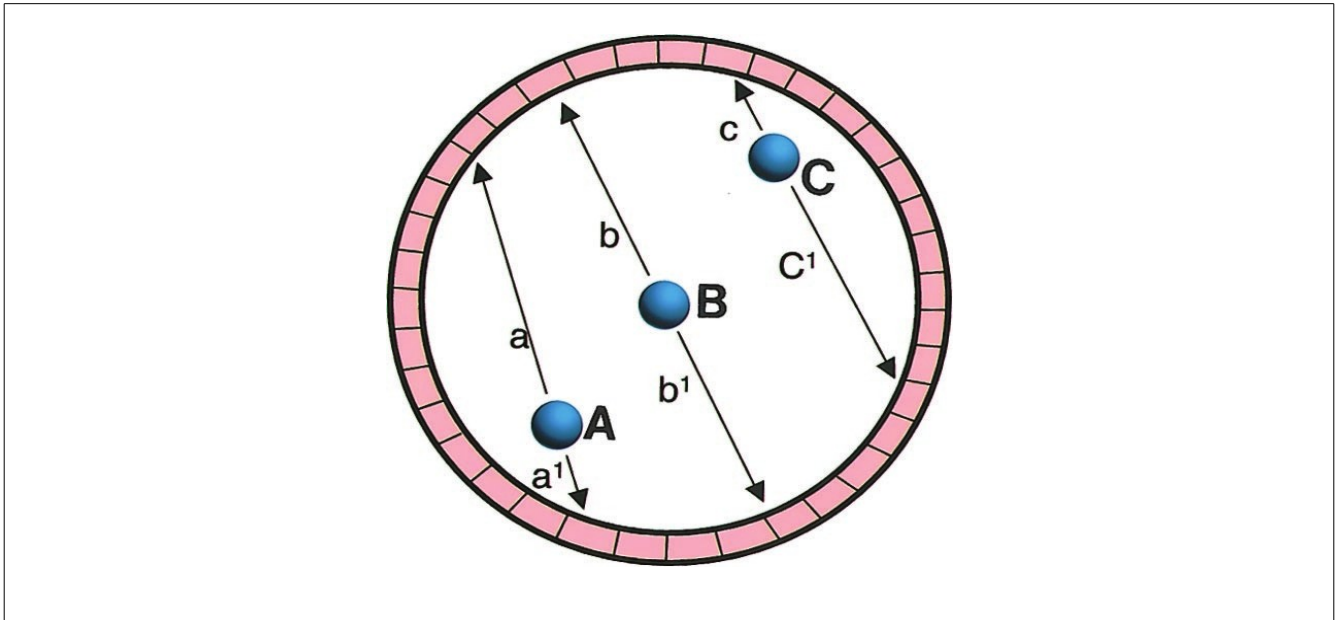
dove l'attività del tracciante è misurata in microcurie per grammo, la dose di tracciante in millicurie e il peso in kg.



*Figura 2: Immagini FDG PET-CT. L'immagine CT è in bianco e nero mentre la PET sovrapposta indica il SUV da valori più bassi(giallo) ai più alti(viola). **a.**Carcinoma al colon. **b.**Metastasi in un linfonodo supraclavicolare. In basso a destra si nota la normale attività metabolica del rene sinistro, in alto la metastasi. La freccia ondulata indica una ciste epatica senza attività metabolica visibile nell'immagine CT che senza dati PET avrebbe potuto essere scambiata per un tumore.(Kapoor et al., 2004)*

Le immagini PET, essendo legate a fenomeni metabolici e funzionali, mancano di dettagli anatomici. Inoltre hanno una bassa risoluzione spaziale (blurring) causata da vari fattori: 1) il positrone prima di incontrare un elettrone può spostarsi di circa un millimetro dall'atomo che lo ha generato (positron range); 2) i fotoni gamma prodotti dall'annichilazione non sono precisamente a 180 gradi ma c'è uno scarto di statistico di  $\pm 0,5$  gradi; 3) il fotone prodotto dalla scintillazione all'interno di un cristallo rivelatore può attraversare il bordo del blocco e entrare in un blocco adiacente, venendo conteggiato erroneamente come prodotto da un cristallo differente (effetto di cross talk). Vi sono inoltre altri fattori legati alla fisica di emissione e rivelazione che degradano le immagini PET. Ad esempio differenti annichilazioni possono avvenire all'interno della finestra temporale di coincidenza e dare luogo a detezioni in coincidenza inesistenti (coincidenze random). Inoltre annichilazioni distanti dal centro dell'anello possono causare tempi di volo dei fotoni gamma talmente differenti da non rientrare nella finestra temporale e non essere contati come coincidenze (Figura 3). Da ultimo i fotoni possono subire

un fenomeno di scattering cambiando direzione e dando luogo ad un'assegnazione dell'annichilazione lungo una linea di coincidenza differente rispetto a quella dell'evento.



*Figura 3: Sono presenti tre annichilazioni in posizioni A,B e C ma il fotone a di A arriva al cristallo scintillatore con un ritardo sufficiente rispetto ad a1 da superare la finestra di coincidenza di 10nsec così che la selezione delle coincidenze che avviene in appositi circuiti elettronici non tiene conto di a e di a1 perdendo l'annichilazione A. Similmente per C. Nel caso B invece i fotoni b e b1 giungono con ritardo rispettivo minore di 10nsec e vengono conteggiati.(Kapoor et al., 2004)*

Per tutte queste ragioni, è utile che la PET venga associata alla tecnica come la CT che fornisce un'informazione di tipo anatomico con un' alta risoluzione spaziale. Questo si può ottenere mediante coregistrazione di immagini acquisite in sessioni separate, ma il riposizionamento del paziente è fonte di notevoli errori. Esistono oggi scanner combinati PET-CT che eseguono lo scanning CT durante la stessa sessione di quello PET, semplicemente traslando il lettino da un sistema di rilevazione all'altro in modo da fornire una coregistrazione intrinseca.



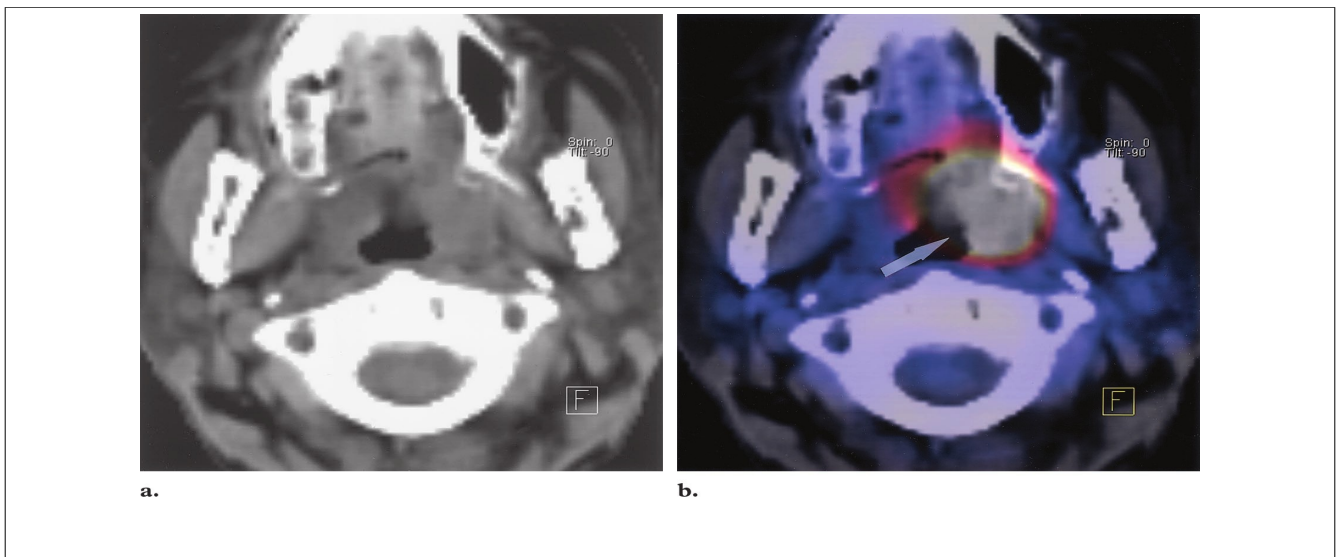
## ***1.2. PET-CT in ambito oncologico: importanza e applicazioni***

### **1.2.1. Importanza della PET-CT nella diagnosi oncologica, nella stadiazione e nel follow up**

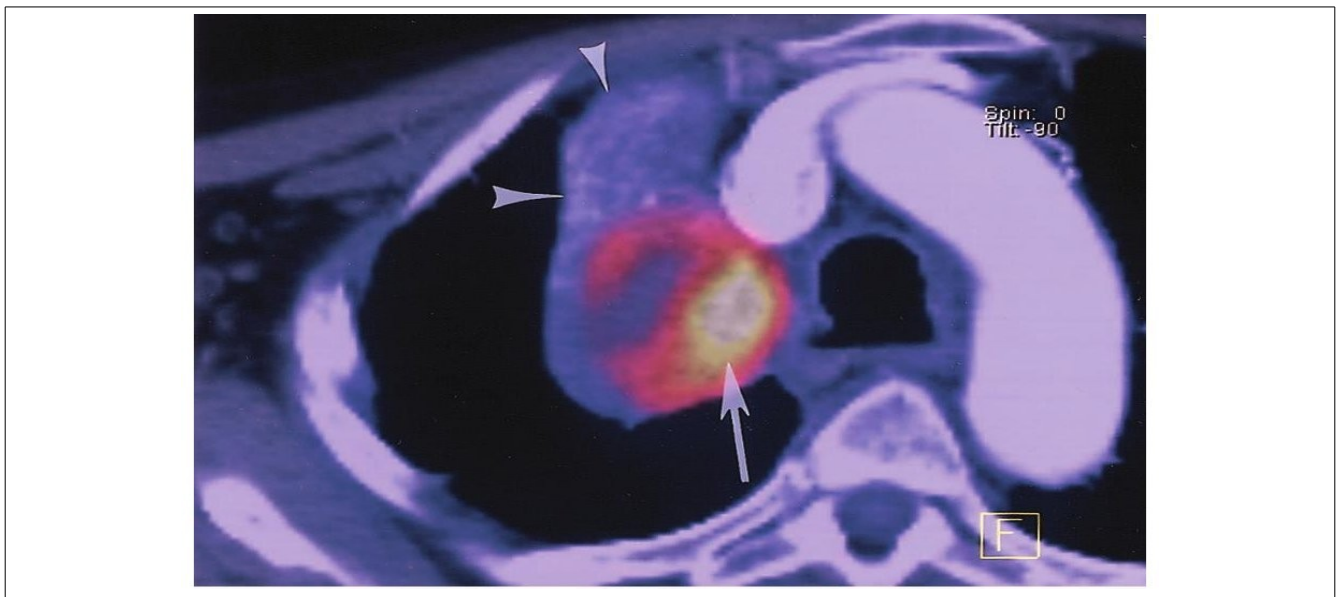
La maggiore motivazione all'uso della PET-CT nella diagnosi oncologica è l'efficacia della FDG-PET imaging in molti tipi di tumori maligno con buoni risultati per accuratezza e sensibilità. La FDG-PET usa come tracciante il FDG, fluorodesossiglucosio, che è come una molecola di glucosio ma con un gruppo OH sostituito con un isotopo radioattivo del fluoro. Il glucosio viene utilizzato nei processi energetici delle cellule e le cellule tumorali sono caratterizzate da una riproduzione anomala che richiede un utilizzo di energia e quindi di glucosio superiore alle cellule sane. Al paziente viene iniettata una dose di FDG che abbia una radioattività di 10mcurie e le differenze di concentrazione di tale molecola nei tessuti è dovuta al seguente meccanismo: l'FDG viene trasportato nei distretti del corpo con maggiori necessità metaboliche dagli stessi trasportatori del glucosio. Quindi nelle cellule cancerose, dove c'è maggiore esigenza di energia, si ha anche una maggiore richiesta di FDG; l'FDG una volta entrato nelle cellule non viene ulteriormente metabolizzato ma si accumula, per cui complessivamente si ha un contrasto di radioattività tra le cellule cancerose e quelle sane.

In passato la diagnosi oncologica era basata sulla sola CT che però indica principalmente differenze anatomiche: tumori piccoli sono difficilmente individuabili anatomicamente e in questi casi la PET si è mostrata determinante (Figura 4). La PET consente inoltre di localizzare le anomalie funzionali non solo nella fase di diagnosi tumorale ma anche nella successiva individuazione di recidive o per monitorare gli effetti dei trattamenti. Altri utilizzi della PET sono in fase di stadiazione: ad esempio (Figura 5) la PET permette di distinguere piccole masse all'interno di masse più grandi, tessuti cicatriziali e suture post-operatori da masse cancerose, facilitando così interventi come la biopsia e le cure radioterapiche, e di follow-up.

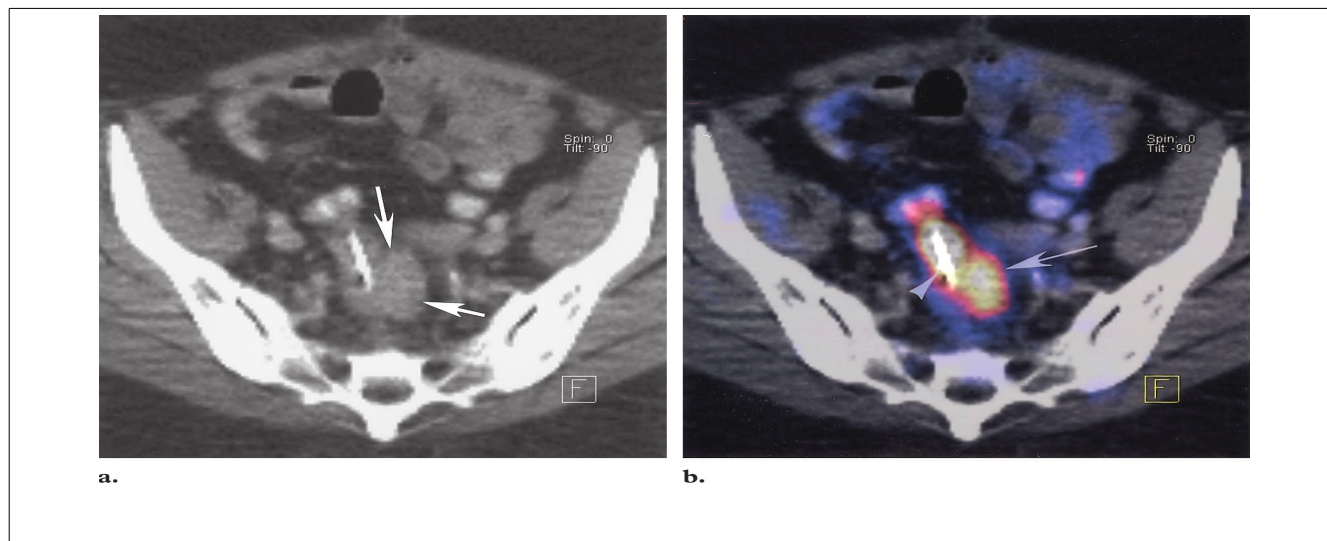
Per quanto riguarda l'importanza della PET-CT, è stato dimostrato che essa consente, rispetto al solo uso della PET, di evidenziare metastasi distanti e diminuire la variabilità delle interpretazioni delle immagini tra specialisti e per lo stesso specialista (Zaidi et al., 2010).



*Figura 4: Carcinoma metastatico squamoso. a. Immagine CT assiale faringea mostra una lieve asimmetria delle tonsille senza masse estranee rilevabili. b. Immagine FDG PET-CT mostra attività metabolica abnorme nella tonsilla sinistra(freccia).(Kapoor et al., 2004)*



*Figura 5: Tumore al polmone con cellule lunghe. Immagine assiale FDG CT-PET mostra un ipermetabolismo all'interno della massa polmonare(freccia lunga) e il polmone pieno di liquido(frecce corte). La localizzazione precisa di un tumore all'interno di una massa più grande aiuta interventi come la biopsia.(Kapoor et al., 2004)*



*Figura 6: Carcinoma coloretta ricorrente dopo resezione chirurgica. L'esame FDG PET-CT è stato eseguito a causa di un livello crescente di antigene carcinoembrionico. a. CT assiale con contrasto mostra un ridotto tessuto presacrale nella zona dell'intervento. b. Immagine FDG PET-CT mostra una attività metabolica anormale (freccia lunga) nella zona dell'intervento segno di una recidiva. La freccia corta indica la sutura. (Kapoor et al., 2004)*

### **1.2.2. PET-CT nella pianificazione della radioterapia**

La fase più critica nella programmazione dei trattamenti di radioterapia è la definizione del volume del tumore. Storicamente si usava la CT per calcolare la densità elettronica necessaria per la dosimetria del trattamento e vi era la definizione manuale dei contorni sulle singole immagini; quindi il trattamento avveniva uniformemente nelle zone delineate. Un difetto della CT è il basso contrasto dei tessuti molli per questo successivamente si è utilizzata la coregistrazione MRI-CT in cui gli organi e i volumi del target venivano delineati mediante immagini MRI e la dose di radiazione si calcolava in base alle immagini CT. Tuttavia la MRI soffre di distorsione delle immagini, disomogeneità dell'intensità a causa della non uniformità del campo RF e da sola non provvede informazioni circa la densità elettronica dei tessuti. Inoltre i criteri seguiti per individuare il volume del tumore non sono standardizzati e così si ha variabilità nell'analisi tra differenti specialisti e nello stesso specialista.

Le più recenti unità di trattamento consentono l'applicazione di dosi non uniformi e questo ha spinto

all'utilizzo di piattaforme multimodali di imaging come la PET-CT. Ciò che rende interessante l'uso della PET per la definizione del volume del tumore è l'informazione funzionale e metabolica che si riesce ad ottenere a differenza delle informazioni anatomiche di CT e MRI .

Nel caso della FDG PET-CT, è stato dimostrato che essa consente di determinare con maggiore precisione il BVT (biological tumor volume) rispetto alla sola CT; tipicamente il BVT trovato è più piccolo, e quindi si diminuisce la dose di radiazione al paziente. Casi clinici dimostrano che l'utilizzo di PET-CT anziché solo di CT porta a cambiare il trattamento nel 25-50% dei casi (Zaidi et al., 2010).

### ***1.3. Segmentazione delle lesioni oncologiche in PET-CT***

#### **1.3.1. Scopi e applicazioni**

Per la pianificazione dei trattamenti radioterapici, per la diagnosi tumorale, per il follow up e per la valutazione dell'efficacia della terapia, è necessario avere una misura dell'attività metabolica cellulare e dei volumi delle lesioni. L'accuratezza delle immagini PET è limitata tuttavia da vari fattori tra cui la risoluzione spaziale, gli effetti di volume parziale, il rumore e gli artefatti da movimento. Questi elementi oltre a impedire l'individuazione di piccole lesioni e di lesioni secondarie, limitano anche la possibilità di eseguire una corretta misura di volume e attività.

Per questo si sono sviluppati degli algoritmi di post processing che migliorino la risoluzione spaziale e correggano gli effetti di volume parziale, assieme a tecniche di segmentazione per il calcolo del volume delle lesioni.

Ad oggi tuttavia, non esiste ancora una tecnica che consenta di ottenere nel medesimo tempo sia la quantificazione di attività che il volume del target. Inoltre, anche riferendosi alla sola segmentazione, non esistono tecniche universalmente accettate e validate.

La sfida della segmentazione delle immagini PET è quindi ancora aperta.

#### **1.3.2. Difficoltà**

La segmentazione delle lesioni tumorali sulle immagini PET è resa difficoltosa dallo sfocamento causato dall'effetto di volume parziale e dal rumore presente nelle immagini. Per questo motivo molte delle tecniche di segmentazione utilizzate con successo su altri tipi di immagini diagnostiche (CT,

MRI), applicate alle immagini PET danno risultati non soddisfacenti. Inoltre, a seconda delle caratteristiche della lesione di interesse (dimensione, attività, contrasto rispetto al background, distretto di appartenenza, vicinanza ad altre lesioni) una stessa tecnica di segmentazione può dare risultati più o meno soddisfacenti.

### **1.3.3. Breve rassegna sullo stato dell'arte**

Negli ultimi anni c'è stato uno sviluppo nella segmentazione delle immagini PET passando dal tradizionale contornamento manuale all'uso di metodi semi-automatici a soglia, statistici (come i cluster fuzzy) e più recentemente variazionali. Vi sono inoltre recenti studi che eseguono l'analisi di dati PET dinamici e altri che hanno sviluppato metodi che usano atlanti per sfruttarne l'informazione a priori. Gli ultimi progressi riguardano il miglioramento dell'accuratezza e della velocità computazionale tramite implementazioni efficienti e la possibilità di ridurre l'intervento dell'operatore per tendere a strategie completamente automatizzate.

Lo studio della segmentazione di immagini PET è molto diffuso negli ambienti di ricerca, mentre in ambito clinico è ancora confinato nelle strutture cliniche legate a istituzioni accademiche. La diffusione di questi strumenti in clinica richiede che prima vengano eseguiti ulteriori studi e valutazioni. Infatti, nonostante i recenti progressi e lo sviluppo di numerosi algoritmi che offrono diversi compromessi in termini di performance e versatilità, nella pratica clinica sono spesso ancora utilizzati il contornamento manuale e le tecniche a soglia. Le sfide ancora aperte riguardano:

- 1) La validazione clinica dei metodi, per individuare la miglior strategia a seconda del tipo di tumore e della sua localizzazione.
- 2) La possibilità di segmentare tumori a captazione eterogenea.
- 3) Lo studio di tecniche di segmentazione per traccianti diversi dall'FDG, quali ad esempio i marker della proliferazione tumorale, del metabolismo degli amminoacidi (C-metionina) o dei recettori della somatostatina (Ga-DOTA-TOC) etc. (Zaidi et al., 2010).

## CAPITOLO 2: Strategie di segmentazione per l'individuazione del volume delle lesioni in PET

La segmentazione di immagini è definita classicamente come la partizione di un immagine in sottoinsiemi connessi e non sovrapposti, ovvero, considerando il dominio dell'immagine come  $I$ , il problema della segmentazione consiste nel determinare gli insiemi  $S_k \subset I$  tali che:

$$I = \bigcup_{k=1}^K S_k \quad (2)$$

dove  $S_k \cap S_j = \emptyset$  per  $k \neq j$  e ogni  $S_k$  è connesso. Idealmente un metodo di segmentazione applicato ad immagini medicali dovrebbe fare corrispondere questi insiemi alle differenti strutture anatomiche e/o a diverse porzioni di tessuto funzionalmente distinte. Quando si rimuove il vincolo di connessione allora si parla di classificazione dei voxel di un immagine in un insieme di differenti classi. Nelle immagini mediche la segmentazione a classi è preferibile rispetto a quella classica, in quanto differenti regioni possono appartenere allo stesso tessuto. La determinazione del numero totale di classi  $K$  non è un problema difficile e spesso il valore di  $K$  viene assunto a priori basandosi sulla conoscenza dei tessuti presenti nell'immagine. Inoltre bisogna assegnare un'etichetta (label) alle classi per darne la designazione anatomica o funzionale, o ancora per distinguere tra tessuto sano e malato; anche se spesso questo passo viene svolto manualmente (Pham et al., 1998) il labeling automatico è di supporto specialmente in campo oncologico.

La segmentazione in insiemi (o classi) con caratteristiche in intervalli non sovrapposti si dice di tipo hard. Le segmentazioni che invece permettono la sovrapposizione di classi o regioni sono chiamate segmentazioni soft (o fuzzy) e in genere forniscono il grado o la probabilità di appartenenza ad una classe. Le segmentazioni soft sono importanti nell'imaging medico per via degli effetti di volume parziale, in cui più tessuti contribuiscono a un singolo voxel dando come risultato uno sfocamento (blurring) dell'intensità lungo i bordi (Figura 7).

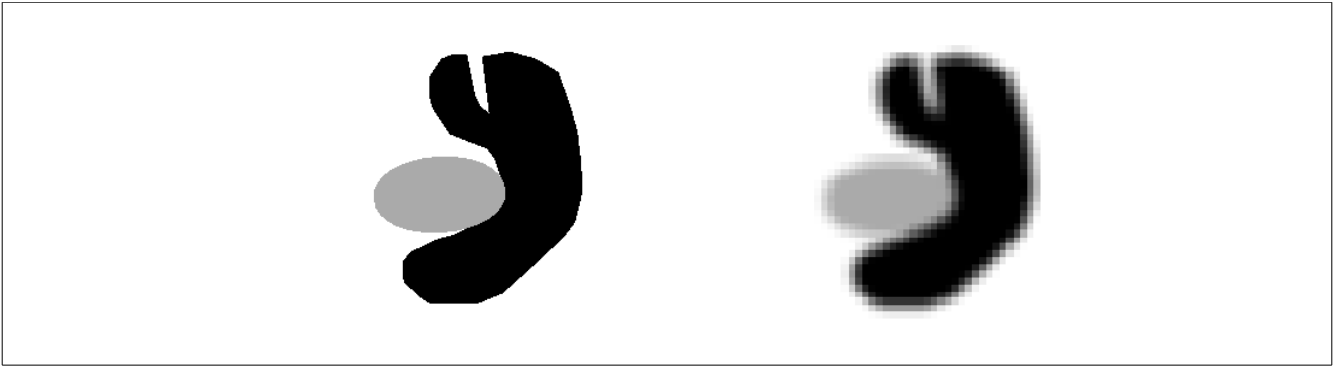


Figura 7: Effetto di volume parziale; a sinistra l'immagine ideale; a destra l'immagine acquisita in cui si nota come sia difficile definire i bordi tra i due oggetti. (Pham et al., 1998)

Una segmentazione hard forza a considerare un voxel all'interno o all'esterno di un oggetto. La segmentazione soft consente invece di mantenere l'incertezza nell'intorno dei bordi dell'oggetto.

La segmentazione fuzzy può essere vista come la generalizzazione della funzione caratteristica di un insieme. Una funzione caratteristica è una funzione indicatrice dell'appartenenza o meno di un voxel a un determinato insieme. Per un voxel  $j$  appartenente all'immagine  $I$  la funzione caratteristica  $X_k(j)$  di un insieme  $S_k$  è definita come:

$$X_k(j) = \begin{cases} 1 & \text{se } j \in S_k \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (3)$$

Le funzioni caratteristiche possono essere generalizzate a funzioni di appartenenza. La funzione di appartenenza  $m_k(j)$  soddisfa il seguente vincolo:

$$0 \leq m_k(j) \leq 1, \text{ per ogni } k, j \quad (4)$$

$$\sum_{k=1}^K m_k(j) = 1, \text{ per ogni } j \quad (5)$$

Il valore di una funzione di appartenenza  $m_k(j)$  può essere interpretato come il contributo della

classe  $k$  al voxel  $j$ ; in questo modo se i valori di appartenenza sono maggiori di zero per due o più classi allora tali classi si sovrappongono. Se invece la funzione di appartenenza è pari a 1 per qualche valore di  $k$  e  $j$ , allora la classe  $k$  è l'unica classe a contribuire al voxel  $j$ . Le funzioni di appartenenza vengono usate nei metodi come il clustering fuzzy o nei metodi statistici in cui le funzioni di appartenenza sono funzioni di probabilità, o possono essere calcolate come stime di frazioni di volume parziale. La segmentazione fuzzy basata su funzioni di appartenenza può essere facilmente tradotta in segmentazione hard assegnando ogni voxel alla classe col valore di appartenenza più alto.

In campo clinico sono usati vari metodi di segmentazione tra cui il thresholding, il region growing, i classifiers, i metodi basati sul clustering, sulle catene di Markov sui modelli deformabili e altri.

### ***2.1. Tecniche a soglia (thresholding)***

I metodi thresholding sono i più usati nella pratica clinica per la loro semplicità e per il modesto carico computazionale. L'unico metodo che nella pratica compete con questi è l'ispezione visiva diretta con delineazione manuale dei contorni da parte di un medico specializzato in medicina nucleare e di un oncologo (Zaidi et al., 2010). L'analisi manuale risente tuttavia dei livelli scelti nella finestra di visualizzazione e di variabilità nei giudizi sia tra osservatori differenti che nello stesso osservatore in sessioni differenti di analisi: i metodi thresholding nella pratica clinica abbassano tali variabilità.

I metodi thresholding sono spesso usati come fase iniziale in una successione di operazioni di image processing. Le principali limitazioni sono che nella forma più semplice vengono generate solo due classi e non possono essere applicati ad immagini multicanale (RGB). Inoltre i metodi thresholding tipicamente non considerano le caratteristiche spaziali dell'immagine (a differenza ad esempio dei metodi region growing); questo causa sensibilità al rumore e alla disomogeneità dell'intensità (Pham et al., 1998).



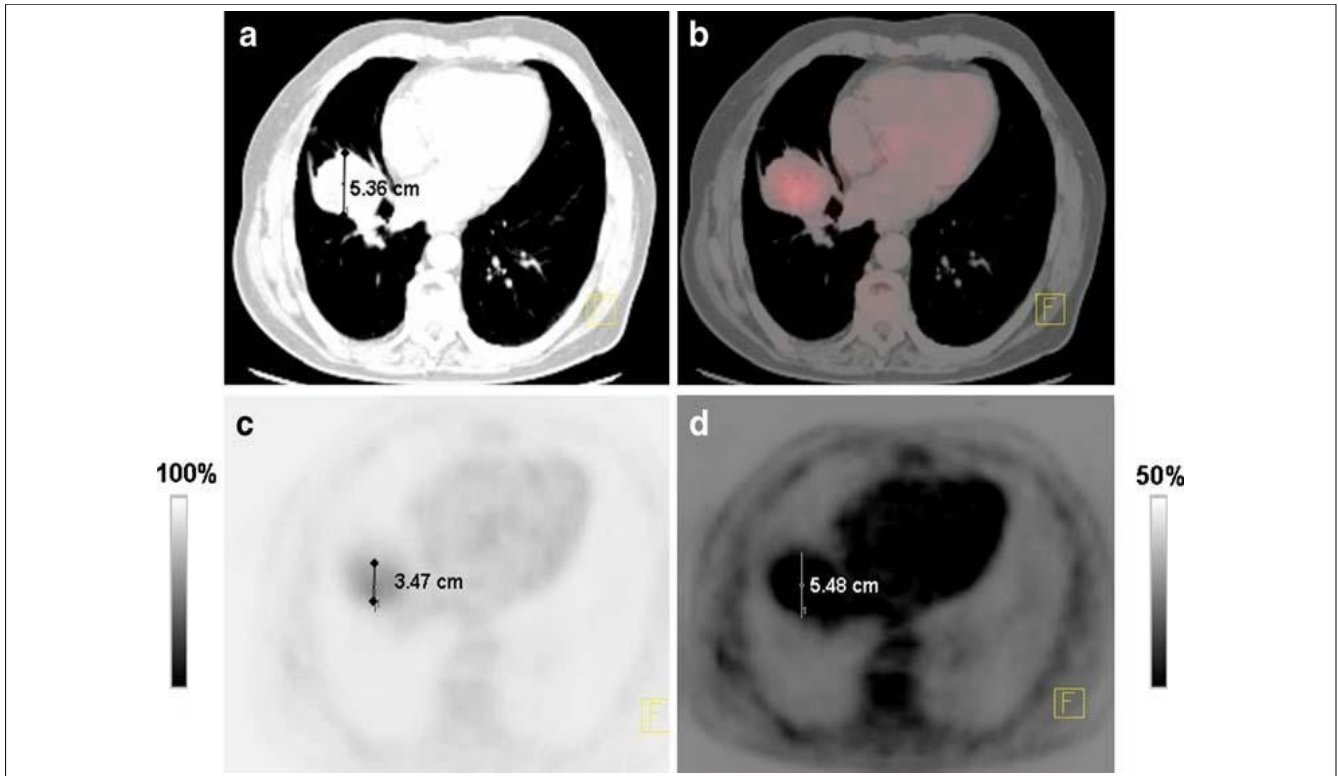


Figura 8: Dipendenza del contornamento manuale dal livello della finestra (SUV thresholding) di una slice di un paziente affetto da NSCLC ( Non-small cell lung cancer). a. Immagine anatomica CT. b. Immagine PET-CT e immagine PET con due differenti threshold su percentuale del SUV massimo (c,d). Notare la differenza del diametro stimato: 5,36cm in CT contro 3,47 e 5,48 con PET e threshold differente.(Zaidi et al., 2010)

I metodi thresholding individuano un valore di threshold (T) per evidenziare la lesione separandola dal background all'interno di una regione di interesse (ROI) definita sull'immagine  $I(x)$ :

$$Lesione = T[I(x)] = \begin{cases} 1, & I(x) \geq T \\ 0, & I(x) < T \end{cases} \quad (6)$$

con  $I$  l'intensità dell'immagine e  $x$  la coordinata spaziale. In questa prima formulazione si nota come il valore di thresholding sia unico; verranno quindi individuate due regioni; questo può essere accettabile nella distinzione tra tessuto sano e malato, ma nella segmentazione anatomica possono essere presenti

più di due tessuti differenti dando origine a un istogramma delle intensità come in figura 9, in cui si notano tre regioni con due valori di soglia.

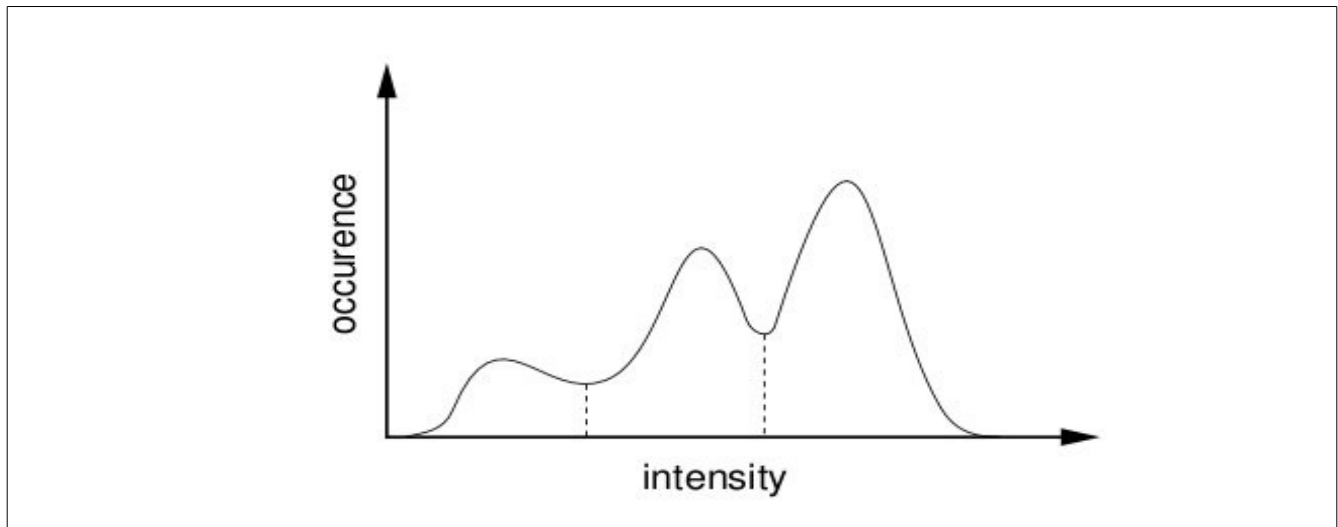


Figura 9: Istogramma con apparentemente tre classi. (Pham et al., 1998)

Prenderemo in considerazione d'ora in poi il caso bimodale. In letteratura esistono vari approcci alla determinazione del valore di threshold ottimale.

I primi metodi thresholding applicati in PET usavano un valore di threshold costante pari al 40%-50% del SUV massimo calcolato all'interno della lesione. L'utilizzo di valori di threshold costanti soffre tuttavia di una serie di problemi dovuti al fatto che non si prendono in considerazione fattori tra cui l'attività del background, la dimensione dell'oggetto e le disomogeneità dei tumori. Inoltre il fatto di fare dipendere la threshold dal valore massimo del SUV all'interno della lesione fa dipendere il risultato della segmentazione dal livello di rumore. Studi eseguiti su dati simulati e su fantocci (Zaidi et al., 2010) hanno mostrato che la percentuale della massima attività della lesione per un accurata quantificazione deve tenere almeno conto del volume del tumore. In particolare, usando come gold standard i dati di una CT simulata delineata manualmente, è stata mostrata una relazione logaritmica tra la percentuale ottimale e il volume del tumore:

$$\%Threshold = 59.1 - 18.5 \times \log(\text{volume tumore}) \quad (7)$$

Questa relazione inversa tra il volume del tumore e il threshold è stata confermata da studi effettuati su fantocci.

Sono quindi state proposte varie strategie alternative.

Alcuni gruppi hanno suggerito di fare dipendere la threshold non dal SUV massimo ma dal SUV medio all'interno della lesione, proponendo quindi metodi che stimano iterativamente il volume della lesione e la threshold:

- Metodo  $T_{reg}$  (Buvat et al., 2009): la soglia viene determinata come

$$T_{reg} = \beta \times SUV_{mean} + \gamma \quad (8)$$

con beta e gamma fattori di calibrazione.

In questo metodo il volume viene prima delineato usando il 40% del SUV massimo e in questo volume viene calcolato il  $SUV_{mean}$ ; successivamente viene calcolata la  $T_{reg}$  e si trovano così una nuova stima del volume e un nuovo  $SUV_{mean}$ . Questa procedura viene ripetuta finché le regioni segmentate non differiscono per meno di un voxel tra 2 iterazioni successive.

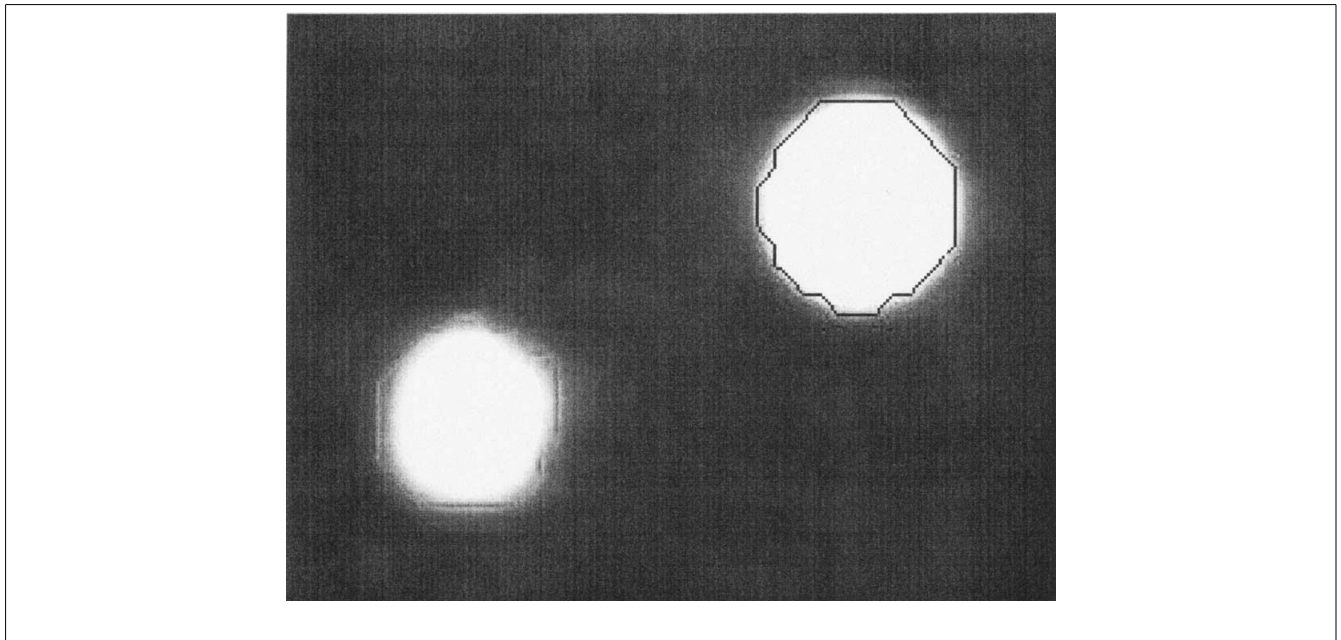


Figura 10: Contorno ottenuto mediante metodo  $T_{reg}$   $T_{reg}$  (Black et al., 2004)

- Metodo  $T_{mean}$  (Buvat et al., 2009): la soglia viene determinata come percentuale delta del SUV medio calcolato in una regione crescente  $R_{grow}$ . L' algoritmo viene inizializzato con  $R_{grow}$  uguale a un singolo voxel nel tumore. Se i voxel adiacenti a  $R_{grow}$  hanno un' intensità almeno di delta per la media del SUV vengono inclusi in  $R_{grow}$ . La media del SUV viene aggiornata e il procedimento ripetuto fino a che nessun voxel viene aggiunto a  $R_{grow}$ .

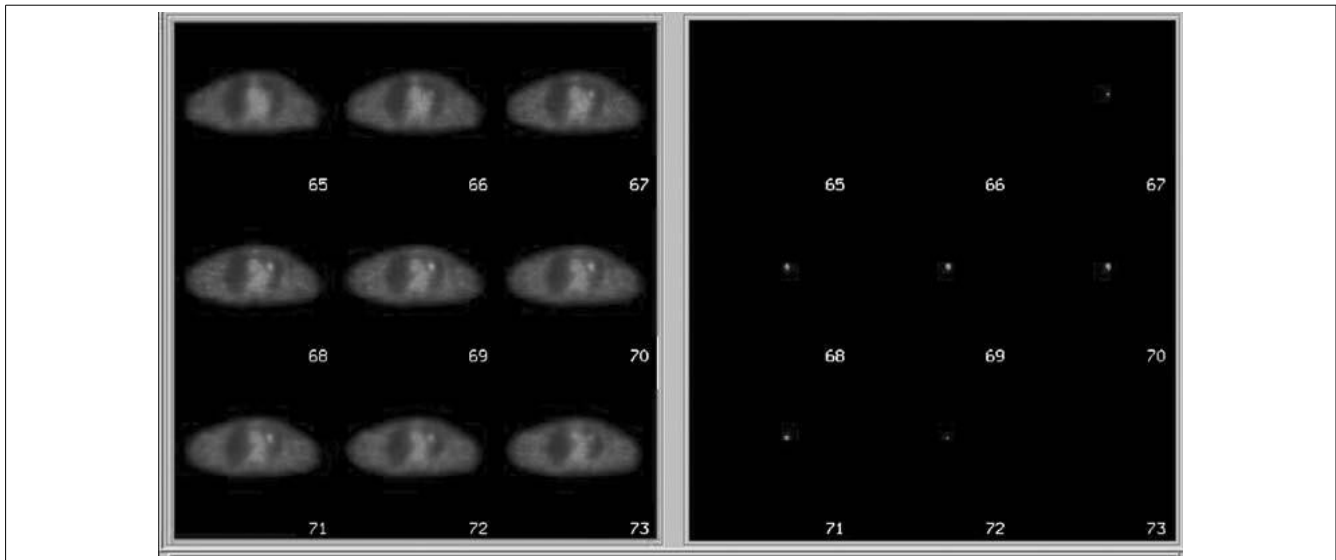


Figura 11: Definizione del volume di un tumore usando il metodo  $T_{mean}$ . Sinistra. Sezioni assiali toraciche di paziente con una piccola metastasi ai polmoni. Destra. Volume del tumore. (Green et al., 2007)

Altri gruppi hanno proposto di fare dipendere la threshold dall'attività nel background intorno alla lesione:

- In un metodo la threshold viene fatta dipendere dal rapporto tra l'attività nella lesione e quella nel background (signal to background ratio, SBR). Per usare questo metodo sono necessari dei dati di calibrazione ottenuti su fantocci contenenti sfere riempite con concentrazioni di radiotracciante nel range degli SBR osservati in condizioni cliniche. Gli SBR misurati e i corrispondenti threshold ottimali devono essere poi fittati mediante una funzione del tipo:

$$Threshold = a + b \times \left( \frac{1}{SBR} \right) \quad (9)$$

che una volta identificata può essere utilizzata per stimare la soglia ottima per le lesioni di interesse.

- Un altro metodo fa dipendere la threshold da  $IT_{max}$ , intensità massima all'interno della lesione e  $IB_{mean}$ , intensità media nel background secondo la relazione:

$$Threshold = \left( Contrast\ level \times (IT_{max} - IB_{mean}) + IB_{mean} \right) \quad (10)$$

- Un altro metodo utilizza l'intensità media  $I_{bkg}$  in un organo sufficientemente lontano dalla lesione ed avente la massima captazione:

$$Threshold = \beta \cdot I_{mean} + I_{bkg} \quad (11)$$

con  $\beta = 0.15$ .  $I_{mean}$  è l'intensità media di tutti i voxel circondati dall'isocontour al 70% di  $I_{max}$  dentro il tumore. Questa formulazione è stata successivamente ottimizzata e aggiornata in:

$$Threshold = (a \times SUV_{mean(70\%)} + b \times BKG) / SUV_{max} \quad (12)$$

dove a e b sono parametri dipendenti dalla dimensione della sfera e dallo scanner PET.

## 2.2. Tecniche di region growing

Le tecniche di region growing sono tecniche per estrarre un sottoinsieme connesso di un'immagine usando criteri come l'intensità o gli edge (Pham et al., 1998). Nella formulazione più semplice, gli algoritmi di region growing richiedono un punto iniziale, detto seed, selezionato manualmente dall'operatore, e successivamente estraggono tutti i voxel connessi al seed che soddisfano una condizione di appartenenza. Come per le tecniche a soglia, anche le tecniche di region growing sono

spesso usate in combinazione con altre, in particolare per il contornamento di strutture piccole e semplici come tumori e lesioni. Il principale svantaggio consiste nell'intervento manuale iniziale per scegliere il seed. Inoltre la tecnica può essere sensibile al rumore e può portare all'estrazione di regioni che presentano buchi oppure di regioni separate che vengono connesse.

Un variante del metodo base (confidence connected) considera una regione come un insieme connesso con voxel di medesima media e varianza (Shapiro et al., 2000).

Sia  $R$  una regione di  $N$  voxel connessi a un voxel con tono di grigio di intensità  $y$ . Si definiscono la media  $\bar{X}$  della regione e la varianza  $S^2$  come:

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{[r,c] \in R} I[r,c] \quad (13)$$

e

$$S^2 = \sum_{[r,c] \in R} (I[r,c] - \bar{X})^2 \quad (14)$$

Sotto l'ipotesi che tutti i voxel in  $R$  e il voxel test  $y$  siano indipendenti e identicamente distribuiti con distribuzione normale, la statistica

$$T = \left[ \frac{(N-1)N}{(N+1)} (y - \bar{X})^2 / S^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (15)$$

ha una distribuzione di student  $T_{N-1}$  (Shapiro et al., 2000). Se  $T$  è abbastanza piccolo  $y$  è aggiunto alla regione  $R$  e la media e la varianza sono aggiornati usando  $y$ . La nuova media e varianza sono dati da :

$$\bar{X}_{new} \leftarrow (N \cdot \bar{X}_{old} + y) / (N + 1) \quad (16)$$

e da:

$$S_{new}^2 \leftarrow S_{old}^2 + (y - \bar{X}_{new})^2 + N \cdot (\bar{X}_{new} - \bar{X}_{old})^2 \quad (17)$$

Se T è troppo grande il valore y non è probabile che sia stato generato dalla popolazione di voxel in R. Se y è differente da tutte le regioni vicine allora viene definita una nuova regione che lo include. Un criterio più restrittivo aggiunge che oltre alla media della regione ci sia un voxel di tale regione con intensità vicina a quella di y. Per dare un significato preciso alla nozione di differenza troppo alta si può usare un test statistico di livello  $\alpha$  che rappresenta la probabilità che una statistica T con N-1 gradi di libertà ecceda il valore  $t_{N-1}(\alpha)$ . Se il T osservato è più grande di  $t_{N-1}(\alpha)$  allora la differenza di intensità viene considerata significativa. Se il voxel e la regione vengono veramente dalla stessa popolazione allora la probabilità che il test abbia dato un risultato errato è  $\alpha$ . Il livello di significatività  $\alpha$  viene inserito dall'utente. Il valore di  $t_{N-1}(\alpha)$  è più alto per bassi gradi di libertà e più basso per gradi di libertà maggiori. Così più la regione è grande più l'intensità del voxel deve essere vicino alla media delle intensità della regione per appartenere. Questo comportamento impedisce che regioni grandi attraggano molti voxel e che la media della regione cambi eccessivamente all'ingrandire della stessa.

Similmente si possono fare intervalli bilateri in cui la significatività viene inserita indirettamente dall'utente tramite un parametro f avendo che y viene connesso alla regione se la sua intensità è compresa nell'intervallo  $[\bar{X} - f \cdot \sigma, \bar{X} + f \cdot \sigma]$  con  $\sigma$  la deviazione standard.

### 2.3. *Tecniche variazionali*

Questi metodi cercano di sfruttare l'informazione fornita dalle variazioni di intensità tra le lesioni e il background per attuare la segmentazione.

Molti metodi rientrano in questa categoria tra cui i gli edge e i ridge detector, come l'operatore di Sobel e la trasformazione watershed, che verrà descritta nel dettaglio nel paragrafo 2.2.1. Questi metodi di per sé non hanno evidenziato miglioramenti rispetto ai metodi di thresholding, soprattutto per la sensibilità al rumore; associati invece ad un preprocessing delle immagini mediante filtri di deblurring e denoising hanno mostrato buoni risultati (Zaidi et al., 2010).

Appartengono a questa categoria di tecniche di segmentazione anche gli algoritmi basati su active

contour models deformabili, comunemente noti come snakes. Questi modelli sono rappresentazioni geometriche di curve (in 2D) o di superfici (in 3D) che si deformano sotto l'influenza di forze interne, date dalla curvatura e dalla torsione delle curve, e di forze esterne date dai dati dell'immagine di solito sotto forma di gradienti direzionali. Il principio alla base di tali metodi è che i contorni sono dati da brusche variazioni nell'intensità dell'immagine e l'obiettivo è di deformare le curve fino a ottenere una minimizzazione dell'energia.

Matematicamente, se la curva deformabile è definita come  $C(s)$ , allora il movimento è governato dalla seguente funzione

$$J(C(t)) = \int_0^1 \alpha(s) \left| \frac{\partial C(s;t)}{\partial s} \right|^2 + \beta(s) \left| \frac{\partial C(s;t)}{\partial s^2} \right|^2 ds + \gamma \int_0^1 P(C(s;t)) ds \quad (18)$$

dove il primo integrale corrisponde all'energia interna e controlla la tensione e la rigidità della curva, mentre il secondo corrisponde all'energia esterna, dove  $P$  rappresenta l'energia potenziale funzione monotona decrescente del gradiente dell'intensità dell'immagine. Usando tecniche di calcolo delle variazioni questa equazione viene risolta usando l'equazione alle derivate parziali di Eulero-Lagrange associata.

I modelli parametrici deformabili basati su snakes hanno limitazioni date dalla necessità di una inizializzazione e da problemi topologici legati allo splitting e alla fusione di aree; per questo sono stati sviluppati dei modelli geometrici deformabili conosciuti come level sets methods.

Le tecniche basate su level sets usano il concetto geometrico di evolving level sets risolvendo iterativamente una equazione alle derivate parziali evolutiva:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = V(k) |\nabla \phi| \quad (19)$$

dove  $\phi$  è una funzione implicita che rappresenta l'evolving level set con il contorno dato da  $\phi(C)=0$ .

La funzione  $V$  è una velocità proporzionale alla curvatura e inversamente proporzionale al gradiente dell'immagine. L'algoritmo inizia con un contorno iniziale che poi evolve sotto l'influenza delle forze interne, curvatura, ed esterne, gradiente dell'immagine, fino a quando non si raggiunge un equilibrio tra



le due forze. Un esempio di applicazione di questa tecnica è riportato in figura 4.

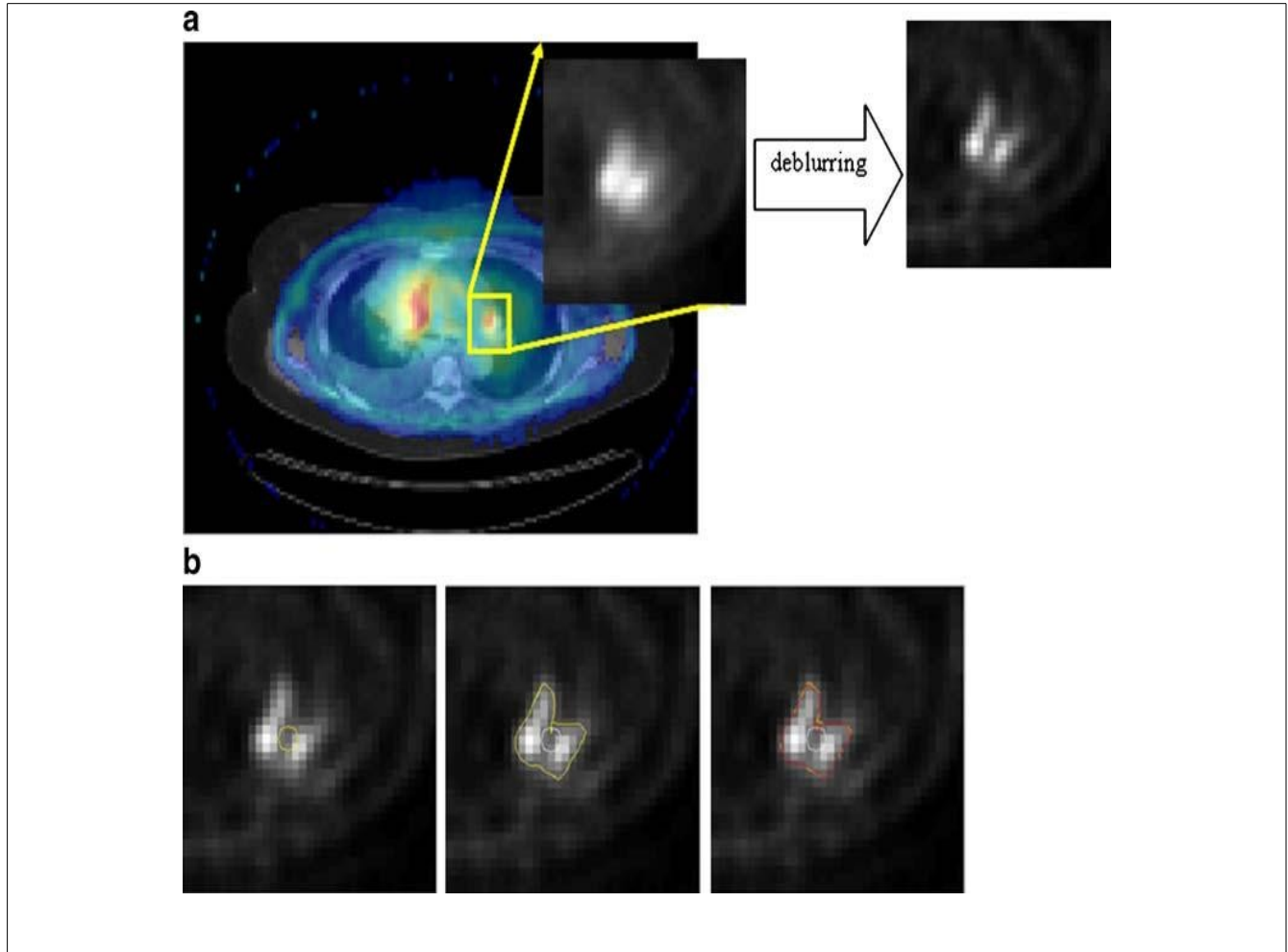


Figura 4: a. Immagine PET-CT con lesione ingrandita prima e dopo deblurring. b. Segmentazione automatica usando metodo level set: Sinistra contorno iniziale. Centro contorno dopo 40 iterazioni. Destra contorno stimato dopo convergenza in 100 iterazioni.(Zaidi et al., 2010)

### 2.3.1 Trasformazione watershed e segmentazione

La trasformazione watershed utilizza le variazioni dell'immagine per creare delle “dighe” tra i minimi dell'immagine; queste divisioni possono essere sfruttate per la segmentazione (Beucher, 1991).

La trasformazione watershed, se applicata ad immagini rumorose come nel caso della PET, può dar luogo ad una sovra-segmentazione. Per ovviare a questo difetto può essere necessario l'uso di markers

nei target e nel background ipotizzando che i target siano individuabili grossolanamente e solo successivamente si procede con un affinamento della segmentazione. Altri approcci ricorrono a preprocessing delle immagini con filtri di denoising e deblurring.

### Sezione e distanza geodesica

Considerando un'immagine in toni di grigio come una funzione  $f(x)$ ,  $f: \mathbb{Z}^2 \rightarrow \mathbb{Z}$ , indicando con  $f(x)$  il valore di grigio dell'immagine nel punto  $x$ , si definisce una sezione di  $f$  al livello  $i$  come l'insieme  $X_i(f)$  tale che:

$$X_i(f) = \{x \in \mathbb{Z}^2 : f(x) \geq i\} \quad (20)$$

Allo stesso modo si definisce l'insieme  $Z_i(f)$  :

$$Z_i(f) = \{x \in \mathbb{Z}^2 : f(x) \leq i\} \quad (21)$$

Sia  $Y$  un insieme di  $\mathbb{Z}^2$  . Per ogni punto  $y$  di  $Y$  si definisce la distanza di  $y$  dall'insieme complementare  $Y^c$  :

$$\forall y \in Y, d(y) = \text{dist}(y, Y^c) \quad (22)$$

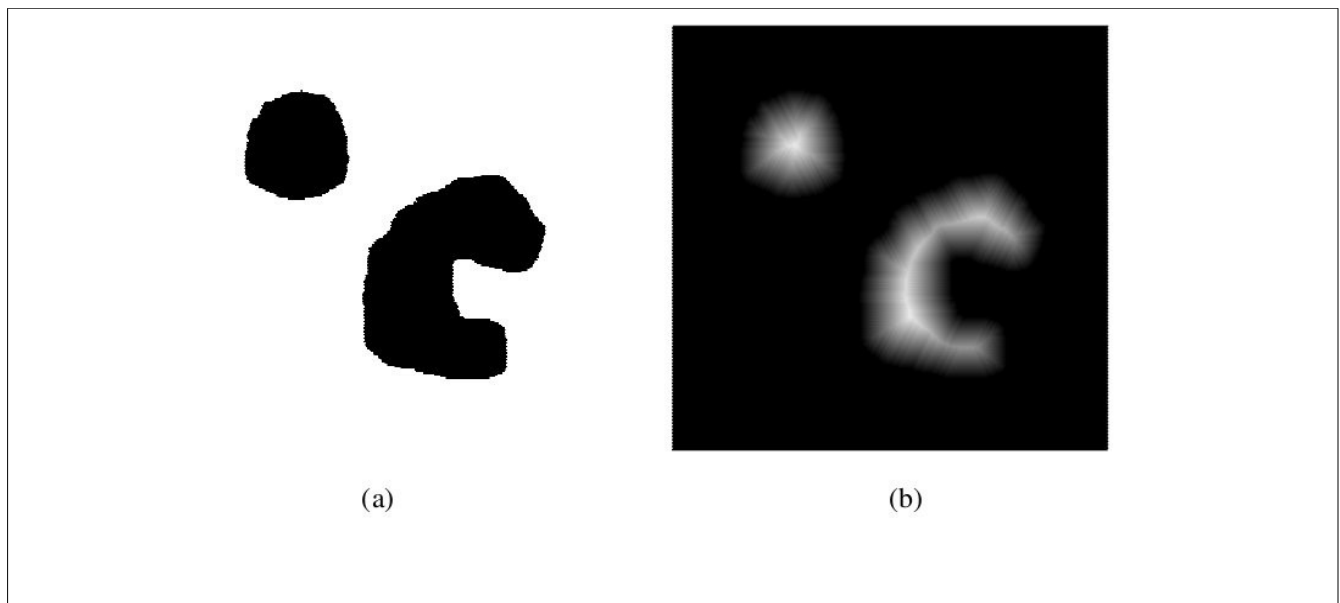


Figura 12: Funzione distanza (b) dell'insieme (a).

Sia  $X \subset Z^2$  un insieme e  $x$  ed  $y$  due punti di  $X$  (non necessariamente connesso): si definisce distanza geodesica  $d_X(x, y)$  tra  $x$  e  $y$  la lunghezza del percorso più corto, se presente, incluso in  $X$  e congiungente  $x$  e  $y$  come in figura 13a.

Sia  $Y$  un insieme appartenente a  $X$ . Si può calcolare l'insieme di tutti i punti di  $X$  che sono a distanza geodesica finita da  $Y$ :

$$R_X(Y) = \{x \in X : \exists y \in Y d_X(x, y) \text{ finita}\} \quad (23)$$

L'insieme  $R_X(Y)$  è chiamato l'insieme  $X$ -reconstructed dall'insieme marker  $Y$ ; tale insieme è composto da tutte le componenti connesse di  $X$  che sono marcate da  $Y$ .

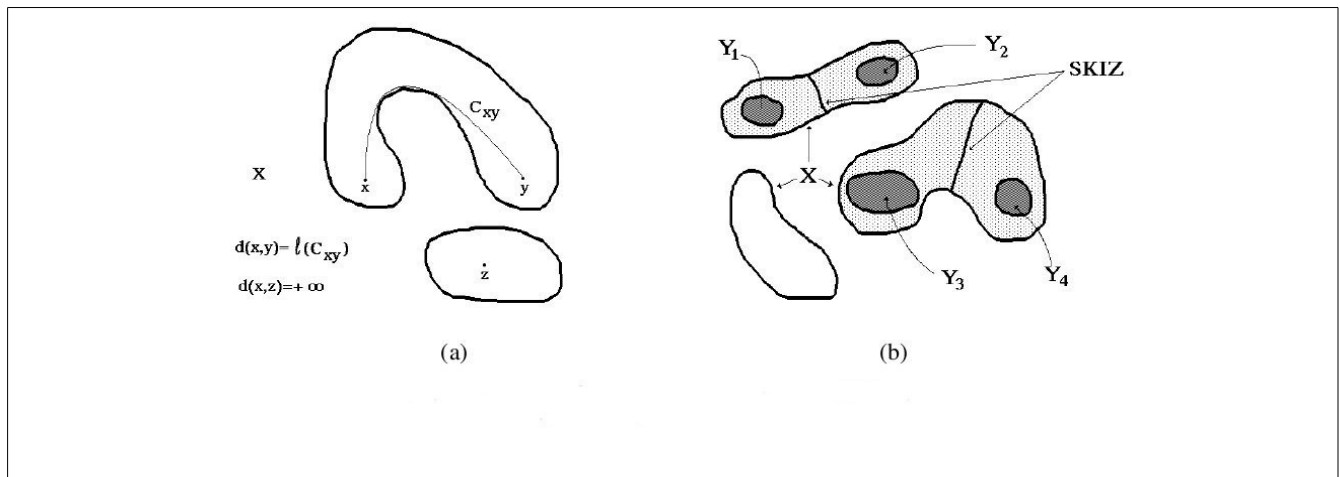


Figura 13: Percorso più corto e distanza geodesica in (a), SKIZ dell'insieme  $Y$  incluso in  $X$  in (b).

Si ipotizzi ora che  $Y$  sia composto di  $n$  componenti connesse  $Y_i$ . La zona di influenza geodesica  $z_X(Y_i)$  di  $Y_i$  è l'insieme dei punti di  $X$  a una distanza geodesica finita da  $Y_i$  e più vicini a  $Y_i$  che a ogni altro  $Y_j$ .

$$z_X(Y_i) = \{x \in X : d_X(x, Y_i) \text{ finita e } \forall j \neq i, d_X(x, Y_i) < d_X(x, Y_j)\} \quad (24)$$

I confini tra le varie zone di influenza danno lo scheletro geodesico di zone di influenza di  $Y$  in  $X$ .

Si può scrivere che le zone di influenza sono:

$$IZ_x(Y) = \bigcup_i z_x(Y_i) \quad (25)$$

e che lo scheletro geodesico è:

$$SKIZ_x(Y) = X / IZ_x(Y) \quad (26)$$

### Trasformazione watershed

Considerando una immagine  $f$  come una superficie topografica si possono delineare i bacini idrografici di  $f$  (catchment basins) e le linee di bacino (watershed lines) mediante un processo di allagamento.

Si può immaginare di bucare ogni minimo di  $f$ ,  $M_i(f)$ , considerata come una superficie topografica  $S$ , e di immergere questa superficie in un lago con una velocità verticale costante. L'acqua che entra attraverso i buchi allaga la superficie  $S$ . Durante il riempimento due o più flussi di fluido provenienti da differenti minimi possono fondersi; si vuole impedire tale evento e si immagina di costruire una diga nei punti della superficie in cui i flussi si unirebbero. Alla fine del processo solo le dighe sono visibili e queste dighe sono il watershed della funzione  $f$ . Questi watershed separano i vari bacini  $CB_i(f)$ , ognuno contenente uno ed un solo minimo  $M_i(f)$ .

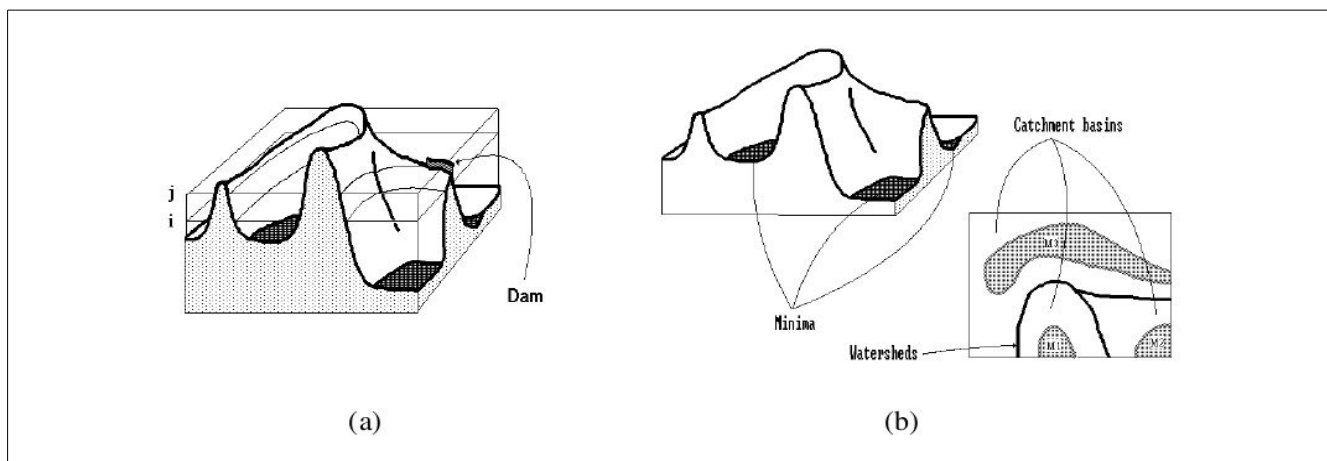


Figura 14: Allagamento della superficie e innalzamento di dighe in (a), bacini e linee di divisione in (b)

La definizione della trasformazione watershed mediante allagamento può essere direttamente tradotta usando le sezioni della funzione  $f$ .

Se si considera una sezione  $Z_i(f)$  di  $f$  al livello  $i$  e si suppone che il fluido abbia raggiunto questa altezza, allora il riempimento di  $Z_{i+1}(f)$  avviene nelle zone di influenza delle componenti connesse di  $Z_i(f)$  in  $Z_{i+1}(f)$ . Le componenti connesse di  $Z_{i+1}(f)$  che non sono raggiunte dal fluido sono per definizione i minimi al livello  $i+1$ ; questi minimi devono essere quindi aggiunti alla zona allagata. Chiamando con  $W_i(f)$  le sezioni al livello  $i$  dei bacini di raccolta di  $f$  e con  $M_{i+1}(f)$  i minimi della funzione all'altezza  $i+1$  si ha che le sezioni al livello  $i+1$  dei bacini di raccolta sono date dall'unione delle zone di influenza della sezione di  $f$  al livello  $i$ ,  $X_i(f)$ , all'interno dell'insieme  $Z_{i+1}(f)$  il tutto unito in fine ai minimi  $M_{i+1}(f)$  ovvero:

$$W_{i+1}(f) = [IZ_{Z_{i+1}(f)}(X_i(f)) \cup M_{i+1}(f)] \quad (27)$$

I minimi a loro volta si possono trovare sottraendo insiemisticamente le componenti connesse di  $Z_{i+1}(f)$  marcate con  $Z_i(f)$ ,  $R_{Z_{i+1}(f)}$ , a  $Z_{i+1}(f)$ :

$$M_{i+1}(f) = Z_{i+1}(f) / R_{Z_{i+1}(f)}(Z_i(f)) \quad (28)$$

Questo è un algoritmo iterativo inizializzato con  $W_{-1}(f) = \emptyset$ . Alla fine del processo le linee di watershed  $DL(f)$  sono date da:

$$DL(f) = W_N^c(f) \quad \text{con } \max(f) = N \quad (29)$$

con  $\max(f) = N$ .

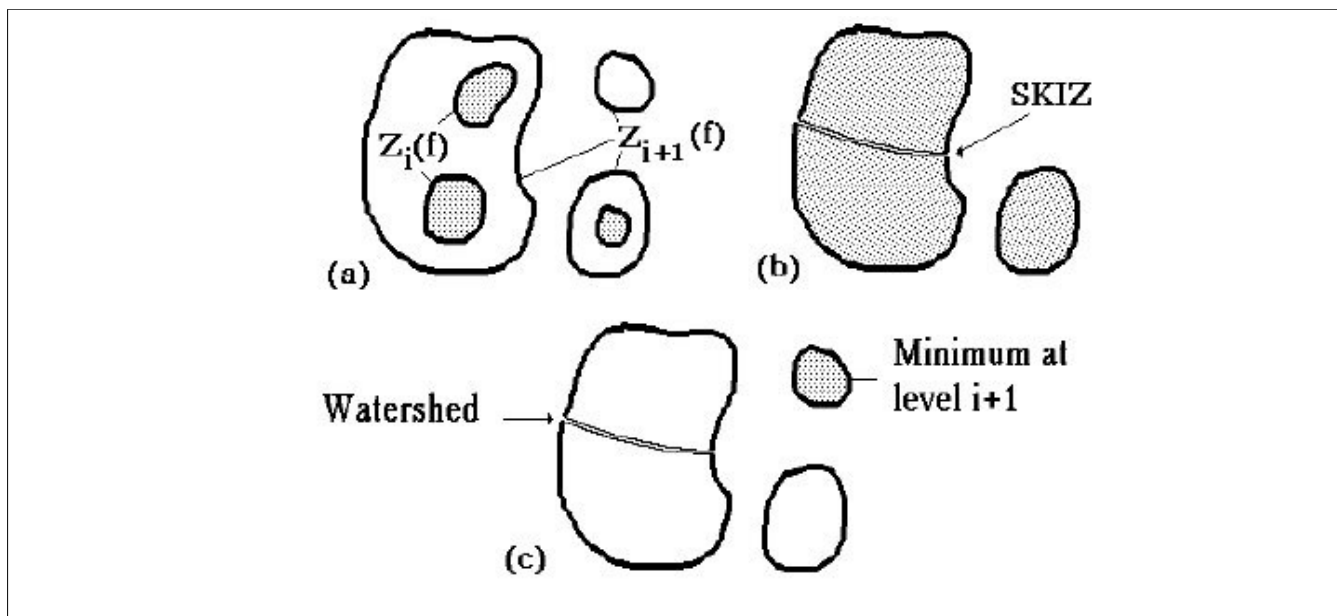


Figura 15: Costruzione delle linee di watershed usando lo SKIZ geodesico.

Utilizzo della trasformazione watershed nella segmentazione di un'immagine

L'applicazione della trasformazione watershed alla segmentazione di immagini può essere spiegata tramite un semplice esempio, riportato in figura 16. Le bolle in figura 16a si presentano come cupole con sommità tondeggianti. Ogni cupola ha un'unica sommità: si vuole trovare il migliore profilo.

Si potrebbe pensare di utilizzare un metodo threshold, ma non sarebbe sufficiente in quanto usando un basso valore di threshold le cupole più basse verrebbero rilevate correttamente ma le cupole più alte risulterebbero troppo larghe. D'altro canto un threshold più alto rileverebbe correttamente le cupole più alte ma perderebbe la rivelazione di quelle più basse.

Dato che i valori assoluti dell'immagine non possono essere usati, si può pensare di sfruttare la variazione della funzione immagine, ovvero il suo gradiente, rappresentato in figura 16b. Il gradiente corrispondente all'immagine dovrebbe presentare una topografia simile a un vulcano. I contorni delle bolle corrispondono quindi alle linee di watershed dell'immagine gradiente. Nell'immagine gradiente ogni bolla dell'immagine originale diventa una regione di minimo circondata da una catena chiusa di montagne, come un bacino. La variazione di altezza della catena montuosa esprime la variazione di contrasto lungo il bordo del punto originale.

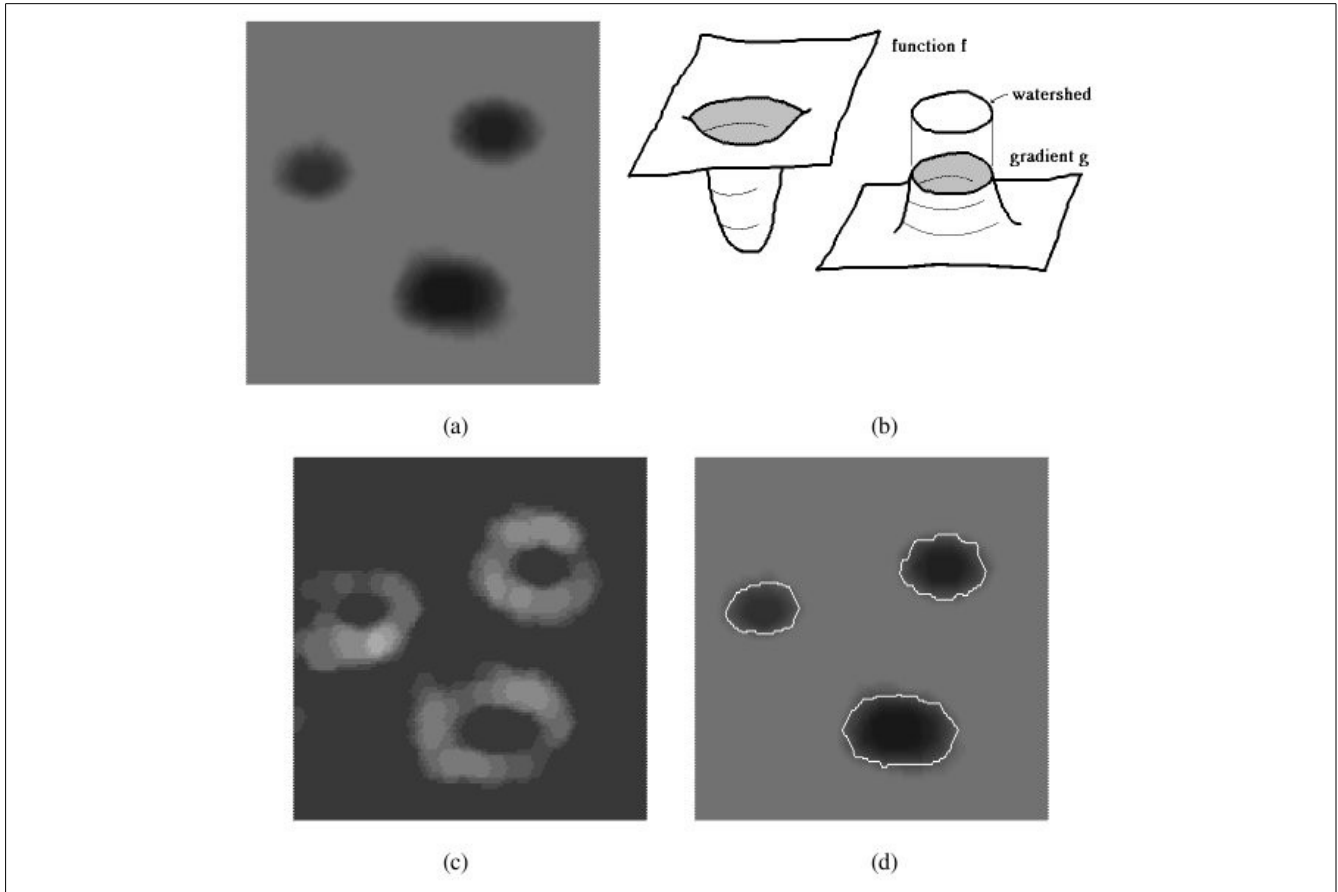
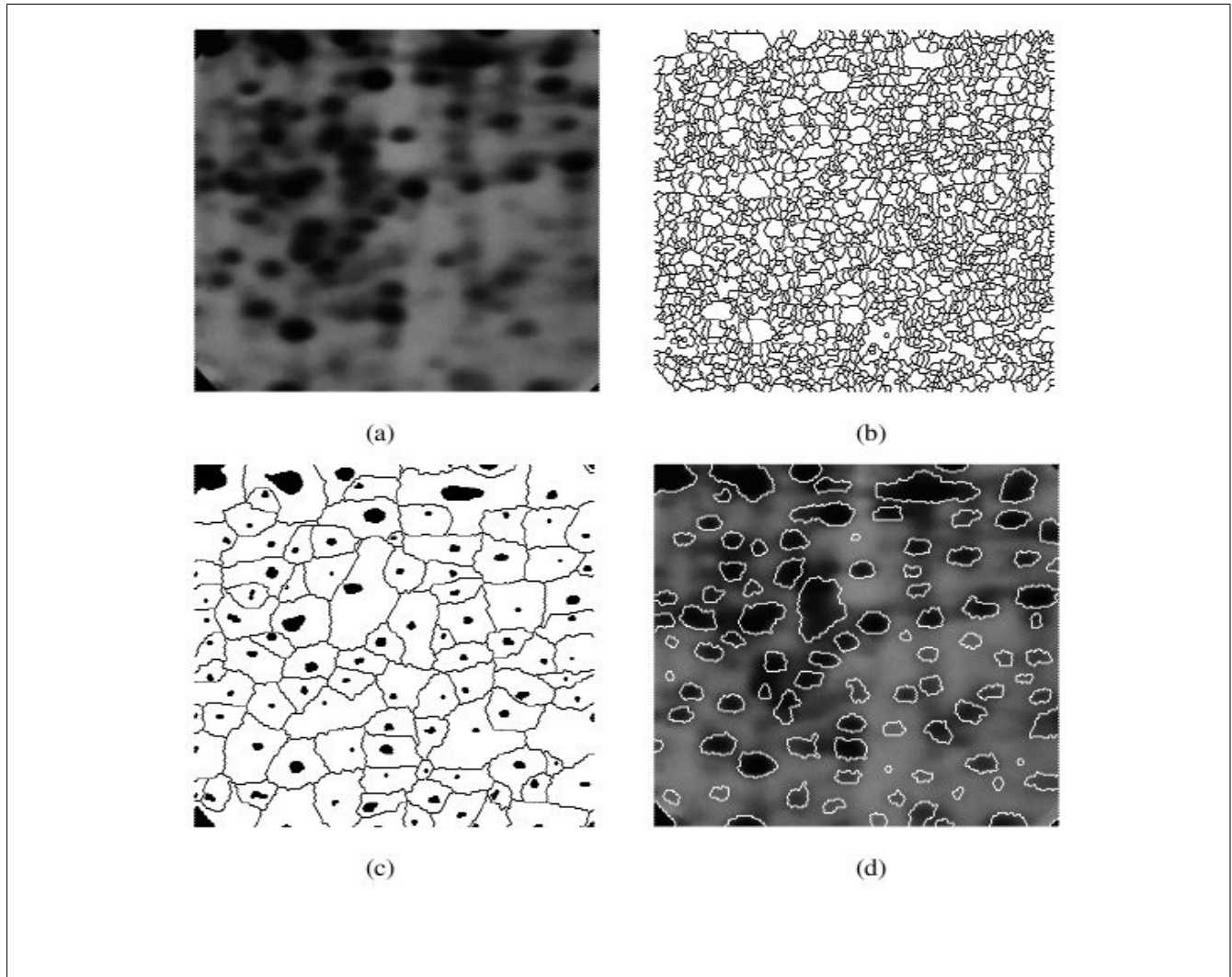


Figura 16: Dei blob in (a), superficie topografica della funzione e del gradiente in (b), l'immagine gradiente in (c), watershed transform dell'immagine gradiente in (d).

### Il problema della sovra-segmentazione

Si può provare a risolvere un problema simile su un'immagine rappresentante dei blob con presenza di rumore, 17a(, in cui la trasformazione watershed del gradiente, 17b, presenta molti bacini. Ogni bacino corrisponde a un minimo del gradiente; questi minimi sono causati da piccole variazioni, dovute al rumore, nei valori di grigio. Questa sovra-segmentazione potrebbe essere diminuita con la scelta di un filtro adeguato, ma si ottiene un risultato migliore se si mettono dei marker nei pattern da segmentare prima di calcolare la trasformazione watershed del gradiente. Per posizionare i marker nei blob si

possono usare come marker i minimi di  $f$  e poi bisogna definire dei marker anche per il background; per avere delle componenti marcate che circondino i blob si usa la trasformazione watershed dell'immagine iniziale (senza aver applicato il gradiente) ottenendo così un insieme di marker come in figura 17c. A questo punto si dovrebbe usare la trasformazione watershed sul gradiente dell'immagine ma anziché bucare i minimi della superficie si bucano solo i componenti dell'insieme dei marker così che ci siano tanti bacini quanti sono i markers.



*Figura 17: Immagine in (a), trasformazione watershed dell'immagine gradiente in (b), insieme dei marker selezionati in (c), segmentazione finale in (d).*



## 2.4. *Tecniche di learning*

Queste tecniche sono state sviluppate nell'area del pattern recognition e nel caso della segmentazione in PET discriminano i valori di attività nei voxel della lesione da quelli del background usando una serie di features estratte dalle immagini.

Ci sono due classi di tecniche di apprendimento statistico: supervisionato e non supervisionato.

L' apprendimento supervisionato necessita di campioni pre-segmentati chiamati training set che fanno da esempi per la classificazioni di lesioni su immagini non segmentate. Nell'apprendimento non supervisionato non sono invece necessari dati di esempio (es clustering).

Molti metodi con apprendimento supervisionato tra i quali il k-nearest neighbour, le reti neurali e support vector machine sono utilizzati per immagini anatomiche MR e a raggi X, ma hanno poca applicazione in PET, data l'eterogeneità delle immagini PET che rende non efficaci i training set.

Invece algoritmi usati più frequentemente sono gli algoritmi di clustering k-means, fuzzy C-means (FCM) ed Expectation maximization (EM).

Il k-means è il più usato, data la sua semplicità. L'algoritmo viene prima inizializzato con k centri di cluster che sono selezionati manualmente o casualmente e quindi i cluster vengono aggiornati iterativamente usando una metrica di distanza definita come di hard decision (es. la distanza euclidea).

L'aggiornamento avviene mediante la minimizzazione della funzione obiettivo:

$$J(\mathbf{x}, \mathbf{c}) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \|\mathbf{x}_i - \mathbf{c}_k\|$$

con N il numero di voxel, K il numero di classi di tessuto,  $\mathbf{x}_i$  un vettore di feature corrispondenti al i-esimo voxel e  $\mathbf{c}_k$  centro del k-esimo cluster. L'algoritmo tuttavia non viene solitamente utilizzato in questa forma in quanto è troppo sensibile alla scelta dei cluster iniziali e non mostra abbastanza robustezza rispetto al rumore e alle disomogeneità spaziali.

Una modifica fatta al k-means per superarne i difetti consiste nel sostituire la procedura di hard decision con una di soft decision usando la teoria degli insiemi fuzzy. L'algoritmo procede similmente al k-means, ma il voxel può appartenere a più cluster contemporaneamente mediante una funzione di appartenenza fuzzy.

Nel caso del FCM la funzione di appartenenza a ogni iterazione n è:

$$u_{ik}^{(n)} = \frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{c}_k^{(n)}\|^{-2}}{\sum_{k=1}^K \|\mathbf{x}_i - \mathbf{c}_k^{(n)}\|^{-2}} \quad (30)$$

mentre la funzione di update per i centri dei cluster è:

$$\mathbf{c}_k^{(n+1)} = \frac{\sum_{i=1}^N \left(u_{ik}^{(n)}\right)^b \mathbf{x}_i}{\sum_{i=1}^N \left(u_{ik}^{(n)}\right)^b} \quad (31)$$

dove b è un esponente maggiore di 1.

Una modifica di questo algoritmo utilizza inizialmente un numero sovrabbondante di cluster procedendo successivamente a fonderli per raggiungere un numero desiderato o naturale di cluster.

Per migliorare ulteriormente le prestazioni di questo tipo di algoritmi è stato proposto di utilizzare un filtro anisotropo in fase di preprocessing per incorporare nell'algoritmo anche le informazioni spaziali.

## 2.5. *Tecniche statistiche*

I metodi stocastici hanno l'obiettivo di trovare le differenze statistiche tra zone con l'attività tipica di tumori dal tessuto sano.

Nel modello Gaussian Mixture Model (GMM) si assume che le intensità dei voxel dell'immagine siano variabili indipendenti e distribuite con densità di probabilità gaussiana e che si possano suddividere in tre regioni: il background, l'incerto e le regioni target.

La funzione di verosimiglianza è quindi:

$$L(\pi, \mu, \sigma) = \prod_{i=1}^N f(x_i | \pi, \mu, \sigma) = \prod_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \frac{\pi_k}{\sqrt{2\pi\sigma_k^2}} e^{-\frac{(x_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2}} \quad (32)$$

dove N è il numero di voxel, K il numero di classi,  $\pi$  i parametri di mixing,  $\mu$  e  $\sigma$  i parametri

delle Gaussiane.

La stima di massima verosimiglianza dei parametri viene calcolata mediante l'algoritmo EM: nel passo di E-step viene calcolata la probabilità del voxel  $x_i$  di appartenere alla classe  $k$ , data da:

$$P_{ik} = \frac{\pi_k f_k(x_i / \mu_k, \sigma_k)}{\sum_{m=1}^K \pi_m f_m(x_i / \mu_m, \sigma_m)} \quad (33)$$

Nel passo M-step si stimano invece i parametri dei cluster.

L'indipendenza spaziale è una condizione che può essere rilassata introducendo i modelli nascosti di Markov:

$$P_{ik} = \frac{\exp(-H(g(x_i), k))}{\sum_{m=1}^K \exp(-H(g(x_i), m))} \quad (34)$$

dove  $H$  è una funzione potenziale di Gibbs e  $g$  è una partizione del neighbourhood.

Anche utilizzando i modelli nascosti di Markov non si riesce tuttavia a raggiungere un livello di smoothness paragonabile ai metodi variazionali.

## CAPITOLO 3: ITK

### 3.1. *La piattaforma ITK*

La piattaforma ITK (Insight Segmentation and Registration Toolkit) è un gruppo di software open-source per la realizzazione di registrazione e segmentazione. La segmentazione (come ampiamente descritto nel capitolo 2) è il processo di identificazione e classificazione di dati presenti in una rappresentazione campionata digitalmente. Tipicamente la rappresentazione campionata è un'immagine acquisita da strumentazione medica come scanner CT, MRI o PET. La registrazione ha il compito di allineare o trovare corrispondenze tra i dati. Per esempio in ambiente medico un'immagine CT può essere allineata con un'immagine MRI per integrare le informazioni presenti in entrambe.

ITK è implementato in C++ ed è cross-platform; utilizzando infatti un software conosciuto come Cmake è possibile gestire il processo di compilazione indipendentemente dalla piattaforma e dal sistema operativo su cui si opera (Unix, Windows e Mac OS X). Inoltre un programma per l'interfacciamento di software (CableSwig) genera interfacce tra il C++ e linguaggi di programmazione interpretati come Tcl, Java e Python, così da permettere agli sviluppatori di scrivere software in vari linguaggi di programmazione.

Lo stile di implementazione del C++ di ITK è definito come “programmazione generica”, nel senso che vengono utilizzati dei templates, così che lo stesso codice possa essere applicato a ogni classe o tipo che supporti le operazioni usate. L'utilizzo di templates C++ rende il codice altamente efficiente e permette di trovare molti dei problemi software a livello di compilazione piuttosto che durante l'esecuzione del programma. Il codice C++ con molti template è in realtà una sfida per molti compilatori; quindi è stato testato con le ultime versioni di MSVC, gcc, Sun, Intel e compilatori SGI.

Dato che ITK è un progetto open-source, gli sviluppatori di varie zone geografiche possono usare, fare debugging, aggiornare e sviluppare il software. ITK usa un modello di sviluppo del software chiamato “programmazione estrema”. La programmazione estrema utilizza un metodo di scrittura del software consistente in un processo iterativo e simultaneo di disegno-implementazione-test-release. La caratteristica principale della programmazione estrema sono la comunicazione e il testing. La comunicazione tra i membri della comunità ITK è ciò che permette una rapida evoluzione del software; il testing mantiene il software stabile. In ITK un processo di testing (conosciuto come Dart) misura la

qualità del codice su base giornaliera. La Dashboard del testing ITK riceve nuovi interventi continuamente, riflettendo la qualità del software in ogni momento.(Ibanez et al., 2005)[WIKI][ITK][ITKINTRO]

### **3.1.1 Origini, Copyright e Licenza**

Nel 1999 la US National Library of Medicine del National Institute of Health mise a disposizione dei fondi per sviluppare una piattaforma open-source di registrazione e segmentazione. Il project manager, Dr. Terry Yoo, e i primi sei sviluppatori diedero vita all'Insight Software Consortium, un'alleanza no-profit di organizzazioni e individui interessati a supportare ITK. Il consorzio incluse tre partner commerciali (GE Corporated R&D, Kitware, Inc., e MathSoft, ora Insightful) e tre partner accademici (Università del North Carolina, Università del Tennessee e l'Università della Pennsylvania). Nel consorzio furono poi inclusi vari subcontractors di vari laboratori e università.

Attualmente ITK è sotto copyright della Insight Software Consortium e, dalla versione 3.6, il software è distribuito con licenza BSD open-source. Questo permette un uso per ogni scopo, con l'eccezione di codice chiuso. La versione 4.0 usa licenza Apache 2.0. La filosofia open-source di ITK è stata estesa per supportare l'Open Science, in particolare dando accesso libero alle pubblicazioni nel campo dell'elaborazione di immagini mediche. Queste pubblicazioni sono gratuite per mezzo dell'Insight Journal.

### **3.1.2 Obiettivi e caratteristiche**

Gli obiettivi del progetto erano:

- Supportare il Visible Human Project.
- Creare un insieme di algoritmi fondamentali che potesse essere una base per ricerche future.
- Creare standard per successive implementazioni.
- Costruire una piattaforma per lo sviluppo di prodotti avanzati.
- Supportare l'applicazione commerciale della tecnologia.
- Formare una comunità di utilizzatori e sviluppatori software.

Le principali caratteristiche della filosofia del progetto della piattaforma ITK sono le seguenti:

- La piattaforma fornisce rappresentazioni di dati e algoritmi per applicare segmentazione e registrazione. L'obiettivo sono le applicazioni mediche anche se il software può processare altri tipi di dato.
- La piattaforma fornisce rappresentazioni di dati in forma generale per immagini (qualsiasi dimensione) e mesh (non strutturate).
- La piattaforma non possiede un'interfaccia grafica o software di visualizzazione. Questi sono lasciati ad altri pacchetti (come Vtk, VisPack, 3DViewnix, Metaimage, etc.).
- La piattaforma fornisce funzioni minime per l'interfaccia con i file. Questo è lasciato ad altri software o librerie.
- Il calcolo parallelo multi-threaded è supportato.

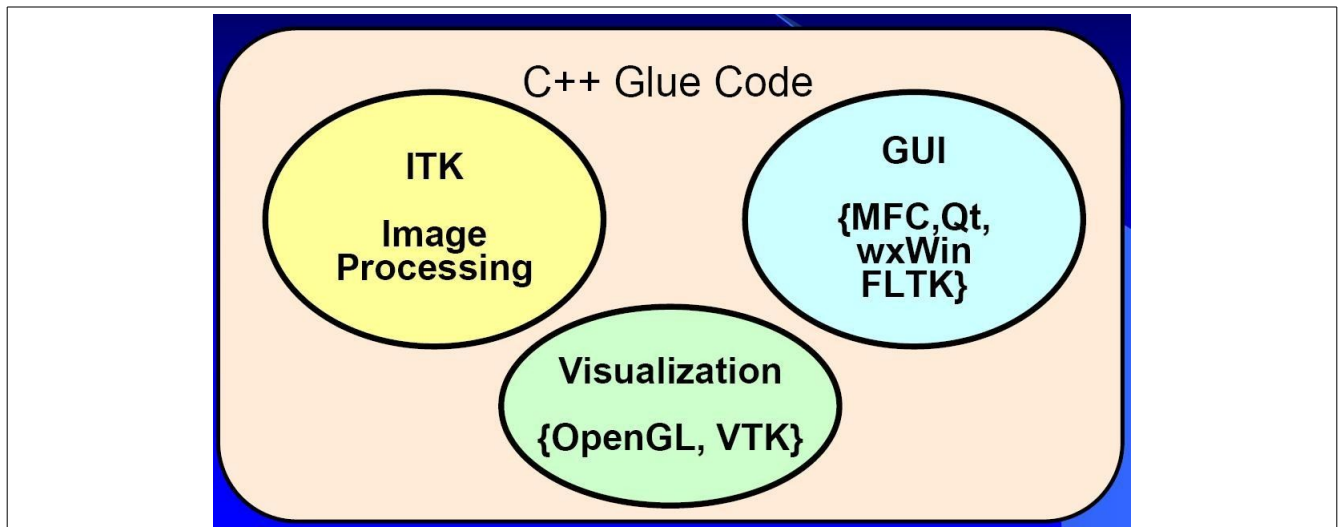


Figura 18: Relazione tra ITK e altri pacchetti software.[ITKINTRO]

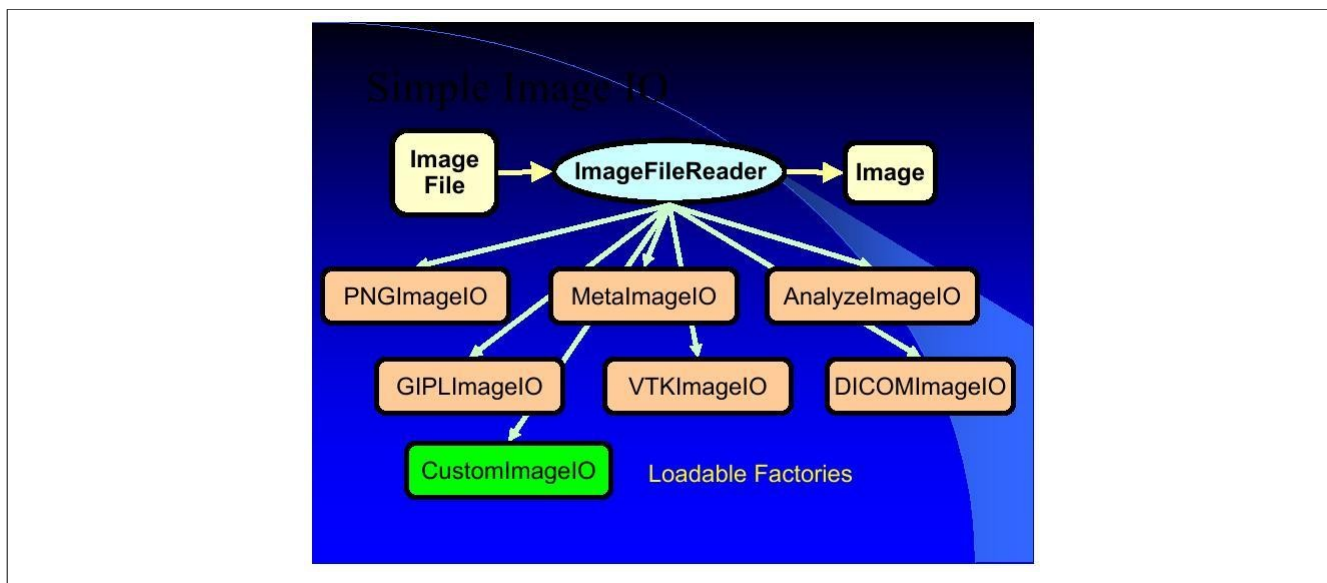


Figura 19: Alcuni tipi di immagine supportati da ITK.[ITKINTRO]

Le caratteristiche principali dell'architettura della piattaforma sono le seguenti:

- La piattaforma è organizzata attorno a una architettura di data-flow. Questo significa che i dati sono rappresentati usando dati-oggetto che sono processati da processi-oggetto (filtri). I dati-oggetto e i processi-oggetto sono connessi da pipelines. Le pipelines possono processare i dati in pezzi secondo un limite di memoria specificato dall'utente.
- Gli oggetti sono istanziati da Object Factory. Le Factory permettono un'estensione run-time del sistema.
- Il modello di memoria è basato sui puntatori smart che mantengono una reference all'oggetto. I puntatori smart possono essere allocati sullo stack e quando si esce dallo scope il puntatore scompare e toglie la reference all'oggetto cui puntava.

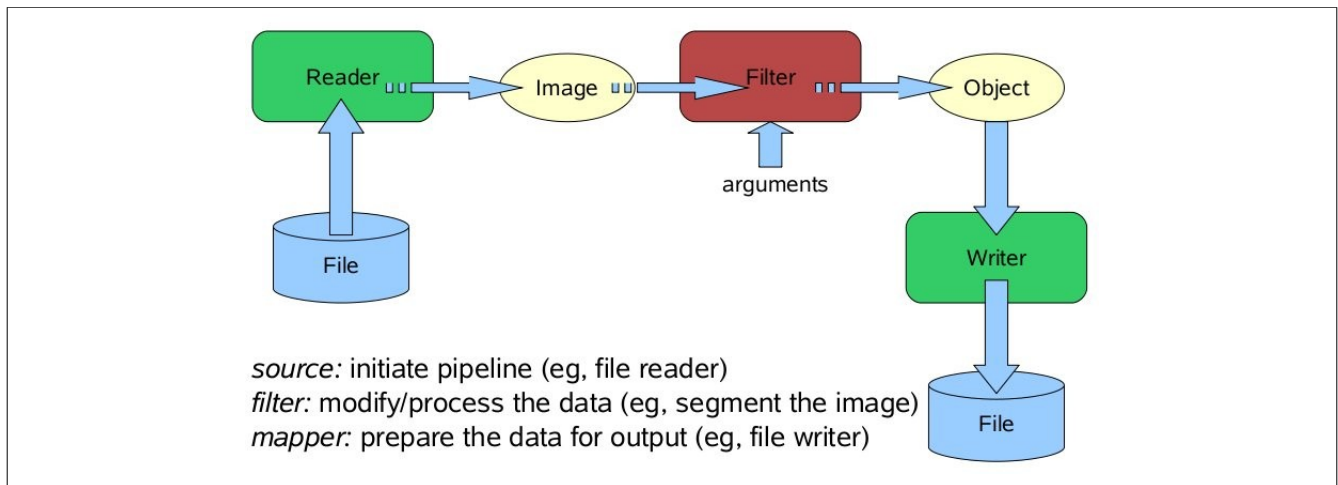


Figura 20: Tipico workflow di un software basato su ITK.

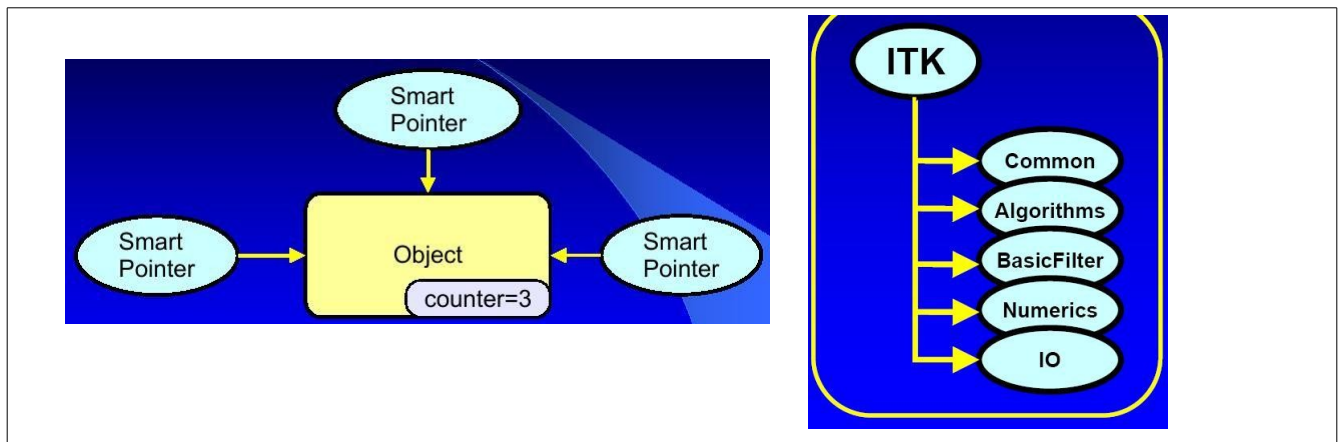


Figura 21: Visualizzazione degli Smart Pointer e suddivisione in categorie degli algoritmi di ITK.

Esistono quattro luoghi in cui è possibile trovare applicazioni di ITK:

- La cartella Insight/Examples di codici sorgente di esempio distribuiti con ITK. Questi sono commentati e funzionano in combinazione con la ITK Software Guide.
- I software della InsightApplications.
- Le pagine web con applicativi e descrizioni.
- Le directory di testing distribuite con ITK. Esse sono semplici e contengono per lo più esempi non documentati su come usare il codice.



### **3.2. Algoritmi di segmentazione ITK utilizzati**

Tra gli algoritmi di segmentazione implementati in ITK ne sono stati selezionati cinque: un semplice metodo di region growing a soglia e quattro metodi più complessi, appartenenti alle diverse categorie di metodi considerate nel capitolo 2. Tali algoritmi sono stati innanzitutto modificati per poter operare in 3D su volumi di immagini di tipo grayscale (e in 2D non slice per slice). Successivamente, per ciascun metodo, si sono presi in esame i parametri più significativi e tali parametri sono stati fatti variare per comprendere l'effetto sul risultato della segmentazione e per determinare la combinazione di parametri adatta al tipo di dato PET in esame. Gli algoritmi con i parametri ottimizzati saranno tra loro confrontati nel capitolo 4.

Gli algoritmi di segmentazione sono stati applicati non all'intero studio PET, ma ad un volume di interesse opportunamente definito in modo da contenere la lesione da segmentare e parte del circostante background. Per una descrizione dettagliata sul tipo di dato, si rimanda al capitolo 4.

#### **3.2.1. Tecniche Region Growing**

##### **3.2.1.1. Connected Threshold**

In questo algoritmo il criterio per l'inclusione del voxel all'interno della regione è valutare se l'intensità del voxel rientri in uno specifico intervallo. Dato un punto iniziale di seed, fornito dall'utente, vengono visitati tutti i voxel connessi fino a quando non si trovano più voxel che soddisfino il criterio di inclusione.

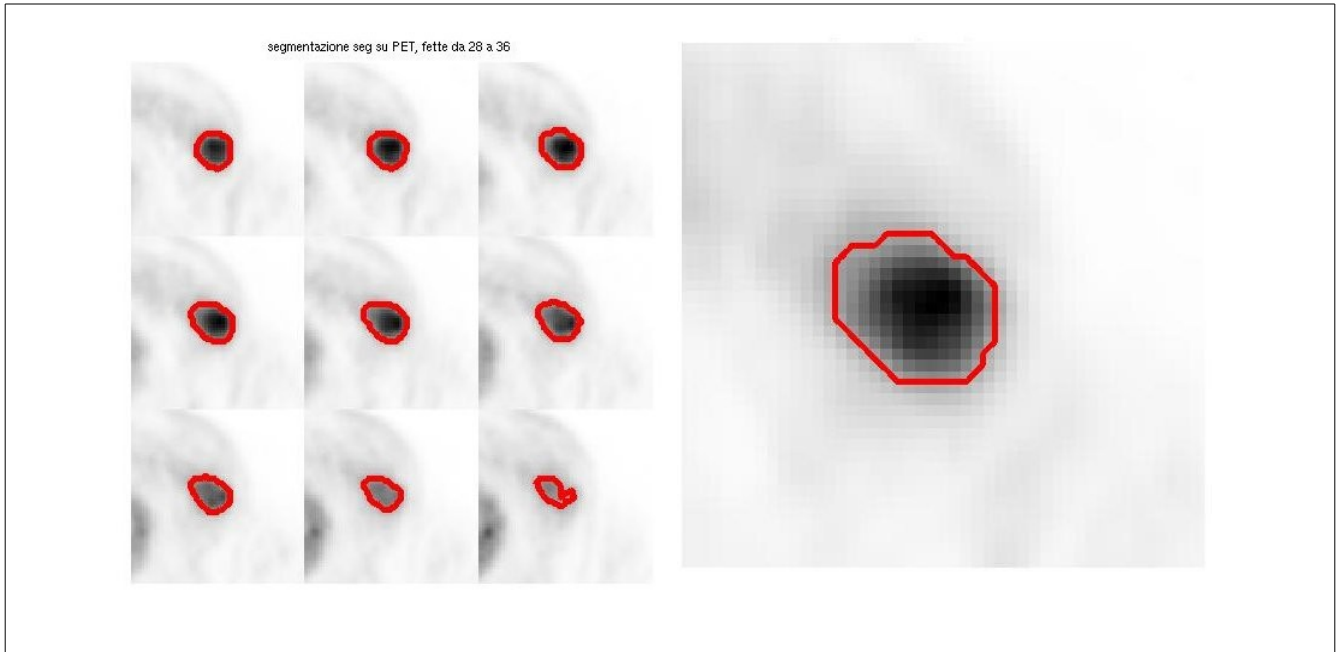
L'intervallo di intensità che determina l'inclusione dei voxel vicini viene dato come input dall'utente e consiste in una doppia threshold, inferiore e superiore, così che il voxel viene incluso se la sua intensità  $I(X)$  è maggiore o uguale al limite inferiore e minore o uguale al limite superiore, ovvero se

$$I(X) \in [\textit{inferiore}, \textit{superiore}] \quad (35)$$

con  $X$  posizione del voxel nelle tre dimensioni. Data la natura delle immagini PET a disposizione, in cui le intensità maggiori corrispondono a zone di maggiore captazione e quindi sicuramente appartengono lesione, consideriamo che il limite superiore sia sempre uguale all'intensità massima nel

volume. L'unico parametro rimane quindi la soglia inferiore.

Per dimostrare la sensibilità dell'algoritmo a tale parametro sono state scelte, su un volume con massimo di intensità pari 30000, due diverse soglie inferiori; una di 10000 e una di 1000. I risultati delle segmentazioni sono riportati nelle figure 22 e 23 .



*Figura 22: A sinistra nove sezioni del volume con in rosso la segmentazione eseguita da Connected Threshold con threshold inferiore pari a 10000. A destra ingrandimento di una sezione.*

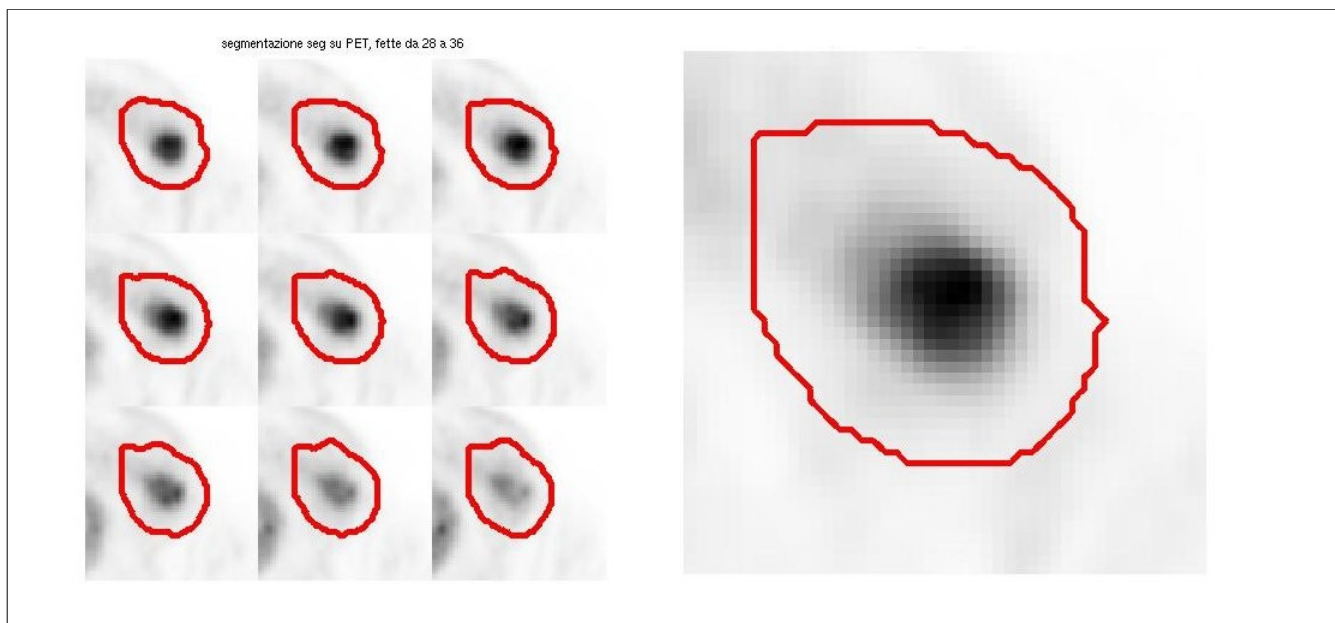


Figura 23: Segmentazione di immagine PET con algoritmo Confidence Threshold e soglia inferiore 1000.

Come si nota dalle figure 22 e 23 un valore più basso per la soglia inferiore allarga la regione segmentata. Con una soglia inferiore pari o minore della minima intensità nel volume l'algoritmo selezionerebbe l'intero volume dato. E' chiaro come la determinazione della soglia inferiore ottimale in questo tipo di algoritmo dipenda dal tipo di lesione e richieda una forte interazione con l'utente.

### 3.2.1.2 Confidence Connected

In questa tecnica viene usata la classe `itk::ConfidenceConnectedImageFilter`. Il criterio usato da tale filtro (nel gergo di ITK) è basato sulle caratteristiche statistiche della regione in analisi. Innanzitutto viene scelto dall'utente un punto di seed, considerato il centro del segmento, e vengono inizializzati come appartenenti al segmento anche alcuni voxel adiacenti al centro (voxel appartenenti ad un volume 5x5x5 centrato nel seed). L'algoritmo calcola la media e la deviazione standard dei voxel attualmente inclusi nella regione. Un coefficiente scelto dall'operatore è usato per moltiplicare la deviazione standard e definire un intervallo attorno alla media, per cui i voxel vicini la cui intensità è all'interno di

tale intervallo sono accettati e inclusi nel segmento. L'algoritmo usa questa formulazione per l'intervallo:

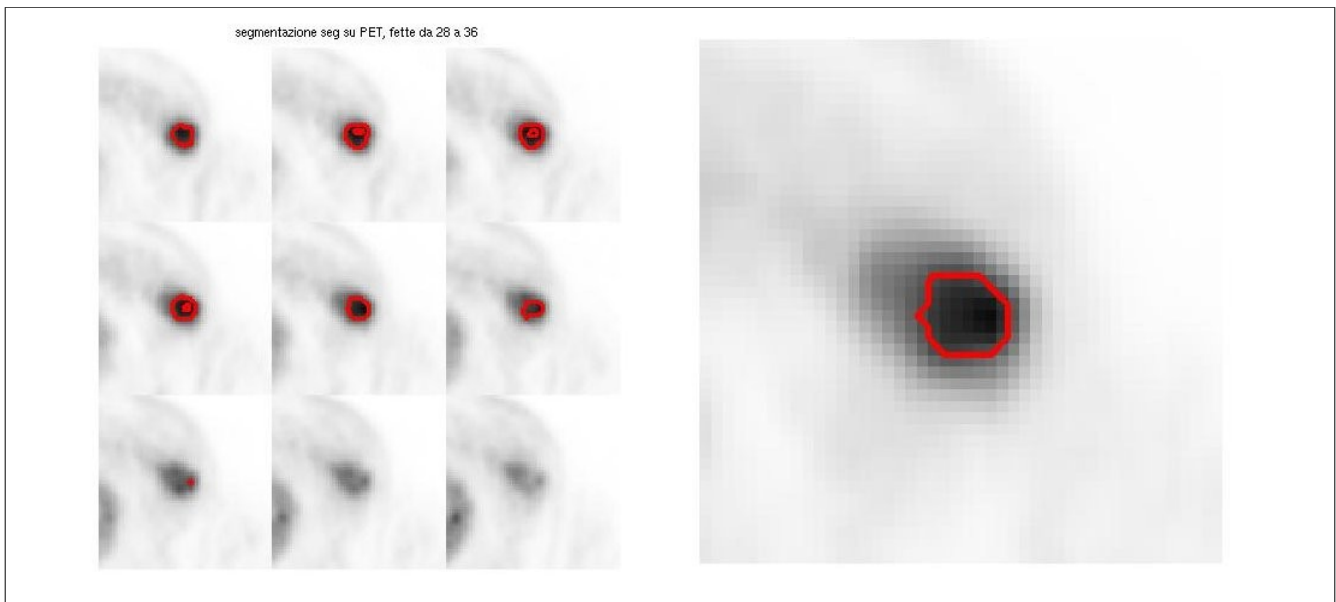
$$I(X) \in [m - f \cdot \sigma, m + f \cdot \sigma] \quad (36)$$

dove  $m$  e  $\sigma$  sono la media e la deviazione standard delle intensità della regione,  $f$  è il coefficiente fornito dall'utente,  $I()$  è l'immagine e  $X$  è la posizione del pixel di cui viene verificata l'inclusione o meno nella regione.

Quando non ci sono più voxel vicini che soddisfino la condizione di inclusione, l'algoritmo ha terminato la prima iterazione. A questo punto la media e la deviazione standard dei livelli di intensità sono ricalcolati usando tutti i voxel inclusi nella regione. Questa media e deviazione standard definiscono un nuovo intervallo di intensità che è utilizzato per visitare i voxel vicini e valutare se le loro intensità ricadano o meno nell'intervallo. Questo processo iterativo è ripetuto finché non ci sono più voxel da aggiungere o è stato raggiunto il numero massimo di iterazioni.

I parametri dell'algoritmo sono quindi le coordinate del seed, il valore del coefficiente  $f$  e il numero di iterazioni massimo. Secondo la definizione dell'intervallo  $I(X)$ , all'aumentare di  $f$  la regione aumenta di estensione e similmente accade all'aumentare del numero di iterazioni effettuate.

Le coordinate del seed sono state poste pari alle coordinate del massimo della lesione. Sono quindi stati fatti variare  $f$  e il numero di iterazioni ( $nIt$ ). In figura 24 e 25 si riportano ad esempio i risultati ottenuti rispettivamente con  $f=1$ ,  $nIt=1$  e con  $f=2.65$ ,  $nIt=1$ .



*Figura 24: Alcune sezioni della segmentazione Confidence Connected con  $f=1$  e numero di iterazioni pari a 1.*

La segmentazione presentata in figura 24 sottostima la lesione. Voxel appartenenti alla lesione, ma ipointensi rispetto al centro, non appartengono all'intervallo definito alla prima iterazione e quindi vengono esclusi dalla segmentazione. Si nota come alcuni dei voxel ipointensi esclusi si trovino all'interno della lesione, per cui su alcune sezioni la segmentazione presenta dei "buchi". Per includere tali voxel occorre aumentare  $f$  oppure il numero delle iterazioni.

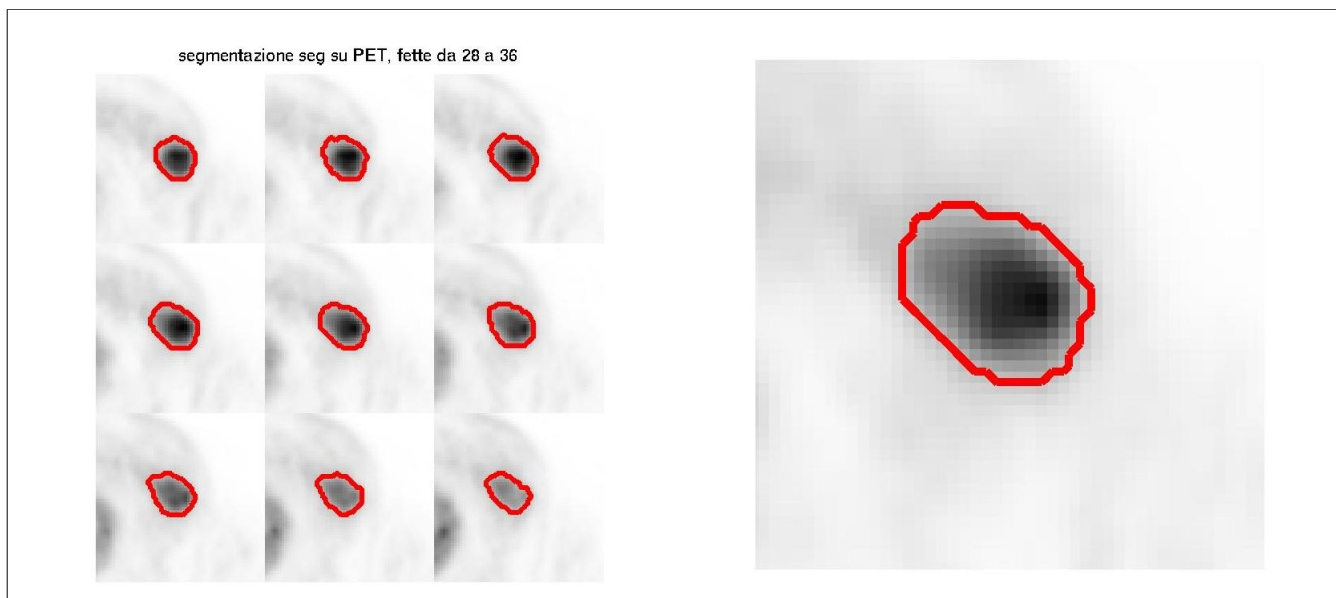


Figura 25: Segmentazione Confidence Connected con  $f=2.65$  e numero di iterazioni pari a 1.

I risultati in figura 25 sono stati ottenuti lasciando inalterato il numero di iterazioni e aumentando  $f$ . Si può notare come la regione segmentata sia più ampia e come i voxel centrali ipointensi siano stati correttamente aggiunti alla segmentazione.

### 3.2.2. Tecniche Variazionali

#### 3.2.2.1 Trasformazione Watershed

La segmentazione basata sulla trasformata watershed (diga) classifica i pixel di un'immagine in regioni operando generalmente non sull'immagine originaria, ma su un'immagine  $f$  che deriva da questa dopo aver applicato un filtro, un algoritmo di feature extraction o la fusione di mappe di features ottenute da differenti fonti. Si assume che i valori più elevati di  $f$  indichino la presenza di contorni sull'immagine originaria. Nel caso più semplice quindi l'immagine  $f$  si può ottenere applicando l'operatore gradiente all'immagine da segmentare. Le dighe costruite mediante la trasformata watershed possono essere considerate quindi come il passo finale (o intermedio) di un metodo di segmentazione ibrido dove la segmentazione iniziale è la generazione di una mappa di features dei bordi.

Vedendo l'immagine  $f$  come una funzione altezza e quindi come un insieme di bacini idrografici, la

pioggia aumenta il livello dell'acqua presente nei bacini; se il livello è sufficiente, i bacini poco profondi si fondono in bacini più grandi. Questa tecnica è meno sensibile ai livelli di threshold scelti dall'utente rispetto ai metodi region-based e può essere utilizzata per integrare differenti tipi di caratteristiche da differenti sorgenti di dati. La tecnica basata sulla trasformata watershed è inoltre più flessibile in quanto non produce una singola segmentazione dell'immagine, ma piuttosto una gerarchia di segmentazioni, dalla quale poi si possono estrarre una regione o più regioni usando un algoritmo threshold o interattivamente con l'aiuto di un interfaccia grafica.

### Implementazione ITK

Esistono due differenti algoritmi usati comunemente per implementare la trasformata watershed: top-down e bottom-up. In ITK si utilizza il metodo top-down, con una strategia a discesa del gradiente dai pixel ai minimi locali, in quanto si vuole avere un output multiscala e la funzione  $f$  ha punti di tipo float. La strategia bottom-up inizia invece con dei seed nei minimi locali e ingrossa le regioni in estensione e profondità a livelli di intensità discreti, cosa che obbliga a utilizzare di livelli discreti di grigio.

La figura 26 mostra come è costruito il filtro watershed di ITK. Il filtro è un collezione di filtri più piccoli che modularizzano i molti passi dell'algoritmo in una mini-pipeline. L'oggetto `segmenter` crea la segmentazione iniziale attraverso un algoritmo di discesa da ciascun pixel al minimo locale. Le regioni di background poco profonde sono rimosse (appiattite) prima della segmentazione usando un threshold a soglia minima (questo aiuta a limitare la sovrasedgmentazione dell'immagine). La segmentazione iniziale è passata ad un secondo sottofiltro che genera una gerarchia di bacini con una profondità massima specificata dall'utente. L'oggetto `relabeler` alla fine della pipeline usa la gerarchia e la segmentazione iniziale per produrre un'immagine di output a ogni scala al di sotto del massimo scelto dall'utente. Gli oggetti sono memorizzati nella pipeline così che cambiare la profondità delle dighe richiede solo un processo di relabeling della segmentazione di base.

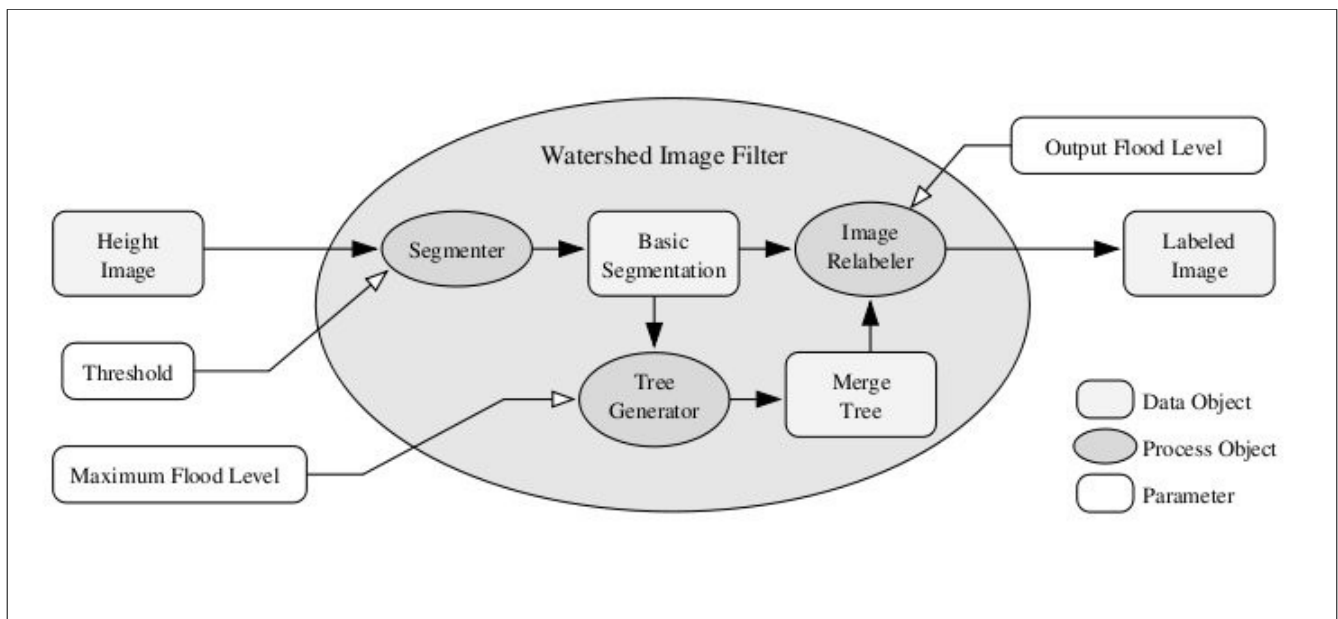


Figura 26: La struttura del filtro watershed Insight.

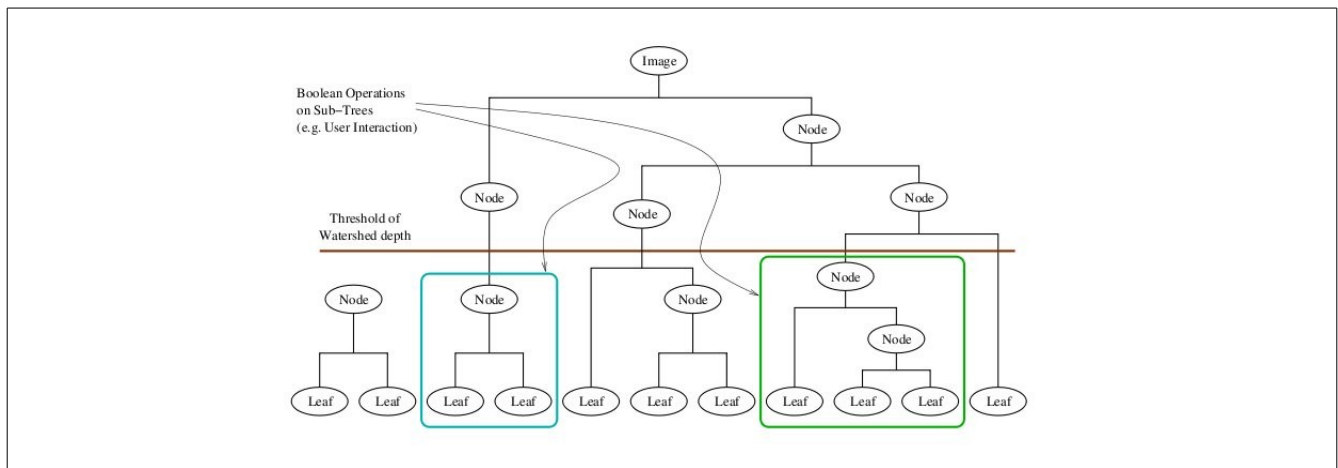


Figura 27: Una segmentazione watershed combinata con una misura di interesse (la profondità della watershed) produce una gerarchia di regioni. Le strutture possono essere ottenute dalle immagini sia eseguendo un threshold sulla misura di interesse sia combinando i sottoalberi nella gerarchia.

### I parametri

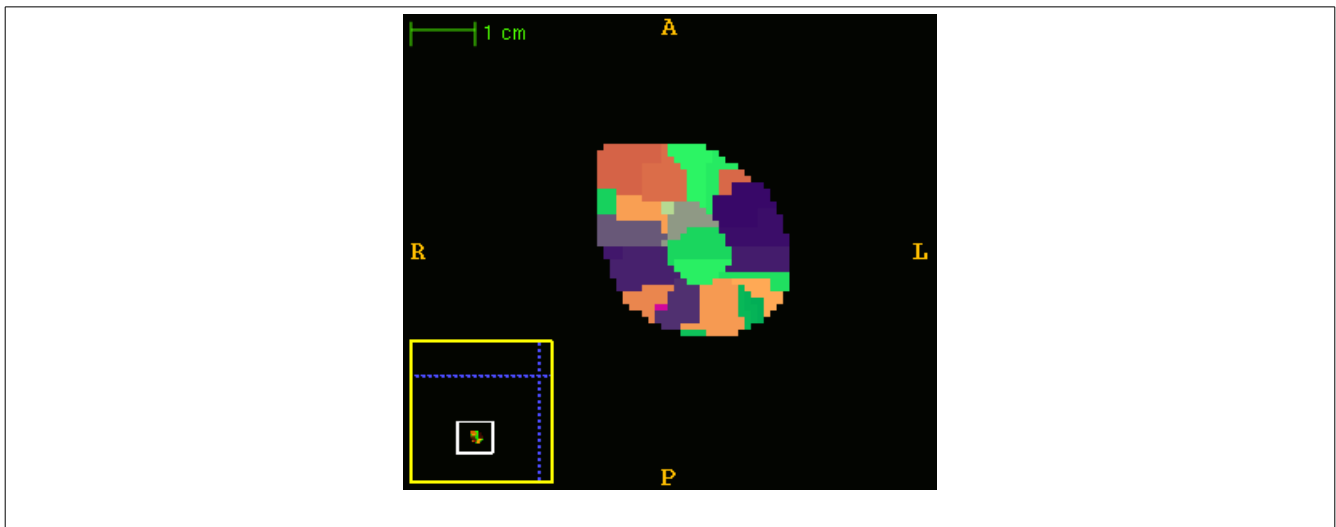
I parametri di input di questa realizzazione dell'algoritmo watershed sono quindi il threshold iniziale e il livello massimo di allagamento; entrambi i parametri devono essere definiti come percentuale del



valore massimo di altezza sull'immagine  $f$  in ingresso. La *threshold* stabilisce il minimo valore dell'immagine  $f$  da considerare nell'elaborazione. Innalzare la *threshold* porta quindi a ridurre il numero di minimi locali e quindi a generare un minore numero di regioni. Il livello massimo di allagamento influenza invece la profondità dei bacini. Un livello massimo di allagamento pari a zero porterebbe a sovrasegmentare l'immagine; innalzando tale livello (e quindi la profondità minima dei bacini) si ha che bacini adiacenti vengono raggruppati insieme.

### Il problema della sovrasegmentazione

Un difetto della segmentazione *watershed* è che essa produce una regione per ogni minimo locale di  $f$  e questo può produrre una sovrasegmentazione dell'immagine originaria. In figura 28 si riporta il risultato ottenuto applicando la segmentazione *watershed* al dato PET in esame, scegliendo come livello massimo di allagamento il 5% dell'altezza massima. La sovrasegmentazione della lesione è evidente.

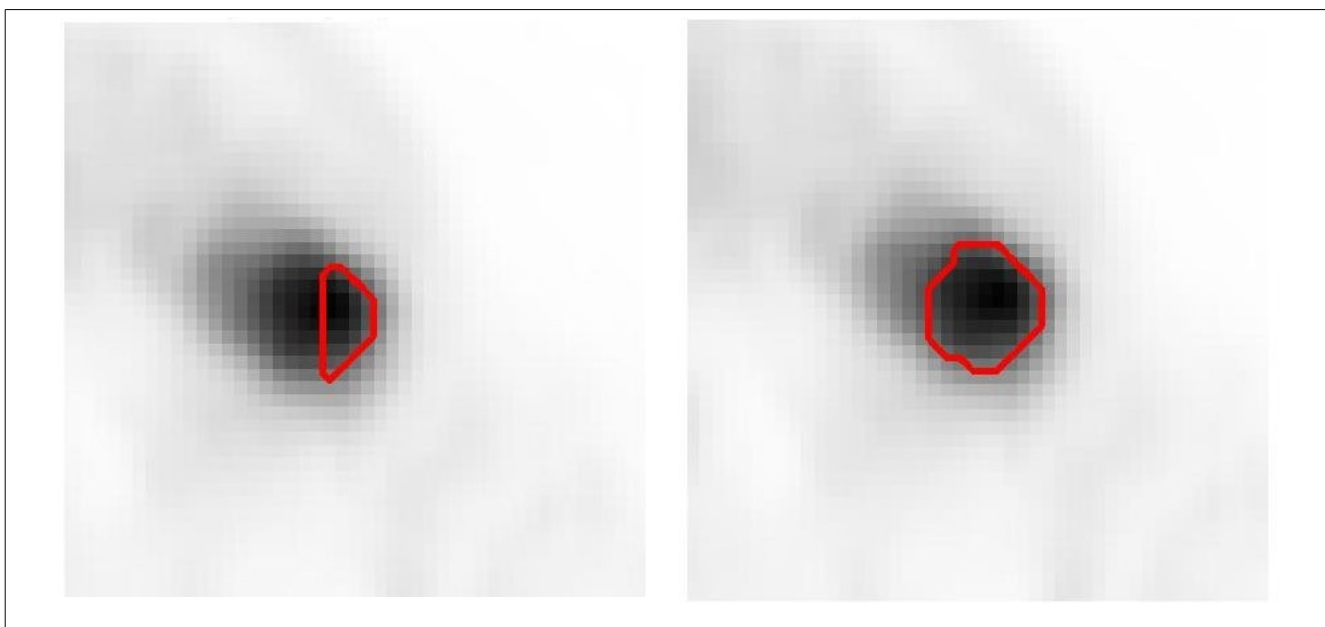


*Figura 28: Esempio di sovrasegmentazione con livello di profondità pari al 5% della profondità massima. Si notano molte piccole regioni che verosimilmente sono parti di regioni più grandi. I colori sono scelti solo per distinguere i vari segmenti.*

Per diminuire questo effetto si può alzare il livello di allagamento per eliminare i bacini poco profondi, probabilmente generati da rumore o comunque non significativi. Nel nostro caso inoltre, desiderando una segmentazione unica per la regione della lesione, abbiamo deciso di selezionare solo il bacino contenente il centro della lesione.

## Applicazione

Sul dato PET è stato fissato un valore della threshold pari allo 0.1% della profondità massima; sono invece stati testati livelli di allagamento massimo pari a 15% e al 50%; si nota come nel primo caso il bacino contenente il centro della lesione ricopra circa metà della lesione mentre nel secondo caso l'unione di differenti bacini adiacenti porta a segmentare l'intera lesione.



*Figura 29: Dopo aver selezionato il bacino contenente il centro della lesione i risultati sono: a sinistra livello 15% della profondità massima; a destra livello 50%. In entrambi è stata utilizzata una threshold dello 1% della profondità massima.*

### **3.2.3 Tecniche di learning**

#### **3.2.3.1 Algoritmo k-means**

L'obiettivo dell'algoritmo kmeans consiste nel suddividere i voxel dell'immagine in K cluster minimizzando la varianza totale intra-cluster. Ogni cluster viene identificato mediante un centroide o punto medio, che devono essere opportunamente inizializzati. L'algoritmo segue una procedura iterativa: inizialmente crea K partizioni associando ogni punto d'ingresso al cluster il cui centroide è più

vicino ad esso; quindi vengono ricalcolati i centroidi per i nuovi cluster e riassegnate le partizioni, e così via finché le partizioni non acquistano o perdono elementi.

### Parametri

Nell'implementazione ITK è necessario fornire il numero di classi desiderato e i centroidi iniziali sono forniti dall'utente come le medie stimate delle K classi. Tipicamente tali medie vengono scelte scegliendo l'intensità di un voxel di ogni regione che si desidera venga considerata come cluster.

### Applicazione

Si è inizialmente provato ad utilizzare kmeans con due classi, inserendo come stima iniziale delle medie il valore massimo e minimo dell'intensità dell'immagine. Questo per cercare di distinguere la lesione dal background.

I risultati sono mostrati in figura 30: come si può notare, il kmeans assegna alla regione (cluster) contenente il centro della lesione anche la zona di background che subisce l'effetto di sfocamento dell'attività della lesione. Inoltre, come si vede nella slice in alto a destra, una piccola regione che è appartenente al cluster del background si trova circondata da voxel che invece vengono assegnati al cluster della lesione; questo fenomeno di disconnessione dei cluster non è in conflitto con la formulazione dell'algoritmo che non assicura la connessione, nemmeno tridimensionalmente.

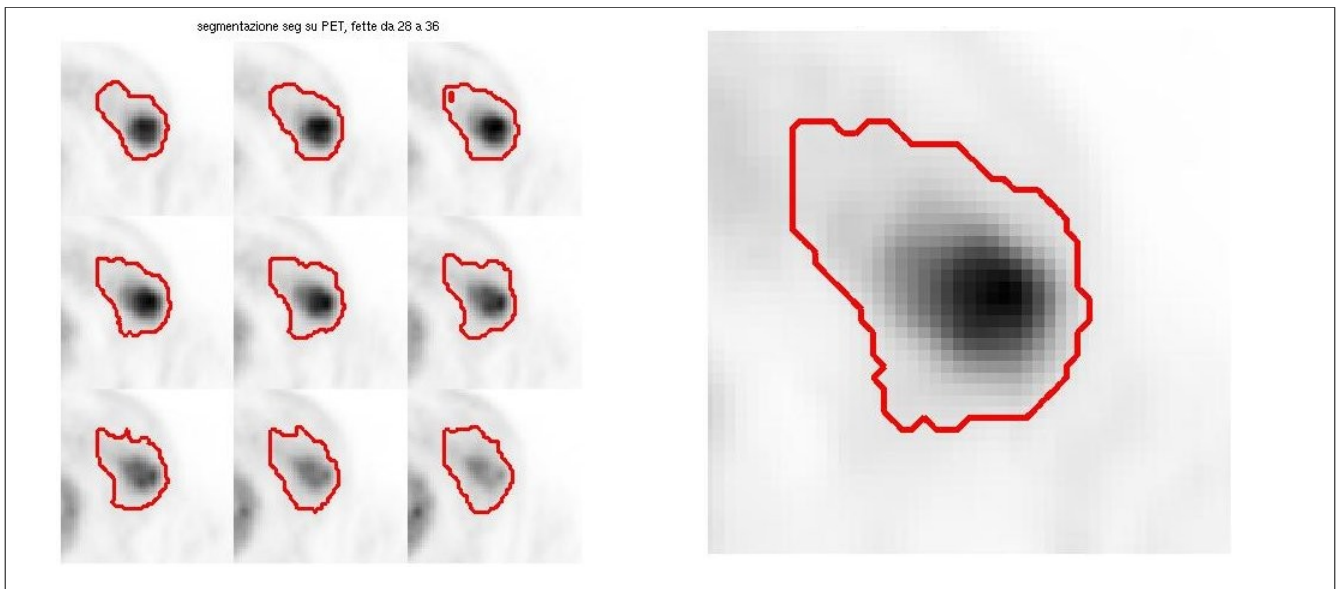


Figura 30: Algoritmo *k-means* applicato su volume con due classi iniziali e medie iniziali pari all'intensità massima e minima dell'immagine. A sinistra nella slice in alto a destra segmento non connesso.

Per riuscire a dividere correttamente la zona di blurring dalla lesione vera e propria, si è provato ad utilizzare l'algoritmo con tre classi, ponendo le medie iniziali pari al massimo dell'intensità, alla metà di questo e a zero. Come segmentazione della lesione si è poi considerato il solo cluster contenente il centro, mentre gli altri due cluster sono stati assegnati al background. I risultati sono mostrati in figura 31.

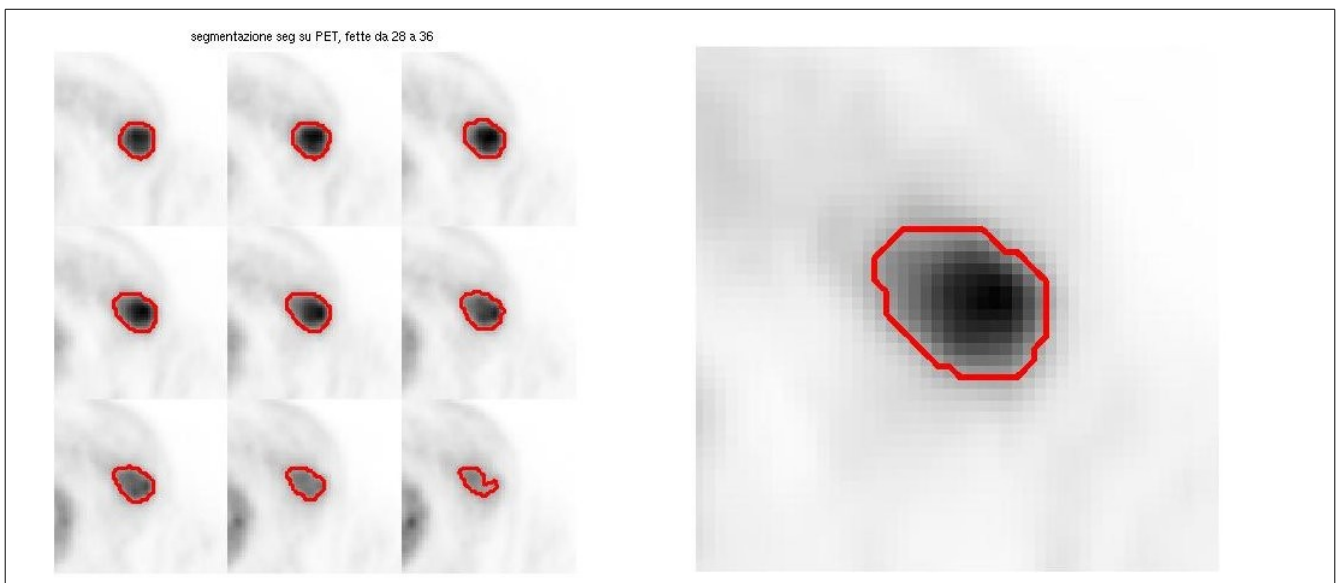


Figura 31: Algoritmo *k-means* con tre classi di cui è stata selezionato il cluster contenente il centro

della lesione.

L'uso di tre classi migliora notevolmente la segmentazione. Inoltre varie prove ci hanno mostrato come in questa immagine, in cui la media della regione centrale è superiore a 10000 mentre quella della regione sfocata è di circa 5000, i valori delle medie iniziali non danno luogo a cambiamenti significativi. In immagini di differente tipologia, ad esempio in immagini anatomiche, le medie iniziali influiscono in modo decisamente maggiore.

### **3.2.4 Tecniche statistiche**

#### ***3.2.4.1 Gaussian Mixture Model con Expectation Maximization***

Considerando le intensità dell'immagine come campioni provenienti da una variabile aleatoria con densità di probabilità gaussiana si possono stimare la media e la varianza di tale densità tramite una stima di massima verosimiglianza mediante l'algoritmo di Expectation Maximization (EM). Tuttavia una singola densità può non essere adatta laddove siano presenti zone dell'immagine originate da differenti distribuzioni, come nel caso di un'immagine costituita da un background a bassa media e varianza e da una lesione ad alta media e varianza. Per questo si preferisce considerare la distribuzione che genera le intensità come la somma pesata di differenti componenti gaussiane i cui parametri e pesi possono comunque essere calcolati con l'algoritmo EM.

Così la probabilità che un voxel abbia un'intensità  $x$  risulta modellizzata da:

$$p(x) = \sum_{i=0}^c \alpha_i f_i(x) \quad (37)$$

dove  $i$  è l'indice delle componenti (classi),  $c$  il numero di componenti,  $\alpha_i$  la proporzione della componente  $i$ -esima e  $f_i$  la densità di probabilità della stessa componente.

Una volta stimati i parametri, la probabilità di un voxel di appartenere alla componente  $m$ -esima dipende dalla sua intensità  $x$  secondo la seguente formula:

$$p_m(x) = \frac{\alpha_m f_m(x)}{\sum_{i=0}^c \alpha_i f_i(x)} \quad (38)$$

e il voxel si considera appartenere alla classe con maggiore probabilità di appartenenza.

Ogni passo dell'algoritmo EM può essere diviso in due sottopassi:

- Passo E: calcolo della probabilità di appartenenza attesa per ogni classe e ogni intensità dei voxel.
- Passo M: ricerca dei parametri aggiornati che massimizzano la verosimiglianza usando le probabilità di appartenenza e i parametri correnti.

### Applicazione

Inizialmente abbiamo usato due classi per dividere il background dalla lesione usando come medie iniziali le medie di output dell'algoritmo k-means, 6000 e 0, e come varianze 1000000 e 1000, aspettandoci una deviazione standard della lesione di qualche migliaio mentre per il background di poche decine.

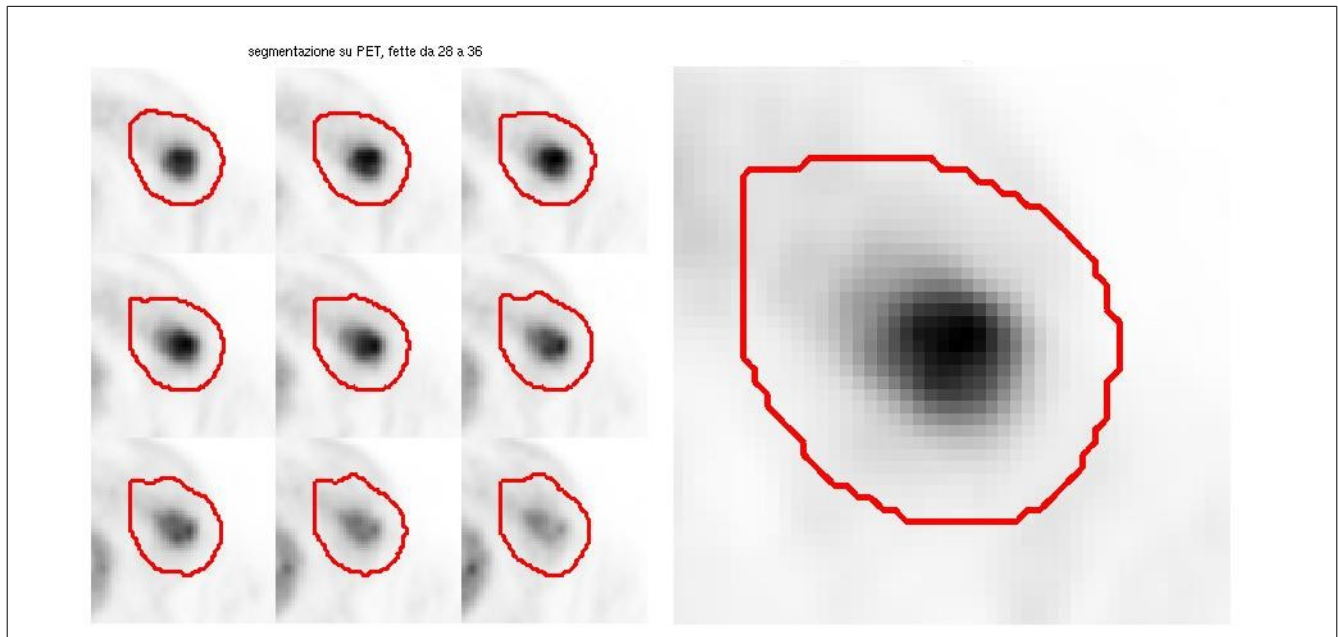


Figura 32: Segmentazione con modello Gaussian Mixture Model con due classi e medie iniziali 6000 e

0, varianze iniziali  $10^6$  e  $10^3$ .

In figura 32 si nota come l'uso di due classi generi una regione segmentata molto ampia che contiene l'effetto blurring; lo stesso tipo di risultato era stato ottenuto con l'algoritmo k-means nel paragrafo precedente. La media della zona segmentata è tuttavia differente da quella trovata con il k-means avendo qui 4700 con una correzione circa del 12%.

Per questo proviamo ad usare tre classi con medie iniziali 15000, 4000 e 0 come da output dell'algoritmo k-means con tre classi.

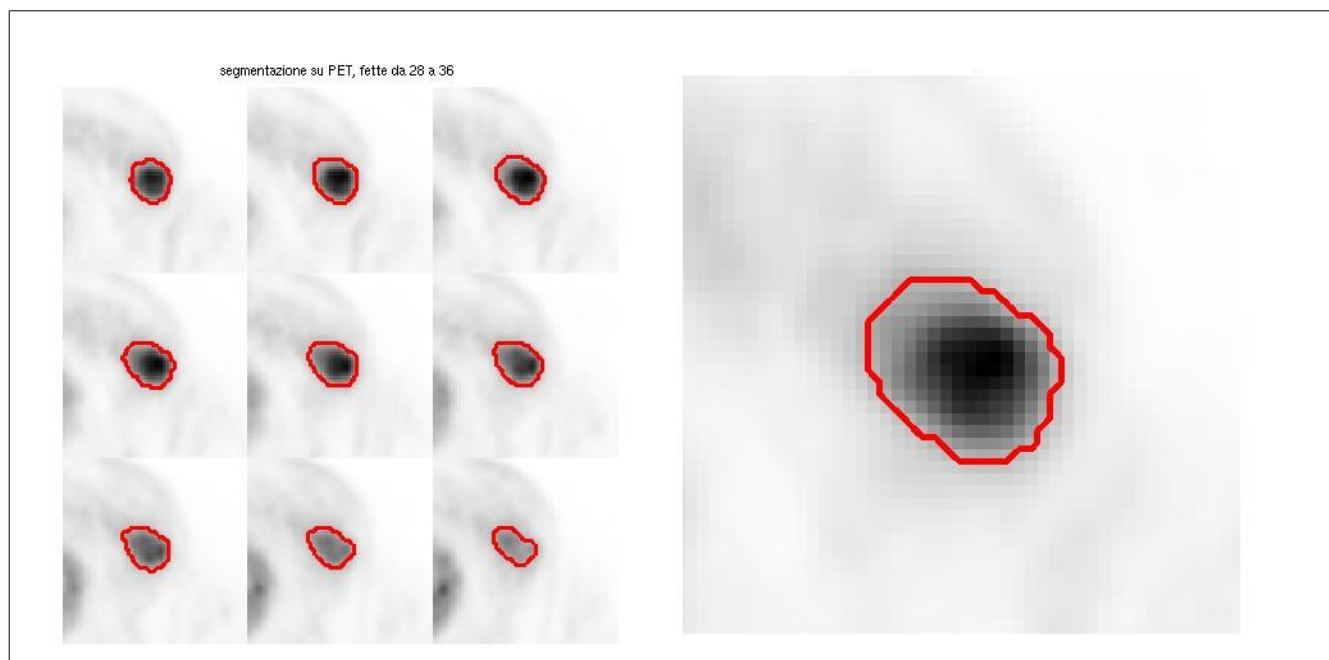


Figura 33: Algoritmo Gaussian Mixture Model con tre classi e zona contenente il centro selezionata.

La segmentazione con tre classi porta a un restringimento delle regione segmentata (fig. 33) e a una correzione del 6% c.a. della media della regione centrale rispetto ai risultati del k-means (15700 contro 14300).

## **CAPITOLO 4: Dati e risultati sperimentali**

In questo capitolo, gli algoritmi discussi e ottimizzati nel precedente capitolo sono stati applicati ai dati di due pazienti PET con lesioni oncologiche captanti. Il confronto tra i risultati è di tipo qualitativo; per questo tipo di dati non si ha infatti a disposizione un golden standard di riferimento che ci consenta di sapere ciò che è lesione e ciò che non lo è.

### ***4.1. Descrizione del dataset***

I dati dei pazienti analizzati provengono da studi PET-CT con tracciante  $^{18}\text{F}$ -FDG, eseguiti presso il reparto di medicina nucleare dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. I dati sono stati acquisiti mediante lo scanner Siemens Biograph. Le immagini PET sono state ricostruite dal Software della workstation dello scanner mediante algoritmo AWOSEM con 2 iterazioni, 8 subsets e post filtraggio Gaussiano 3D con  $\sigma=5\text{mm}$ . La dimensione del voxel sulle immagini ricostruite è di  $2.0436 \times 2.0436 \times 2.027 \text{mm}^3$ .

I due pazienti selezionati presentano entrambi una lesione molto captante posta all'interno di un background approssimabile come uniformemente captante. Dai volumi ricostruiti è stato estratto un volume di interesse (VOI) centrato sulla lesione di interesse e contenente la lesione e il circostante background. Il VOI estratto è stato il dato in ingresso agli algoritmi di segmentazione.

### ***4.2. Risultati ottenuti***

#### **4.2.1 Paziente 1**

Il primo paziente considerato presenta una lesione alla mammella. In figura 34 sono mostrati i piani ortogonali passanti per la lesione dello studio PET/CT.



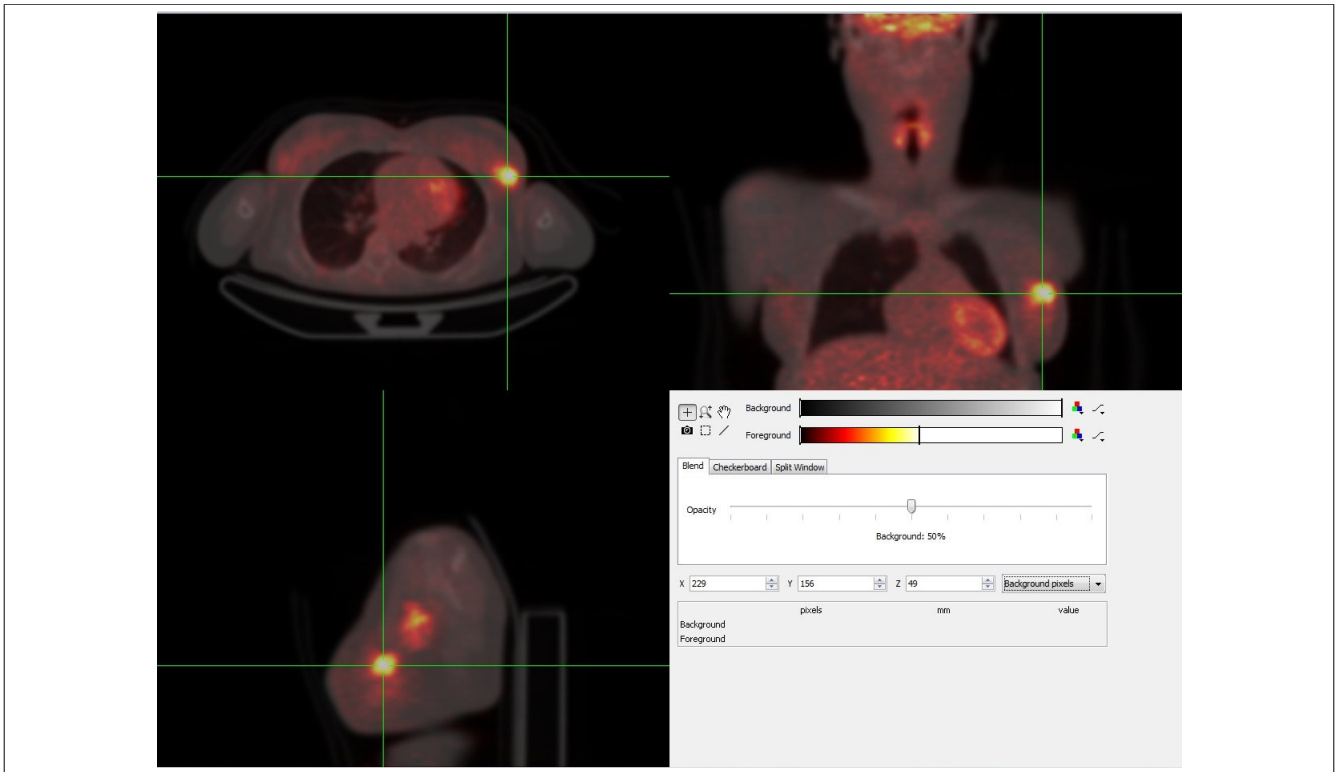


Figura 34: Studio PET/CT di paziente 1.

In figura 35 vengono presentati i risultati delle quattro strategie di segmentazioni considerate: Confidence-Connected (verde), Connected-Threshold (rosso), Watershed (viola) e k-means (azzurro).

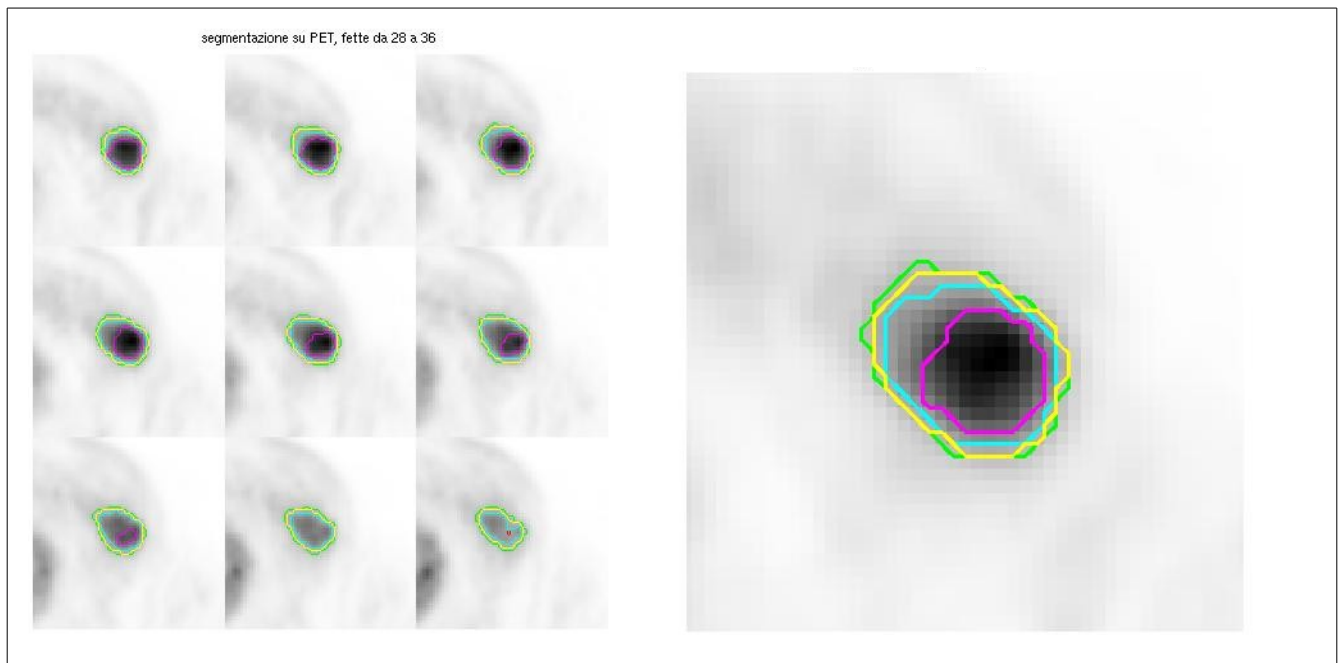
Si riportano le scelte dei parametri per ciascuna strategia:

- Confidence-Connected:  $f = 2.65$ ; numero iterazioni = 1. Il valore di  $f$  scelto per il Confidence-Connected è un valore limite selezionato tramite *trial and error* dato che, avendo scelto come seed il voxel di massima intensità, con valori maggiori la segmentazione occupa tutto il VOI e con valori minori possono presentarsi dei buchi.
- Connected Threshold: soglia inferiore = 10000; soglia superiore = massimo valore di intensità sulla lesione. La soglia inferiore è stata definita scegliendo il valore di un voxel nei pressi del seed. Alzando la soglia inferiore si avrebbe una segmentazione con volume minore.
- Watershed: il livello di allagamento scelto per la Watershed è il 50% della profondità massima e si è usato un threshold iniziale dell'1% della profondità massima. Con un livello di allagamento inferiore la segmentazione contenente il centro della lesione avrebbe un volume all'incirca dimezzato mentre con un livello superiore verrebbero aggiunti bacini con passi discreti e si otterrebbe un volume maggiore del

doppio. Per avere una variazione più graduale della segmentazione con trasformata Watershed si potrebbe accedere alla gerarchia dei bacini e aggiungere o togliere bacini all'occorrenza, anche se questo sarebbe formalmente scorretto, o l'unione e la divisione dei bacini dovrebbe essere regolata dalla profondità di allagamento.

- K-means: numero di cluster = 3; valori iniziali delle medie: 10000, 5000 e 30.

- Gaussian Mixture Model: numero di distribuzioni=3; valori iniziali delle medie(ottenuti da K-means): 15000, 4000 e 0; valori iniziali delle varianze: 2000000, 1000000 e 1000.



*Figura 35: In verde Confidence-Connected; in azzurro k-means; in rosso (qui coperto dall'azzurro) Connected-Threshold; in viola Watershed; in giallo Gaussian Mixture Model*

Di seguito, per maggior chiarezza, si riportano confronti tra le tecniche considerandone due alla volta, mantenendo la corrispondenza tra la tecnica e il colore utilizzato per rappresentare il risultato: in figura 36 Confidence Connected e Connected Thrashold; in figura 37 Connected Threshold e Watershed; in figura 38 k-means e Connected Threshold; in figura 39 Gaussian Mixture Model e k-means; in figura 40 Connected Threshold e Watershed; in figura 41 Confidence Connected e k-means; in figura 42 Confidence-Connected e Gaussian Mixture Model; in figura 43 k-means e Watershed; in figura 44 Watershed e Gaussian Mixture Model; in figura 45 k-means e Gaussian Mixture Model.

Relativamente ai risultati ottenuti su questo dato possono essere fatte le seguenti osservazioni:

- i risultati ottenuti con k-means e Connected Threshold con questi parametri sono quasi identici;
- la segmentazione ottenuta con Confidence-Connected è sub-ottima in quanto include la zona di blurring esterna alla lesione;
- l'algoritmo Watershed è quello che da luogo ad una segmentazione di volume minore (sia nel piano assiale, che lungo i piani). E' da notare che, in una segmentazione slice per slice, la Watershed avrebbe trovato sempre un bacino nelle slice prossime al centro della lesione perdendo le informazioni volumetriche della segmentazione invece come si nota nelle varie immagini le sezioni della segmentazione viste nelle slice diminuiscono di area via via che si allontanano dalla slice con sezione della segmentazione maggiore.

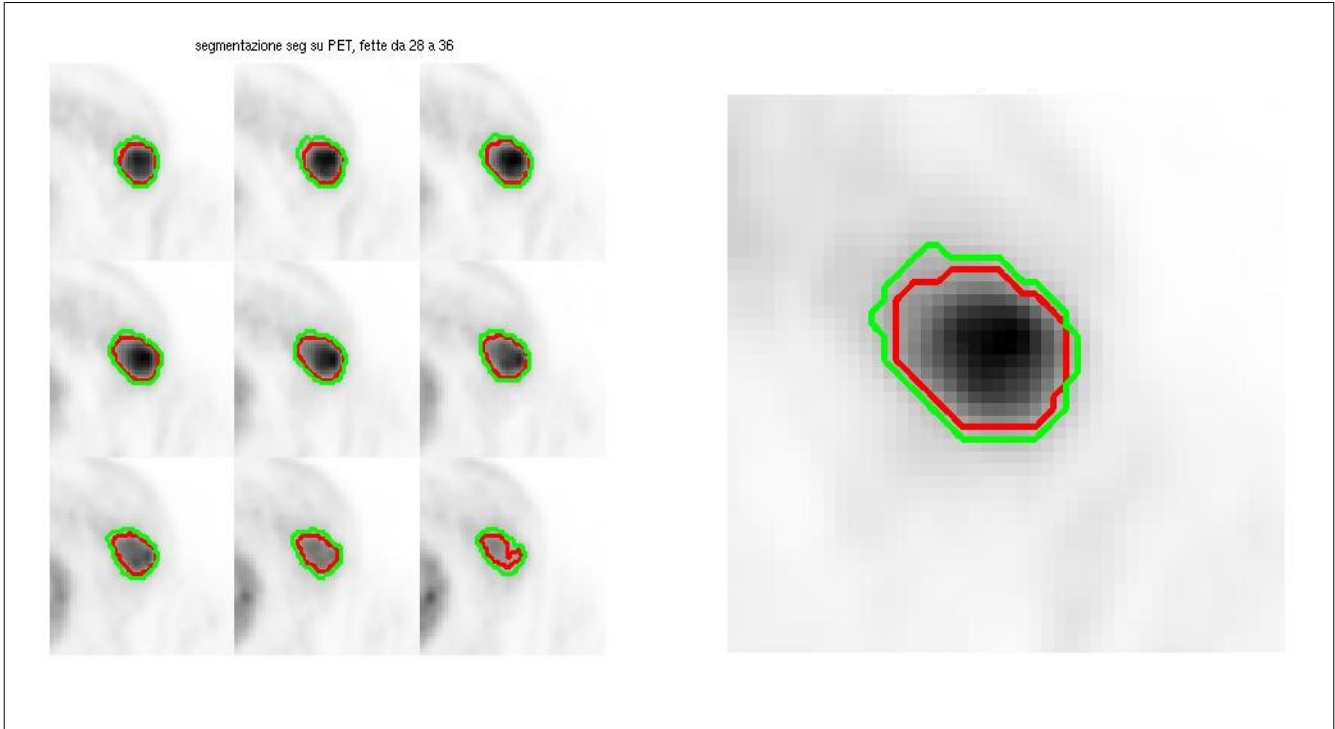


Figura 36: In verde *Confidence-Connected*; in rosso *Connected-Threshold*.

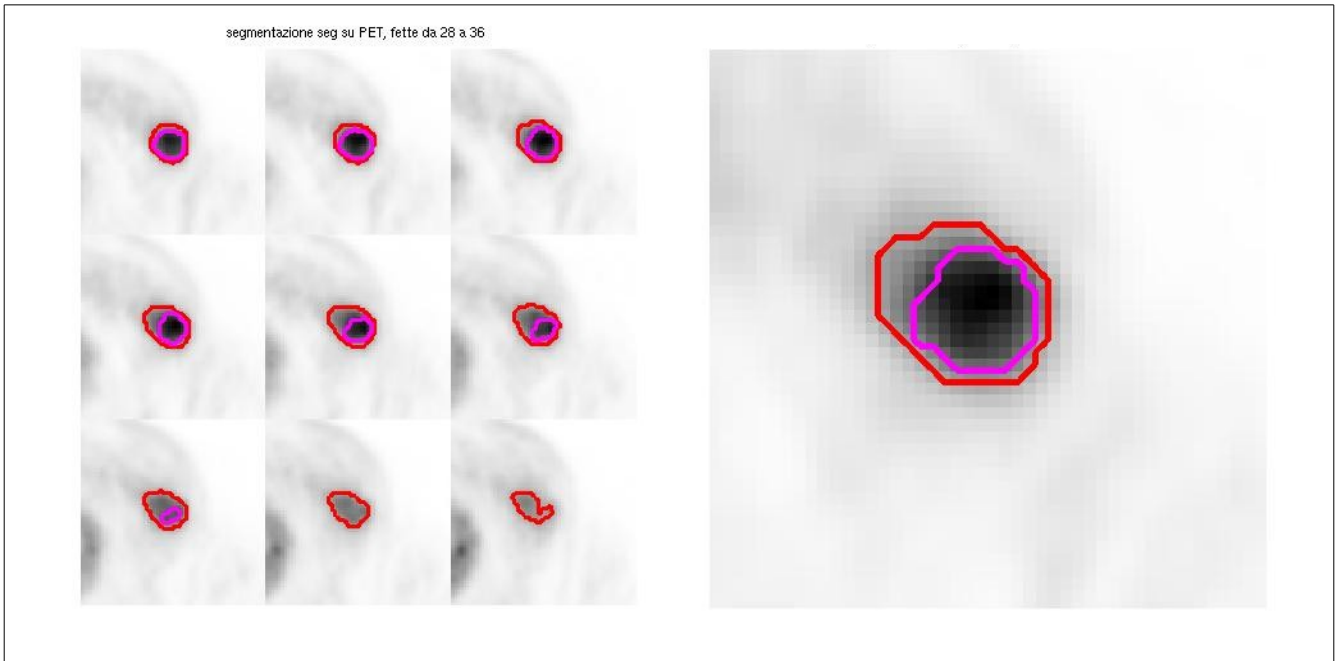


Figura 37: In rosso *Connected-Threshold*; in viola *Watershed*.

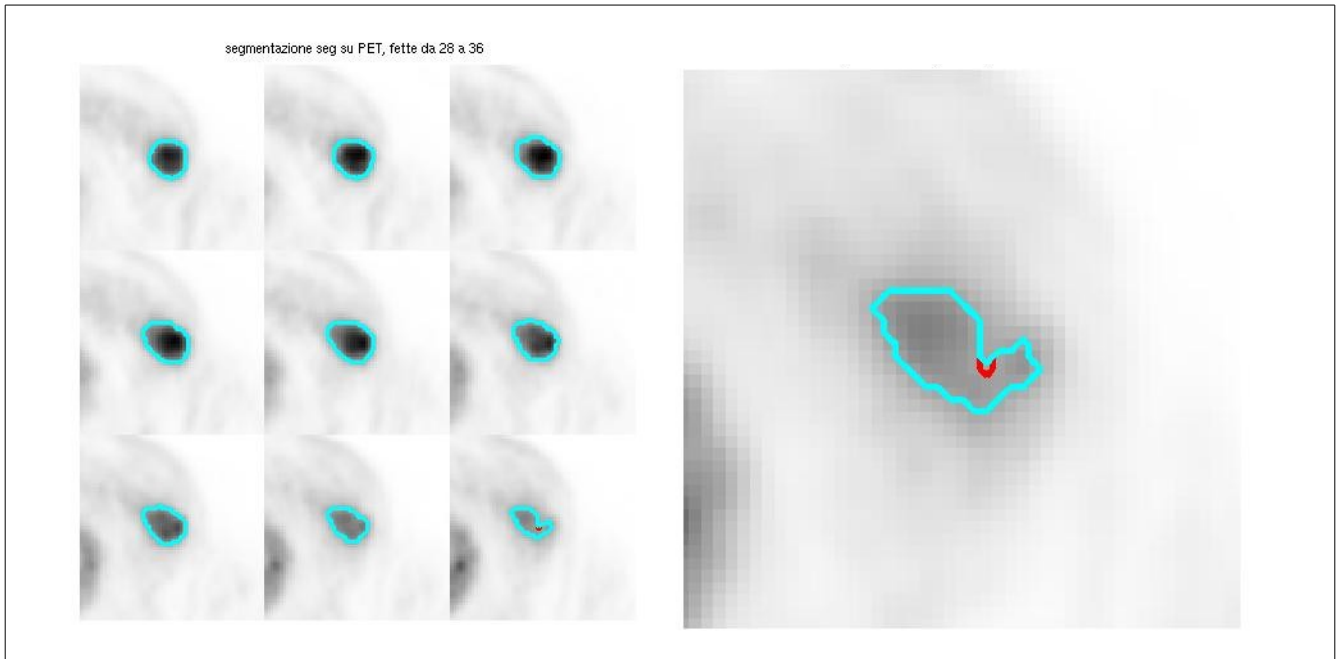


Figura 38: In azzurro *k*-means; in rosso(quasi completamente coperto) Connected-Threshold.

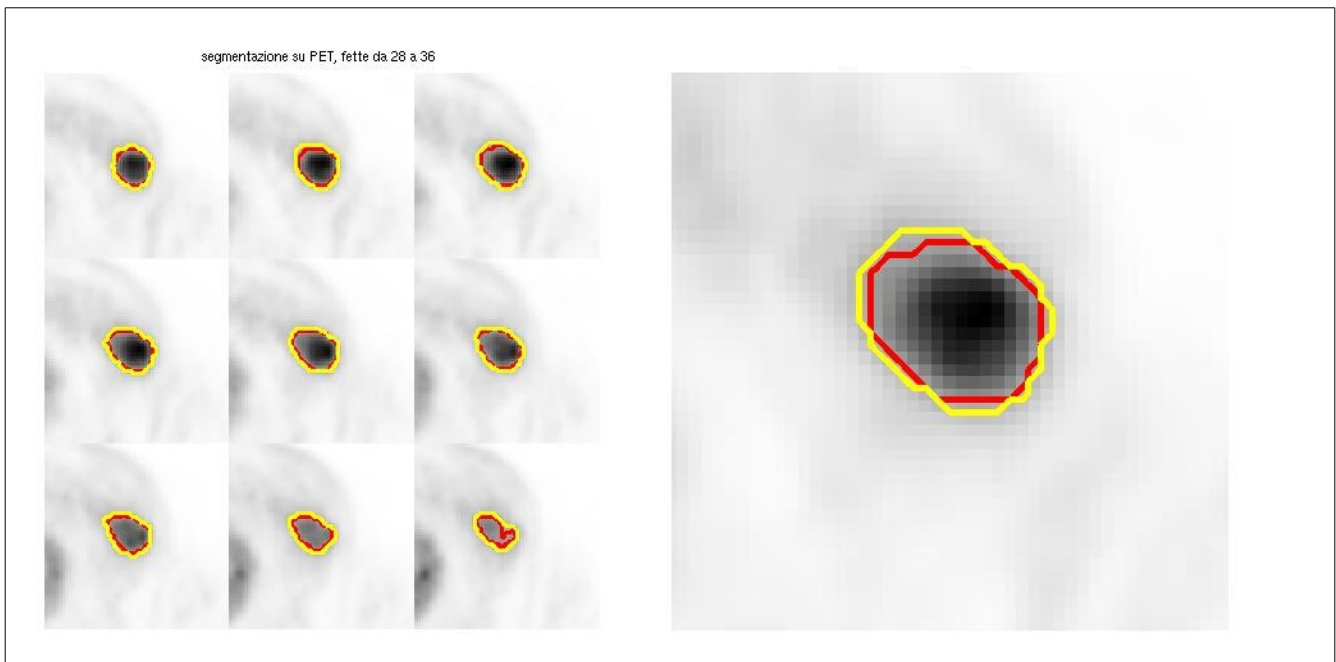


Figura 39: In rosso Connected-Threshold; in giallo Gaussian Mixture Model.

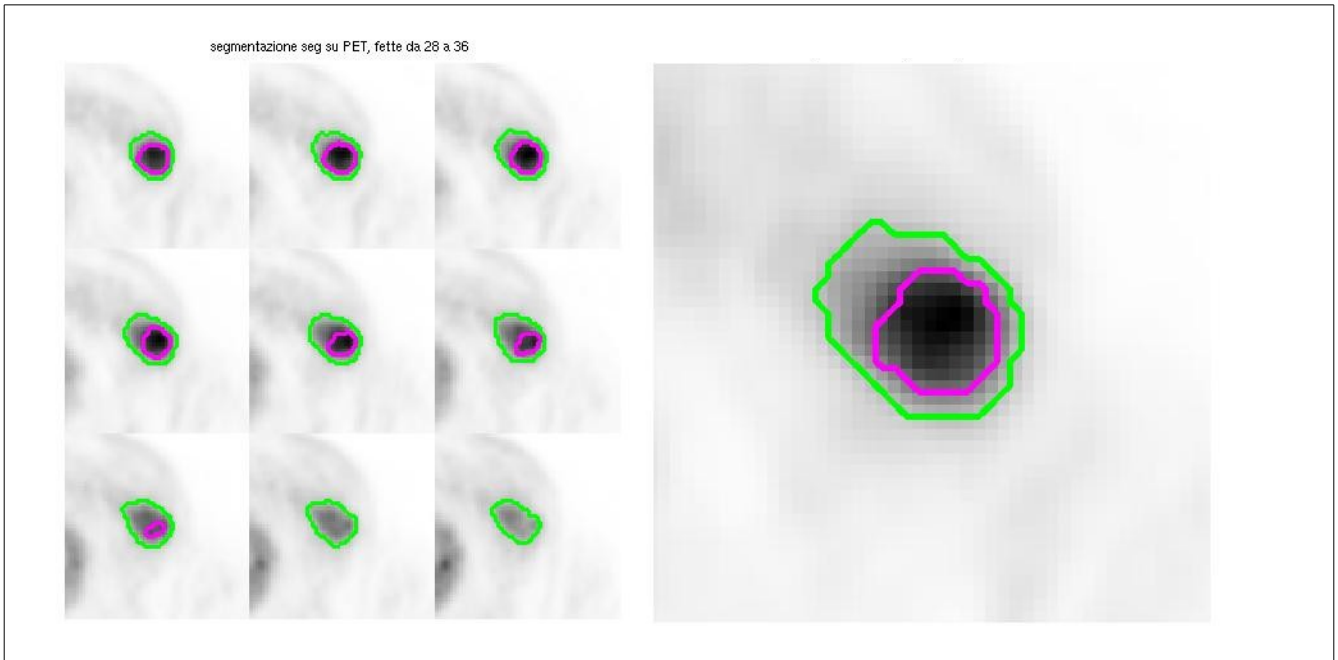


Figura 40: In verde Confidence-Connected; in viola Watershed.

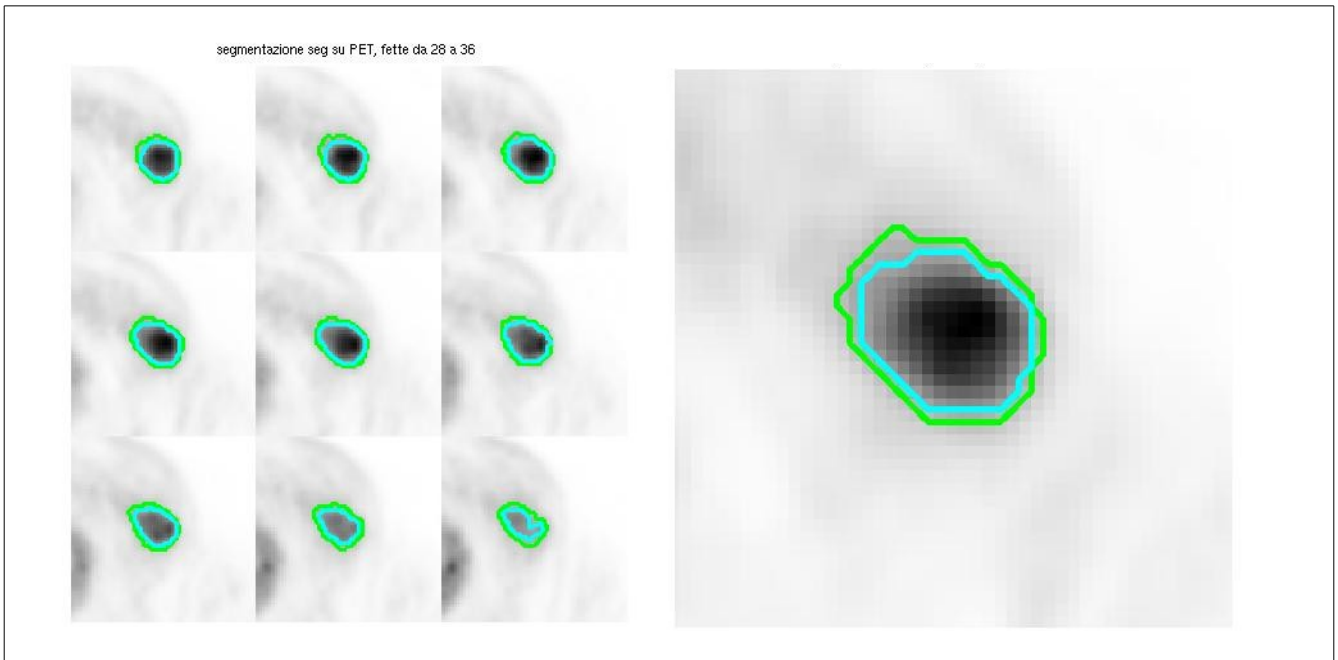


Figura 41: In verde Confidence-Connected; in azzurro k-means.

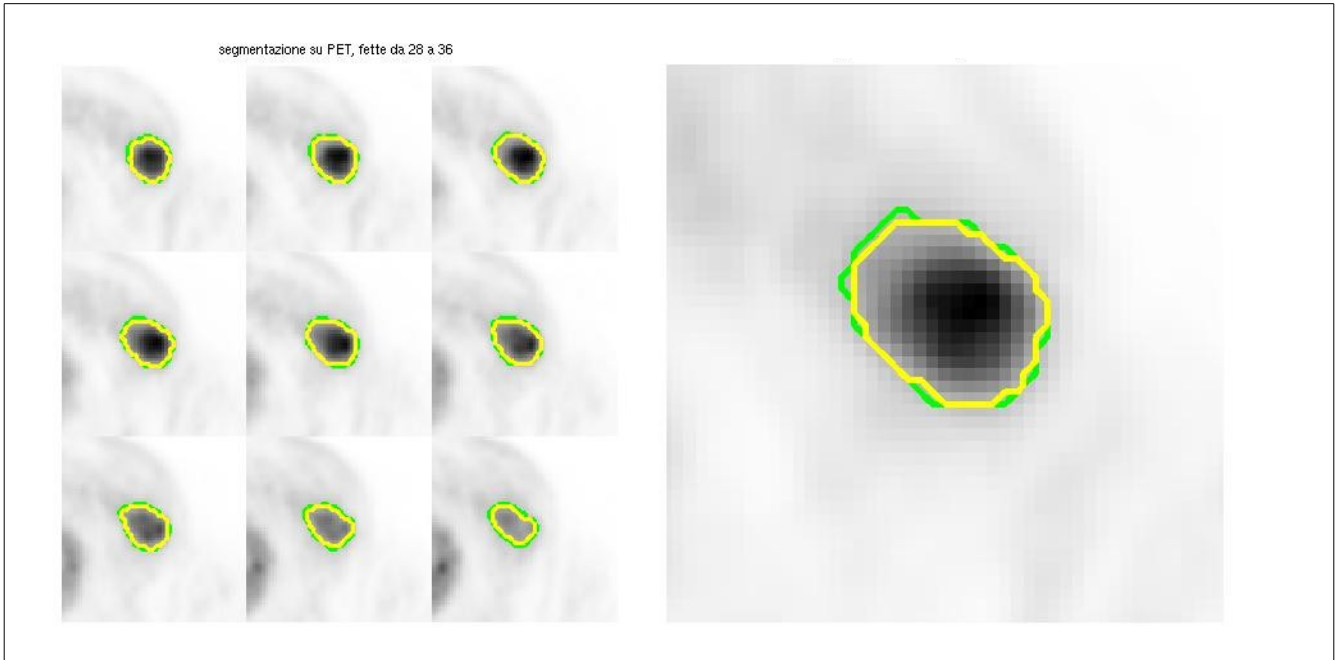


Figura 42: In verde Confidence-Connected; in giallo Gaussian Mixture Model.

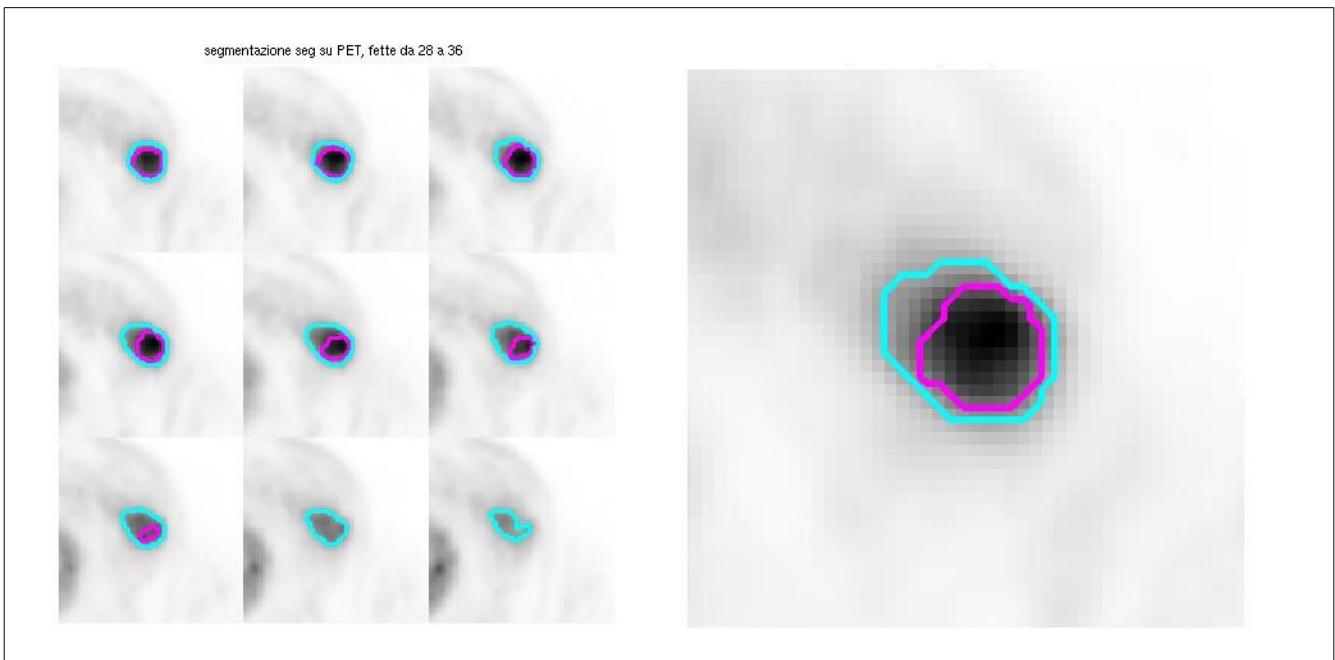


Figura 43: In azzurro k-means; in viola Watershed.

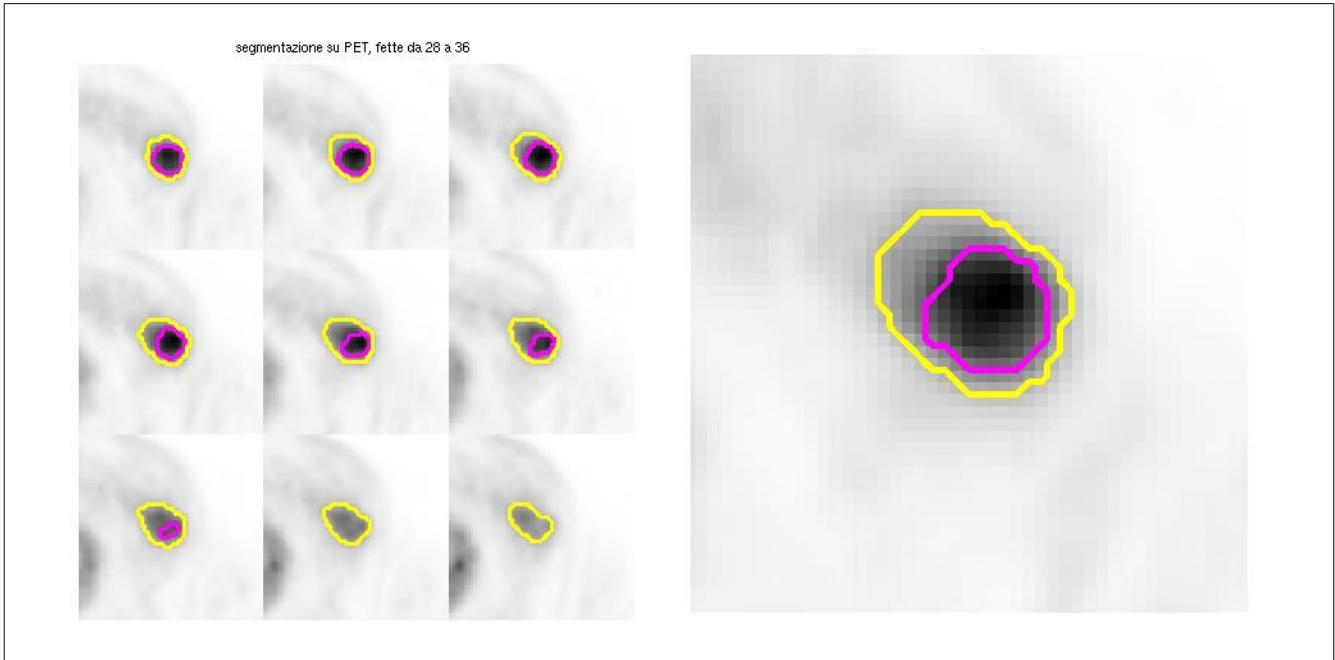


Figura 44: In giallo Gaussian Mixture Model; in viola Watershed.

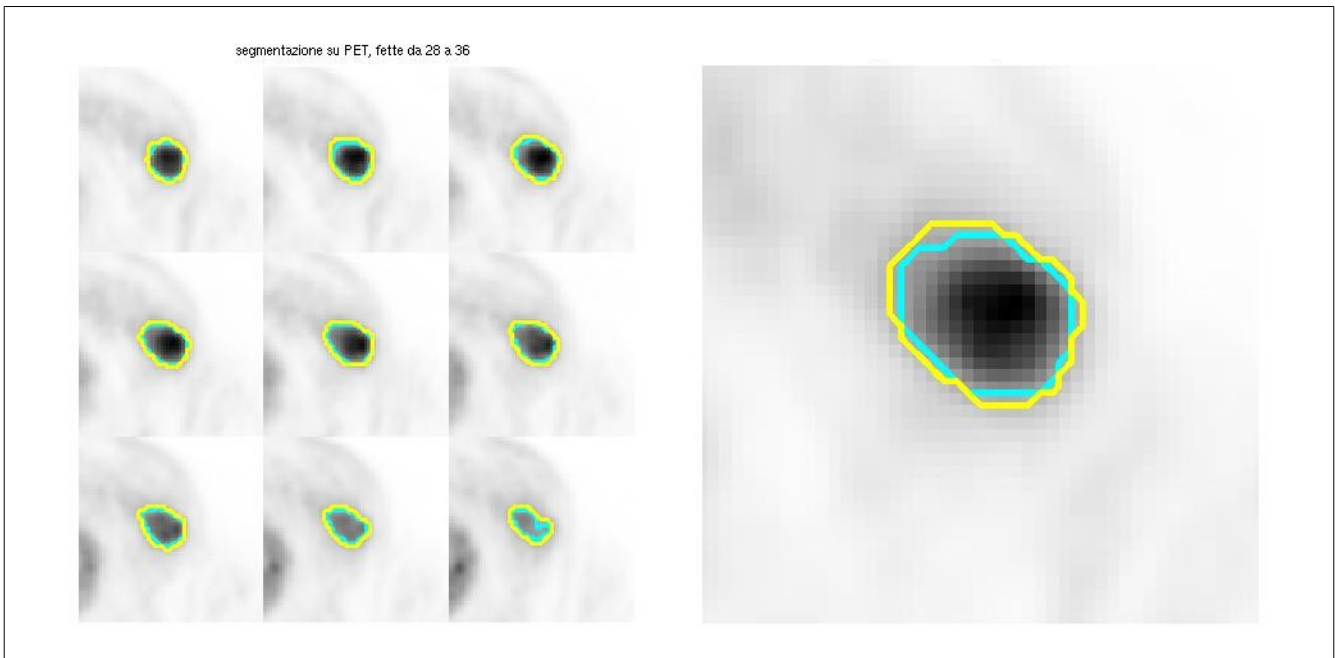


Figura 45: In giallo Gaussian Mixture Model; in azzurro K-means.



## 4.2.2 Paziente 2

Il secondo paziente considerato presenta una lesione al collo. In figura 46 sono mostrati i piani ortogonali passanti per la lesione dello studio PET/CT.

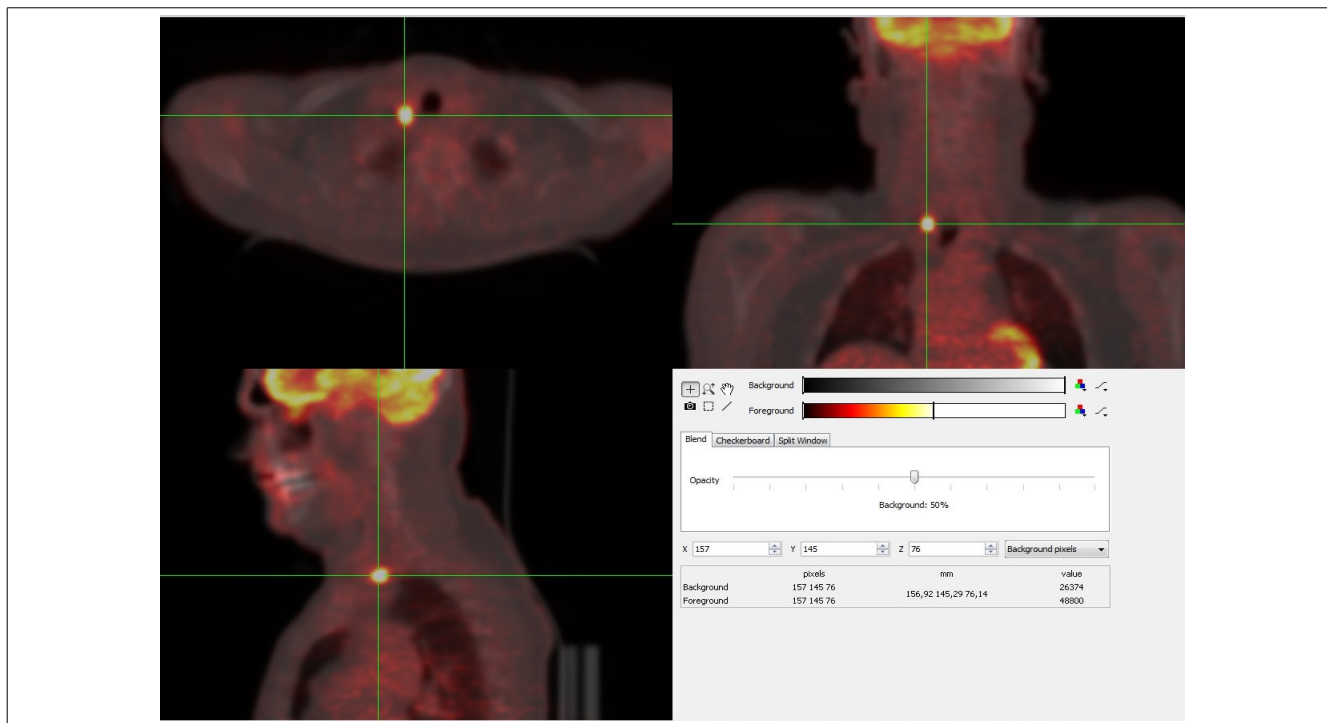


Figura 46: Studio PET/CT di paziente 2.

In figura 47 sono riportate le segmentazioni sovrapposte degli algoritmi Confidence-Connected, Confidence-Treshold, Watershed, k-means e Gaussian Mixture Model, mantenendo le solite convenzioni per i colori associati ai metodi.

Per quanto riguarda la scelta dei parametri, sono stati utilizzati gli stessi parametri usati per il paziente 1. Occorre tuttavia osservare che nel caso dell'algoritmo Confidence-Connected, utilizzare un coefficiente  $f$  di 2.65 e una iterazione (come nel paziente 1) porterebbe ad includere tutto il volume di interesse nella segmentazione. Si è per questo dovuto utilizzare un coefficiente  $f=1.85$ .

2. I parametri di input dell'algoritmo Gaussian Mixture Model sono i parametri di output del k-means applicato ai dati del paziente 2.

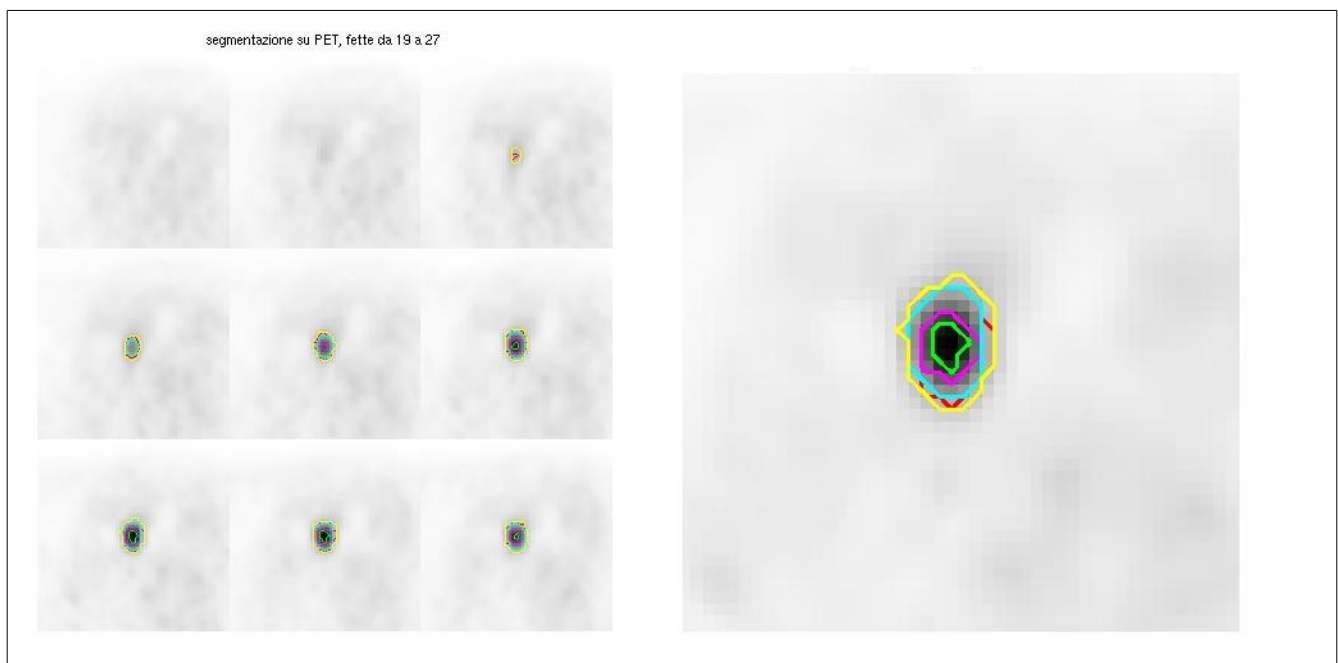


Figura 47: In rosso Connected-Threshold; in verde Confidence-Connected; in viola Watershed; in azzurro k-means; in giallo Gaussian Mixture Model..

In questo caso si può osservare che:

- il metodo Confidence Connected sottostima il volume della lesione;
- il metodo Connected Threshold sovrastima il volume della lesione, anche se ciò è dipeso dall'aver

usato gli stessi parametri per il paziente 1 e 2, scelta fatta per vedere il comportamento dell'algoritmo con parametri identici su lesioni di caratteristiche di intensità paragonabili;

- le segmentazioni ottenute con Connected Threshold e Kmeans, sebbene simili, non sono sovrapponibili come nel caso del paziente 1.

- la segmentazione watershed, probabilmente a causa di un effetto di blurring meno presente o più uniforme nelle tre dimensioni rispetto al caso del paziente 1, ha un'estensione che è ancora minore rispetto al Connected-Threshold, ma in questo caso in modo meno marcato.

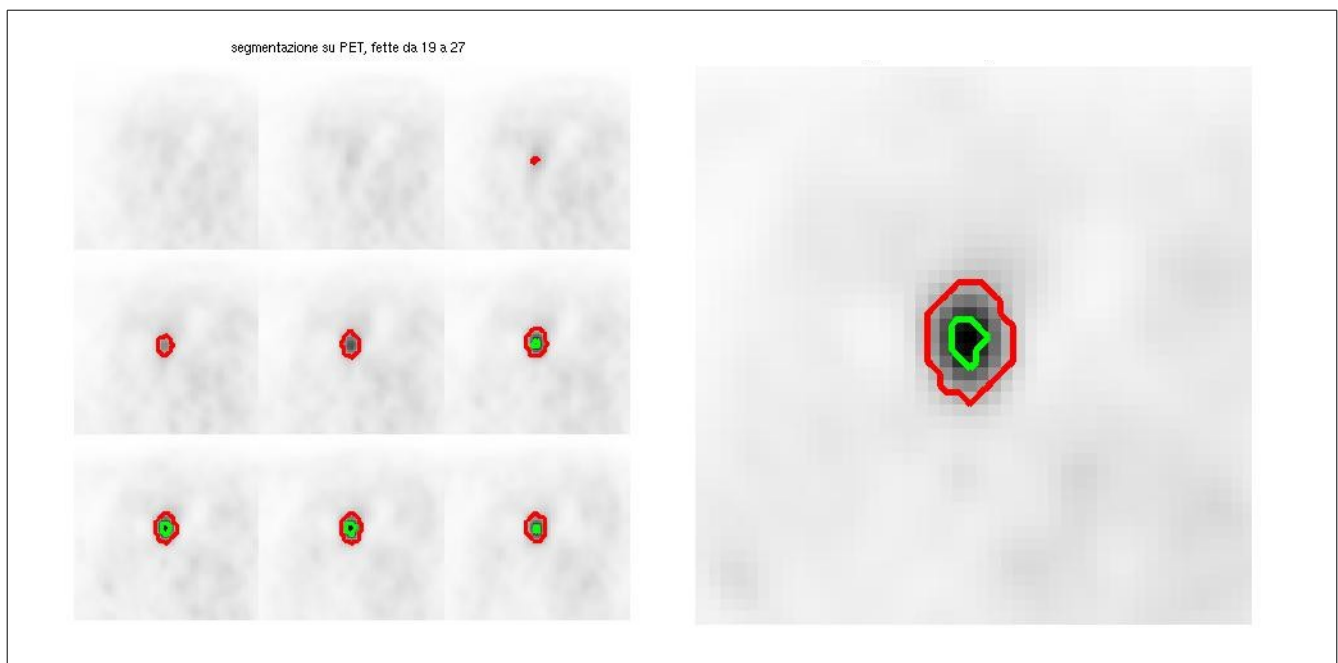


Figura 48: In rosso Connected-Threshold; in verde Confidence-Connected.

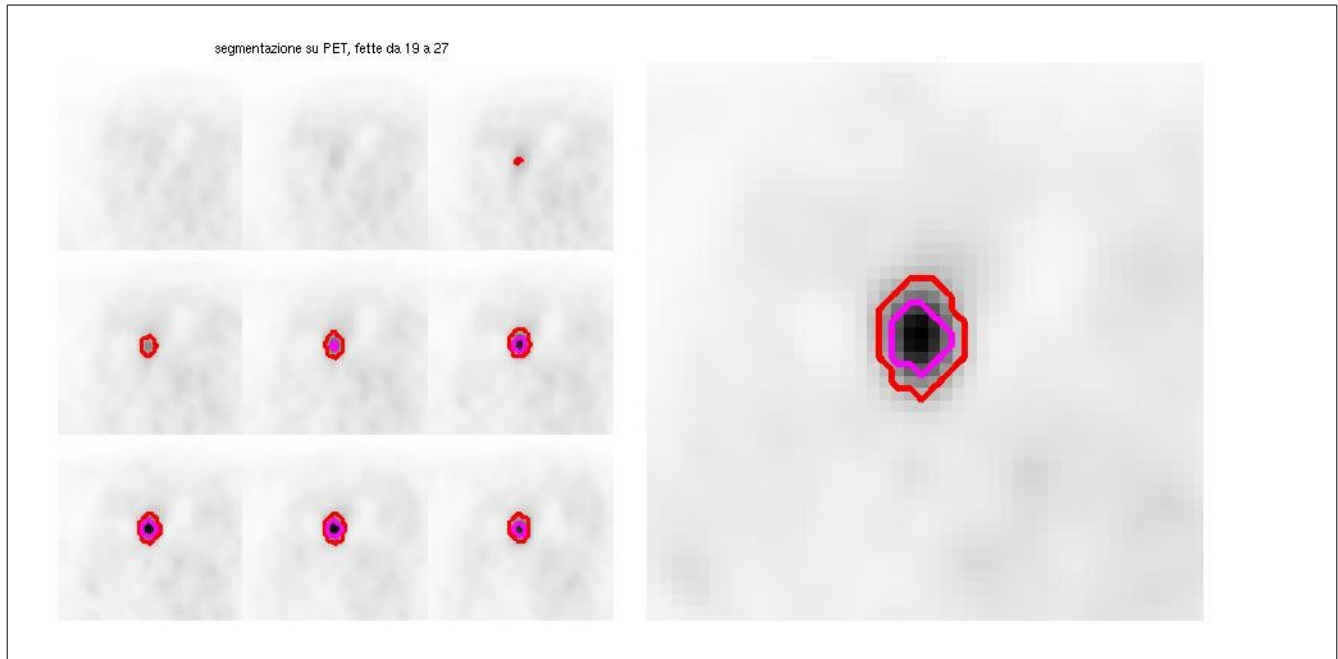


Figura 49: In rosso Connected-Threshold; in viola Watershed.

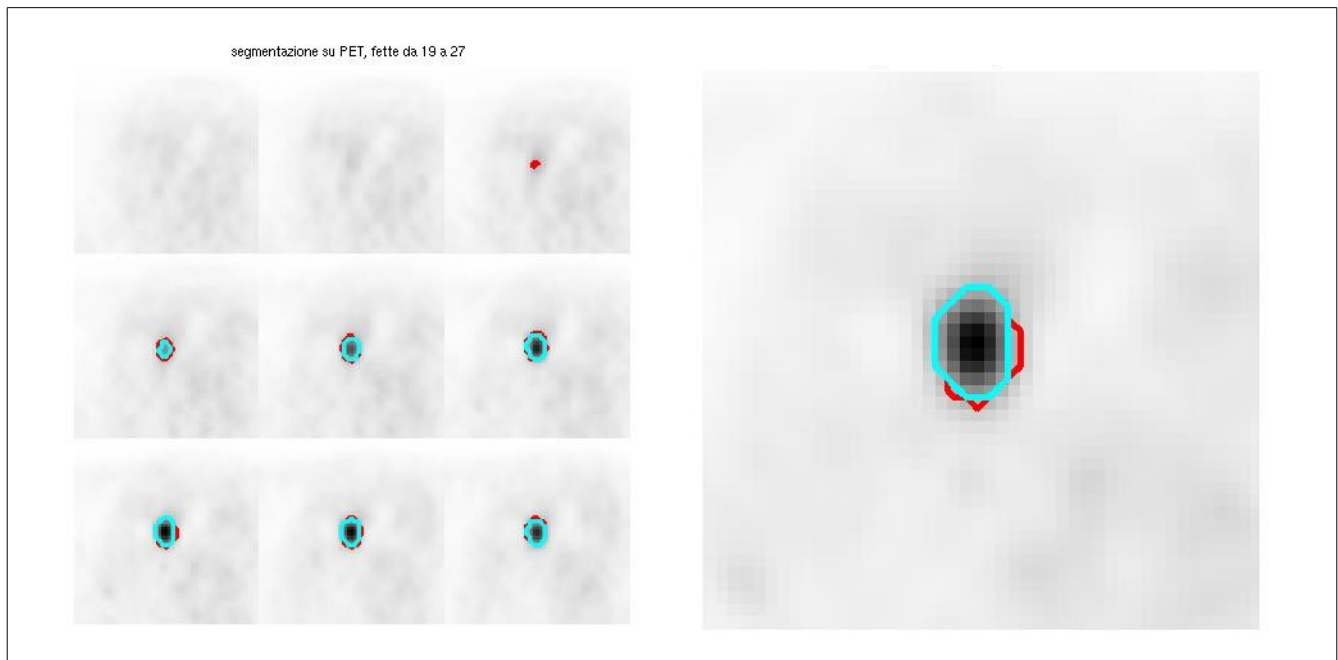


Figura 50: In rosso Connected-Threshold; in azzurro k-means.

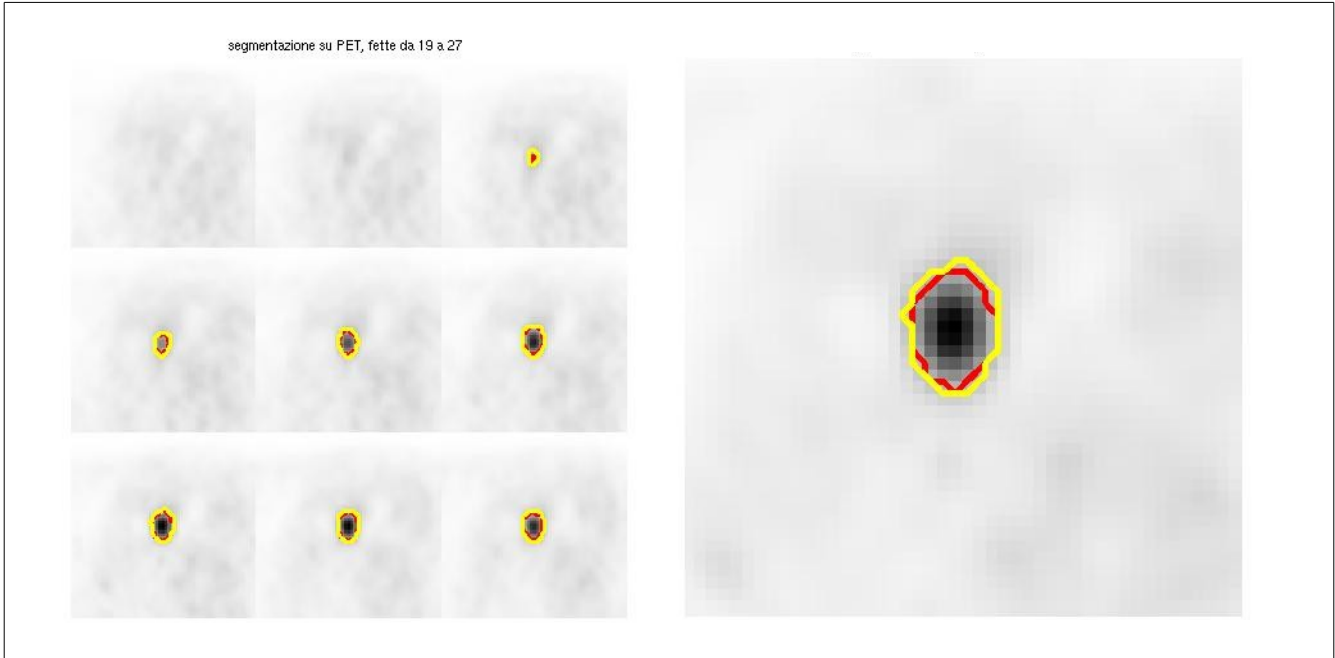


Figura 51: In rosso Connected-Threshold; in giallo Gaussian Mixture Model.

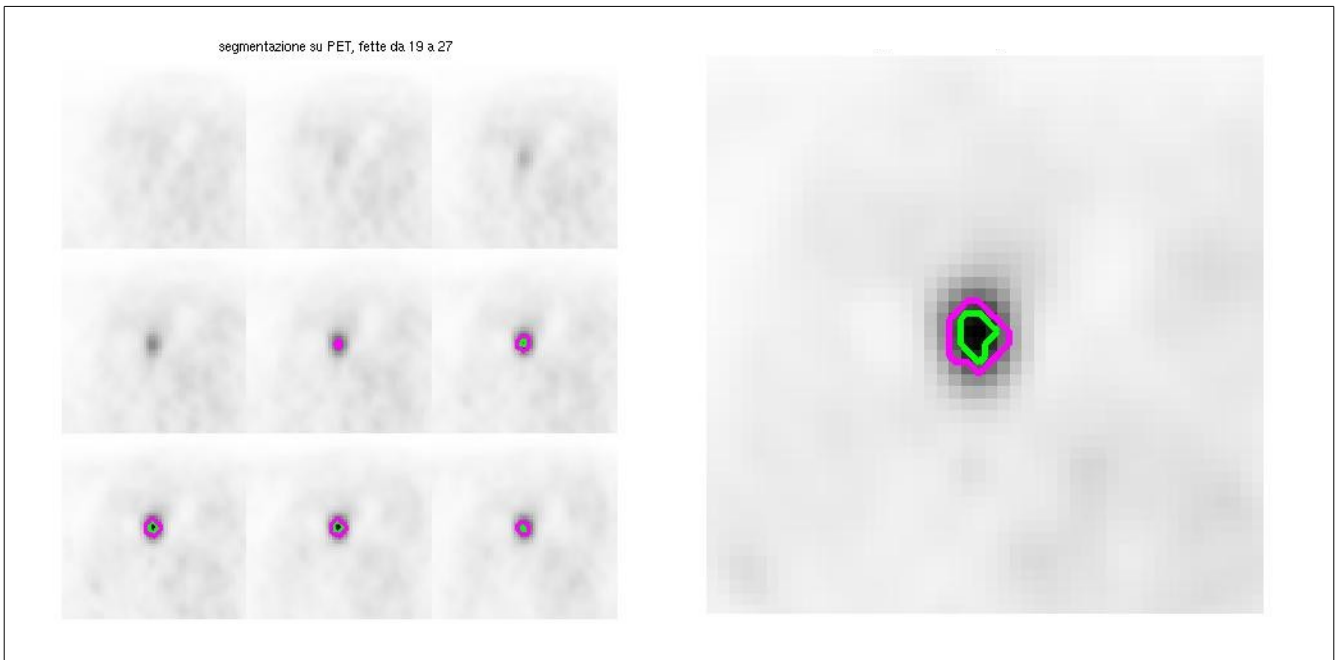


Figura 52: In verde Confidence-Connected; in viola Watershed.

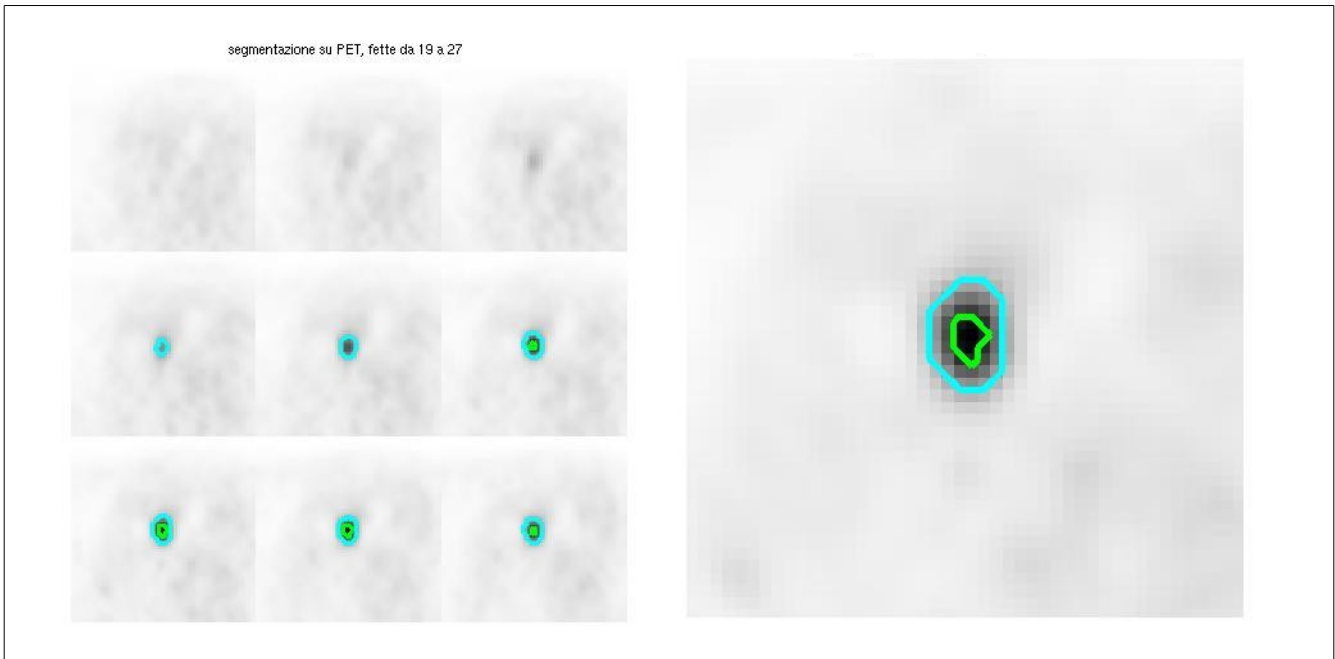


Figura 53: In verde Confidence-Connected; in azzurro k-means.

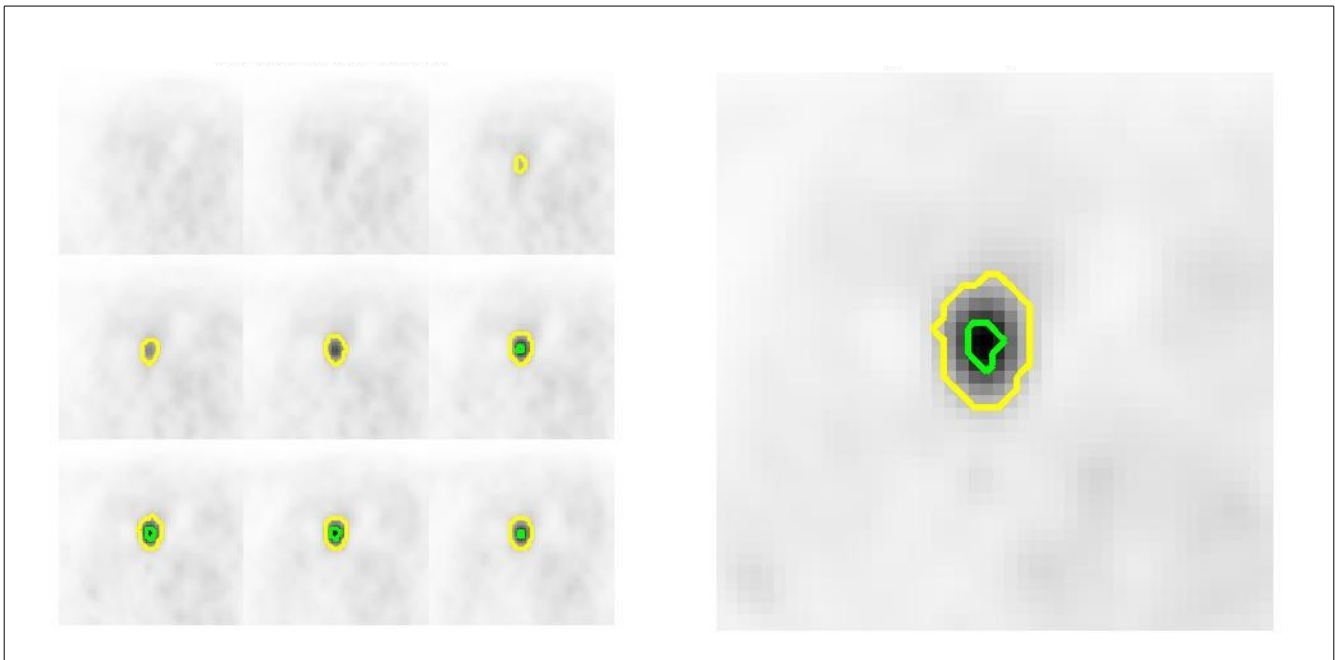


Figura 54: In verde Confidence-Connected; in giallo Gaussian Mixture Model..

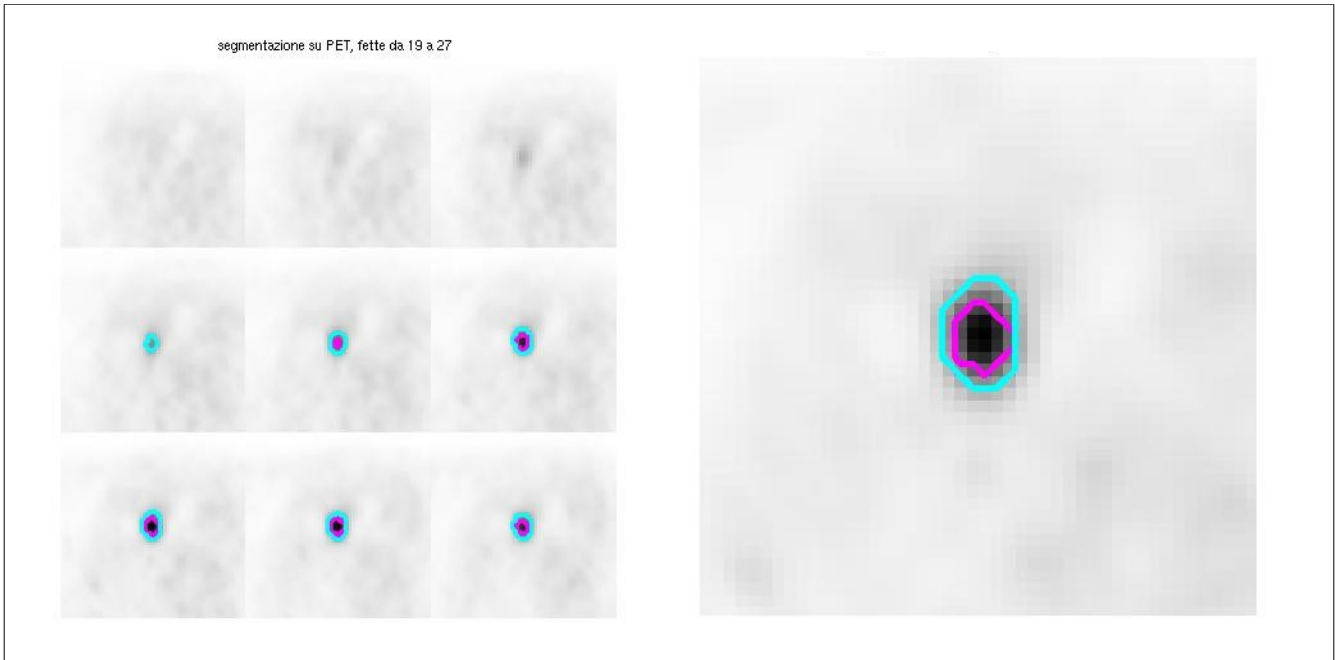


Figura 55: In viola Watershed; in azzurro k-means.

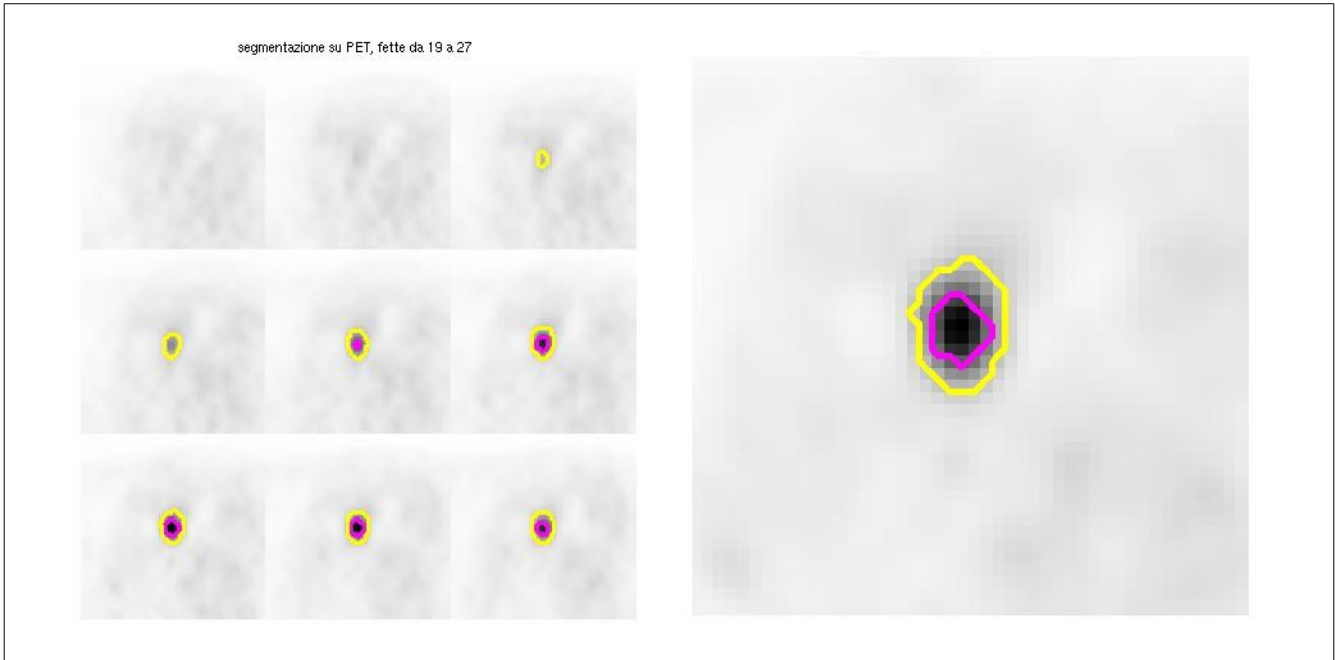
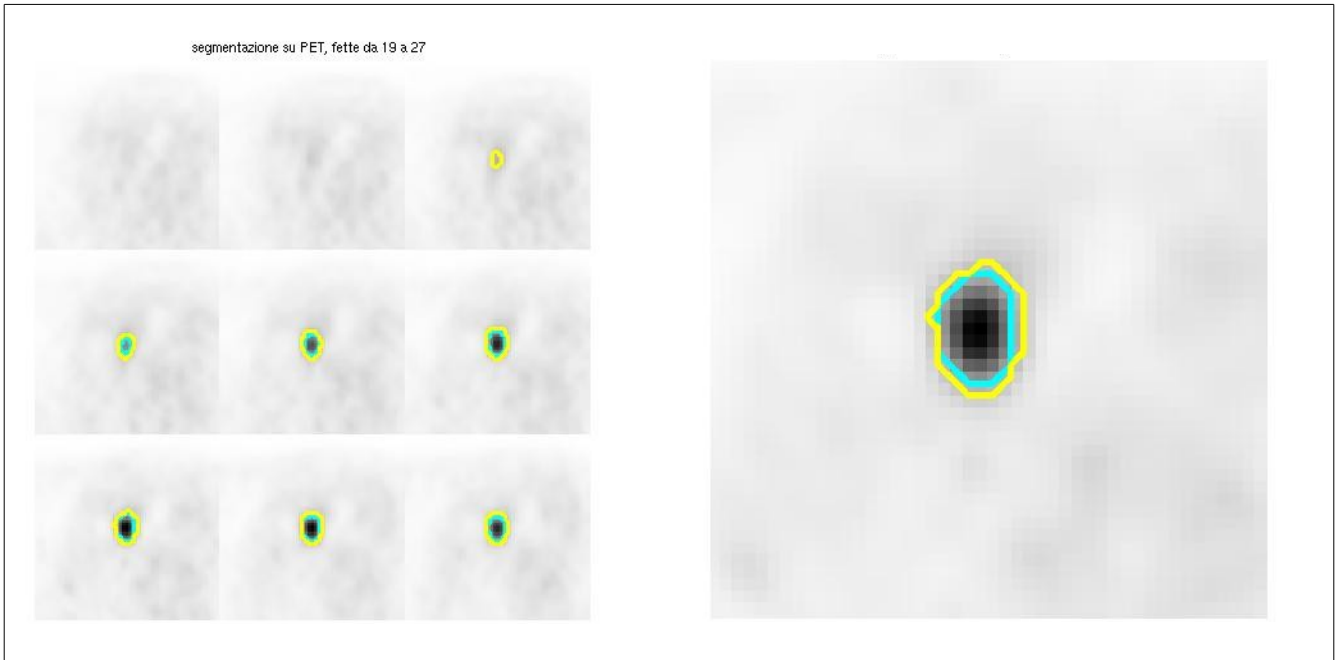


Figura 56: In viola Watershed; in giallo Gaussian Mixture Model..



*Figura 57: In azzurro k-means; giallo Gaussian Mixture Model.*



### **4.3 Discussione e Conclusioni**

L'analisi svolta è molto preliminare, ma tuttavia consente di fare delle osservazioni importanti sull'utilizzo delle diverse tecniche di segmentazione per l'individuazione delle lesioni tumorali in PET.

La tecnica di segmentazione Connected Threshold richiede una forte interazione con l'utente, che deve definire attentamente la soglia inferiore. Una procedura di questo tipo può quindi essere considerata una tecnica semiautomatica che può sostituire il contornamento manuale, mantenendone però anche tutti i limiti. Un possibile utilizzo può essere quello di procedura di inizializzazione per strategie di segmentazione automatica più avanzate.

La tecnica Confidence Connected, oltre ad essere molto sensibile al parametro  $f$ , ha mostrato risultati opposti sui due pazienti considerati: in un caso porta ad una sovrastima della lesione, nell'altro ad una sottostima. Non sembra quindi essere una tecnica adatta al dato PET considerato.

La tecnica k-means è non modulabile, a meno di non provare ad aumentare il numero dei cluster. Con tre cluster la regione segmentata tende ad includere anche parte del blur esterno alla lesione. Si potrebbe provare ad aumentare il numero di cluster. Simili considerazioni possono essere fatte per il metodo Gaussian Mixture Model.

La tecnica watershed, pur se difficilmente modulabile, ha mostrato caratteristiche favorevoli: la regione segmentata è connessa e in entrambi i casi è visivamente “corretta” nel senso che sembra in grado di non sottostimare né sovrastimare l'area della lesione. Tra le tecniche considerate sembra quindi la migliore e la più robusta.

Occorre sottolineare che le considerazioni fatte valgono nella specifica condizione sperimentale considerata: lesioni a captazione uniforme e immerse in una zona a captazione considerabile omogenea; dati ricostruiti con procedura clinica standard (AWOSEM, 2 iterazioni, 8 subset, post filtraggio). E' possibile che in altre condizioni sperimentali (diverso compromesso risoluzione-rumore, diversa natura del background circostante le lesioni), il comportamento delle strategie considerate non si mantenga.

### 4.3.1 Prospettive Future

Sulla base di quanto è stato realizzato in questo lavoro di tesi e dei risultati ai quali si è giunti la questione prioritaria da affrontare è trovare strategie di validazione che possano dare una misura quantitativa della bontà di una segmentazione. La mancanza di un golden standard ci ha infatti obbligato a giudicare le caratteristiche dei risultati in base ai consigli di chi è più abituato nel suo lavoro a vedere segmentazioni di immagini PET, affidandoci quindi a un giudizio “a occhio”; questo è poi anche il metodo più utilizzato. Il metodo che ha funzionato meglio sui nostri dati, la trasformata Watershed, utilizza come immagine feature il modulo del gradiente dell'immagine il che suggerisce che l'analisi dell'immagine gradiente potrebbe essere un punto di partenza per un'analisi quantitativa delle segmentazioni.

Una volta trovato uno strumento di valutazione di potrà procedere con la progettazione di studi sistematici che possano paragonare le differenti segmentazioni e trovare le migliori combinazioni di parametri. Anche in questo caso il nostro lavoro è stato di tipo *trial and error* e date anche le disponibilità hardware e la mancanza di informazioni riguardo la complessità computazionale degli algoritmi, e quindi anche circa il tempo di calcolo, non abbiamo usato procedure iterative automatiche per produrre migliaia di risultati da analizzare poi “a occhio”. La nostra procedura è consistita in qualche decina di prove o meno per ogni metodo cambiando i parametri che sembrassero più promettenti. Un approccio sistematico potrebbe trovare i parametri adatti al tipo di lesione, come nei casi di lesioni singole o multiple, sia al tipo di tumore che può dare medie e varianze dell'intensità differenti che alla localizzazione dello stesso nei distretti corporei. Altri fattori a cui i parametri possono essere adattati sono il tipo di background, che può richiedere tecniche di preprocessing come lo smoothing, o il tipo di ricostruzione effettuato in quanto algoritmi di ricostruzione differenti possono accentuare o meno alcuni tipi di artefatti e rumore.

Nel nostro caso abbiamo usato la piattaforma ITK per le sue caratteristiche “aperte” che la rendono un ottimo strumento di ricerche per a quantità di documentazione e la presenza di community online interessate allo sviluppo del software.

La piattaforma ITK fornisce un gran numero di procedure di segmentazione adattabili alle caratteristiche del dato in esame e quindi è da consigliarsi anche per gli studi futuri.

## Bibliografia

Beucher S, THE WATERSHED TRANSFORMATION APPLIED TO IMAGE SEGMENTATION, 1991,.

Black Q,Grills IS,Kestin LL,et., DEFINING A RADIOTHERAPY TARGET WITH POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY, 2004,doi:10.1016/j.ijrobp.2004.06.254.

Buvat I,Tylski P,Stute S,Grotus N,et., Comparative Assessment of Methods for Estimating Tumor Volume and Standardi, 2009,DOI: 10.2967/jnumed.109.066241.

Gianoli Chiara, Fiorani Gallotta Federico, Validazione di un algoritmo regionale a massima verosimiglianza per la quantificazione clinica di lesioni in FDG-PET : tesi di laurea in Ingegneria Biomedica a.a 2007/08.

Green AJ,Francis RJ,Baig S,Begent J, Semiautomatic volume of interest drawing for 18F-FDG, 2007,DOI 10.1007/s00259-007-0602-3.

[(Ibanez et al., 2005)], Ibanez L, Schroeder W, Ng L, Cates J, The ITK Software Guide, 2005

Kapoor V, McCook BM, Torok FS, An Introduction to PET-CT Imaging, 2004,doi: 10.1148/rg.242025724.

Pham D,Xu C,Price JL, A Survey of Current Methods in Medical Image Segmentation, 1998,.

[(Shapiro et al., 2000)], Shapiro L,Stockman G, Computer Vision, 2000

Zaidi H,El Naqa I, PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of, 2010,DOI 10.1007/s00259-010-1423-3.

[ITKINTRO],[www.cs.wm.edu/~nikos/cs420/lectures/ITK-intro.pdf](http://www.cs.wm.edu/~nikos/cs420/lectures/ITK-intro.pdf)

[ITK],[www.itk.org](http://www.itk.org)

[WIKI],[en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org) [it.wikipedia.it](http://it.wikipedia.it)