



**Università degli Studi di Padova**

---

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE - DEI  
Corso di Laurea in Bioingegneria

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Segmentazione di masse metastatiche su dati  
di tomografia computerizzata (CT)**

Melanoma segmentation from computed tomography (CT) data

Relatore:  
**Prof. Enrico Grisan**

Laureanda:  
**Roberta Calore**  
Matricola 1014089

---

**Anno Accademico 2012-2013**



*Segmentazione di masse metastatiche su dati  
di tomografia computerizzata (CT)*

*Melanoma segmentation from computed tomography (CT) data*

*Roberta Calore*

22 aprile 2013

*Alla Mia  
Famiglia*

# Indice

<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Sommario</b>	<b>vii</b>
<b>Introduzione</b>	<b>ix</b>
<b>1 Il Melanoma</b>	<b>1</b>
1.1 Predisposizione genetica al melanoma . . . . .	1
1.2 Raggi solari UVA e UVB . . . . .	2
1.3 I melanociti . . . . .	3
1.3.1 Origine dei melanociti . . . . .	4
1.3.2 Trasformazione maligna dei melanociti . . . . .	6
1.4 Classificazione dei melanomi . . . . .	7
1.4.1 Classificazione secondo Clark . . . . .	7
1.4.2 Classificazione secondo Breslow . . . . .	8
1.5 Diagnosi clinica . . . . .	9
1.5.1 ABCDE . . . . .	10
1.6 Trattamenti . . . . .	11
1.6.1 Chemioterapia . . . . .	11
1.6.2 Elettrochemioterapia . . . . .	12
<b>2 Tomografia Computerizzata</b>	<b>15</b>
2.1 La scala di Hounsfield . . . . .	17
<b>3 Immagini</b>	<b>19</b>
3.1 Digitalizzazione di un'immagine . . . . .	19
3.1.1 Campionamento . . . . .	19

3.1.2	Quantizzazione . . . . .	21
3.1.3	Standard DICOM . . . . .	22
3.1.4	Immagini e dominio della frequenza spaziale . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Preprocessing</b>	<b>25</b>
4.1	Contrasto . . . . .	28
4.2	Luminosità . . . . .	29
4.3	Rumore . . . . .	32
4.3.1	SNR . . . . .	34
4.3.2	La convoluzione discreta 2D . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Segmentazione di immagini</b>	<b>37</b>
5.1	Active contours . . . . .	38
5.1.1	VFC: Vector Field Convolution . . . . .	40
<b>6</b>	<b>Soluzione proposta</b>	<b>45</b>
6.1	Algoritmo . . . . .	47
6.1.1	Regione di partenza . . . . .	50
6.1.2	Soglia . . . . .	50
6.1.3	Spostamento . . . . .	50
6.1.4	Erosione e dilatazione . . . . .	51
6.1.5	Gradiente . . . . .	53
6.2	Ricostruzione 3D . . . . .	56
<b>7</b>	<b>Conclusioni ed elaborazioni future</b>	<b>63</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>65</b>

# Abstract

The thesis focuses on the study of tumour regions affected by melanoma. An analysis of the neoplastic areas is carried out from Computed Tomography (CT scan) data.

By way of a suitable pre-processing of the images provided by the IOV (Veneto Oncological Institute) in Padua, a semi-automatic selection algorithm profile of melanoma is recommended. The explanation presented uses Active Contours, notably VFC-Snakes.

The influence of another external force is added to the VFC external force field which is defined by a topical contrast between the intensity levels of grey of the external and internal surroundings at the edges, incorporating the information obtained by the image gradient, so that the active profile can be adapted to the region of interest (ROI) as much as possible.





# Sommario

La tesi focalizza l'attenzione sullo studio delle regioni tumorali affette da melanoma.

Si procede con l'analisi delle aree neoplastiche partendo da dati di Tomografia Computerizzata (CT).

Attraverso un opportuno preprocessing delle immagini fornite dallo IOV (Istituto Oncologico Veneto) di Padova, si propone un algoritmo di selezione semi-automatica dei contorni del melanoma.

La soluzione introdotta utilizza gli Active Contours, in particolare i VFC-snakes. Al campo di forze esterne VFC viene aggiunta l'influenza di un'altra forza esterna definita da un confronto locale tra le intensità dei livelli di grigio degli intorni esterni ed interni al bordo, inglobando le informazioni fornite dal gradiente dell'immagine per poter adattare il più possibile il contorno attivo alla regione di interesse (ROI).



# Introduzione

Il melanoma è un tipo di tumore cutaneo. La diagnosi precoce può consentire la guarigione tempestiva dalla malattia. Ci sono situazioni, però, in cui si assiste ad una trasformazione maligna rapida dei melanociti (cellule presenti nella pelle) e si deve ricorrere all'impiego di una terapia: ad esempio, chemioterapia o elettrochemioterapia.

L'elettrochemioterapia è una tecnica recentemente utilizzata per la cura del melanoma. Essa sfrutta l'elettroporazione cellulare dovuta ad un campo elettrico pulsato, che viene applicato al tessuto danneggiato, per poter eseguire la somministrazione del farmaco terapeutico. L'elettroporazione, infatti, facilita l'ingresso del chemioterapico nella regione neoplastica grazie alla formazione di canali (pori) in corrispondenza della membrana cellulare.

L'obiettivo della tesi è quello di trovare un metodo di selezione automatico (o semi-automatico) che permetta di evidenziare i confini precisi delle aree tumorali facendo uso delle immagini mediche diagnostiche e preoperatorie del paziente (dati di Tomografia Computerizzata, CT).

L'estrazione dei contorni dalle slice 2D consentirà la ricostruzione 3D del melanoma. Questo risultato dovrà essere utile per poter effettuare il posizionamento automatico degli elettrodi per l'applicazione del campo elettrico impulsivo nel trattamento elettrochemioterapico.



# Capitolo 1

## Il Melanoma

Il melanoma rappresenta una forma di cancro la cui incidenza e mortalità sono in aumento in tutto il mondo. Responsabili di questa situazione sembrano essere i cambiamenti nei fattori ambientali o legati allo stile di vita delle persone.

### 1.1 Predisposizione genetica al melanoma

È noto che nel melanoma vi è una componente di suscettibilità importante. Le persone con caratteristiche somatiche che predispongono di scottature hanno un rischio elevato di sviluppare questo tipo di problema a livello cutaneo.

Diversi studi hanno rivelato come la sensibilità individuale al sole sia il fattore di predisposizione più strettamente correlato con il rischio di melanoma. Sono maggiormente esposti a questo gli individui con occhi azzurri, capelli biondi o rossi, e con lentiggini (rispetto ai soggetti con occhi scuri, capelli castani o neri e con carnagione scura o olivastra).

La misurazione di questi fattori è di fondamentale importanza per la valutazione di ciascun caso clinico per riuscire a capire quanto della patologia sia dovuto, inoltre, a variabili legate alle radiazioni solari. Infatti, i tratti fisici sopraelencati tendono ad essere comuni all'interno dello stesso gruppo familiare, perciò, è difficile stabilire se la tendenza ereditaria del melanoma sia dovuta a caratteristiche genetiche o ai relativi fattori di rischio.

Potrebbe sembrare che il melanoma tenda ad avere un'alta concentrazione in

famiglie con sindromi tumorali ereditarie nelle quali sia presente una chiara predisposizione al tumore. Tuttavia, vi è un certo numero di famiglie che sembra essere predisposto soltanto al melanoma. Nella maggior parte di questi casi la tendenza al melanoma è associata alla presenza di nevi<sup>1</sup> melanocitici anomali, ovvero al fenotipo<sup>2</sup> della sindrome del nevo atipico (AMS, *atypical mole syndrome*). Vi è anche un numero di famiglie i cui membri risultano sensibili al melanoma, ma presentano nevi normali.

Ricerche genetiche condotte su famiglie predisposte al melanoma con un'alta frequenza di nevi atipici hanno evidenziato mutazioni del gene CDKN2 (noto anche come MTS1 o gene p16INK4A) ed il suo possibile ruolo nelle forme ereditarie di melanoma.

Il CDKN2 è un gene onco-soppressore<sup>3</sup> situato sul cromosoma 9p21 che codifica per la proteina p16. Quest'ultima inibisce le chinasi<sup>4</sup> CDK4 e CDK6 interessate alla regolazione ciclica delle cellule.

I nevi melanocitici sono stati identificati come il principale fattore di rischio fenotipico per il melanoma. Anche negli individui con la sindrome del nevo atipico, però, molti melanomi cutanei non si sviluppano a partire da un nevo preesistente.

Quindi, la presenza di nevi melanocitici potrebbe essere un chiaro segnale che si tratti di un individuo ad alto rischio di melanoma, ma tale tumore può presentarsi ugualmente, anche se non si è un soggetto con questa predisposizione, poiché le cause che conducono al melanoma possono essere di tipo differente.

## 1.2 Raggi solari UVA e UVB

L'epidemiologia descrittiva del melanoma suggerisce che l'esposizione ai raggi solari sia una delle maggiori cause della malattia.

---

<sup>1</sup>Nevi: comunemente detti nei.

<sup>2</sup>Fenotipo: termine con cui si indicano i caratteri espressi specifici di un organismo. A differenza di genotipo che viene utilizzato per fare riferimento all'informazione ereditaria contenuta nel DNA.

<sup>3</sup>Gene onco-soppressore: gene che inibisce la proliferazione cellulare. La sua mutazione o inattivazione determina una proliferazione sregolata di cellule che può portare alla trasformazione neoplastica.

<sup>4</sup>Chinasi: gruppo di enzimi.

### 1.3. I MELANOCITI

Sono da considerare sia i danni causati dai raggi UVB che quelli da UVA.

I moderni lettini abbronzanti, ad esempio, sono ideati per produrre l'abbronzatura con l'impiego di raggi ultravioletti A. Tale irradiazione è mille volte meno potente di quella con raggi B e, a causa di questo, per poter ottenere come fine un certo tipo di abbronzatura sono necessarie alte dosi di esposizione ai raggi A per stimolare la melanogenesi<sup>5</sup>.

Fino agli ultimi anni '80 solo i raggi UVB erano ritenuti responsabili dell'azione cancerogena dello spettro ultravioletto che raggiunge la superficie terrestre, mentre i raggi UVA erano considerati radiazioni innocue.

Invece, studi recenti hanno dimostrato che sia i raggi ultravioletti di tipo A che quelli di tipo B sono in grado di indurre apoptosi<sup>6</sup> cellulare.

A livello della cute la componente UVA avvia uno stress ossidativo<sup>7</sup>, però il suo ruolo preciso nell'instaurazione di cancro della pelle, del melanoma maligno in particolare, rimane poco chiaro, ma risulta evidente la presenza di un meccanismo dipendente dalla melanina negli studi incentrati a capire il legame tra UVA e melanoma.

I consumatori dovrebbero essere meglio informati circa i potenziali rischi per la salute associati all'abbronzatura artificiale, per evitare il possibile sviluppo di un melanoma.

## 1.3 I melanociti

I melanociti sono cellule localizzate in diverse regioni degli organismi vertebrati, ad esempio: nella pelle a livello dello strato basale dell'epidermide, nell'orecchio interno ed a livello degli occhi.

Nel caso specifico della cute, i melanociti si trovano posizionati tra i cheratinociti<sup>8</sup> ed anche a livello dei follicoli piliferi. Sono in grado di produrre melanina grazie alla presenza di un proprio apparato enzimatico all'interno di organelli specializzati, i melanosomi. La melanina è un pigmento bruno responsabile

---

<sup>5</sup>Melanogenesi: sintesi e accumulo di melanina da parte dei melanociti (cellule presenti nell'epidermide).

<sup>6</sup>Apoptosi: morte cellulare programmata.

<sup>7</sup>Stress ossidativo: condizione patologica per la quale si verifica un disequilibrio tra la produzione e l'eliminazione di specie ossidanti all'interno di un organismo.

<sup>8</sup>Cheratinociti: tipo cellulare più abbondante nell'epidermide.

della colorazione della cute. Una volta formata, in risposta alla radiazione ultravioletta (UV), viene trasferita ai cheratinociti che circondano il melanocita che l'ha prodotta. La melanina, così, assorbe le radiazioni UV e protegge la cellula dagli effetti genotossici di queste. Tale meccanismo è regolato da diverse classi di proteine, tra cui: fattori di trascrizione, ligandi extracellulari, recettori transmembrana e molecole di segnale intracellulare.

La proliferazione dei melanociti differenziati nella pelle adulta normale è molto debole ed è controllata da fattori di crescita liberati dai cheratinociti come il bFGF (*basic fibroblast growth factor*) che è un fattore di crescita autocrina dei melanomi.

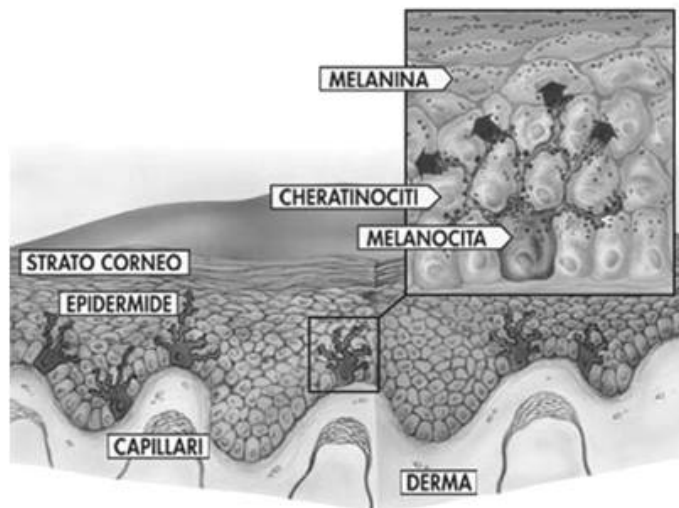


Figura 1.1: Organizzazione cellulare della cute

### 1.3.1 Origine dei melanociti

I melanociti derivano embriologicamente dalle creste neurali<sup>9</sup> che sono cellule pluripotenti. Tali cellule subiscono complessi processi di sviluppo che possono essere suddivisi in alcuni passaggi valutati in base al luogo in cui si verificano e al tipo di segnali che esprimono. Inizialmente si verifica la specializzazione del-

<sup>9</sup>La cresta neurale è una popolazione di cellule proveniente dalle pieghe neurali.



### 1.3. I MELANOCITI

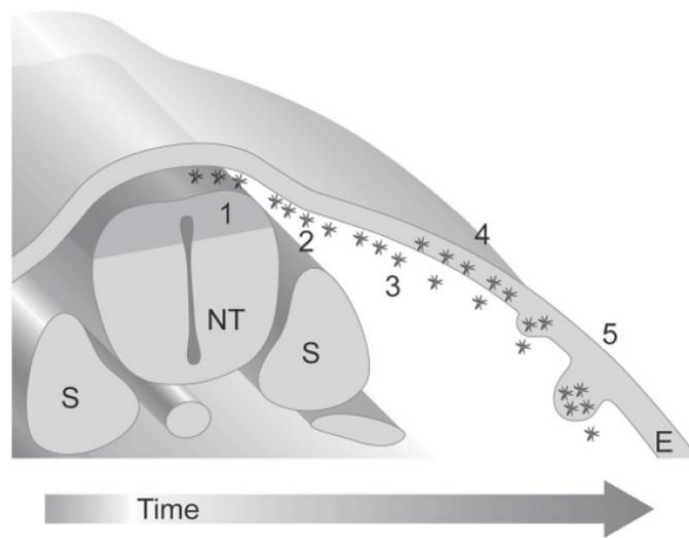


Figura 1.2: Stadi relativi alla differenziazione e alla migrazione dei melanociti. NT=tubo neurale; S=somiti; E, ectoderma.

le cellule della cresta neurale, seguita dalla loro migrazione dal neuroepitelio<sup>10</sup>. Le creste neurali sono indotte alla differenziazione dai bordi dorsali del tubo neurale e subiscono una transizione mesenchimale all'interno dell'area di gestione migratoria (*migration staging area*) situata dorsalmente al tubo neurale e al di sotto dell'ectoderma. (in figura 1.2 questo corrisponde alla fase numero 1). Successivamente, un sottoinsieme di questa popolazione si differenzia nei precursori dei melanociti, chiamati melanoblasti, che aumentano di numero e si spostano lungo il percorso dorso-laterale al di sotto dell'ectoderma (fase 2: prima migrazione). La migrazione ventrale, invece, segue un percorso tra i somiti<sup>11</sup> e il tubo neurale ed eventualmente può avere così origine il sistema nervoso periferico e ad alcune cellule endocrine. I melanoblasti contemporaneamente si differenziano, proliferano ed, inoltre, migrano attraverso il derma fino ad entrare nell'epidermide (fase 3, detta migrazione intermedia), poi, continuano a popolare l'epidermide e vengono incorporati nei follicoli piliferi in via di sviluppo (fase 4, migrazione tardiva). Le cellule migranti dorso-lateralmente possono, quindi, trasformarsi in melanociti (fase 5).

<sup>10</sup>Neuroepitelio: tessuto epiteliale contenente cellule sensitive primarie (cellule olfattorie, visive, del sacco vascoloso).

<sup>11</sup>Somiti, o mesomeri: nell'embrione, sono masse simmetriche del mesoderma assiale.

I non-melanoblasti che migrano lungo il percorso dorso-laterale, invece, possono andare incontro ad apoptosi.

### 1.3.2 Trasformazione maligna dei melanociti

Il melanoma cutaneo è un tumore che presenta un'elevata aggressività biologica, origina dallo strato basale dell'epidermide e può derivare da una lesione pigmentata benigna o da cute normale, successivamente può invadere il derma disseminare nei linfonodi regionali e metastatizzare a distanza.

La trasformazione maligna dei melanociti e la successiva progressione tumorale avvengono seguendo delle tappe sequenziali che sono rappresentate su basi cliniche e patologiche da:

1. melanoma primitivo in situ non invasivo,
2. melanoma primitivo invasivo senza capacità di metastatizzare (fase di crescita radiale, bassa malignità),
3. melanoma preventivo invasivo (fase di crescita verticale, alto grado di malignità, capacità di metastatizzare),
4. melanoma metastatico.

Durante la trasformazione del tessuto a melanoma hanno luogo dei cambiamenti importanti nell'espressione delle molecole di adesione.

Nel corso della progressione dal melanocita normale al nevo benigno, i melanociti perdono l'espressione della caderina E, una molecola implicata nell'adesione dei melanociti ai cheratinociti, e acquisiscono l'espressione di Mel-CAM, una molecola implicata in modo predominante nell'adesione eterotipica<sup>12</sup> tra le cellule.

Un altro cambiamento importante nell'espressione delle molecole di adesione ha luogo quando le cellule progrediscono dal nevo atipico o dal melanoma primitivo precoce in fase di crescita radiale a quello in fase tardiva (metastatica) di crescita verticale del melanoma primitivo: la sottounità  $\beta - 3$  delle integrine è regolata positivamente mentre altre integrine sono regolate negativamente. È da evidenziarsi, inoltre, che anche un difetto nei meccanismi di riparazione

---

<sup>12</sup>Adesione eterotipica: adesione che si verifica tra cellule diverse tra loro.

## 1.4. CLASSIFICAZIONE DEI MELANOMI

del DNA potrebbe essere associato alla trasformazione maligna del melanocita.

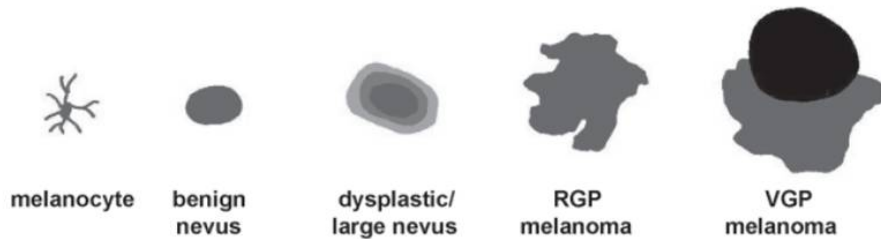


Figura 1.3: Evoluzione da melanocita a melanoma. RGP: fase di crescita radiale (*radial growth phase*), VGP: fase di crescita verticale (*vertical growth phase*).

## 1.4 Classificazione dei melanomi

### 1.4.1 Classificazione secondo Clark

In base alla profondità raggiunta dal melanoma, si distinguono cinque livelli di invasione anatomica della cute, chiamati livelli secondo Clark.

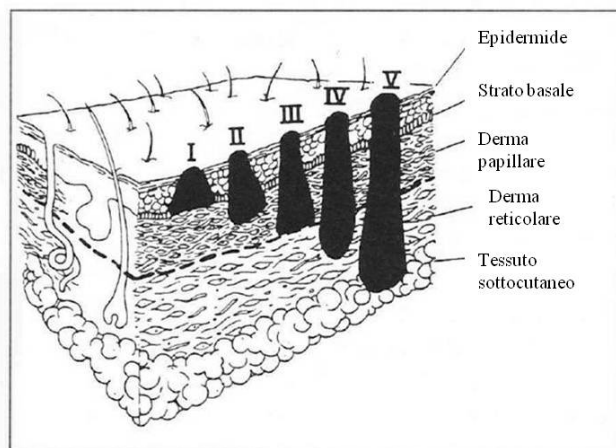


Figura 1.4: Classificazione secondo Clark.

- Livello I : localizzazione a livello dell'epidermide,
- Livello II : raggiungimento del derma superficiale,
- Livello III : infiltrazione fino al derma profondo,
- Livello IV : espansione fino al derma reticolare,
- Livello V : invasione dello strato adiposo sottocutaneo.

### 1.4.2 Classificazione secondo Breslow

Questo tipo di sistema di classificazione discrimina il livello di gravità della lesione in base all'effettivo spessore del melanoma, calcolando la profondità fino al quale questo si estende in millimetri ( $mm$ ). La misurazione viene calcolata a partire dallo strato granuloso della cute, fino al punto di massima infiltrazione.

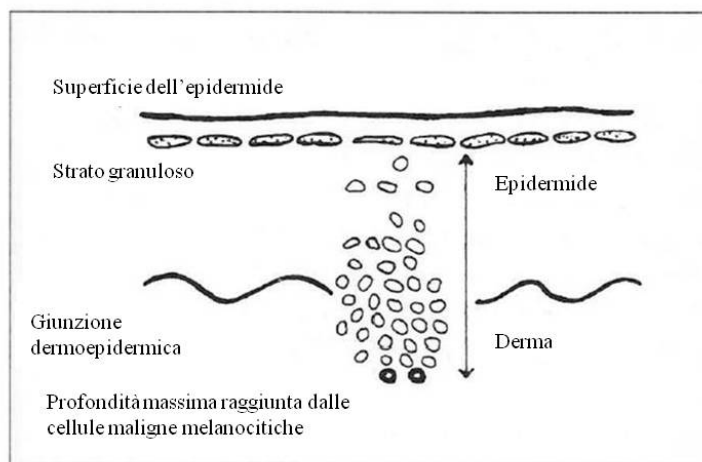


Figura 1.5: Misurazione secondo Breslow

- T1: spessore minore di 1  $mm$
- T2: spessore compreso tra 1,01 e 2  $mm$
- T3: spessore compreso tra 2,01 e 4  $mm$

## 1.5. DIAGNOSI CLINICA

- T4: spessore maggiore di 4 *mm*

Vengono valutati in modo differente i casi in cui sia presente o meno ulcerazione.

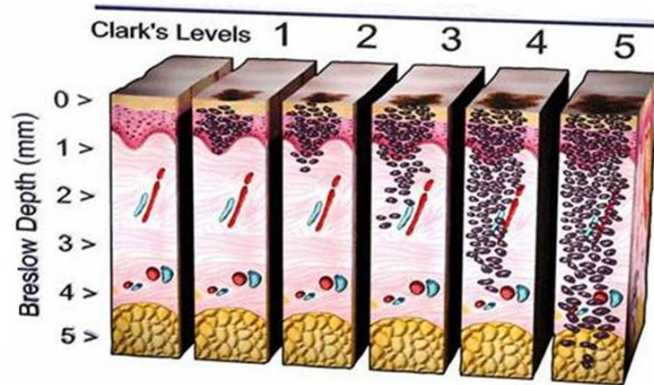


Figura 1.6: Classificazione secondo Breslow a confronto con quella di Clark.

## 1.5 Diagnosi clinica

Per effettuare una diagnosi precoce del melanoma, sono importanti da un punto di vista clinico, i seguenti punti:

- Accorgersi che una singola lesione entra in attività (si arrossa, prude) e soprattutto non smette di crescere in modo anomalo: a scatti, tumultuosamente (raddoppia le dimensioni in sei mesi).
- Valutare l'età: prima dei 20 anni il melanoma è raro.
- Individuare la sede: gli arti inferiori sono i più colpiti nelle donne, mentre il tronco e il dorso quelli più evidenziati negli uomini.
- Notare la preesistenza di una lesione pigmentata nevica, congenita o acquisita, in corrispondenza della lesione eventualmente sospetta.
- Considerare la storia del melanoma cutaneo pregresso nel paziente stesso e/o nei suoi parenti.

Una prima indagine delle lesioni sospette viene effettuata tramite dermoscopia (o epiluminescenza).

Si tratta di una tecnica che per analizzare la zona sospetta utilizza una lente ed alcune gocce d'acqua, olio o gel ecocardiografico. Il medico riesce in questo modo ad osservare la zona d'interesse fino alla giunzione dermo-epidermica.

Questo tipo di analisi consente di poter esprimere una diagnosi più precisa rispetto a quella che si potrebbe ottenere da una visione ad occhio nudo della regione implicata.

### 1.5.1 ABCDE

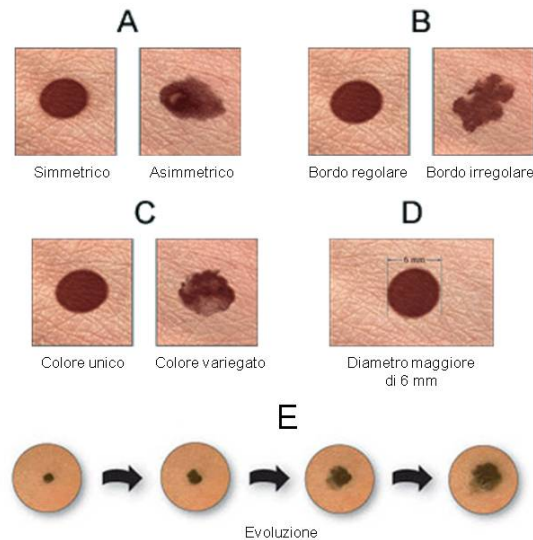


Figura 1.7: ABCDE

Sono stati codificati degli schemi per valutare lo stato di eventuali lesioni presenti sulla cute. Lo schema più adottato è quello definito **ABCDE**:

- **A**: asimmetria della lesione, cioè la diversità delle due metà idealmente ottenute da una linea che attraversa il diametro maggiore.
- **B**: bordi. Nel caso del melanoma sono irregolari e frastagliati.
- **C**: colore. Esso è solitamente nero, uniforme o variegato, con sfumature che vanno dal grigio scuro al marrone o al bluastro.

## 1.6. TRATTAMENTI

Possono essere presenti nel contesto della macchia zone di cute normalmente pigmentata. Si pensa che la variegatura dipenda dalla diversa profondità della melanina nella cute (con un colorito tanto più scuro quanto più profonda è la localizzazione del pigmento) e dal diverso grado di infiammazione e di vasodilatazione.

Le aree di depigmentazione corrispondono al fenomeno della regressione. Questa si presenta clinicamente come un'area più chiara, biancastra o bruno-grigiastra che può formare un alone in periferia, oppure zone chiare irregolari nel contesto della lesione pigmentata.

- **D:** dimensioni superiori ai 6 mm, anche se questo non è un parametro discriminante, poiché sono state registrate lesioni tumorali anche al di sotto di questa soglia.
- **E:** evoluzione. Il melanoma cutaneo è un tumore a fase di crescita bifasica: appena insorto, rimane immutato per dimensioni e colore per un periodo di tempo variabile, in equilibrio con le difese dell'organismo che riescono ad effettuare un controllo immunologico. Ad un certo punto, però, questo equilibrio viene meno e la lesione cambia i suoi caratteri. Prevenire questo momento con una corretta diagnosi può consentire l'asportazione e la guarigione tempestiva dalla malattia.

Sebbene tutte le lesioni pigmentate cambino nel tempo, il melanoma muta le sue dimensioni, la superficie, il colore in modo molto rapido e imprevedibile.

## 1.6 Trattamenti

### 1.6.1 Chemioterapia

Nei casi di metastasi una delle possibili scelte è l'impiego della chemioterapia per consentire una maggior aspettativa di vita al paziente.

La dacarbazina, agente chemioterapico impiegato solitamente in questo contesto, agisce inibendo la sintesi del DNA e quindi la proliferazione cellulare.

La somministrazione può avvenire per perfusione in vena, infusione arteriosa o venosa. Diversi sono gli effetti collaterali registrati, che dipendono, però, da

paziente a paziente. I più comuni sono: nausea e vomito, temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo, perdita dei capelli, diarrea, riduzione della funzione epatica temporanea, reazioni allergiche e sintomi apparentemente influenzali: mal di testa, debolezza, brividi, etc.

## 1.6.2 Elettrochemioterapia

L'elettrochemioterapia (ECT) è una nuova modalità di trattamento per le metastasi cutanee e sottocutanee. Consiste nella combinazione di un farmaco chemioterapico con l'elettroporazione (EP) delle membrane cellulari dei tessuti neoplastici.

L'EP può verificarsi quando le cellule o un tessuto sono esposti a corrente continua per un breve periodo di tempo ( $\mu s$ ,  $ms$ ). Esistono tre tipologie di elettrodo: a lamella, ad ago lineare e ad ago esagonale; e due frequenze di erogazione degli impulsi: 1  $Hz$  e 5  $Hz$ . Il campo elettrico applicato esternamente induce il potenziale di transmembrana a cambiare, questo consiste nella ripartizione dielettrica della membrana una volta che una certa soglia è superata. La membrana è temporaneamente destabilizzata e si verifica la formazione di alcune strutture di permeazione dette "pori". Attraverso questi, le molecole che normalmente risulterebbero non permeabili, possono passare liberamente all'interno della cellula per diffusione.

L'elettroporazione è utilizzata in campo medico essenzialmente come un sistema di somministrazione di un farmaco: le membrane cellulari vengono rese permeabili consentendo l'ingresso di questo direttamente nel citosol.

L'elettrochemioterapia consente l'impiego di medicinali associato a tale processo e potenzia l'effetto citotossico del farmaco limitatamente ai tessuti esposti agli impulsi stessi.

Grazie all'elettroporazione, farmaci come la bleomicina e il cisplatino possono raggiungere direttamente il tessuto malato, contenendo l'effetto sistemico del chemioterapico.

La messa a punto di questa metodica è stata oggetto di numerosi studi negli ultimi anni. L'ECT è stata introdotta a Padova nel 2006.

I principali vantaggi registrati sono stati i seguenti:



## 1.6. TRATTAMENTI

- scarsa tossicità, e quindi, possibilità di curare anche pazienti non idonei ad un'anestesia generale,
- ottima tollerabilità da parte dei pazienti,
- preservazione dei tessuti sani e della funzionalità dell'organo interessati alla cura,
- impiego dei farmaci antitumorali a basso dosaggio,
- possibile ripetibilità del trattamento a causa degli effetti collaterali poco significativi rispetto ad altre terapie.

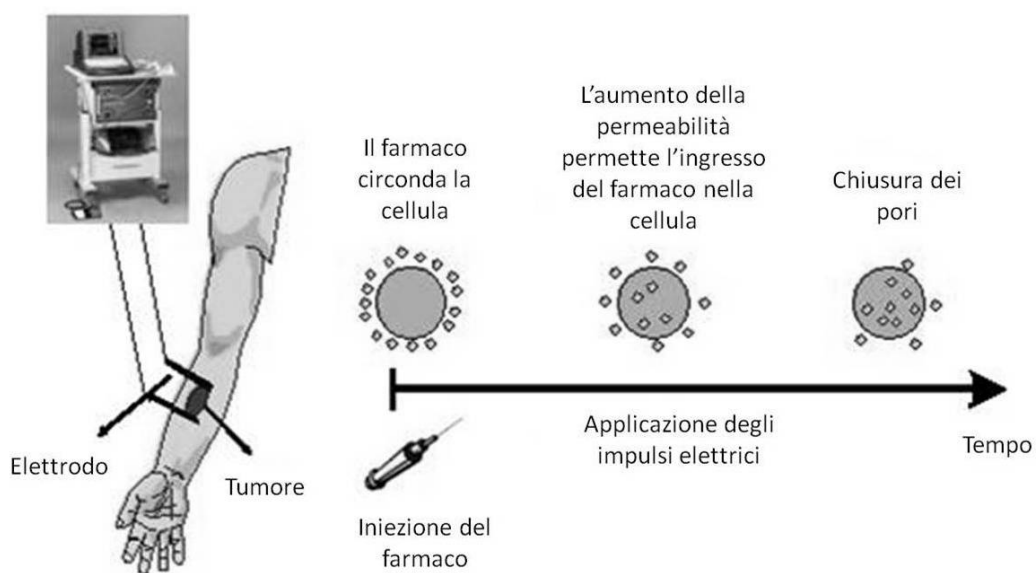


Figura 1.8: Elettrochemioterapia: descrizione procedura.



## Capitolo 2

# Tomografia Computerizzata

La Tomografia Computerizzata è una procedura di *imaging* diagnostico in cui l'informazione anatomica è ricostruita in modo digitale dai dati di trasmissione dei raggi X ottenuti scansionando un'area da varie direzioni complanari per visualizzare l'informazione su un piano. Lungo la linea di una data direzione l'attenuazione totale è legata alla somma dei singoli coefficienti di attenuazione. Per un singolo elemento si ha:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \Leftrightarrow \ln \left( \frac{I}{I_0} \right) = -\mu x$$

Per una serie di elementi di uguale spessore si trova:

$$\ln \left( \frac{I}{I_0} \right) = -\Delta x (\mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \mu_4 + \dots) = -\Delta x \sum_{i=1}^N \mu_i$$

dove  $I$  è l'intensità in uscita del fascio,  $I_0$  l'intensità iniziale del fascio,  $x$  lo spessore dello strato,  $\Delta x$  lo spessore di un elemento di dimensione costante,  $\mu$  il coefficiente di attenuazione e  $\mu_{ij}$  il coefficiente di assorbimento di un particolare elemento della serie di spessore  $j$ .

Fondamentale per la comprensione della tecnica CT è sapere che una funzione a due dimensioni è determinata dalle sue proiezioni in tutte le direzioni. Un campionamento delle proiezioni su angoli distribuiti in modo uniforme rispetto all'origine è in grado di fornire una ricostruzione approssimata della funzione. La quantità di dettagli che possono essere ricostruiti è direttamente dipendente

## CAPITOLO 2. TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

dal numero di angoli campionati e dalla densità del campionamento a ciascun angolo.

Il sistema CT è costituito da: una sorgente di raggi X, dei rivelatori e da un sistema di acquisizione dati.

Un fascio di raggi X attraversa uno strato del paziente dopo essere stato generato dalla sorgente per raggiungere i rivelatori. I raggi X prodotti subiscono delle collimazioni in corrispondenza della sorgente, dove i collimatori determinano la dimensione e il profilo del fascio ed a livello dei collimatori situati prima dei rivelatori, grazie ai quali viene determinata la dimensione e il profilo della slice.

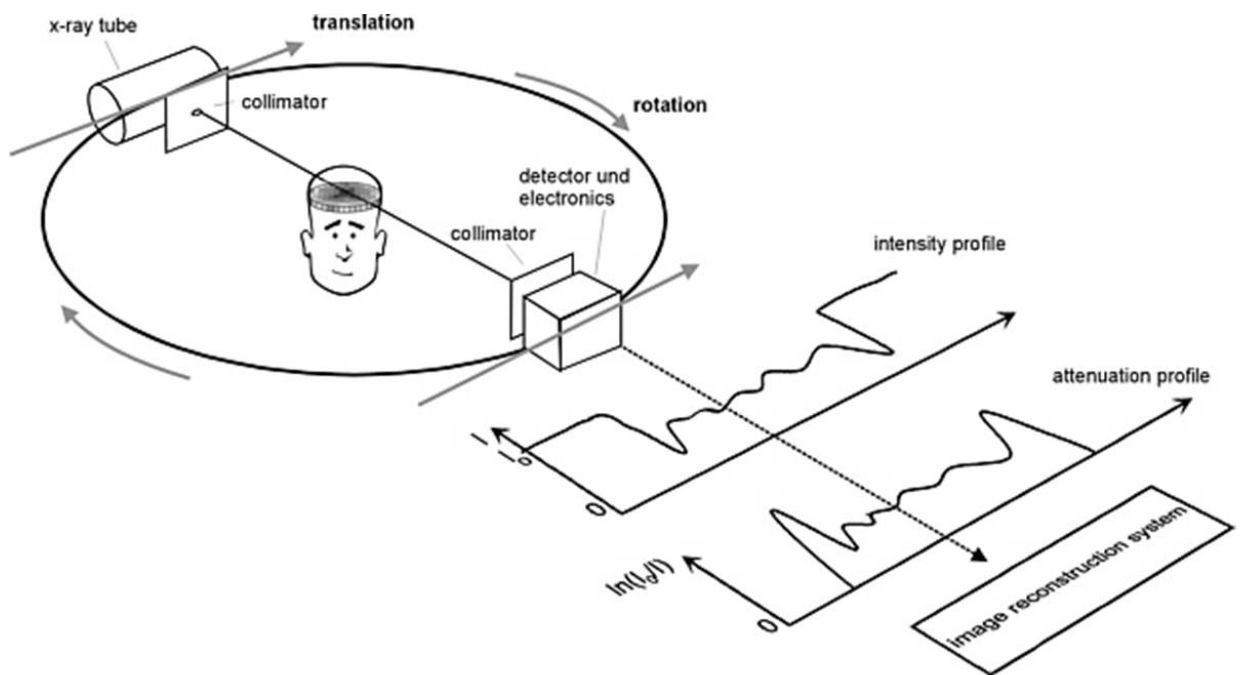


Figura 2.1: Funzionamento CT.

La tecnologia a spirale elicoidale (multislice) è l'ultima generazione di macchina CT proposta. Essa elimina i problemi derivanti dall'attorcigliamento dei cavi utilizzando la tecnologia *slip ring* (contatti striscianti).

## 2.1 La scala di Hounsfield

Ciascun pixel delle immagini ottenute tramite Tomografia Computerizzata rappresenta le caratteristiche di assorbimento di un volume ridotto del corpo umano individuato dai limiti fisici del voxel stesso.

Il coefficiente di attenuazione relativo, corretto per l'energia del fascio e altri effetti, viene misurato secondo una scala relativa all'attenuazione dell'acqua in unità denominate unità Hounsfield (HU), secondo la relazione :

$$\mu(HU) = \frac{\mu - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \cdot 1000$$

Si ha, quindi, che i tessuti molli con attenuazione simile a quella dell'acqua sono caratterizzati da numeri di Hounsfield attorno a 0 HU, i tessuti come l'osso compatto hanno un valore positivo alto attorno ai 1000 HU e l'aria, la cui attenuazione è praticamente nulla, presenta una attenuazione negativa vicina a -1000 HU.

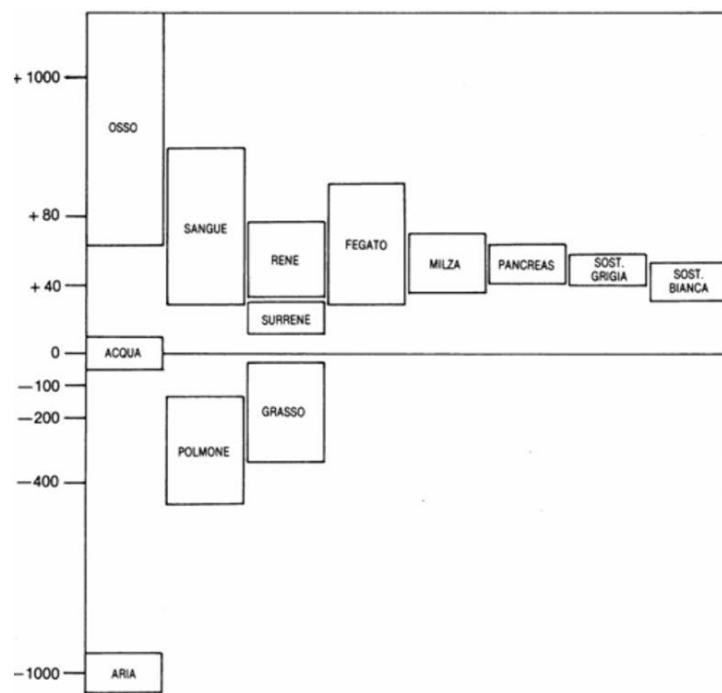


Figura 2.2: Scala di Hounsfield.



# Capitolo 3

## Immagini

### 3.1 Digitalizzazione di un'immagine

Un'immagine per essere processata dal computer deve essere rappresentata usando una struttura dati discreta appropriata, ad esempio una matrice.

Un'immagine catturata da un sensore è espressa come una funzione continua  $f(x, y)$  di due coordinate nel piano.

Digitalizzare un'immagine significa che la funzione  $f(x, y)$  è campionata in una matrice con  $M$  righe e  $N$  colonne. La quantizzazione di un'immagine assegna a ciascun campione nel continuo un valore intero, il range nel continuo della funzione immagine  $f(x, y)$  è suddiviso in  $K$  intervalli. Più fine è il campionamento (più grandi sono  $M$  e  $N$ ) e la quantizzazione (più grande è  $K$ ), migliore è l'approssimazione di  $f(x, y)$ .

Sono importanti due questioni legate al campionamento di  $f(x, y)$  :

1. il periodo di campionamento deve essere determinato. Esso è la distanza tra due punti di campionamento vicini nell'immagine,
2. la disposizione geometrica dei punti di campionamento (la griglia di campionamento) deve essere fissata.

#### 3.1.1 Campionamento

$f(x, y)$  può essere campionata usando una griglia discreta di campionamento nel piano.

L'immagine è campionata ai punti  $x = j\Delta x$ ,  $y = k\Delta y$ , per  $j = 1, \dots, M$  e  $k = 1, \dots, N$ . Due punti di campionamento vicini sono separati da una distanza  $\Delta x$  lungo l'asse delle  $x$  e  $\Delta y$  lungo l'asse delle  $y$ . Le distanze  $\Delta x$  e  $\Delta y$  sono chiamate intervalli di campionamento (lungo l'asse  $x$  o  $y$ ), e la matrice di campionamento  $f(j\Delta x, k\Delta y)$  rappresenta l'immagine discreta.

Il campionamento ideale  $s(x, y)$  in una griglia regolare può essere rappresentato usando una collezione di *distribuzioni di Dirac*  $\delta$

$$s(x, y) = \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^N \delta(x - j\Delta x, y - k\Delta y)$$

L'immagine campionata  $f_s(x, y)$  è il prodotto dell'immagine continua  $f(x, y)$  e della funzione di campionamento  $s(x, y)$ :

$$f_s(x, y) = f(x, y)s(x, y) = f(x, y) \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^N \delta(x - j\Delta x, y - k\Delta y)$$

Nei reali digitalizzatori, la funzione di campionamento non è una distribuzione di Dirac, si utilizzano, invece, impulsi limitati (molto stretti con ampiezza limitata). Si assume un campionamento a griglia rettangolare che consiste di  $M \times N$  impulsi tutti uguali e non sovrapposti  $h_s(x, y)$  con periodo di campionamento  $\Delta x$ ,  $\Delta y$ ; questa funzione simula realisticamente l'immagine reale dei sensori. Al di fuori dell'area del sensore, l'elemento  $h_s(x, y) = 0$ . I valori dell'immagine campionata sono ottenuti dall'integrazione del prodotto  $f(x, y)h_s(x, y)$ . Il campionamento dell'immagine è in seguito dato dalla convoluzione calcolata nelle coordinate discrete  $j\Delta x$ ,  $k\Delta y$ ,

$$f_s(x, y) = \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^N f(x, y)h_s(x - j\Delta x, y - k\Delta y)$$

L'immagine campionata  $f_s$  è distorta dalla convoluzione dell'immagine originale  $f$  con l'impulso limitato  $h_s$ . La distorsione dello spettro di frequenza della funzione  $F_s$  può essere espresso usando la trasformata di Fourier

$$F_s(u, v) = \frac{1}{\Delta x \Delta y} \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^N F \left( u - \frac{j}{\Delta x}, v - \frac{k}{\Delta y} \right) H_s \left( u - \frac{j}{\Delta x}, v - \frac{k}{\Delta y} \right)$$



### 3.1. DIGITALIZZAZIONE DI UN'IMMAGINE

Nei reali digitalizzatori di immagini è utilizzato un intervallo di campionamento dieci volte più piccolo di quello indicato dal teorema di campionamento di Shannon. La ragione è che gli algoritmi di ricostruzione di un'immagine continua in un display a partire da una immagine digitale usano solo una funzione gradino.

#### Teorema Del Campionamento

Se l'immagine  $f(x, y)$  è a banda limitata, ovvero, se il suo spettro è nullo per

$$|u| > U, |v| > V$$

campionando con frequenze  $u_s \geq 2U$ ,  $v_s \geq 2V$ , (ovvero, scegliendo gli intervalli di campionamento del tipo:  $\Delta x = \frac{1}{2U}$ ,  $\Delta y = \frac{1}{2V}$ ) l'immagine analogica può essere recuperata dai suoi campioni.

#### 3.1.2 Quantizzazione

Un valore dell'immagine campionata  $f_s(j\Delta x, k\Delta y)$  è espresso come un valore digitale nell'*image processing*. Il passaggio tra i valori continui della funzione immagine (luminosità) e il suo equivalente digitale è chiamata quantizzazione. Il numero di livelli di quantizzazione dovrebbe essere abbastanza elevato da permettere la percezione umana di dettagli di ombreggiatura sottili nell'immagine. La maggior parte degli strumenti per l'*image processing* digitale usano una quantizzazione in  $k$  intervalli uguali. Se  $b$  bit sono usati per esprimere i valori di luminosità del pixel e sono scelti in modo da non degradare significativamente il valore di  $SNR$ <sup>1</sup> dell'intero sistema, il numero di livelli di luminosità sarà  $k = 2^b$ . Il processo di quantizzazione viene usualmente modellato con una sorgente di rumore additivo, scorrelato col segnale e avente distribuzione uniforme. Se si indica con  $\sigma_q^2$  la varianza del rumore di quantizzazione, per il quale si ha:

$$\sigma_q^2 = \frac{1}{12} 2^{-2b}$$

---

<sup>1</sup>Per il significato di  $SNR$  si rimanda al capitolo 4.

e con  $\sigma^2$  la varianza del rumore dei campioni dell'immagine, la scelta di  $b$  può essere fatta soddisfacendo la disequaglianza:

$$\sigma_{tot}^2 = \sigma^2 + \sigma_q^2 \leq \sigma^2$$

dove la costante  $k$  è di poco maggiore di 1. Si cerca quindi di mantenere dominante, nell'immagine quantizzata, il rumore proprio dell'immagine originale rispetto a quello di quantizzazione.

### 3.1.3 Standard DICOM

DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine format*) è un formato di memorizzazione di dati che permette il salvataggio in uno stesso file di immagini ed altre informazioni a queste correlate (ad es. dati personali del paziente, tipo di esame effettuato, macchina utilizzata, dimensioni delle immagini, ecc).

I file analizzati in questa tesi sono di tipo DICOM.

### 3.1.4 Immagini e dominio della frequenza spaziale

L'immagine è una funzione  $f(x, y)$  (da questo momento in poi indicata con  $i(x, y)$ ) a valori reali, non negativi e limitati (ad esempio, 0-255 per le immagini monocromatiche a 8 bit).

Per l'analisi delle immagini è anche importante fare riferimento al dominio delle frequenze spaziali. È possibile infatti eseguire una decomposizione in armoniche secondo Fourier. Il segnale viene perciò espresso come combinazione di sinusoidi: per ogni valore della frequenza si ha un contributo di ampiezza e fase dipendente dal segnale analizzato. La presenza di armoniche di frequenza elevata è indicativa di un segnale che presenta delle rapide variazioni.

Poiché l'immagine è una funzione di due variabili, anche la base delle funzioni armoniche sarà a due variabili. In generale, la funzione sinusoidale associata sarà del tipo:

$$i(x, y) = A \sin(2\pi(ux + vy) + \varphi)$$

dove  $(u, v)$  è il vettore della frequenza spaziale.

### 3.1. DIGITALIZZAZIONE DI UN'IMMAGINE

La presenza di variazioni brusche dei livelli di grigio di  $i(x, y)$  è associata a contributi di elevata frequenza spaziale. Questo si verifica in corrispondenza di un bordo o si rileva a causa degli effetti dovuti al rumore.

Perciò, attraverso l'analisi di Fourier si associa alla  $i(x, y)$  una coppia di funzioni delle due variabili  $(u, v)$ , che, per ogni valore di  $(u, v)$ , specificano rispettivamente ampiezza e fase del corrispondente contributo armonico all'immagine  $i$ .

L'analisi del dominio della frequenza spaziale è importante per lo studio di sistemi lineari spazio invarianti. Infatti, questi sistemi trasformano un ingresso sinusoidale di una data frequenza in una sinusoide della medesima frequenza modificandone ampiezza e fase.

È spesso possibile, con approssimazione, rappresentare un sistema di immagine, o un suo componente, tramite un modello lineare spazio invariante e descriverne il comportamento nel dominio delle frequenze spaziali. Quindi, per uno di questi sistemi si può assegnare la funzione di risposta impulsiva che, nel caso dell'*imaging*, viene chiamata *Point Spread Function* ( $PSF(x, y)$ ).

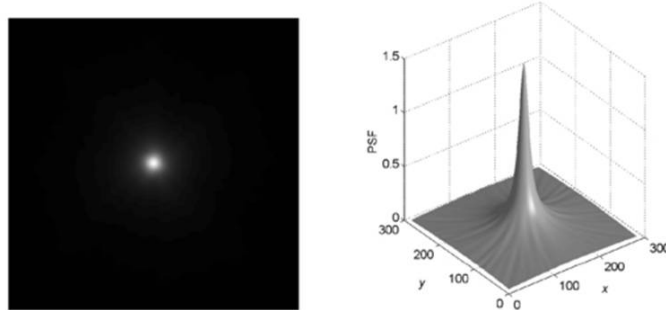


Figura 3.1: Processo di imaging: da punto luminoso a PSF.

Nel dominio della frequenza, la relativa risposta è denominata *Optical Transfer Function* ( $OTF(u, v)$ ). L'ampiezza della  $OTF$  è detta *Modulation Transfer Function* ( $MTF(u, v)$ ), mentre la risposta di fase prende il nome di *Phase Transfer Function* ( $PTF(u, v)$ ).

Dal punto di vista fisico la  $PSF(x, y)$  viene interpretata come una sorgente puntiforme, ovvero un impulso, cioè un oggetto di dimensioni spaziali trascurabili (che per quanto riguarda un'immagine si traduce in: un punto molto luminoso collocato su uno sfondo scuro). L'effetto del sistema sarà comunque

quello di fornire una versione sfuocata dell'ingresso facendo apparire il punto come una macchiolina. Nel dominio delle frequenze ciò è dovuto alla banda necessariamente finita del sistema: in questo caso la  $MTF$  esprime come viene modificata l'ampiezza delle singole componenti sinusoidali e caratterizza, quindi, la bontà con cui il sistema riproduce ogni componente di frequenza spaziale.

# Capitolo 4

## Preprocessing

I dati forniti dalla CT e sottoposti all'analisi attraverso calcolatori, risultano spesso inadeguati ad una elaborazione immediata attraverso l'impiego di algoritmi specifici.

È di norma procedere ad una pre-elaborazione dei dati (in questo caso delle immagini) per cercare di iniziare lo studio da un data set migliore rispetto a quello di partenza.

È possibile che il procedimento di preprocessing di seguito riportato non sia standard per ogni tipo di immagini fornite da CT. Il fatto di non poter procedere sempre nello stesso modo è dovuto all'impiego di diversi tipi di macchine per gli esami clinici, ciascuna delle quali risulta precedentemente calibrata secondo le proprie caratteristiche. Per questo motivo dati ottenuti da macchine CT diverse risultano, ad esempio, differenti per la visualizzazione in scala di grigi.

Per migliorare le immagini originali sono stati utilizzati diversi algoritmi del *Image Processing Toolbox* di MATLAB®.

Nelle slice di partenza si possono notare con evidenza solo i contorni con l'ambiente esterno, il tessuto adiposo e l'osso.

Lo scopo della pre-elaborazione è quello, quindi, di rendere apprezzabile una differenza di tonalità anche all'interfaccia tumore-tessuti sani.

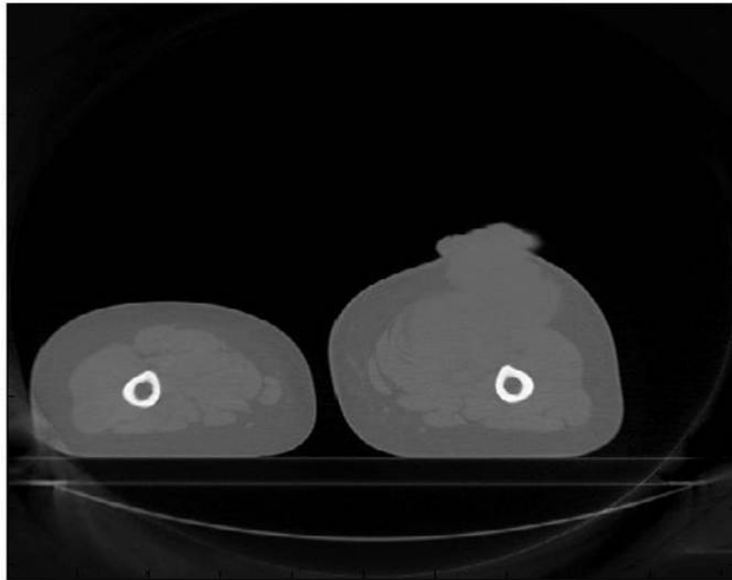


Figura 4.1: Una delle immagini CT originali.

Da una prima indagine si è potuto riscontrare un'effettiva concentrazione di valori vicini tra loro per intensità in corrispondenza del melanoma. Com'è possibile notare dalla figura che segue.

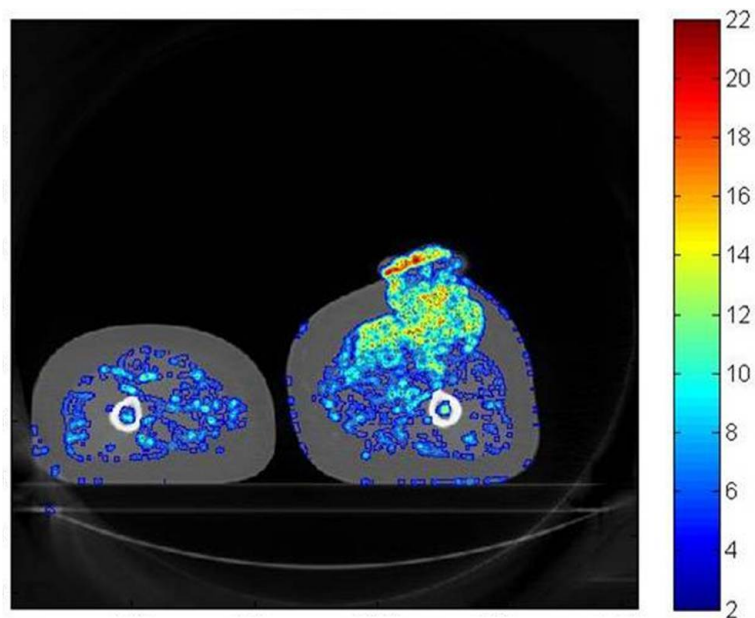


Figura 4.2: Analisi delle intensità in corrispondenza del tumore.

Quindi, si è deciso di procedere in modo più rigoroso effettuando delle modifiche sulle immagini in possesso per rendere più facilmente individuabile la regione tumorale.

Innanzitutto, si è ristretto il campo di grigi di interesse ponendo una soglia inferiore e superiore sulle intensità di grigio totali, in modo da rendere non influente la presenza del tessuto adiposo che viene, quindi, trattato allo stesso modo dello sfondo.

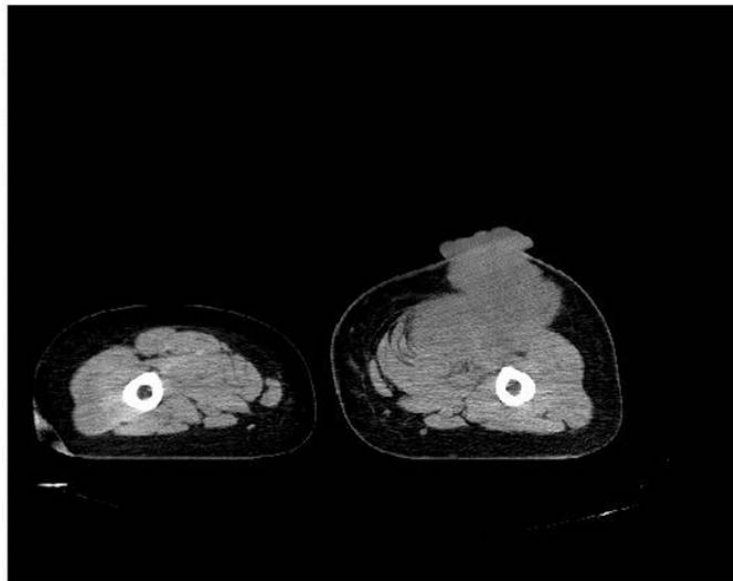


Figura 4.3: Immagine con applicata una soglia superiore e soglia inferiore.

Successivamente, si è deciso di modificare l'intensità della scala di grigi utilizzando l'apposito comando: *imadjust* di MATLAB®.

Con il comando  $I2=imadjust(I,stretchlim(I),[ \ ])$  si crea una nuova immagine  $I2$  da un'immagine di partenza  $I$ .

Il risultato è che in  $I2$  l'1% dei dati viene saturato alle basse e alle alte intensità, portando, così, ad un aumento del contrasto globale della figura.

## 4.1 Contrasto

Il contrasto si definisce come la variazione relativa del valore puntuale di un'immagine  $i(x, y)$ . Ad esempio, il contrasto tra l'area di interesse e lo sfondo è dato da:

$$c = \frac{\Delta i}{i} = \frac{i_r - i_s}{i_s}$$

- $i_r = i(x, y)$  valore medio nella regione  $r$ , che è la regione di interesse,
- $i_s = i(x, y)$  valore medio dello sfondo.

Quindi, grazie al contrasto si valuta quanto la regione di interesse si differenzia dallo sfondo. Nel caso in esame si valuta il contrasto in termini di differenza di intensità tra la regione tumorale e tessuti sani circostanti. L'utilizzo di *stretchlim* agisce sull'immagine "stirando" l'istogramma, consentendo la copertura dell'intero range di grigi disponibili. Nelle immagini di partenza, infatti, questo risultava relativamente concentrato in due regioni (sfondo e tessuti) non consentendo una visualizzazione differente tra le regioni malate e quelle sane in termini di contrasto.

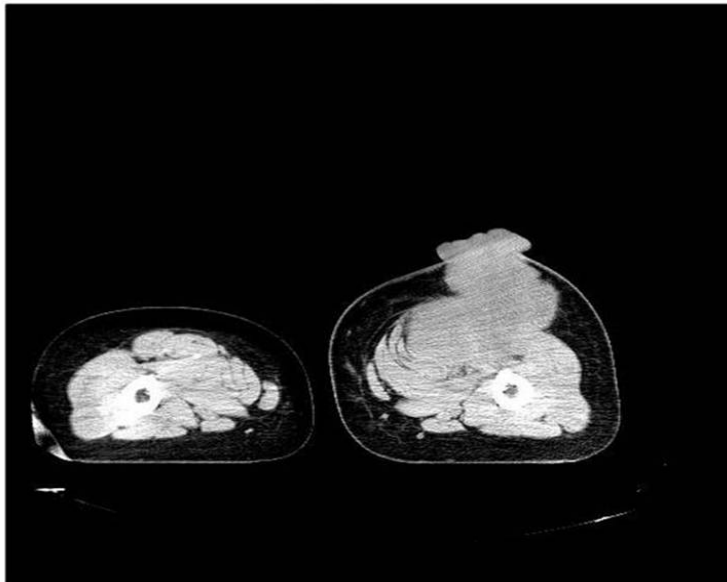


Figura 4.4: Immagine ottenuta in seguito al comando *imadjust*.



## 4.2. LUMINOSITÀ

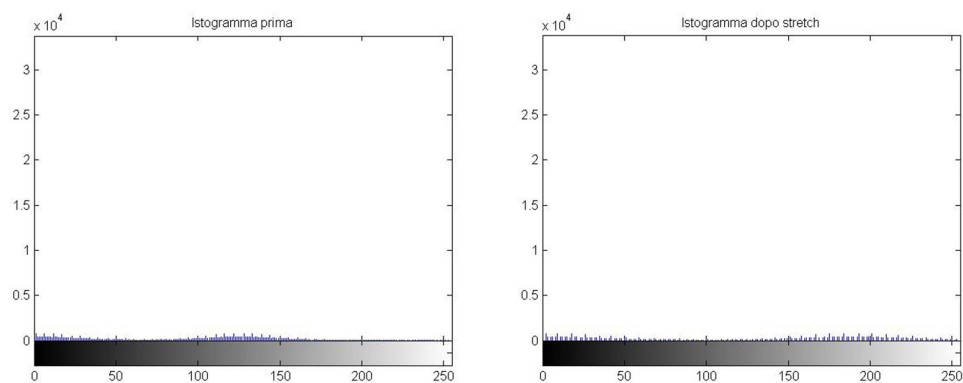


Figura 4.5: Confronto tra istogrammi prima e dopo lo stretch.

## 4.2 Luminosità

Successivamente si è agito sulla luminosità dell'immagine. Attraverso alcune prove si è valutato se convenisse schiarire o scurire l'immagine per riuscire a rendere apprezzabile la zona tumorale nel contesto.

Tramite l'impiego di *brighten(beta)* è stata scurita la mappa colore attraverso l'impiego di un  $\beta = -0.6$ .

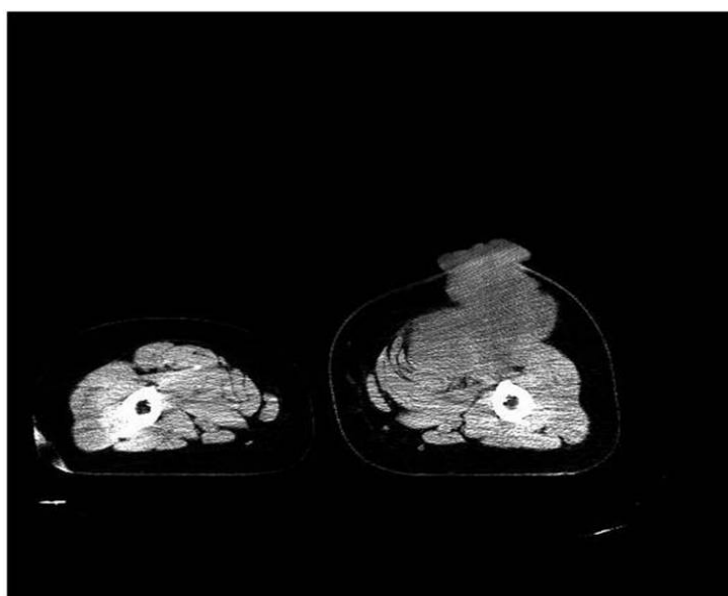


Figura 4.6: Risultato ottenuto in seguito all'impiego di *brighten*.

Si è poi mantenuta inalterata l'informazione sulla luminosità andando a rimuovere le informazioni sulla tonalità e la saturazione tramite il comando *ind2gray* trasformato, così, l'immagine in una immagine non indicizzata<sup>1</sup>.

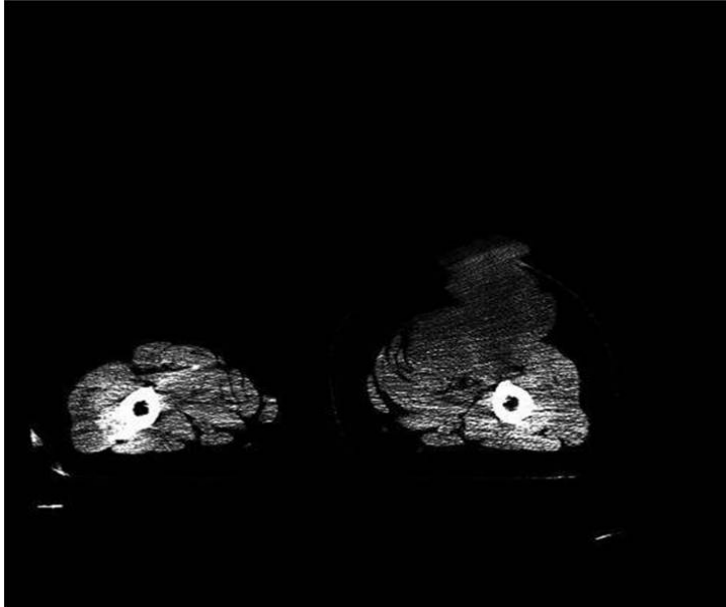


Figura 4.7: Immagine dopo aver applicato *ind2gray*.

Dalla figura si può notare che scurendo via via le tonalità di grigio, la zona tumorale inizia a scomparire uniformandosi al nero dello sfondo. Perciò, sebbene sia poco apprezzabile, esiste realmente una differenza molto piccola tra le aree sane e quelle affette da melanoma. Tale risultato è un bene ai fini dello scopo prefissato per questo studio.

Nell'ultimo passaggio di pre-elaborazione, si è agito nuovamente sul contrasto, cercando di migliorarlo.

La function *histeq* applicata ad un'immagine ne equalizza l'istogramma in modo da renderlo simile ad un'istogramma di riferimento (quando quest'ultimo non viene specificato, viene preso di default un istogramma piatto con un numero di livelli di colore pari a 64). Con tale elaborazione si giunge al risultato qui di seguito riportato in bianco e nero e in falsi colori.

---

<sup>1</sup>Immagine indicizzata (indexed): immagine in cui il valore del pixel non rappresenta direttamente il colore (o grigio), ma il posto occupato dal colore in una tabella di colori (*LUT*, *Look Up Table*) o mappa di colori associata ad un'immagine.

## 4.2. LUMINOSITÀ

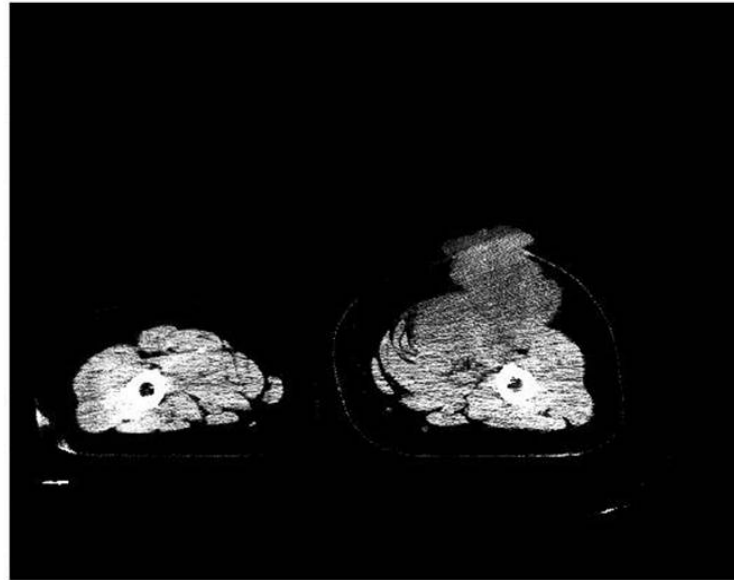


Figura 4.8: Immagine alla fine del preprocessing in scala di grigi.

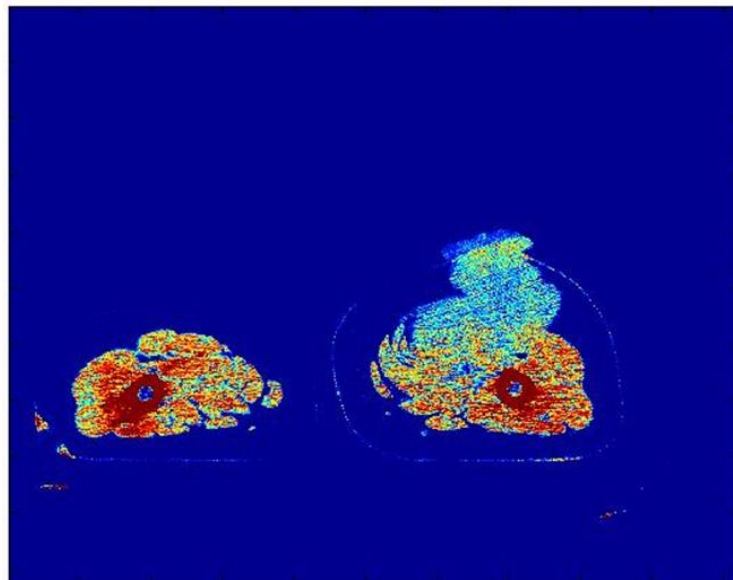


Figura 4.9: Immagine alla fine del preprocessing in falsi colori.

Il resto del codice è stato generato considerando solo la coscia del paziente affetta da melanoma, con lo scopo di diminuire il numero di pixel da elaborare consentendo, così, la riduzione del costo computazionale.

Si è fatto uso di una maschera per ciascuna slice del volume analizzato.

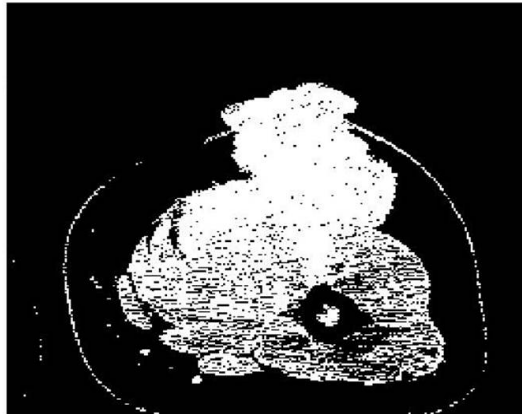


Figura 4.10: Maschera.

Tutto il volume è stato rielaborato tramite una convoluzione discreta a due dimensioni per ridurre l'influenza del rumore (noise) sull'elaborazione dei dati.

### 4.3 Rumore

Il rumore nelle immagini è una quantità aleatoria dovuta al fatto che le immagini sono ottenute da una serie di processi fisici quali: l'impiego di sensori, l'utilizzo della trasmissione, il campionamento, la quantizzazione, ecc.

Nelle immagini mediche esso è solitamente considerato di carattere statistico ed è collocato principalmente nella banda ad alta frequenza. Gran parte del rumore, infatti, si presenta come una variazione di luminosità relativamente ampia ed isolata. Tale variazione non risulta correlata spazialmente con i pixel vicini. È per questa mancanza di correlazione che il rumore possiede componenti frequenziali spaziali maggiori di quelle presenti nell'immagine considerata.

L'impiego della convoluzione discreta 2D consente quindi la soppressione delle alte frequenze agendo come un filtro passa-basso.

Le immagini che seguono sono figure di esempio sugli effetti che si ottengono

### 4.3. RUMORE

dopo aver applicato filtri passa-basso o passa-alto. Si tratta di immagini esemplificative, solo per dimostrare le differenze tra i due utilizzi.

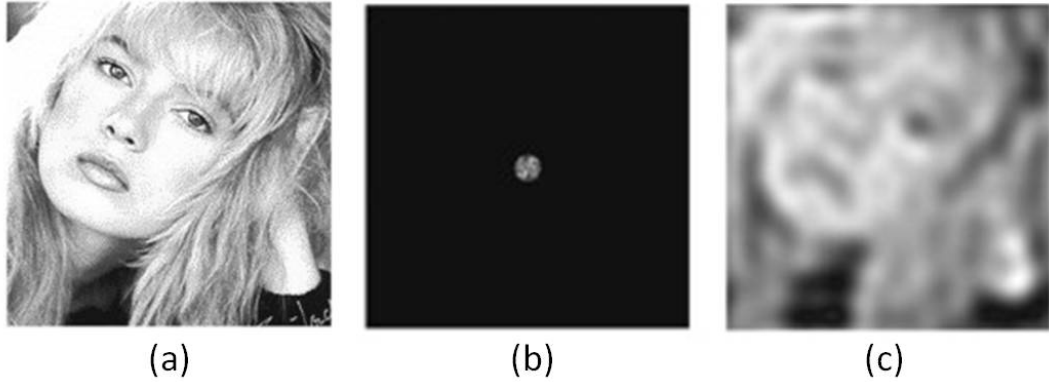


Figura 4.11: (a) Immagine originale, (b) trasformata di Fourier filtro passa-basso, (c) Immagine filtrata con filtro passa-basso.

Purtroppo, com'è visibile dalla figura di esempio, la scelta di operare con un filtro di questo tipo porta ad una degradazione dei contorni ottenendo come risultato uno sfocamento dei dettagli dell'immagine. I bordi, infatti, sono collocati alle alte frequenze (questo è evidenziato nella figura successiva), perciò è necessario raggiungere un compromesso per quanto riguarda la degradazione dell'immagine e l'influenza del rumore su di essa.

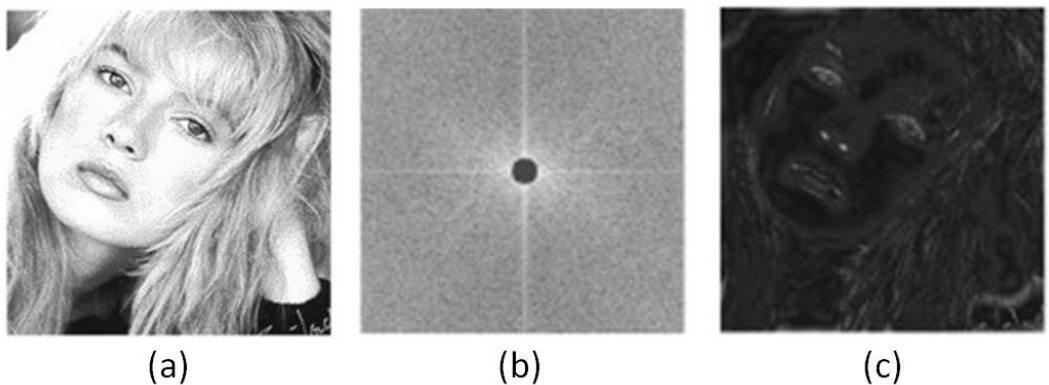


Figura 4.12: (a) Immagine originale, (b) trasformata di Fourier filtro passa-alto, (c) Immagine filtrata con filtro passa-alto.

### 4.3.1 SNR

Si può definire il rapporto segnale rumore come:

$$SNR = \frac{\bar{i}}{\sigma_i}$$

dove  $\bar{i}$  è il valor medio dell'immagine in un certo punto e  $\sigma_i$  la relativa deviazione standard.

Con questa definizione si può valutare quanto sia influente il rumore rispetto al segnale di interesse.

È possibile definire anche un *SNR* differenziale che fornisce la capacità di rilevare il dettaglio. Chiamata  $r$  una regione di interesse e indicando con  $s$  lo sfondo in cui essa è collocata:

$$SNR_{diff} = \frac{i_r - i_s}{i_s} = \frac{ci_s}{\sigma_s}$$

Con  $c$  si fa riferimento al contrasto e con  $\sigma_s$  alla deviazione standard dello sfondo.

### 4.3.2 La convoluzione discreta 2D

Ricordando che la convoluzione di due segnali continui  $a(x)$  e  $b(x)$  è definita come:

$$c(x) = a(x) \otimes b(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} a(u)b(x-u)du$$

Valutandola per uno spazio bidimensionale continuo si ottiene:

$$c(x, y) = a(x, y) \otimes b(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} a(\gamma, \delta)b(x-\gamma, y-\delta)d\gamma d\delta$$

Che riportato nel discreto risulta:

$$c[x, y] = a[x, y] \otimes b[x, y] = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} a[j, k]b[m-j, n-k]$$

Nel caso sotto analisi, uno dei segnali risulta l'immagine che si vuole elaborare

### 4.3. RUMORE

mentre il secondo segnale viene definito come: *convolution kernel* ( $h[m, n]$ ). Quest'ultimo ha dimensioni inferiori del primo e viene utilizzato come segnale di filtro. Il kernel è nullo al di fuori di una finestra rettangolare  $j = [0, J - 1]$ ,  $k = [0, K - 1]$ .

Poiché l'elaborazione si riferisce a delle immagini e quindi a segnali di dimensione finita la definizione di convoluzione prende la forma:

$$c[m, n] = h[m, n] \otimes a[m, n] = \sum_{j=0}^{J-1} \sum_{k=0}^{K-1} h[j, k] a[m - j, n - k]$$

La convoluzione è un'operazione lineare, ottenuta in seguito a tre passaggi fondamentali:

1. Dopo aver effettuato l'inversione della maschera di convoluzione, si esegue il suo spostamento lungo tutta l'immagine,
2. si moltiplicano i livelli di grigio sovrapposti, ovvero si moltiplica ciascun valore della maschera per il valore di grigio del pixel corrispondente nell'immagine,
3. si sommano i valori trovati e si produce una nuova immagine procedendo un pixel alla volta e utilizzando questo come centro del kernel scelto.

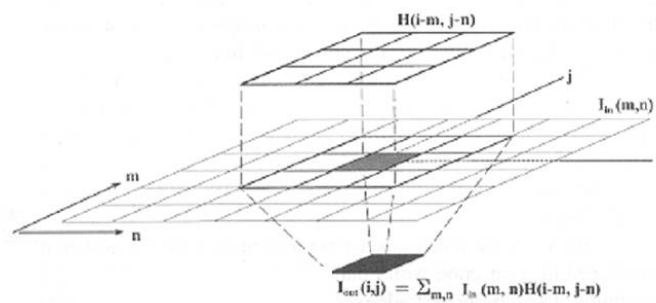


Figura 4.13: Convoluzione tra immagine  $I(x, y)$  e una finestra di convoluzione  $H(x, y)$ .

Grazie a questa procedura è possibile, quindi, ridurre l'influenza del rumore nelle slice considerate.

Successivamente ciascuna figura è stata normalizzata.

Considerando che l'immagine passata è rumorosa e il kernel con la quale viene fatta convolvere è una matrice 5x5 di numeri 1, effettuare la convoluzione 2D è come calcolare una media locale il cui intorno è stabilito dalle dimensioni del kernel di riferimento.

La media locale esegue una soppressione delle oscillazioni rapide, cioè delle componenti ad alta frequenza dell'immagine (che corrispondono ai bordi) eseguendo così uno smoothing della componente rumorosa.

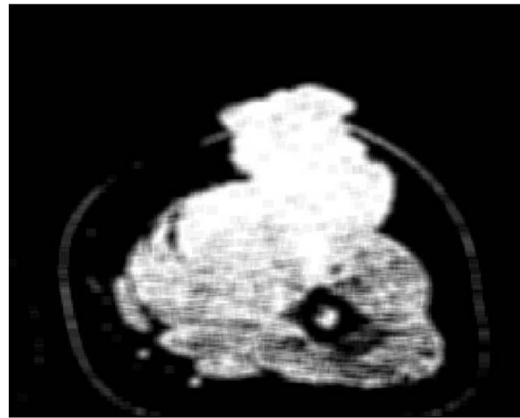


Figura 4.14: Riduzione del rumore di misura.

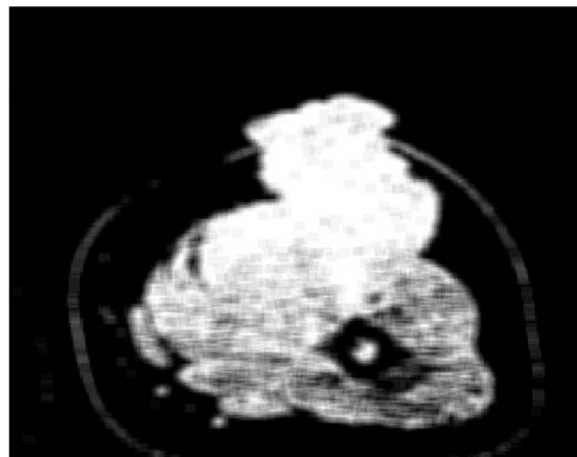


Figura 4.15: Normalizzazione.



# Capitolo 5

## Segmentazione di immagini

La segmentazione è una delle più importanti tecniche che portano all'elaborazione di dati provenienti da immagini. Il suo scopo primario è quello di dividere un'immagine in porzioni che hanno una forte correlazione tra loro. Quindi, viene utilizzata per selezionare oggetti o regioni specifiche.

Si può effettuare una segmentazione di tipo completo, che conduce ad un insieme di regioni disgiunte corrispondenti unicamente ad oggetti nell'immagine in input, o ad una segmentazione di tipo parziale, nella quale le regioni selezionate non corrispondono direttamente agli oggetti presenti nell'immagine. Se l'obiettivo è quest'ultimo, l'immagine è divisa in regioni omogenee rispetto una scelta di proprietà, come la luminosità, il colore, la tessitura, ecc.

In generale, gli algoritmi di segmentazione si basano sulle seguenti caratteristiche:

1. la discontinuità,
2. la similarità.

La prima proprietà genera la partizione dell'immagine basandosi sui livelli di grigio della stessa. La seconda suddivide l'immagine in diverse regioni sulla base di criteri predefiniti.

È difficile segmentare un'immagine a partire dalla sola informazione sulle intensità di grigio (le immagini mediche di soggetti differenti presentano certamente delle differenze a causa della diversa fisiologia degli individui), perciò in questo ambito si ricorre all'indagine sulle caratteristiche proprie dell'immagine, ad

esempio, sfruttando le informazioni sul gradiente o le caratteristiche di forma dell'oggetto o dell'area da selezionare.

La segmentazione è molto utilizzata nel campo dell'*imaging* biomedico, soprattutto a scopo diagnostico e chirurgico.

## 5.1 Active contours

Gli *active contours* (contorni attivi, o *snakes*) agiscono sull'immagine e sono in grado di modificare la loro struttura in risposta a delle forze applicate e ad alcuni vincoli stabiliti a priori. Per queste loro caratteristiche appartengono al gruppo più ampio dei cosiddetti: modelli deformabili.

I modelli deformabili si muovono all'interno del dominio dell'immagine e catturano la caratteristica desiderata minimizzando una funzione energia soggetta ad alcuni vincoli estratti dall'immagine di interesse. Di solito il funzionale energia contiene due termini:

1. un'energia interna che tiene legati i punti della curva, la rende capace di piegarsi e permette di regolare l'elasticità e la rigidità associate allo snake,
2. un'energia esterna che richiama il modello elastico della ROI (Region Of Interest) che si vuole segmentare.

Il modello parametrico di un contorno attivo è del tipo:

$$\mathbf{v}(s) = [x(s), y(s)]^T, s \in [0, 1]$$

che evolve nel dominio dell'immagine per minimizzare il funzionale dell'energia:

$$E_{ac} = \int_0^1 \left[ \frac{1}{2} (\alpha |\mathbf{v}'(s)|^2 + \beta |\mathbf{v}''(s)|^2) + E_{ext}(\mathbf{v}(s)) \right] ds$$

dove:

- $\alpha$  e  $\beta$  sono dei coefficienti reali che controllano rispettivamente l'elasticità e la rigidità dello snake,

### 5.1. ACTIVE CONTOURS

- $\mathbf{v}'(s)$  e  $\mathbf{v}''(s)$  sono la prima e la seconda derivata di  $\mathbf{v}(s)$  rispetto ad  $s$ ,
- $E_{ext}$  denota l'energia esterna ed è definita in modo da diventare piccola nelle zone di interesse, come ad esempio in corrispondenza dei bordi.

A seconda del peso delle costanti  $\alpha$  e  $\beta$ , sarà più influente l'energia interna o quella esterna sull'energia totale.

Data un'immagine in scala di grigi  $i(x, y)$ , vista come una funzione di variabili di posizione continue  $(x, y)$ , le energie esterne tipiche progettate per condurre lo snake verso il bordo sono date da:

$$E_{ext}^1(x, y) = -\nabla i(x, y)^2$$

$$E_{ext}^2(x, y) = -\nabla[G_\sigma(x, y) \otimes i(x, y)]^2$$

dove  $G_\sigma(x, y)$  è una funzione gaussiana 2D con deviazione standard  $\sigma$ ,  $\otimes$  indica la convoluzione lineare e  $\nabla$  denota l'operatore gradiente. Lo snake che minimizza  $E_{ac}$  soddisfa l'equazione di Eulero-Lagrange:

$$\alpha \mathbf{v}(s)'' - \beta \mathbf{v}(s)'''' - \nabla E_{ext}(\mathbf{v}(s)) = 0$$

che può essere considerata come un'equazione di equilibrio di forze:

$$\mathbf{F}_{int}(v) + \mathbf{F}_{ext}(v) = 0$$

dove:

- $\mathbf{F}_{int}(v) = \alpha \mathbf{v}(s)'' - \beta \mathbf{v}(s)''''$  è la forza interna che controlla l'elasticità e la rigidità del contorno attivo,
- $\mathbf{F}_{ext}(v) = -\nabla E_{ext}(\mathbf{v}(s))$  è la forza esterna che attrae lo snake verso la ROI.

Descrivendo la curva come funzione anche del tempo  $\mathbf{v}(s, t)$ , l'equazione di Eulero-Lagrange è risolvibile se lo snake iniziale  $\mathbf{v}(s, 0)$  giunge ad uno stato stabile della seguente equazione ottenuta dal gradiente:

$$\frac{\partial \mathbf{v}(s, t)}{\partial t} = \alpha \mathbf{v}''(s, t) - \beta \mathbf{v}''''(s, t) + \mathbf{F}_{ext}(\mathbf{v}(s, t)) \quad (5.1)$$

Le forze esterne sono generalmente classificate in:

- Forze statiche
- Forze dinamiche.

Queste ultime dipendono dallo snake stesso e quindi cambiano in base alla variazione della sua forma. Le prime, invece, vengono calcolate a partire dall'immagine e non cambiano durante la deformazione del contorno attivo. Le forze statiche possono essere ulteriormente classificate in base alle fonti di forza in:

- forze statiche *edge-based*: calcolate a partire dai bordi dell'immagine (ad esempio, GVF: *Gradient Vector Flow*),
- forze statiche *region-based* valutate usando l'intensità e/o le informazioni sulla texture.

Una forza statica dovrebbe avere la seguente proprietà: ogni punto situato all'interno del campo di forze dovrebbe essere libero di muoversi verso la ROI, come ad esempio verso i bordi. Lo svantaggio principale delle forze esterne statiche standard è che il campo delle forze ha un'ampiezza iniziale uguale a zero nelle regioni omogenee dell'immagine. Lo snake deve, quindi, essere inizializzato vicino alla ROI per poter convergere.

Per risolvere questo problema è possibile aumentare la deviazione standard del filtro gaussiano usato nell'energia esterna, con il compromesso di distorcere la ROI. Per poter risolvere questo problema sono state proposte delle forze di distanza che aumentano il range di cattura della ROI generando delle linee di forza che sono proporzionali al gradiente dell'immagine e sono dirette verso i punti del bordo più vicini.

### 5.1.1 VFC: Vector Field Convolution

VFC (*Vector Field Convolution*) è un tipo di forza esterna statica che viene calcolato tramite la convoluzione del kernel di un campo vettoriale VFK (*Vector Field Kernel*) con la mappa dei bordi (*edge-map*) ottenuta dall'immagine. I *VFC-snakes* sono degli active contours ottenuti sostituendo la forza esterna

### 5.1. ACTIVE CONTOURS

standard  $\mathbf{F}_{ext}(v) = -\nabla E_{ext}(\mathbf{v})$  con  $\mathbf{F}_{vfc}(v)$  nell'equazione (5.1), ottenendo la soluzione iterativa dello snake:

$$\frac{\partial \mathbf{v}(s, t)}{\partial t} = \alpha \mathbf{v}''(s, t) - \beta \mathbf{v}''''(s, t) + \mathbf{F}_{vfc}(\mathbf{v}(s, t))$$

Definito VFK come  $\mathbf{k}(x, y) = [u_k(x, y), v_k(x, y)]$  nel quale tutti i vettori puntano all'origine del kernel:

$$\mathbf{k}(x, y) = m(x, y)\mathbf{n}(x, y)$$

dove:

- $m(x, y)$  è l'ampiezza del vettore in  $(x, y)$ ,
- $\mathbf{n}(x, y)$  è il versore che punta all'origine del kernel in  $(0, 0)$ :

$$\mathbf{n}(x, y) = \left[ -\frac{x}{r}, -\frac{y}{r} \right]$$

ad eccezione di  $\mathbf{n}(0, 0) = [0, 0]$  in corrispondenza dell'origine, con  $r = \sqrt{(x^2 + y^2)}$  che rappresenta la distanza dall'origine.

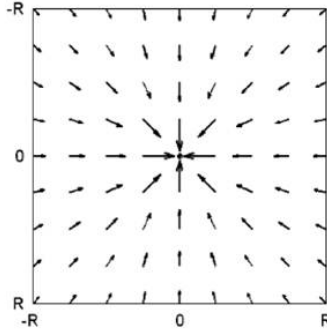


Figura 5.1: Esempio di VFK con  $R=4$ .

Se l'origine viene considerata come ROI, il campo vettoriale VFK sarà in grado di far muovere un punto libero del contorno attivo collocato internamente al campo, verso la regione desiderata, come ad esempio i bordi dell'immagine. E' da sottolineare che l'origine del kernel non coincide con l'origine dell'immagine o con la *edge-map*.

## CAPITOLO 5. SEGMENTAZIONE DI IMMAGINI

La forza esterna  $\mathbf{F}_{vfc}(x, y) = [u_{vfc}(x, y), v_{vfc}(x, y)]$  viene ricavata calcolando la convoluzione del VFK  $\mathbf{k}(x, y)$  con la mappa dei bordi  $F(x, y)$  generata dall'immagine  $i(x, y)$  :

$$\mathbf{F}_{vfc}(x, y) = F(x, y) \otimes \mathbf{k}(x, y) = [F(x, y) \otimes u_k(x, y), F(x, y) \otimes v_k(x, y)]$$

Finché la mappa dei bordi è non negativa e più larga vicino ai bordi dell'immagine, sono i bordi stessi a contribuire di più alla VFC rispetto alle regioni omogenee. Perciò, la forza esterna del VFC attrarrà i punti dello snake verso i bordi. Se si rappresenta VFK usando un range di valori complessi, VFC risulterà dal filtraggio della mappa dei bordi, che non dipenderà dall'origine del kernel.

Il campo VFC presenta una forte dipendenza rispetto all'ampiezza del kernel del campo delle forze  $m(x, y)$ . Considerando che l'influenza della ROI è inversamente proporzionale alla distanza dei punti dello snake dai bordi, l'ampiezza sarà una funzione positiva decrescente della distanza dall'origine: ovvero, più i bordi o le regioni omogenee saranno distanti dai punti dello snake, meno questo ne sarà attratto.

Per l'ampiezza  $m(x, y)$  vengono utilizzati due tipi di funzione:

$$m_1(x, y) = (r + \epsilon)^{-\gamma}$$

$$m_2(x, y) = e\left(-\frac{r^2}{\zeta^2}\right)$$

con:

- $\gamma$  e  $\zeta$  sono parametri positivi che controllano la decrescita,
- $\epsilon$  è una costante positiva che previene il problema della divisione per zero in corrispondenza dell'origine.

$m_1(x, y)$  si ispira alla Legge di Gravitazione Universale di Newton, che può essere vista come un caso particolare con  $\gamma = 2$  e  $\epsilon = 0.1$ . I pixel dei bordi nella edge-map possono essere considerati come oggetti con una massa proporzionale alla forza del bordo e il campo VFC come un campo gravitazionale generato da tutti gli oggetti. L'influenza della ROI aumenta al diminuire di

### 5.1. ACTIVE CONTOURS

$\gamma$ . Nella pratica,  $\gamma$  è definito in un range compreso tra 1.5 e 3 per la maggior parte delle immagini.

$m_2(x, y)$  è una funzione di forma gaussiana dove  $\zeta$  può essere visto come deviazione standard. L'influenza della ROI aumenta all'aumentare di  $\zeta$ . In generale, tale influenza dovrebbe aumentare (decrementando  $\gamma$  o incrementando  $\zeta$ ) quando è ridotto il rapporto segnale-rumore (SNR).

L'utilizzo di VFC rispetto ad altre scelte, non solo permette di ampliare il range di cattura e migliorare la capacità di cogliere le concavità, ma anche si dimostra migliore per la robustezza al rumore e all'inizializzazione dei parametri, inoltre, il campo di forze risulta flessibile e si assiste una la riduzione del costo computazionale totale.





# Capitolo 6

## Soluzione proposta

Si propone di modificare il campo di forze esterne che agisce sul contorno indicato come:

$$\frac{\delta v}{\delta s} = \left( \frac{\delta v}{\delta x}, \frac{\delta v}{\delta y} \right)$$

con:  $s$ =coordinata generica.

Inizialmente le forze esterne  $\vec{F}_{ext}$  sono poste uguali a VFC in modo da ottenere una forte spinta verso i bordi principali. Sapendo che il melanoma viene diagnosticato a partire da un'indagine clinica che presuppone l'ispezione visiva, sicuramente saranno presenti delle porzioni del tumore che si interfacceranno con l'ambiente esterno. VFC viene impiegata, quindi, per far avanzare il contorno verso il bordo delle strutture corporee. VFC, inoltre, è già in grado di far arrestare lo snake al confine con il tessuto adiposo ed è utile, perciò, la sua presenza nella considerazione delle forze esterne, perché questo tipo di tessuto deve risultare escluso dalla selezione tumorale.

L'utilizzo di VFC risulta, però, insufficiente a definire interamente il confine della regione neoplastica, ed è per questo motivo che alle forze esterne preesistenti viene proposto di aggiungere una componente ( $\vec{F}_c$ ).

Tale forza aggiuntiva viene valutata iterativamente per ciascun punto del bordo.

$$\vec{p}^{(k)} = \vec{p}^{(k-1)} + \tau \vec{V}_{VFC} + \rho \vec{V}_c$$

Ciascuna nuova coordinata  $(x_k, y_k)$  del punto  $p_k$  è ottenuta dalle coordinate dell'iterazione precedente  $(x_{(k-1)}, y_{(k-1)})$  con l'aggiunta dei contributi delle direzioni imposte da VFC e dalla nuova forza di correzione ( $\vec{F}_c$ ) opportunamente

pesate dai coefficienti  $\tau$  e  $\rho$ .

A partire da ciascun punto viene definita la tangente al contorno nel punto stesso, con l'accorgimento che il bordo dovrà risultare una linea chiusa.

Dalle tangenti individuate, successivamente, vengono trovate le normali interna ed esterna al contorno ed in seguito vengono selezionati due intorni: un intorno collocato internamente e un altro valutato esternamente rispetto al bordo preesistente. Si considerano insiemi di pixel molto piccoli (matrici 3x3). Tale scelta consente di effettuare uno spostamento piccolo del punto in esame, ma purtroppo aumenta l'influenza del rumore presente nell'immagine.

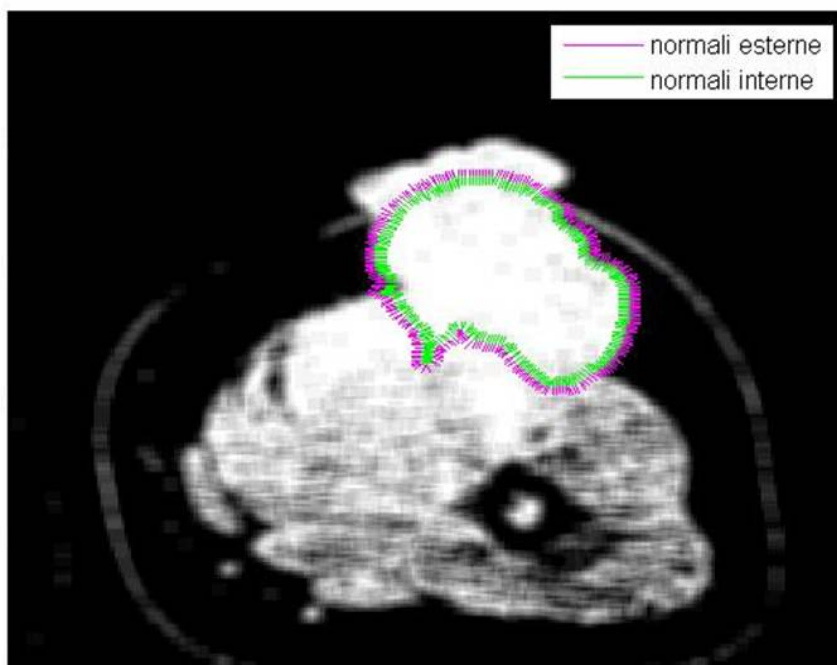


Figura 6.1: Selezione delle normali al contorno.

Una volta stabiliti gli intorni, viene calcolata la media delle intensità in entrambi, considerando nullo il contributo dei pixel al di fuori della maschera.

Indispensabile per l'avanzamento del codice risulta la scelta iniziale di un'intensità di soglia.

Il tumore, nell'immagine ottenuta dal preprocessing, risulta come un'area molto chiara.

L'algoritmo, essendo di tipo iterativo, richiede la selezione di una slice di par-

## 6.1. ALGORITMO

tenza situata circa a metà della massa metastatica. Da questa slice viene evidenziata una regione presupposta sicuramente di tipo tumorale e da questa viene ricavato un valore ottenuto mediando un determinato numero di pixel. Il numero così trovato (la soglia) è indice di una regione sicuramente malata e quindi viene utilizzato per il codice di avanzamento dello snake.

### 6.1 Algoritmo

Il codice valuta un confronto tra la regione interna ed esterna al bordo. Dopo aver trovato le normali a ciascun punto e selezionato da queste due intorni (interno ed esterno), si procede valutando quale di questi sia più chiaro (cioè presenti un valore di media locale più elevato) o più scuro (ovvero risulti un valore medio dell'intorno 3x3, inferiore rispetto a quello confrontato). In questa valutazione è necessario tener presente che il valore di soglia (che stabilisce le regioni "sicuramente tumorali") favorisce l'avanzamento dello snake in regioni molto chiare adiacenti al bordo in esame.

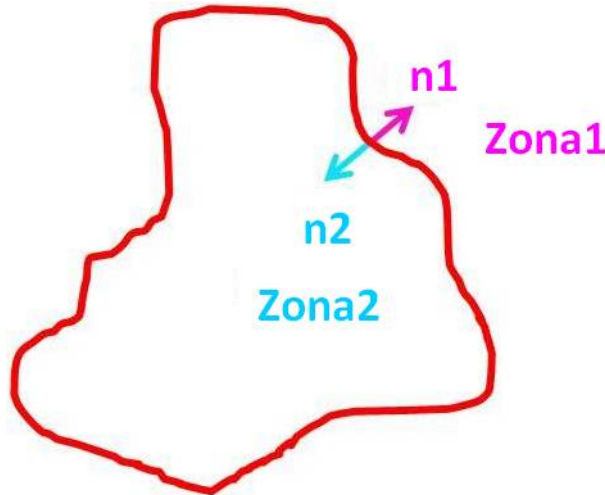


Figura 6.2: Normali al bordo e regioni individuate.

## CAPITOLO 6. SOLUZIONE PROPOSTA

Quindi, si impongono i seguenti punti:

1. Se l'esterno è più chiaro dell'interno o è più chiaro della soglia (che già è un valore molto chiaro, quindi viene richiesto che l'esterno sia eventualmente ancora più chiaro, cioè: "con ancora più sicurezza tumorale"), allora: lo snake si "gonfia", cioè bisogna che il punto considerato proceda nella direzione della normale uscente (normale esterna,  $n1$ ).

```
if  $m1 \geq m2 \vee m1 \geq soglia$  then  
  |  $Fext_x \leftarrow forzeEsterne_x + g \cdot nx1$ ;  
  |  $Fext_y \leftarrow forzeEsterne_y + g \cdot ny1$ ;  
end
```

con:  $g$  = modulo del vettore spostamento lungo la direzione di  $n1$ .

2. Se l'interno è più scuro della soglia allora: lo snake "arretra", si sposta, cioè, nella direzione della normale entrante (normale interna,  $n2$ ).

```
if  $m2 < soglia$  then  
  |  $Fext_x \leftarrow forzeEsterne_x + g \cdot nx2$ ;  
  |  $Fext_y \leftarrow forzeEsterne_y + g \cdot ny2$ ;  
end
```

Non si impone la limitazione  $m1 < m2$ : perché se l'esterno è più scuro dell'interno potrebbe anche essere una situazione di arresto corretta, ad esempio: esterno = sfondo scuro, interno = regione tumorale).

## 6.1. ALGORITMO

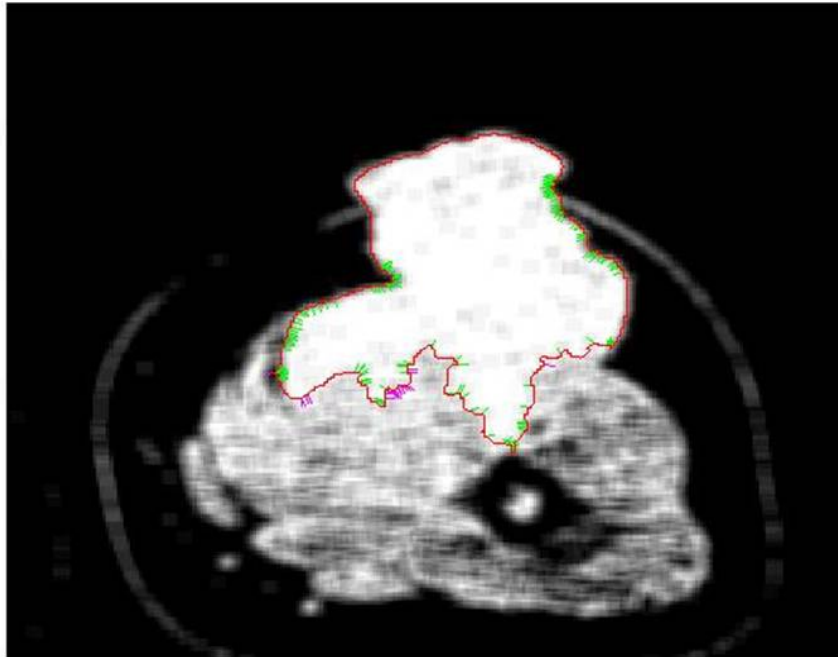


Figura 6.3: Spostamenti indicati dalle normali.

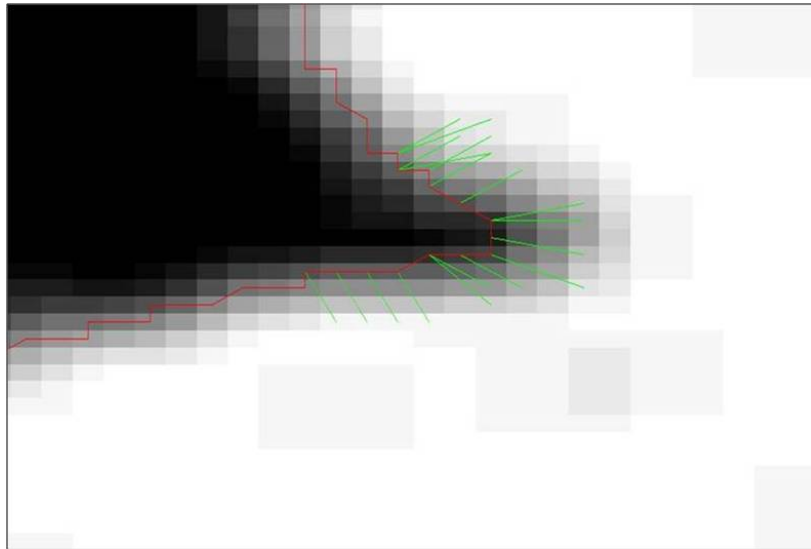


Figura 6.4: Dettaglio della scelta dello spostamento.

### 6.1.1 Regione di partenza

È importante la scelta della ROI selezionata in partenza.

In questo caso, dopo aver scelto una slice intermedia a quelle contenenti il melanoma, si evidenzia una circonferenza di raggio  $R$  contenuta all'interno della lesione tumorale.

Per poter garantire un minor numero di iterazioni all'algoritmo, le slice precedenti e successive alla prima analizzata considerano come contorno iniziale quello ottenuto come risultato dalla fetta precedente all'elaborazione, perché si suppone che contorni adiacenti differiscano di poco e che, perciò, sia conveniente considerare questo aspetto per le inizializzazioni dei contorni del volume CT.

Il data set in dotazione produce buoni risultati per questa scelta, sebbene la distanza tra una slice e la successiva sia di 10 *mm* e, quindi, l'anatomia del tumore appaia in realtà con caratteristiche morfologiche piuttosto differenti tra una sezione e la seguente.

Alla prima iterazione sarebbe utile la selezione automatica della ROI utilizzando dati PET dello stesso paziente.

### 6.1.2 Soglia

La soglia utilizzata nel confronto delle medie  $m_1$  e  $m_2$  viene calcolata a priori mediando i valori di intensità di un gruppo di pixel (interni alla circonferenza iniziale di raggio  $R$ ).

La presenza di pixel più scuri nell'area di selezione iniziale, spesso dovuti ad immagini troppo rumorose, talvolta altera il risultato numerico della soglia sottostimandolo. La scelta di una soglia numericamente piccola è sbagliata e questo si evidenzia nel fatto che il contorno spesso non arretra in regioni in cui, invece, dovrebbe farlo: se la soglia è già piccola, difficilmente  $m_2$  (media interna locale) può risultare inferiore.

### 6.1.3 Spostamento

La scelta di  $g$  (modulo dello spostamento nella direzione delle normali), viene eseguita prendendo in considerazione due aspetti fondamentali:

## 6.1. ALGORITMO

- $g$  grande, provoca uno spostamento lungo  $n1$  e  $n2$  elevato, perciò favorisce la convergenza con un numero limitato di iterazioni. Tuttavia, se l'algoritmo incontra una regione dov'è necessario l'arretramento dello snake, il rischio è di rientrare con il contorno di troppi pixel rispetto al necessario. Molto spesso questo si verifica all'ultima iterazione, causando la selezione di un'area tumorale più piccola di quella desiderata e poco definita in corrispondenza dei contorni smooth.
- $g$  piccolo, (precisamente:  $g = 1$ ) garantisce uno spostamento molto limitato nei due sensi (verso l'esterno e l'interno del contorno). Per questo motivo è necessario aumentare il numero di iterazioni richieste dall'algoritmo per giungere a convergenza, ma in questo caso il risultato appare di maggiore precisione e più raffinato in quelle zone considerate critiche nel caso trattato con  $g$  grande.

È per i motivi appena discussi che si preferisce scegliere  $g$  piccolo: per avere una più raffinata selezione del contorno a discapito del tempo computazionale di calcolo (che, nonostante aumenti, rimane comunque dell'ordine di pochi minuti).

### 6.1.4 Erosione e dilatazione

La scelta del numero delle iterazioni (ITER1 = iterazioni per il codice VFC, ITER2 = iterazioni per l'algoritmo di aggiornamento dei contorni) sono influenzate, oltre che dal parametro  $g$ , anche dall'applicazione di erosione e dilatazione ai contorni in formazione.

L'utilizzo di queste *function* consente di raffinare la visualizzazione dello snake evitando l'accavallamento dei contorni in alcuni tratti. Un impiego massiccio (ad es. ad ogni iterazione) aumenta notevolmente il tempo di convergenza, evita grovigli, ma spesso elide il passo di avanzamento appena compiuto.

Permettere che questa tipologia di aggiustamento avvenga ogni  $M$  iterazioni (con  $M$  compreso tra 5 e 20) garantisce la selezione di un bordo regolare, privo di accavallamenti e in un numero di iterazioni ragionevole. Per il momento resta irrisolto il problema dell'eliminazione di aree tumorali piccole: il restringimento del contorno in corrispondenza dell'assottigliamento della zona

## CAPITOLO 6. SOLUZIONE PROPOSTA

neoplastica provoca un'eliminazione dell'intera regione, troppo sottile per essere preservata.

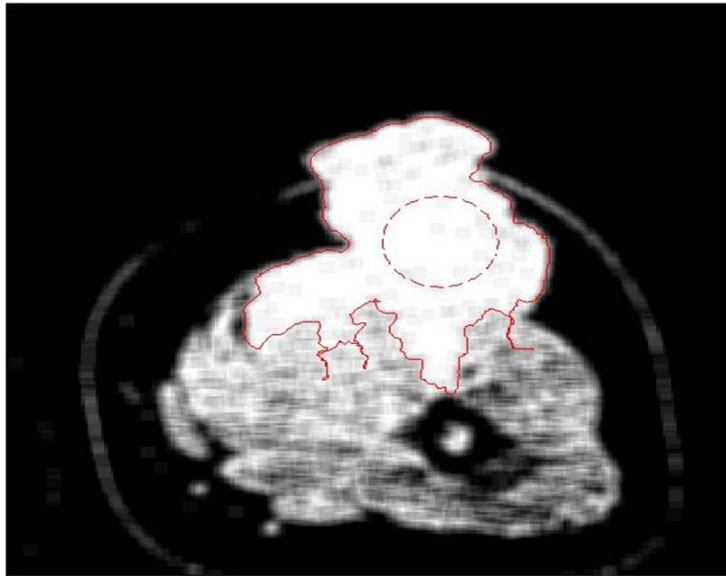


Figura 6.5: Immagine prima dell'utilizzo di erosione e dilatazione.

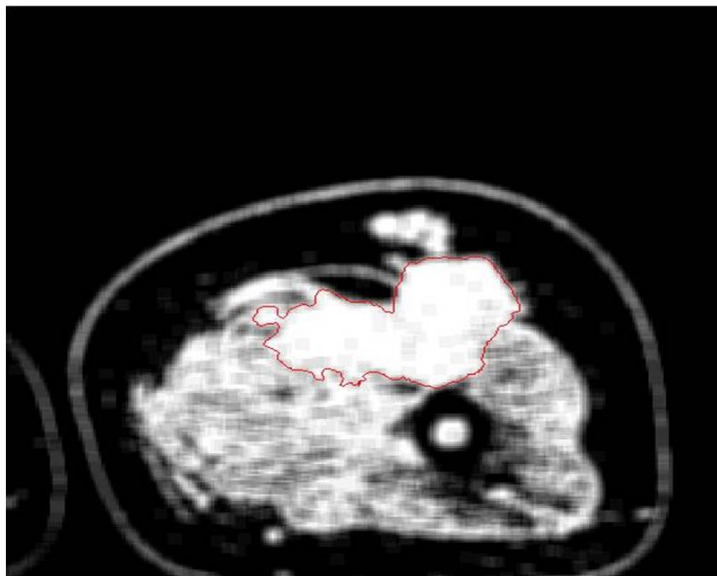


Figura 6.6: Problemi di erosione e dilatazione in corrispondenza di assottigliamenti delle aree tumorali.



## 6.1. ALGORITMO

### 6.1.5 Gradiente

Si dimostra necessario un aggiustamento del contorno in corrispondenza dell'interfaccia del tumore con l'ambiente esterno e/o con il tessuto adiposo. Le immagini in queste aree si presentano spesso non molto chiare e inducono, perciò, lo snake ad arretrare. Il risultato di questo, causa una scorretta selezione del bordo che assume talvolta un aspetto frastagliato in corrispondenza di queste regioni.

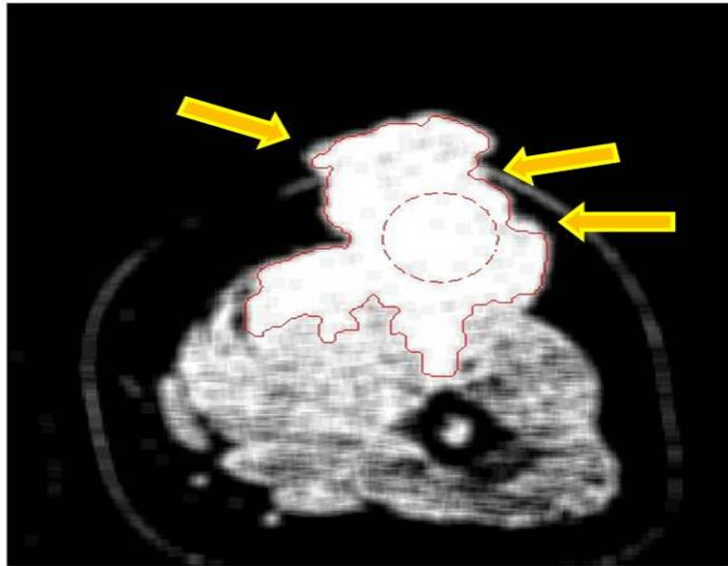


Figura 6.7: Indicate dalle frecce gialle le regioni selezionate in modo scorretto.

Si è deciso di intervenire sull'algoritmo imponendo delle condizioni ben precise a seconda del gradiente valutato in corrispondenza dello snake.

Gli operatori gradiente sono basati sulle derivate locali della funzione immagine. Le derivate sono maggiori nelle zone dove la funzione immagine va incontro a rapidi cambiamenti e lo scopo degli operatori gradiente è di indicare tali posizioni.

$$\text{Gradiente} : G(x, y) = \nabla i(x, y) = (i'_x, i'_y)$$

L'operatore gradiente ha un effetto simile alla soppressione delle basse frequenze nel dominio della trasformata di Fourier. Come già accennato, il rumore viene spesso classificato alle alte frequenze, quindi, sfortunatamente, se un

## CAPITOLO 6. SOLUZIONE PROPOSTA

operatore gradiente viene applicato ad un'immagine, simultaneamente viene incrementato il livello del rumore.

In questo caso, però, non si opera sulla figura direttamente con un'operatore gradiente, ma si valuta per ciascuna immagine semplicemente il valore del gradiente nelle aree critiche. A questo punto si stabilisce un numero caratteristico che possa individuare la vicinanza dello snake al contorno anatomico del tumore con lo sfondo o con il tessuto adiposo.

Nelle regioni di nostro interesse (confine con l'adipe e con l'esterno) il gradiente si presenta elevato e ben definito, a differenza delle altre aree dove il gradiente risulta poco definito, e numericamente inferiore.

Quindi, per il codice è conveniente sfruttare questa differenza di gradiente per poter discriminare il comportamento a seconda della zona presa in considerazione. Il gradiente di soglia è calcolato come differenza tra il valore  $m2$  (media delle intensità dell'intorno interno al bordo) e  $m1$  (media delle intensità interne) e per queste immagini è stato posto uguale a 0.43.

Un numero minore di 0.43 permette, comunque, di arrivare a selezionare abbastanza bene il contorno tumorale all'interfaccia con l'esterno, ma incorre in problemi di discriminazione delle zone tumorali all'interno dei tessuti: un valore di gradiente più piccolo di 0.43 può presentarsi anche in altre regioni oltre a quelle di confine di interesse. In questo modo l'algoritmo interpreta scorrettamente la selezione.

Perciò, nell'algoritmo viene valutato inizialmente se il punto in esame è un punto di bordo di interesse (ovvero se il gradiente è maggiore della soglia stabilita 0.43). Se questo è vero, si fa agire VFC affinché spinga il bordo in corrispondenza del contorno esterno ben definito.

```
if  $m2 - m1 \geq 0.43$  then  
  |  $Fext_x \leftarrow forzeEsterne_x;$   
  |  $Fext_y \leftarrow forzeEsterne_y;$   
else  
  | ...  
end
```

## 6.1. ALGORITMO

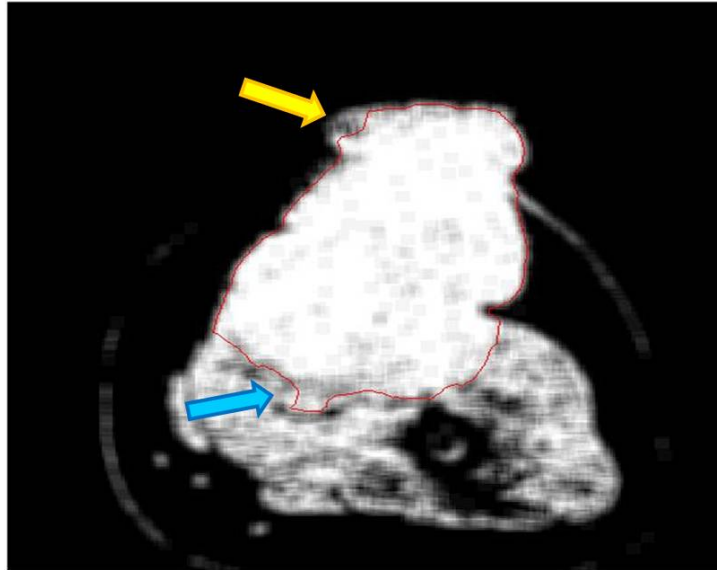


Figura 6.8: Gradiente troppo basso. (ad es. 0.33). Freccia gialla: viene selezionato meglio il contorno all'interfaccia con l'esterno in un'area critica per il livello di gradiente; freccia blu: effetti negativi sulla delimitazione del tumore.

Se le iterazioni si trovano ad analizzare punti non di questo tipo, probabilmente vuol dire che si è collocati internamente al tumore (quindi bisognerà procedere con l'avanzamento dello snake per la selezione dell'area tumorale) o esternamente (perciò sarà necessario arretrare). Ovvero, si seguirà (*else*) il codice del confronto tra media interna, esterna e soglia esposto precedentemente.

Grazie alla verifica sul gradiente anche le regioni tumorali sottili vengono preservate, poiché VFC garantisce la spinta del contorno lungo i bordi principali evitando l'eliminazione con l'erosione.

Resta irrisolto il problema dovuto alla mancata separazione dello snake in due contorni distinti, in corrispondenza delle regioni in cui il melanoma si divide. Ciò è dovuto intrinsecamente all'impiego degli active contours. Probabilmente potrebbe essere utile fondere un approccio di tipo level set che prevede la possibilità di avere più contorni chiusi disgiunti tra loro.

È di estrema importanza sottolineare che il preprocessing delle immagini risulta fondamentale per rendere possibile l'impiego dell'intero algoritmo.

## 6.2 Ricostruzione 3D

Dopo aver applicato l'algoritmo a tutte le slice, si è proceduto alla ricostruzione 3D dell'intero volume attraverso l'impiego *isosurface*.

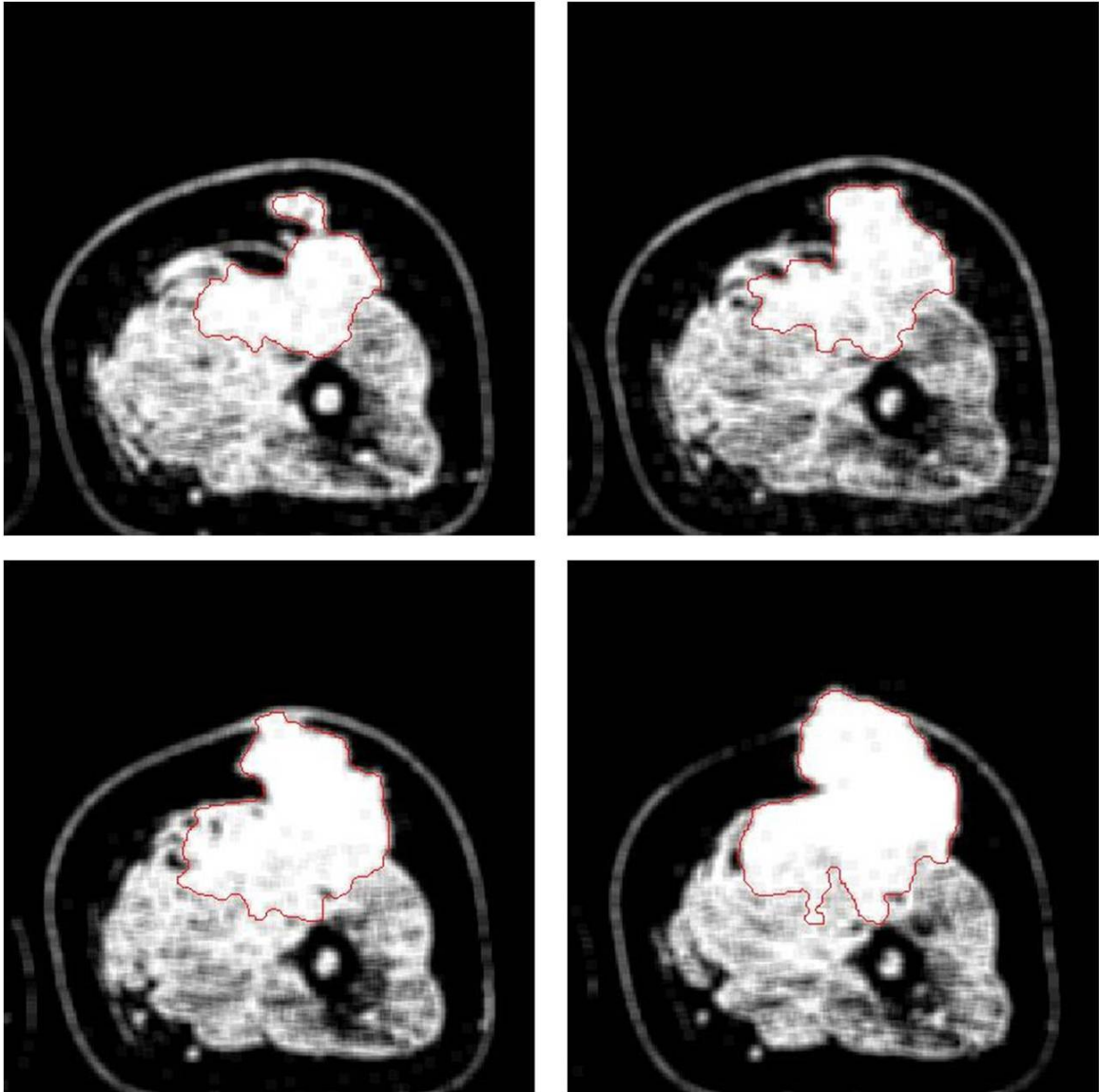


Figura 6.9: Risultati ottenuti, slice 1 – 4.

## 6.2. RICOSTRUZIONE 3D

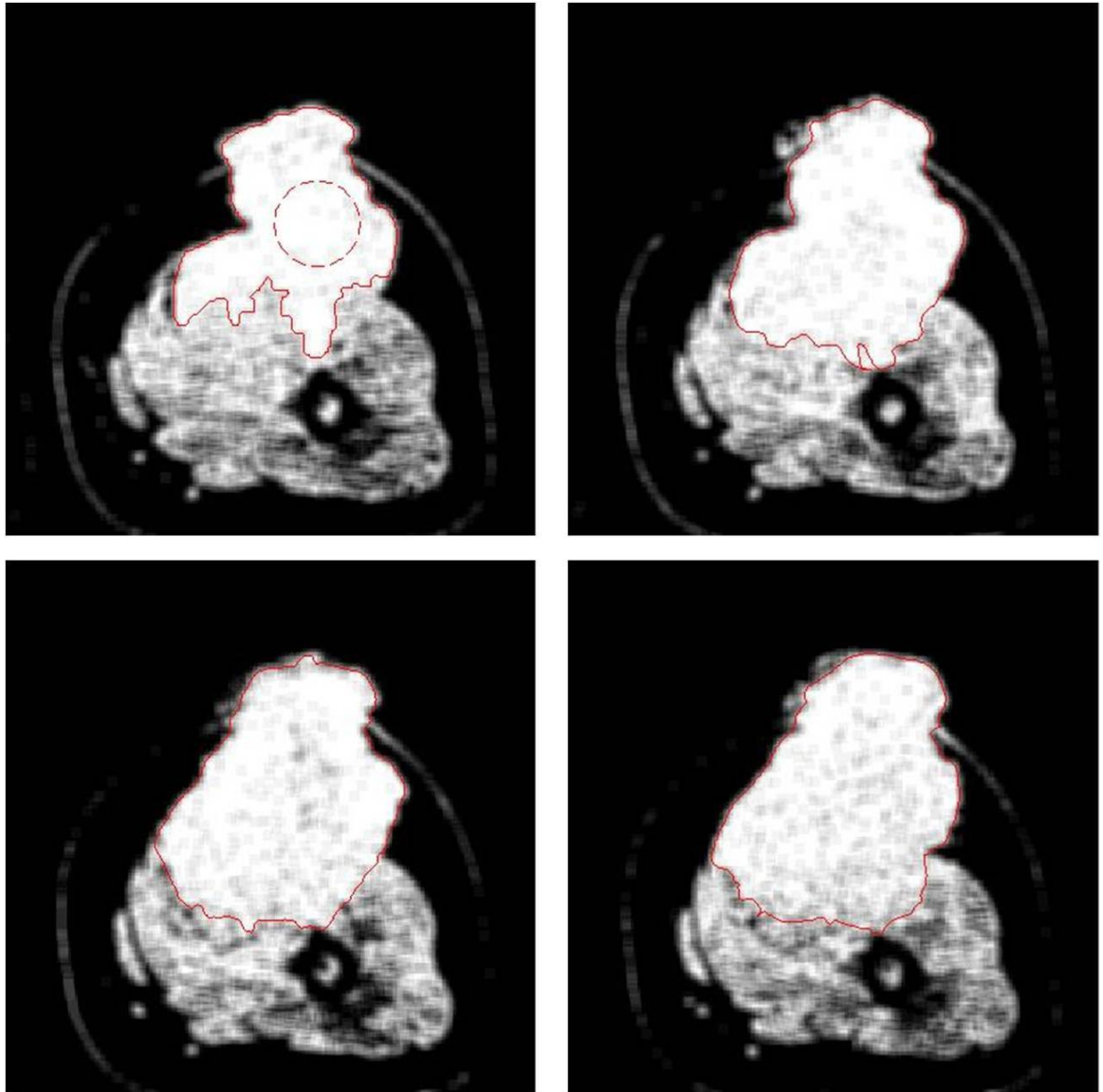


Figura 6.10: Risultati ottenuti, slice 5-8. La slice in alto a sx (n°5) è quella scelta per l'inizializzazione. Si può vedere tratteggiata la circonferenza che rappresenta il bordo di partenza.

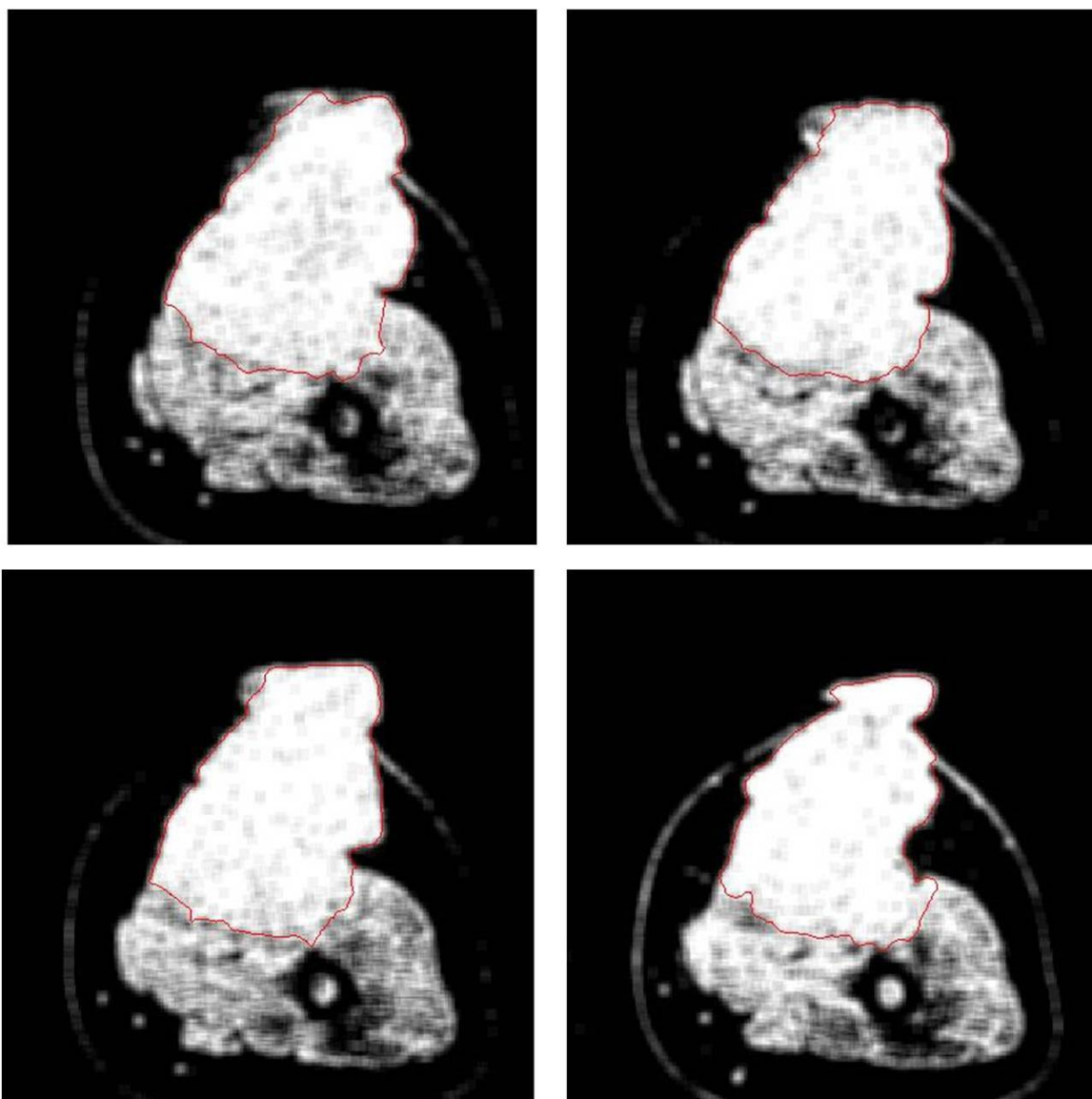


Figura 6.11: Risultati ottenuti, slice 9 – 12.

6.2. RICOSTRUZIONE 3D

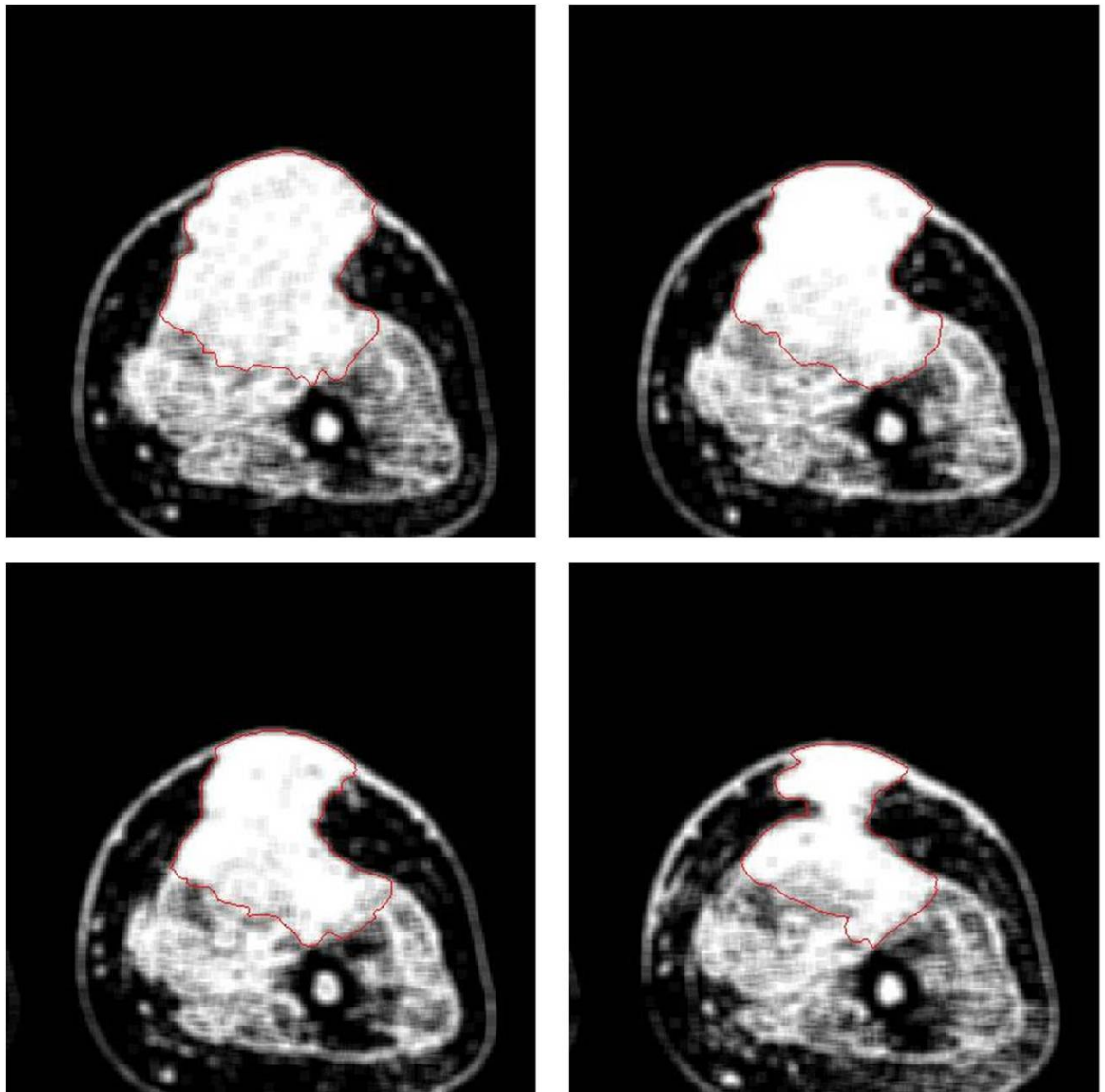


Figura 6.12: Risultati ottenuti, slice 13 – 16.



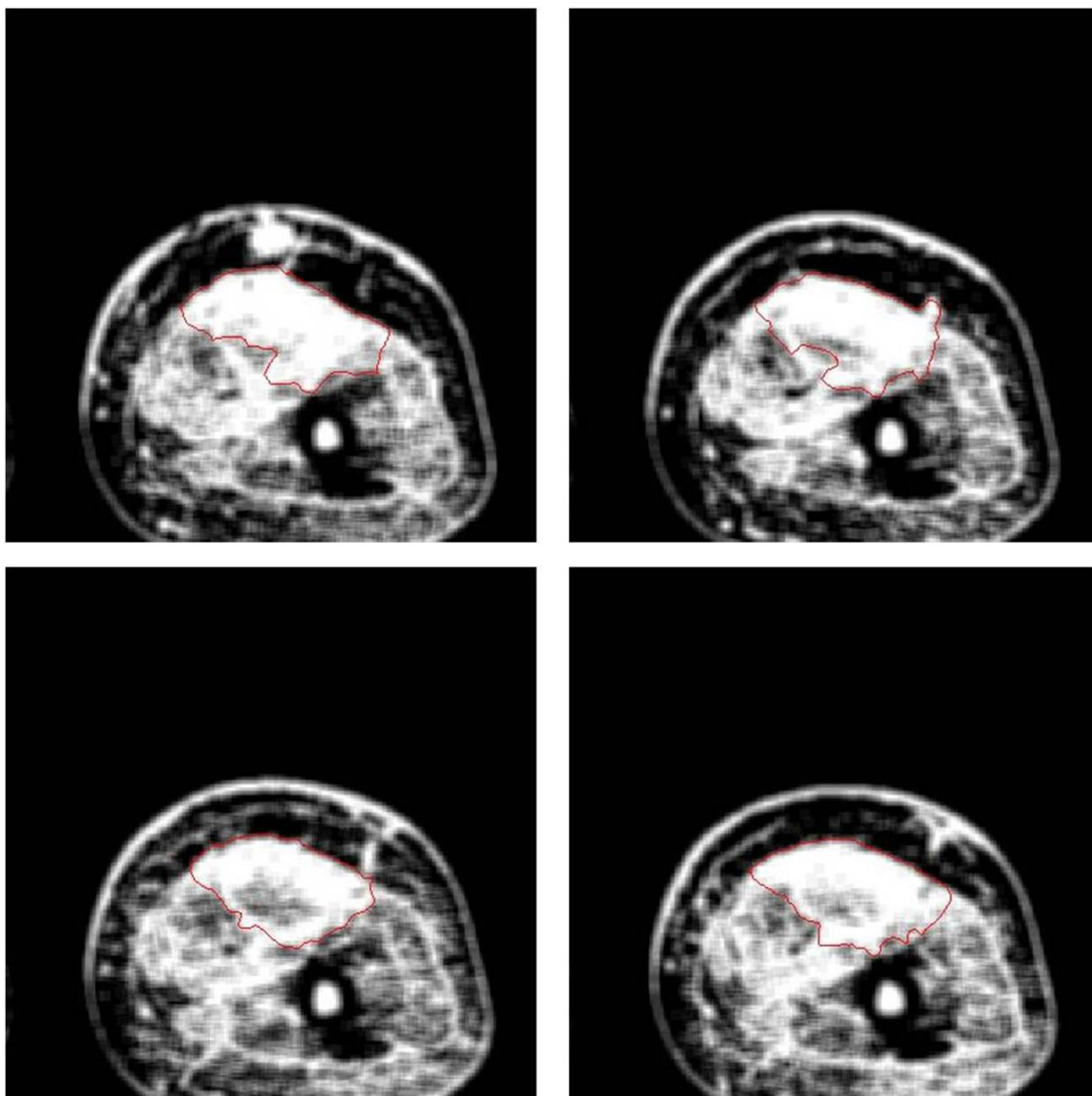


Figura 6.13: Risultati ottenuti, slice 17 – 20.



## 6.2. RICOSTRUZIONE 3D

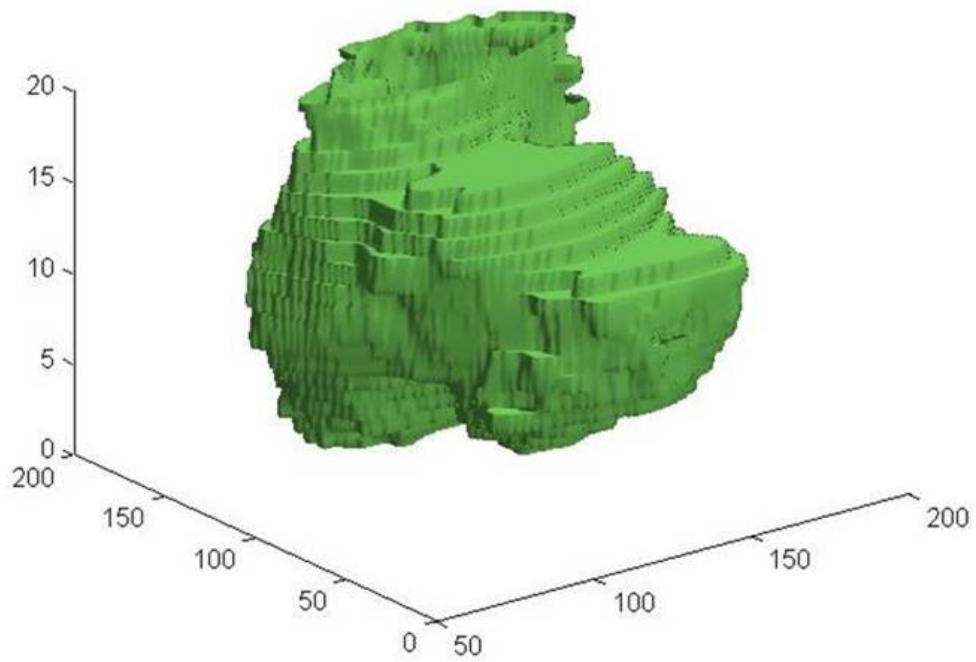


Figura 6.14: Ricostruzione 3D del melanoma.

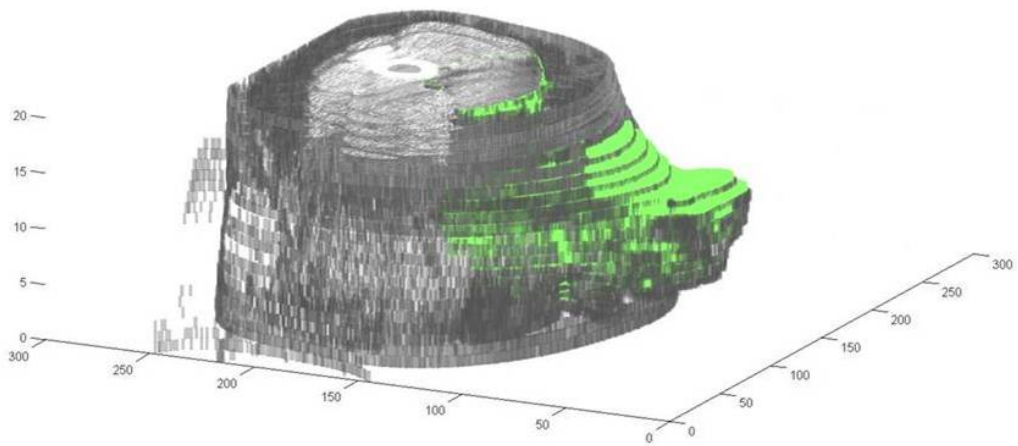


Figura 6.15: Ricostruzione 3D del melanoma in situ.



# Capitolo 7

## Conclusioni ed elaborazioni future

I risultati ottenuti appaiono soddisfacenti per la selezione automatica del melanoma, sebbene siano evidenti le difficoltà di convergenza dell'algoritmo nelle regioni in cui la componente rumorosa risulti preponderante. Come prossimi obiettivi futuri si potrebbe:

- Sviluppare un codice che analizzi il volume considerato già in 3D, cioè: come inizializzazione partire, ad esempio, da una sfera centrale alla zona considerata tumorale (anziché da una circonferenza 2D) e procedere con il calcolo delle normali entranti e uscenti anche considerando la terza dimensione.

Questo non è stato possibile con i dati a disposizione, poiché le slice considerate risultavano molto spesse (10 *mm*). Perciò, l'imbattersi nello sfondo tramite le normali lungo  $z$  nella slice successiva avrebbe arrestato l'avanzare dello snake. Slice più sottili, invece, dovrebbero presentare leggere differenze di spostamento del contorno tra le diverse sezioni  $x,y$  evitando l'arresto dell'avanzamento lungo l'asse  $z$  dove non è previsto.

- Inglobare i dati di immagini PET dello stesso paziente, considerando il volume ottenuto da queste come volume di partenza, dal quale poi delineare i contorni in modo più preciso tramite l'analisi con l'algoritmo proposto riadattato al 3D per mezzo delle immagini CT.

## *CAPITOLO 7. CONCLUSIONI ED ELABORAZIONI FUTURE*

Utilizzare come inizializzazione il volume da PET dovrebbe ridurre il costo computazionale di lavoro, poiché si è già vicini alla reale zona di interesse.

Un problema derivante da questa analisi potrebbe essere la necessità di co-registrare le immagini da CT e PET. Talvolta questo non risulta facile se gli esami medici sono stati condotti in tempi diversi e con macchine differenti da una PET-CT che, cioè possono presentare delle variazioni per alcune caratteristiche, come ad esempio: lo spessore delle slice.

# Bibliografia

- [1] U. Veronesi, A. Testori (2000), *Il melanoma, diagnosi e trattamento specialistico*, Masson.
- [2] C.R. Rossi, N. Menin, A. Vecchiato (1997), *Prevenzione diagnosi e terapia del melanoma cutaneo.*, La Garangola.
- [3] V.J. Hearing, S.P.L. Leong (2005) *From Melanocytes to Melanoma: The Progression to Malignancy.*, Humana Press Inc.
- [4] N.A. Campbell, L.G. Mitchell, J.B. Reece (2004), *Immagini della biologia.*, Zanichelli.
- [5] H. Swalwell, J. Latimer, R.M. Haywood, M.A. Birch-Machin (2011), *Investigating the role of melanin in UVA/UVB- and hydrogen peroxide-induced cellular and mitochondrial ROS production and mitochondrial DNA damage in human melanoma cells.*, Elsevier.
- [6] M. Martya, G. Sersab, Et al. (2006), *Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study.*, Elsevier.
- [7] A. Gothelf, L.M. Mir, J. Gehl (2003), *Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation.*, Elsevier.
- [8] G. Valli, G. Coppini (2005), *Bioimmagini.*, Patron Editore.
- [9] W.A. Kalender (2005), *Computed Tomography.*, Publicis.

## BIBLIOGRAFIA

- [10] J.G.Webster (2010), *Medical Instrumentation. Application and Design.*, Wiley.
- [11] K.M. Mudry, R. Plonsey, J.D. Bronzino (2003), *Biomedical Imaging.* ,Crc Press.
- [12] M. Sonka, V. Hlavac, R. Boyle (1999), *Image processing, analysis, and machine vision.*, Pacific Grove.
- [13] M.S. Nixon, A.S. Aguado (2012), *Feature Extraction & Image Processing for Computer Vision.*, Academic Press.
- [14] B. Li, S.T. Acton (2007), *Active Contour External Force Using Vector Field Convolution for Image Segmentation.*, IEEE Transactions on image Processing.
- [15] C. Xu, J.L. Prince (1998), *Snakes, shapes, and gradient vector flow.*, IEEE Transactions on image Processing.
- [16] L.D. Cohen, I. Cohen (1993), *Finite-element methods for active contour models and balloons for 2-D and 3-D images*, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.