

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

Campus di Cesena
Scuola di Ingegneria e Architettura
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

**ANALISI PRELIMINARE DEI RISULTATI DI
TC PERFUSIONALE EFFETTUATA SU
TESSUTO POLMONARE SANO**

Tesi in

Reti Logiche LA

Relatore

Prof. Alessandro Bevilacqua

Presentata da:

Giuseppe Calamia

Correlatori:

Ing. Serena Baiocco

Ing. Silvia Malavasi

Dott. Domenico Barone

Prof. Giampaolo Gavelli

**Sessione I
Anno Accademico 2015-2016**

If you can dream it, you can do it...

Indice

Introduzione	1
1 Cancro polmonare e TC perfusionale	5
1.1 Anatomia del polmone	5
1.2 I tumori	8
1.2.1 Carcinoma squamocellulare	10
1.2.2 Adenocarcinoma	11
1.3 Tomografia Computerizzata (TC)	12
1.4 Tomografia Computerizzata perfusionale	15
1.4.1 Rappresentazione grafica dei parametri	17
2 Lo stato dell'arte	19
2.1 TC dinamiche per lo studio delle neoplasie	19
2.2 Nuove terapie	20
2.3 Utilizzo della TC perfusionale per la valutazione della risposta	22
2.4 Problematiche aperte	23
3 Fase progettuale: scelte e motivazioni	25
3.1 Obbiettivi	25
3.2 Preparazione dati	26
3.2.1 Scelta delle ROI	27
3.2.2 Valutazione dei casi in esame	28
3.2.3 Valutazione strategie per la gestione dei dati	30

3.3	Problematiche riscontrate	31
3.4	Software e strumenti utilizzati	32
4	Procedimento per la generazione dei dati	37
4.1	Posizionamento delle ROI	37
4.2	Allineamento del tessuto sano	38
4.3	Creazione <i>file batch</i>	43
4.4	Generazione delle mappe	43
4.5	Problematiche riscontrate	45
5	Risultati	47
5.1	Strategia di analisi	47
5.2	Tassonomia sulla qualità dell'esame	49
5.3	Metodo di Valutazione e confronto tra mappe	59
5.4	Analisi e discussione	61
	Conclusioni e sviluppi futuri	83
	Bibliografia	85
	Ringraziamenti	89

Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca in campo oncologico ha portato allo sviluppo di nuove terapie antitumorali. Tuttavia ancora si è lontani dal riuscire a debellare il cancro, una patologia caratterizzata da un elevato tasso di mortalità. Solamente in Italia, secondo cifre riportate dall'Associazione italiana registro ai tumori (AIRTUM), si scoprono 1000 nuovi casi al giorno e, il tumore ai polmoni come incidenza, è secondo solamente al tumore alla mammella nelle donne e al tumore alla prostata negli uomini per incidenza. Tuttavia negli ultimi decenni, sono stati fatti enormi passi avanti. Le aspettative di vita nei pazienti, a cui era stato diagnosticato un tumore al polmone, sono aumentate in media del 42,5%, con un sostanziale miglioramento della qualità della vita del paziente.

Le ultime ricerche in campo oncologico sulle cure antitumorali, sono indirizzate verso una categoria definita *target therapy*. Queste, a differenza delle tradizionali terapie quali chemioterapia o radioterapia, mirano a salvaguardare il tessuto sano e a colpire esclusivamente la lesione. Questo è possibile in quanto i farmaci antiangiogenetici agendo sulla struttura vascolare della lesione, limitano l'apporto di nutrienti ed ossigeno ai tessuti tumorali, necessari per l'accrescimento e la sopravvivenza del tumore stesso, contrastando la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi). La valutazione dell'efficacia di tali farmaci antiangiogenetici è ancora oggi oggetto di studio, ma sono stati individuati [1] dei potenziali *biomarker* dell'angiogenesi. Essi richiedono tecniche invasive, costose e poco diffuse

sul territorio, quindi poco adatte al monitoraggio delle terapie antiangiogenetiche nella *routine* clinica.

Negli ultimi anni, sono state sviluppate metodiche di *imaging* funzionale che consentono di ottenere, in maniera poco invasiva, informazioni sia quantitative che qualitative sull'efficacia di tali farmaci.

La Tomografia Computerizzata (TC) perfusionale rappresenta un'importante tecnica di *imaging* radiologico e l'elevata disponibilità sul territorio della TC ha reso la TC perfusionale (TCp) prediletta rispetto alle altre metodologie di *imaging* per lo studio dei parametri perfusionali. La TCp è, teoricamente, in grado di dare una misura quantitativa della reale perfusione del tessuto posto in esame attraverso l'utilizzo di modelli cinetici conosciuti [2, 3, 4]. Tuttavia, ad oggi vi sono delle problematiche irrisolte inerenti la standardizzazione dei protocolli di acquisizione e di elaborazione delle immagini TC, che determinano la scarsa riproducibilità dei risultati intra e inter-paziente, non consentendone l'uso nella pratica clinica.

In letteratura, sono presenti diversi studi riguardanti la perfusione dei tumori polmonari ottenuti con i vari modelli matematici conosciuti, ma vi sono pochi studi sull'affidabilità dei parametri perfusionali calcolati. Il problema della scarsa riproducibilità dei risultati ostacola metodiche comparative, impedendone così una validazione, e quindi successiva standardizzazione e consistenza dei risultati per permetterne un utilizzo nella *routine* clinica.

Il *Computer Vision Group* (CVG) dell'Università di Bologna ha sviluppato un *software* che permette di calcolare, oltre ai parametri perfusionali, degli indici sull'affidabilità dei parametri stessi. Questa Tesi, tramite l'analisi delle mappe d'errore, si propone di analizzare, quantificare e confrontare gli indici d'errore nelle varie zone del polmone sano. Questi confronti verranno effettuati anche tra l'esame di *baseline* ed i successivi *follow-up* del paziente, per verificare se, considerando sempre la stessa zona del polmone sano, tra un esame ed un altro non vi siano differenze

rilevanti sulle mappe d'errore, così da poterne dimostrare la ripetibilità della tecnica. Le zone di tessuto sano considerate sono state 5, due situate nel lobo del polmone dov'è presente la neoplasia, e tre nel lobo sano. Se vi fossero delle anomalie sulle mappe di errore nelle zone adiacenti alla lesione, ed una certa omogeneità nelle zone sane lontane dalla lesione, questo potrebbe essere un'altra ipotesi interessante da approfondire, in quanto potrebbe significare che non si sia considerato solo del tessuto sano, ma tessuto infiammato o tessuto tumorale in espansione.

Grazie alla collaborazione tra il CVG dell'Università di Bologna e L'unità Operativa Radiologica dell'IRCCS-IRST di Meldola (Istituto scientifico Romagnolo per la Ricerca e la cura dei Tumori), è stato possibile portare avanti questo progetto di Tesi, iniziato con la prima fase di valutazione e di raccolta dei dati durante il mio periodo di tirocinio e, proseguito con l'analisi e la valutazione dell'enorme mole di dati, con l'obiettivo ultimo di offrire una nuova strategia d'indagine e di monitoraggio nelle terapie antiangiogenetiche.

Nel capitolo 1 viene data una breve descrizione dell'anatomia polmonare e dei tumori, facendo particolare riferimento a due tipi di tumori, adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare, di cui erano affetti i pazienti studiati. Vengono, poi, illustrati i principi di funzionamento della TC e della TCp e come i parametri perfusionali ottenuti vengano rappresentati e le relative mappe di errore.

Nel capitolo 2 viene fatta una breve panoramica sullo stato dell'arte delle nuove terapie e su come vengano studiate attraverso l'uso della TCp. Vengono poi analizzate le problematiche aperte in queste terapie e del perché non siano disponibili nella *routine* clinica.

Il capitolo 3 è dedicato alla fase progettuale della Tesi, quindi qual è stato l'obiettivo e come ci si è adoperati per raggiungerlo, facendo anche una breve descrizione dei *software* e degli strumenti utilizzati.

Il capitolo 4, invece, è dedicato alla fase procedurale del progetto, a come siano stati eseguiti i vari *step* e quali siano stati i problemi riscontrati.

Ed infine, nel capitolo 5 sono presentate le strategie di analisi effettuate ed i risultati ottenuti.

Capitolo 1

Cancro polmonare e TC perfusionale

1.1 Anatomia del polmone

I polmoni svolgono l'importante funzione della respirazione. Essa produce, attraverso lo scambio fra anidride carbonica e ossigeno, l'ossigenazione del sangue (ematosi).

I polmoni sono organi pari e quasi simmetrici ed occupano la maggior parte della parete toracica (Figura 1.1). Essi sono contenuti nelle logge pleuropolmonari della cavità toracica e sono separate medialmente da una zona detta mediastino.

I polmoni sono avvolti da una membrana sierosa, la pleura, costituita da due foglietti:

- Foglietto Viscerale che aderisce intimamente al polmone
- Foglietto Parietale che riveste tutta la cavità in cui è posto il polmone

Tra i due foglietti si delimita la cavità pleurica, che avendo pressione negativa, consente l'espansione dei polmoni durante l'inspirazione. I

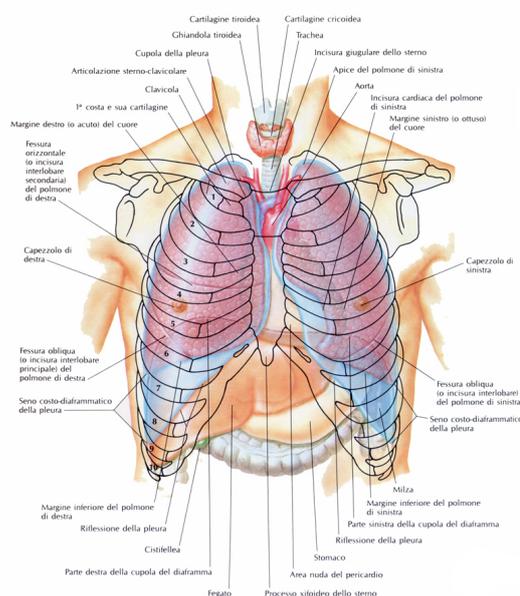


Figura 1.1: Topografia dei polmoni

polmoni hanno la forma di un semicono, ed è quindi possibile in essi distinguere un apice che sporge nella loggia sopraclavicolare e le 3 facce, rispettivamente:

- Faccia mediastinica che è la faccia appiattita rivolta medialmente
- Faccia costale che rappresenta la parte convessa che si adatta alla parete toracica
- Faccia diaframmatica che rappresenta la base concava che si adatta alla cupola diaframmatica

Mentre, all'incirca al centro della faccia mediastinica si trova l'ilo del polmone. Esso è attraversato dai bronchi, vasi e nervi che costituiscono il peduncolo polmonare. In posizione immediatamente posterosuperiore dell'ilo dei due polmoni si trovano due depressioni arcuate che corrispondono all'arco aortico quella a sinistra, più marcata, e all'arco dell'azigos quella a destra. Inoltre, sul polmone destro si trovano, superiormente

all'ilo, le impronte della vena cava superiore e del tronco bronchioencefalico destro, ed inferiormente quello della vena cava inferiore. Sul polmone sinistro invece, inferiormente all'ilo, è presente l'impronta esofagea (Figura 1.2).

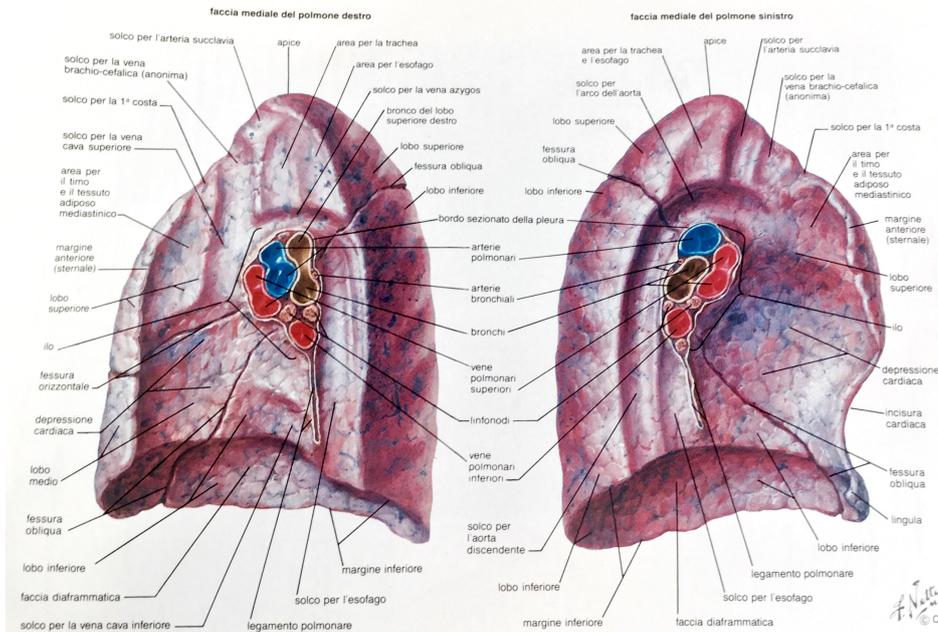


Figura 1.2: Faccia mediale dei polmoni

La superficie del polmone è percorsa da scissure che affondano fino all'ilo e dividono l'organo in lobi. A destra le scissure sono due: una principale o scissura obliqua che origina dalla parte superiore dell'ilo, ed una secondaria o scissura orizzontale che origina da quella principale sulla faccia laterale a livello della quarta costa, come mostrato in Figura 1.3. Vista la presenza di due scissure il polmone destro sarà pertanto diviso in tre lobi:

- Superiore
- Medio
- Inferiore

Il polmone sinistro, invece, presenta una sola scissura corrispondente a quella obliqua che lo divide in due lobi:

- Superiore
- Inferiore

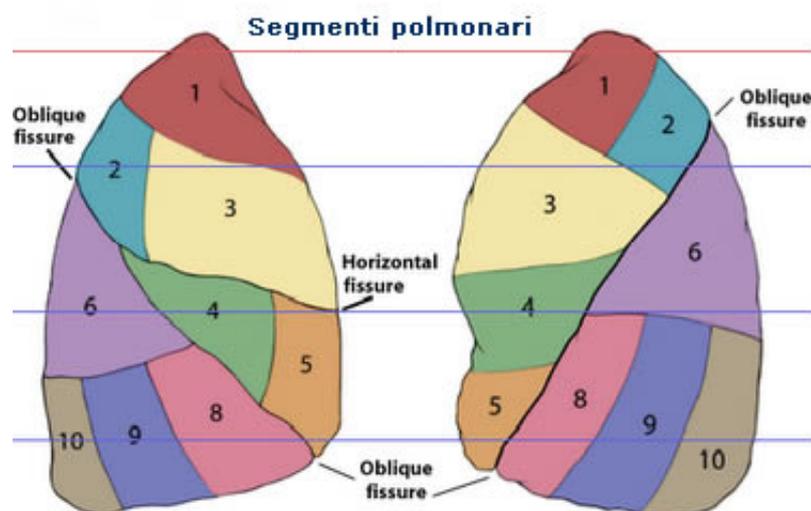


Figura 1.3: Segmenti Broncopolmonari

1.2 I tumori

Il termine tumore venne coniato dall'aspetto macroscopico che generalmente una neoplasia assume, ovvero dal termine latino *tumor*, "rigonfiamento". Mentre il termine neoplasia viene definito come un'anormale massa di tessuto, la cui crescita è eccessiva e scoordinata rispetto a quella del tessuto normale, e persiste con le stesse modalità anche dopo la cessazione dello stimolo che ha provocato il cambiamento [5].

In particolare, nel caso dei tumori ai polmoni, esso può svilupparsi nelle cellule che vanno a costituire alveoli, bronchi o bronchioli e può dare vita ad un'anomala massa di tessuto che intacca il corretto funzionamento

del polmone, e quindi del flusso dell'aria. Oppure può anche provocare emorragie polmonari o bronchiali.

In una prima classificazione generale dei tumori, a livello biologico si può distinguere tra:

- Benigni, nei quali le cellule che costituiscono il tumore hanno un comportamento detto espansivo. Nonostante mantengano le caratteristiche funzionali e morfologiche delle cellule sane, si moltiplicano più del dovuto, comprimendo i tessuti vicini senza distruggerli e rimanendo limitati all'organo in cui sono nate.
- Maligni o cancro, se le cellule non mantengono le caratteristiche funzionali e morfologiche delle cellule sane ma appaiono diverse. L'aspetto più critico del cancro consiste nella capacità di estendersi agli organi vicini, fenomeno conosciuto come metastasi, e di generare altre formazioni neoplastiche distanti e distinte dal tumore primario. Si noti che le metastasi create sono generalmente costituite da cellule molto più aggressive e resistenti rispetto a quelle del tumore primario.

I tumori polmonari vengono classificati in base a 4 stadi di gravità crescente, dallo stadio 1 allo stadio 4 in ordine di gravità. In particolare si usa il sistema internazionale di classificazione dell'evoluzione di un tumore (stadiazione) che considera tre parametri TNM:

- Il parametro T indica la dimensione del tumore primitivo; nel caso in cui vi siano più tumori all'interno del polmone o del resto del corpo questo parametro indica la dimensione di quello che si è manifestato per primo
- Il parametro N indica il coinvolgimento dei linfonodi adiacenti al tumore
- Il parametro M indica la presenza o meno di metastasi

Inoltre ogni categoria è a sua volta divisa in altre sottocategorie a seconda delle varie caratteristiche del tumore.

In ambito clinico viene fatta una classificazione dei tumori del polmone. Si distinguono:

- Il tumore polmonare a piccole cellule che, come indica il nome stesso, è costituito da cellule di piccole dimensioni e si presenta generalmente nei fumatori, ed è abbastanza raro riscontrarlo in persone non fumatori. A dispetto del nome "piccole cellule" la sua prognosi è peggiore rispetto a quello non a piccole cellule, in quanto si diffonde molto rapidamente anche negli altri organi
- Il tumore polmonare non a piccole cellule rappresenta circa l'80-85% dei casi dei tumori del polmone [6]. Esso è diviso, a sua volta, in tre principali tipologie:
 - carcinoma squamocellulare
 - adenocarcinoma
 - carcinoma a grandi cellule (meno frequente)

Nei successivi due sottoparagrafi verranno approfonditi in particolare modo il carcinoma squamocellulare e l'adenocarcinoma, in quanto essi sono tra i più diffusi dei tumori polmonari. Inoltre, i pazienti considerati in questo percorso di Tesi erano affetti da queste due tipologie di neoplasia.

1.2.1 Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma polmonare a cellule squamose costituisce il 25-30% delle diagnosi dei tumori polmonari, mentre è quello più frequente nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Esso origina dall'epitelio bronchiale e generalmente si localizza nelle regioni ilari del polmone, dando quindi più precocemente segno della propria presenza. Il carcinoma squamocellulare ha una crescita lenta, però vista la sua generale localizzazione tende

a crescere sia all'interno dell'albero bronchiale sia esternamente verso il tessuto polmonare, intaccando notevolmente il corretto funzionamento di questo organo.

Una delle principali cause di questo tipo di tumore ai polmoni è dovuta al fumo.

In Figura 1.4 viene mostrato un frammento di una biopsia di esso.

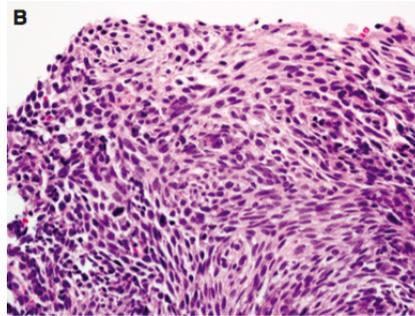


Figura 1.4: Carcinoma a cellule squamose. Immagine estratta da [7]

1.2.2 Adenocarcinoma

L'adenocarcinoma è tra le diagnosi più frequenti dei tumori del polmone. Esso si presenta nel 35-40% dei casi ed è la forma più comune di tumore dei polmoni nei non fumatori.

Esso, a differenza del carcinoma squamocellulare, si localizza nelle regioni più periferiche, con frequente coinvolgimento pleurico, intaccando le regioni situate a livello dei bronchi di calibro minore.

Recentemente le maggiori società scientifiche internazionali (IASLC/ATS/ERS) hanno proposto una diversa classificazione di adenocarcinoma, che include oltre all'adenocarcinoma invasivo, anche lesioni pre-invasive, adenocarcinoma in situ mucinoso o non mucinoso, e l'adenocarcinoma minimamente invasivo.

L'adenocarcinoma invasivo contiene varie caratteristiche raggruppate in 3 categorie prognostiche:

- Carcinoma con prevalente crescita lepidica

- Carcinoma acinare e carcinoma papillare
- Carcinoma micropapillare e carcinoma a componente prevalentemente solida

Tuttavia, frequentemente gli adenocarcinomi presentano varianti istologiche miste, pertanto la diagnosi indica le percentuali riferite alle singole componenti.

Gli adenocarcinomi con istotipo mucinoso che superano le dimensioni dei 3 cm hanno un'elevata tendenza alla diffusione aerogena. Quindi una sua diagnosi corrisponde a prognosi sfavorevoli.

In Figura 1.5 viene mostrato un frammento di una biopsia di un adenocarcinoma.

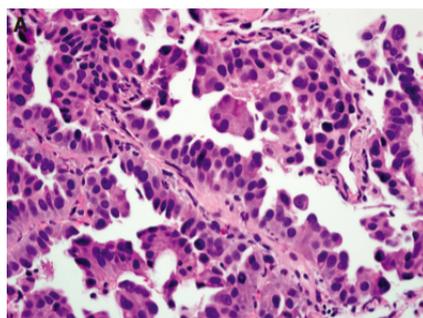


Figura 1.5: Adenocarcinoma. Immagine estratta da [7]

1.3 Tomografia Computerizzata (TC)

La Tomografia Computerizzata (TC), è una tecnica diagnostica per la produzione di immagini che sfrutta le radiazioni ionizzanti per ottenere immagini dettagliate di sezioni o strati del corpo del paziente in esame. L'acquisizione delle immagini TC è effettuata misurando la quantità di raggi X assorbita dalla sezione del corpo, rispetto alla quantità totale di radiazione emessa. I raggi X subiscono un'attenuazione che varia in modo proporzionale alla densità elettronica dei tessuti attraversati, per

cui si avrà un'attenuazione maggiore da parte dei tessuti ossei rispetto ad organi ricchi d'aria come i polmoni. I raggi X dopo aver attraversato la sezione in esame, impattano sui detettori, come mostrato in Figura 1.6, che forniscono una rappresentazione numerica dell'attenuazione del fascio.

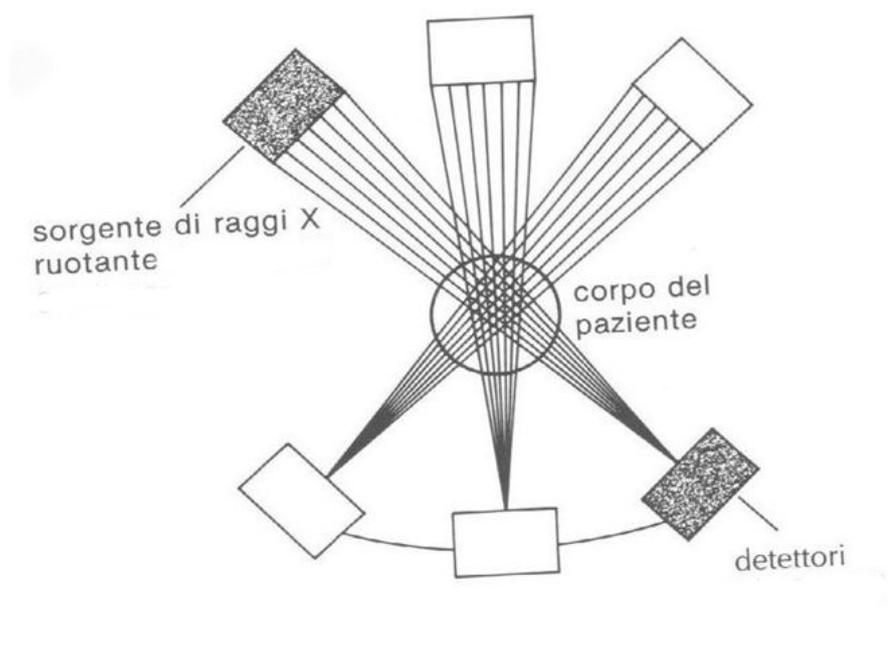


Figura 1.6: Detettori

Successivamente questi dati vengono inviati ad un calcolatore, che attraverso specifici algoritmi matematici di ricostruzione delle immagini, genera le immagini in formato digitale. A questo punto, le immagini verranno mostrate a video al personale medico in grado di dar loro un'interpretazione clinica. Poiché le immagini prodotte sono di tipo digitale, il volume di tessuto studiato risulta suddiviso in una serie discreta di elementi di volumi (*voxel*), ai quali corrispondono nell'immagine elementi bidimensionali (*pixel*), visualizzati in opportune scale di grigio, in base all'attenuazione subita dal fascio di raggi X. L'unità di misura della radiodensità, e quindi dell'attenuazione causata dai tessuti, è l'*Hounsfield Unit* (HU) la cui scala comprende 2001 tonalità di grigio, che vanno dal

nero, per rappresentare tessuti a bassa densità elettronica come l'aria, al bianco, per rappresentare tessuti ad alta densità come l'osso (Figura 1.7). Le dimensioni di una singola immagine sono generalmente di 512×512 *pixel*, con una profondità di 16 *bit/pixel*.

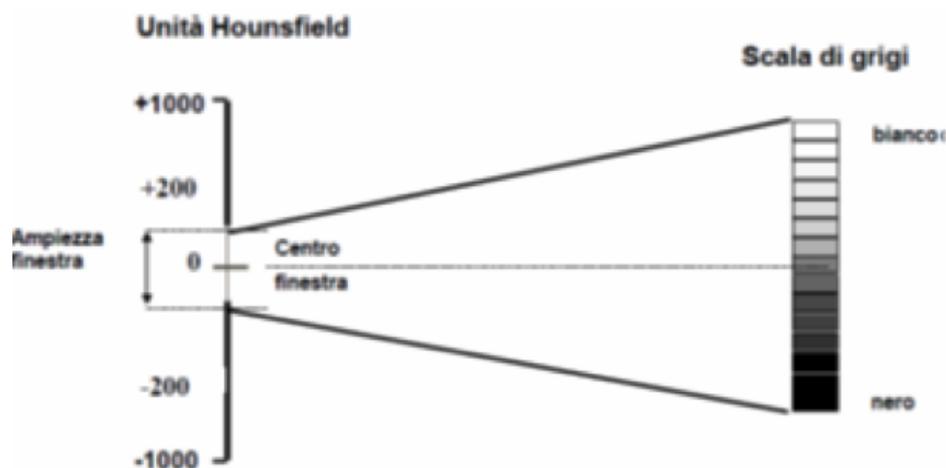


Figura 1.7: Scala della densità dei valori di HU

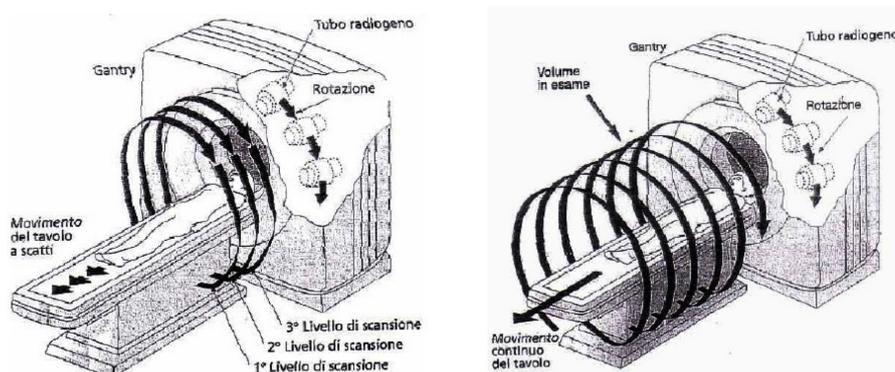
Inoltre, l'acquisizione delle immagini TC può essere effettuata secondo due modalità:

- **Modalità Assiale** (Figura 1.8(a))
- **Modalità Spirale** (Figura 1.8(b))

Le due modalità si differenziano principalmente per un fattore. Nella modalità assiale il volume da analizzare viene suddiviso in fette, o *slice*, ciò vuol dire che durante la fase di acquisizione il lettino porta pazienti si muoverà ad intervalli di tempo regolari. Questo permette al complesso tubo radiogeno-detettori di scansionare la singola *slice* e successivamente al lettino di spostarsi sulla *slice* successiva e proseguire fino al completamento del volume di acquisizione.

Mentre nella modalità spirale il tubo radiogeno ruota continuamente intorno al paziente, mentre contemporaneamente il lettino porta paziente

si muoverà di moto rettilineo uniforme lungo l'asse del paziente, denominato asse z. Il complesso tubo radiogeno-detettori disegnerà una sorta di spirale intorno al paziente ed acquisirà i dati relativi all'intero volume senza discontinuità spazio-temporali.



(a) Esame TC in modalità assiale

(b) Esame TC in modalità spirale

Figura 1.8: Modalità di acquisizione

1.4 Tomografia Computerizzata perfusione

La perfusione è definita come il flusso ematico che attraversa l'unità di volume di tessuto nell'unità di tempo. Essa, quindi, fa riferimento al trasporto di nutrienti ed ossigeno nei tessuti, che avviene a livello dei microvasi capillari. La perfusione può essere quantificata attraverso tecniche di *imaging* funzionale [8].

La TC perfusione (TCp) è un valido strumento di *imaging* funzionale [9]. Le moderne TC permettono di eseguire analisi con elevata risoluzione temporale e spaziale, permettendo di avere una migliore accuratezza morfologica e una maggiore accuratezza nelle stime di natura funzionale, in particolar modo emodinamiche, sui tessuti analizzati. Ciò potrebbe

essere applicato in campo oncologico in quanto permetterebbe di misurare in modo oggettivo la perfusione del tessuto in esame.

Essa consiste nell'effettuare scansioni TC ripetute nel tempo di uno stesso volume di analisi, dopo che al paziente viene somministrato, generalmente per via endovenosa, un bolo di mezzo di contrasto (MdC) [10]. Il MdC è una sostanza in grado di modificare il modo in cui una regione analizzata appare in un'immagine medica, in quanto esso è in grado di aumentare o diminuire l'attenuazione dei raggi X, andando ad alterare il contrasto di un organo, di una lesione o di qualsiasi altra struttura rispetto a ciò che la circonda.

Tramite la TCp è possibile osservare come il MdC si diffonda nel tempo attraverso il flusso sanguigno, e ciò permette di studiare la vascolarizzazione della regione di interesse [11]. La perfusione viene valutata analizzando le variazioni di densità che il tessuto in esame subisce nel tempo con il passaggio del MdC, fenomeno che viene rappresentato graficamente tramite una curva tempo-concentrazione (TCC)(Figura 1.9) specifica per ogni *voxel*. L'applicazione di modelli matematici alle TCC consente di estrapolare il valore dei parametri perfusionali per ciascun *voxel* del tessuto in esame. Inoltre la conoscenza, tramite una tecnica così poco

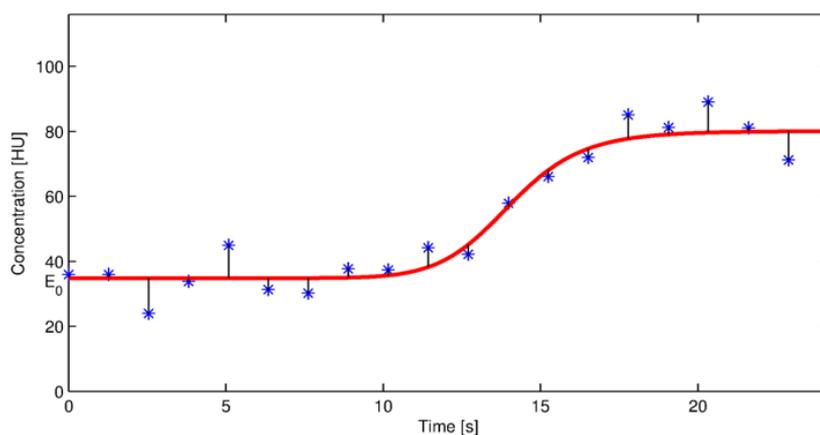


Figura 1.9: Curva tempo-concentrazione tissutale. Immagine estratta da [12]

invasiva come la TCp, di molteplici informazioni emodinamiche a livello

dei microvasi capillari dell'organo o del tessuto in esame, possono essere utili per un miglior monitoraggio delle neovascolarizzazioni di una neoplasia, prima che essa stravolga la morfologia del tessuto dove si sviluppa [13].

1.4.1 Rappresentazione grafica dei parametri

I parametri perfusionali di ciascun *voxel* vengono rappresentati graficamente attraverso le mappe colorimetriche (*colormap*). Queste mappe vengono generate da *software* dedicati che analizzando le immagini TC estrapolano i parametri perfusionali e attribuiscono ad ogni *pixel* dell'immagine TC un colore, che rappresenta il valore del parametro per quel *pixel*.

La scala dei colori delle *colormap* consente di mettere in risalto le zone avente perfusione diversa (tonalità rosse per quelle a maggior perfusione, blu per le meno perfuse), ma può anche essere modificata a discrezione del medico. Attraverso il loro uso è possibile, per esempio, valutare i vari livelli di perfusione all'interno del polmone, mettendo in evidenza le aree con una più elevata perfusione nel tumore e anche le aree di possibili necrosi o ipossia, che sono le aree meno perfuse del tumore. Possono quindi permettere al medico una più precisa valutazione della neoplasia presente, consentendone il monitoraggio e la valutazione della risposta a terapie antiangiogenetiche. Inoltre, possono essere anche di aiuto nelle identificazioni dei margini del tumore stesso, quando essi non sono ben delineati a causa di un'anatomia complessa, sovrapponendole con le immagini TC native. In Figura 1.10 è riportato un esempio di una *colormap* relativa ad una lesione polmonare.

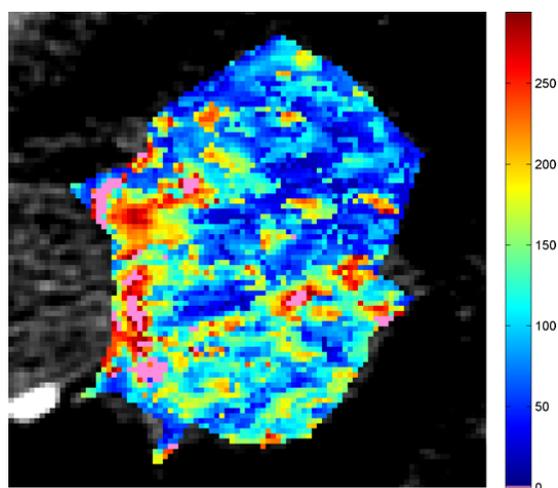


Figura 1.10: Mappa perfusionale colorimetrica relativa ad una lesione polmonare (adenocarcinoma)

Capitolo 2

Lo stato dell'arte

2.1 TC dinamiche per lo studio delle neoplasie

Il termine dinamiche, unito ad una tecnica di *imaging* indica che attraverso essa è possibile effettuare uno studio funzionale della regione di interesse (ROI, dall'acronimo inglese *Region Of interest*). In particolare, in questo progetto di Tesi si è usata la TC dinamica (TCp) per ottenere informazioni funzionali sull'emodinamica dei tumori polmonari. L'uso di questa tecnica nella valutazione di tumori polmonari, richiede piccole variazioni rispetto la procedura standard. La principale riguarda la selezione dell'input arterioso, in questo caso si considera l'aorta discendente.

Nella valutazione di questa regione anatomica si riscontra una problematica molto diffusa, dovuta agli artefatti da movimento. Questi sono causati principalmente dalla deglutizione e dalla respirazione. Questi due eventi fisiologici possono causare spostamenti significativi della neoplasia nell'immagine acquisita. Per limitare ciò, dopo aver dato tutte le istruzioni al paziente, viene chiesto di mantenere uno stato di apnea per l'intera durata dell'esame. Tuttavia, tale procedura impone due vincoli tra di essi collegati: il primo vincolo riguarda il tempo di acquisizione,

che naturalmente deve tenere in considerazione lo stato di apnea del paziente, il secondo, diretta conseguenza del primo, riguarda il volume di acquisizione.

Queste informazioni emodinamiche sono di elevata importanza per valutare le terapie antiangiogenetiche.

2.2 Nuove terapie

Le terapie a bersaglio molecolare, o *target therapy*, rappresentano un importante passo avanti nella cura dei tumori. Le svariate pubblicazioni scientifiche a sostegno di esse ci fanno comprendere quanta attenzione ci sia dal mondo scientifico.

La principale caratteristica di queste terapie è quella di essere, o cercare di essere, il più possibile mirata. Con questo, si vuole superare uno dei maggiori limiti delle attuali terapie antitumorali, cioè l'aspecificità.

Effettuando un confronto dei meccanismi d'azione della *target therapy* con la chemioterapia è possibile comprendere meglio il limite dell'aspecificità. Il meccanismo di azione della chemioterapia è quello di distruggere tutte le cellule che si riproducono velocemente, sia che siano cellule neoplastiche sia che siano cellule sane. Mentre l'azione della *target therapy* è specifica soltanto per il "bersaglio" che si vuole colpire, presente esclusivamente nella cellula neoplastica. Questo consente di ridurre anche gli effetti collaterali negativi ed indesiderati della chemioterapia, portando un miglioramento nella qualità di vita del paziente affetto da tumore.

Tra le più promettenti, le terapie antiangiogenetiche, il cui scopo primario è quello di limitare l'apporto di sangue, e quindi di nutrienti ed ossigeno, al tumore per impedirne la crescita e l'avanzamento. Inoltre, vengono anche utilizzate durante il trattamento di prima linea terapeutica per regolarizzare il supporto vascolare tumorale neo-creato, in modo da risolvere un problema molto comune nell'ambito delle chemioterapie

convenzionali, ovvero la scarsa penetrazione dei farmaci in tutte le aree del tessuto neoplastico. Essa è dovuta principalmente all'anomala vascolarizzazione dei tessuti tumorali.

I tessuti tumorali presentano una vascolarizzazione casuale, che somiglia molto poco alla vascolarizzazione dei tessuti sani. I tessuti sani ricevono nutrienti ed ossigeno da una rete di vasi regolari e che si ramifica in modo prevedibile in capillari sempre più piccoli e microvasi. Mentre i tumori, che stimolano una vascolarizzazione per nutrirsi, non generano una rete regolare come nel tessuto sano, ma generano un groviglio di vasi collegati tra di loro in modo casuale e che, a volte non vascolarizza tutto il tessuto tumorale (Figura 2.1). Inoltre, queste aree del tumore non vascolarizzate non forniscono un corretto apporto di ossigeno ai tessuti che li circondano e ciò, instaura uno stato generale di ipossia e di alta acidità. L'ipossia genera a sua volta delle alterazioni sia alle cellule tumorali, che divengono più aggressive e propense alle metastasi, sia alle cellule immunitarie che avrebbero potuto contribuire a combattere il tumore.

In una sperimentazione clinica condotta nel 2002, sponsorizzata dal *National Cancer Institute* si è visto che in pazienti trattati con un farmaco antiangiogenetico non vi erano solamente modifiche della vascolarizzazione tumorale limitate alla semplice distruzione dei vasi. Si è visto anche che i vasi sanguigni tumorali restanti divenivano più efficienti. Questo stato rendeva le cellule tumorali più sensibili ai farmaci chemioterapici. Da qui si può comprendere quanto queste terapie possano distruggere le vascolarizzazioni tumorali, sia normalizzare e riparare le vascolarizzazioni anomale del tessuto tumorale, potendo aggredire in diversi modi. Ciò, inoltre, pone una notevole attenzione sulle tecniche che possano fornire parametri in grado di valutare le vascolarizzazioni tumorali. Per valutare l'efficacia di queste terapie è necessario utilizzare tecniche di *imaging* dinamiche, in quanto capaci di fornire informazioni funzionali del tessuto in esame e non solo di tipo morfologico. Infatti, l'effetto della terapia antiangiogenetica sulle dimensioni della neoplasia è un effetto

2.3 Utilizzo della TC perfusionale per la valutazione della risposta

secondario, quindi il solo monitoraggio delle dimensioni non porterebbe a nessun risultato.

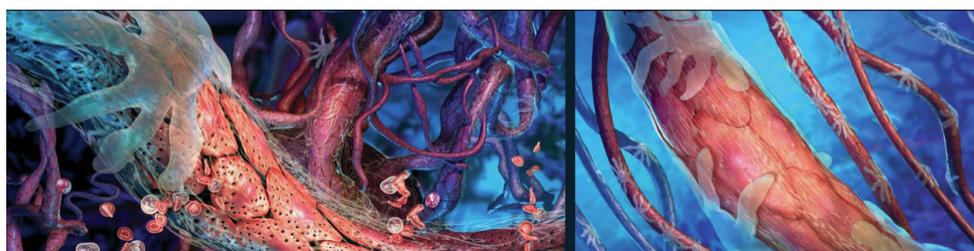


Figura 2.1: Confronto vascolarizzazione tessuto tumorale e tessuto sano. Immagine estratta da [14]

2.3 Utilizzo della TC perfusionale per la valutazione della risposta

Numerosi studi effettuati sui parametri perfusionali, misurati attraverso la TCp, hanno mostrato una diversa perfusione tra tessuto sano e tessuto tumorale. È stato dimostrato che i parametri perfusionali erano significativamente più elevati in alcuni tumori comparati con tessuti sani dello stesso organo. Questo, è stato valutato nei tumori al fegato, polmone, retto e nel tratto digestivo superiore [1]. Inoltre, sempre nello studio [1], è stato riscontrato che è possibile mostrare differenze dei parametri perfusionali anche tra tumore benigno e tumore maligno.

Dunque, la TCp potrebbe avere un ruolo molto importante nel campo oncologico ed in particolare nell'individuare l'attività dell'angiogenesi tumorale. Alcuni studi [1, 15, 16] hanno verificato che attraverso la TCp è possibile verificare in maniera precoce una riduzione della perfusione, dopo solamente una singola somministrazione del farmaco antiangiogenetico in pazienti affetti da tumori al retto, fegato e polmone.

In un altro studio [15], è stato anche riscontrato un legame tra stadio del

tumore e valori dei parametri perfusionali. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili hanno fornito informazioni discrepanti tra loro per permettere una conclusione significativa, ma se ciò fosse verificato con ulteriori studi più ampi, la TCp potrebbe contribuire anche allo studio delle caratteristiche biologiche dei tumori.

Un ulteriore stimolo a nuove ricerche nell'uso della TCp, è dato anche dagli incoraggianti risultati ottenuti sulla previsione di risposta alla terapia. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato dei bassi valori di perfusione in pazienti affetti da tumori del tratto aero-digestivo superiore, del retto e del polmone, in cui la terapia radioterapica e la chemioterapia era fallita. Da questi studi si potrebbe dedurre una correlazione tra l'efficacia che avrà una determinata terapia e i valori di perfusione. Un esame di TCp eseguito sul paziente al fine di valutare i valori perfusionali prima dell'inizio della terapia potrebbe permettere una cernita dei possibili pazienti soggetti ad una cattiva risposta chemio o radioterapica e avviarli a processi di cura più mirati e personalizzati. Facendo ciò sarebbe possibile limitare gli sprechi nell'applicare un trattamento irritante e costoso, e non esporre il paziente agli effetti collaterali del trattamento.

Purtroppo, il ruolo della TC nella predizione clinica è ancora oggetto di studi e sperimentazioni e quindi non ancora disponibile nella *routine* clinica.

2.4 Problematiche aperte

La TCp non è esente, tuttavia, da problematiche e limiti. Un limite è rappresentato dall'elevata dose di radiazione a cui è sottoposto il paziente, la quale è significativamente maggiore rispetto a quella a cui lo stesso paziente sarebbe sottoposto in un protocollo TC convenzionale. L'elevata esposizione a radiazioni ionizzanti limita molto l'uso della TCp su ampie applicazioni, ciò causa lentezza nell'acquisire esperienze nella metodica e

nell'estrarre valide conclusioni scientifiche.

Un'ulteriore problematica è dovuta alla mancata standardizzazione della tecnica di acquisizione, introducendo errori casuali e sistematici a volte di difficile identificazione. Per limitare questi errori generalmente, il personale che esegue la TCp viene formato a rispettare un determinato protocollo. Tuttavia, occorrono studi per confermarne l'affidabilità e quindi consentirne l'uso nelle applicazioni cliniche.

Altre problematiche nello studio dei parametri ottenuti tramite la TCp sono dovuti agli artefatti, che sono generalmente classificabili in due categorie:

- Artefatti di movimento (già elencati nel paragrafo TC dinamiche per lo studio delle neoplasie)
- Artefatti provocati dalla macchina e quelli prodotti per effetto dei volumi parziali

Gli artefatti per effetto di volumi parziali si presentano quando in un medesimo voxel sono presenti due strutture avente densità molto diversa tra loro, dando luogo ad immagini contraffatte. L'unica soluzione a questo problema potrebbe essere quella di ricorrere a *slice* più sottili, però ciò avrebbe anche degli effetti collaterali dovuti alla diminuzione del rapporto segnale/rumore [1].

Un'altra problematica aperta riguarda l'uso del *software* commerciale, disponibile nelle *workstation* TC che ha facilitato la diffusione delle misure di perfusione nella pratica clinica.

Tuttavia i parametri perfusionali calcolati attraverso questi *software* commerciali differiscono molto in base al *vendor* proprietario del *software* ed anche in base alla versione *software* che si possiede. Recenti studi, infatti, hanno mostrato come diverse versioni di *software* dello stesso produttore forniscano stime differenti dei parametri perfusionali [17].

Capitolo 3

Fase progettuale: scelte e motivazioni

3.1 Obiettivi

In campo oncologico, nell'ultimo decennio le terapie antiangiogenetiche si sono sempre più diffuse. Con la loro diffusione è stato necessario avere una tecnica poco invasiva e anche poco costosa e disponibile nel territorio che fosse in grado di valutare l'efficacia di questa terapia. La terapia antiangiogenetica mira ad inibire la vascolarizzazione del tumore, non permettendo la crescita e l'espansione, quindi in diversi studi sono state valutate diverse tecniche di *imaging* in grado di fornire tali informazioni. Negli ultimi anni è stata la TCp a suscitare un notevole interesse per la sua capacità di fornire informazioni dettagliate sia morfologiche che funzionali che potrebbero trovare applicazioni nel monitoraggio dell'attività funzionale del tumore, prevedere l'esito dei trattamenti, o avere una risposta precoce nello studio delle terapie antiangiogenetiche [18] ancor prima che si abbia una mutazione morfologica della lesione.

Attualmente il principale ostacolo che impedisce l'uso della TCp nella pratica clinica *standard* è rappresentato dalla difficoltà di avere una misura della riproducibilità dei parametri perfusionali, ed anche di definire

livelli di affidabilità dei parametri stessi.

Il progetto PERFeCT, quindi, vuole compensare questo vuoto auspicando una traslazione clinica di uno strumento affidabile ed in grado di aiutare l'oncologo nella valutazione del tumore e nella scelta della terapia più corretta. La TCp consente, infatti, di valutare e quantificare l'efficacia delle terapie antiangiogenetiche.

La mia Tesi costituisce un tassello di questo progetto, che getta le basi per uno studio della riproducibilità ed affidabilità dei parametri perfusionali. Si vuole effettuare un'analisi dei risultati di TCp effettuata sul tessuto polmonare sano. In particolare, si vogliono definire dei livelli di affidabilità dei parametri perfusionali studiando il tessuto sano del polmone e valutando gli errori che si commettono nella valutazione dei parametri. Questo indice di errore può essere rappresentato attraverso delle mappe colorimetriche (Figura 3.1), così come i parametri perfusionali. Si vuole valutare l'errore commesso e l'eventuale relazione tra gli errori presenti nelle diverse aree del polmone analizzato. Inoltre, si vuole effettuare uno studio intra-paziente e analizzare la relazione tra gli errori presenti nel primo esame TCp, chiamato esame di *baseline*, ed i successivi esami, detti *follow-up*. Una possibile correlazione degli errori potrebbe significare la possibilità di quantificare l'errore che si commette, e quindi la possibilità di standardizzare la procedura definendone la riproducibilità.

3.2 Preparazione dati

La prima fase è stata quella di analizzare i casi d'esame a disposizione e decidere quale fosse la strategia migliore.

Quindi in un *briefing* svolto con i medici radiologi dell'Unità Operativa di Diagnostica per immagini dell'IRST, il Dott. Barone e il Prof. Gavelli, e gli ingegneri del CVG, insieme al responsabile, il Prof. Bevilacqua, si sono delineate le linee guida da seguire. Queste riguardano il tracciamento

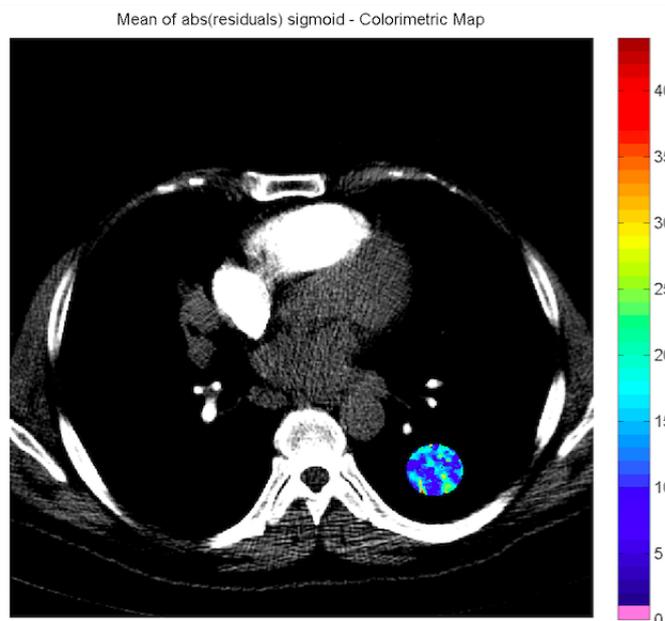


Figura 3.1: Mappa d'errore

manuale delle ROI nel tessuto polmonare sano e per la gestione e valutazione dell'intera mole di dati, considerazioni che verranno approfondite nei paragrafi a seguire.

3.2.1 Scelta delle ROI

Al fine di avere il maggior numero di informazioni possibile sul tessuto sano, si è scelto di considerare cinque ROI, come mostrato in Figura 3.2. Le regioni di tessuto polmonare sano considerate sono:

- ROI adiacente alla lesione; in questa sezione del polmone vi è il rischio di non considerare univocamente tessuto sano ma anche del tessuto infiammato o comunque intaccato dalla neoplasia. Tuttavia si è deciso di prendere in considerazione questa regione poiché un valore fuori *range* in questa zona potrebbe fungere da campanello di allarme sullo stato di espansione del tumore.

- ROI lontana dalla lesione, ma situata sempre nel polmone dove essa è presente.
- ROI speculare alla lesione presente, situata nel polmone sano, per poter avere anche una comparazione delle stesse dimensioni della lesione ma nel lobo sano del polmone.
- Due ROI nel polmone sano, speculari alla ROI adiacente e alla ROI lontana situate nel polmone dove è presente la lesione; in questi casi, soprattutto nella regione più lontana dalla lesione, ci si aspetta valori di errore più omogenei tra l'esame di *baseline* e i successivi *follow-up*.

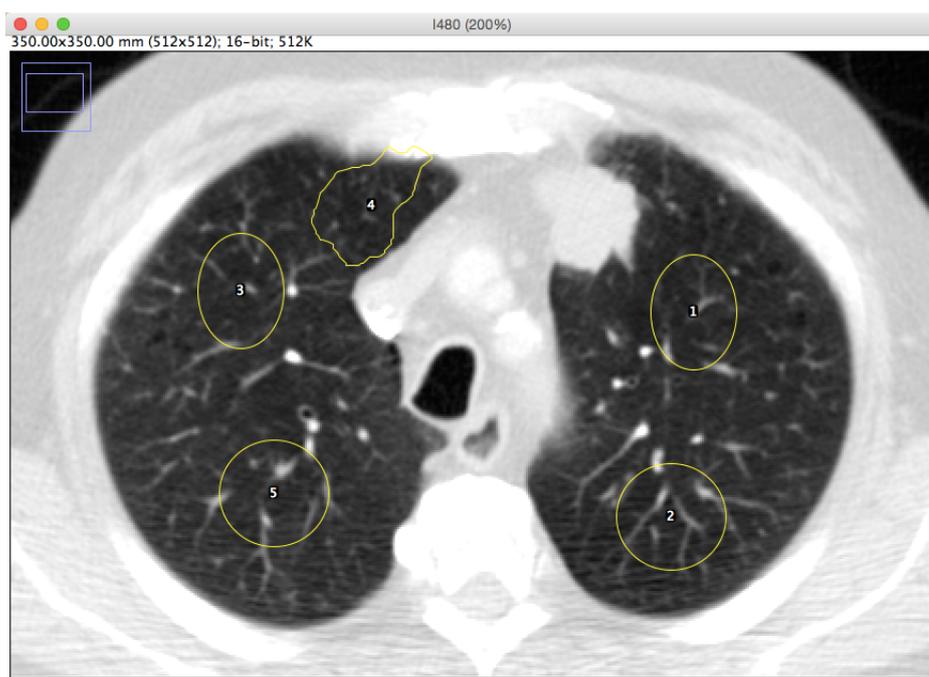


Figura 3.2: Posizionamento ROI

3.2.2 Valutazione dei casi in esame

I casi totali a nostra disposizione erano 52, però molti di essi non presentavano dei *follow-up*. Sono stati, quindi, esclusi non essendo la possibile

effettuare un confronto tra dati di *baseline* e di *follow-up*. Quindi si sono considerati soltanto quei casi in cui era presente oltre l'esame di *baseline* almeno un *follow-up*.

Effettuata questa prima cernita si sono analizzati, e altri casi sono stati scartati poiché o la lesione nel *follow-up* era divenuta troppo piccola per essere considerata, oppure, in un caso, la lesione si era espansa talmente tanto che insieme al tessuto infiammato l'intero lobo del polmone risultava completamente occupato. In questo caso sarebbe stato impossibile delimitare i bordi della lesione. Inoltre, un altro caso è stato scartato per un errore effettuato durante l'esecuzione dell'esame che lo rendeva inutilizzabile.

Alla fine gli esami considerati, in cui sono state tracciate le 5 ROI sono stati 14, con i relativi *follow-up*.

In questo lavoro di Tesi sono stati presi in considerazione 6 dei 14 esami in cui si era effettuata la segmentazione manuale del tessuto sano, svolta durante il mio lavoro di tirocinio [19]. Insieme agli ingegneri del CVG e al Prof. Bevilacqua si è ritenuto che fossero i migliori dal punto di vista qualitativo dell'esame stesso. Infatti, sono quelli meno influenzati dagli artefatti, sia di movimento sia dovuti allo svolgimento dell'esame TCp. In Tabella 3.1 vengono riportate le informazioni dei pazienti considerati.

Paziente	Sesso	Età	Follow-up	Tipo di lesione
ID1	Maschio	61	5	Carcinoma squamocellulare
ID2	Maschio	69	5	Carcinoma squamocellulare
ID3	Femmina	74	3	Adenocarcinoma
ID4	Maschio	69	2	Carcinoma squamocellulare
ID5	Femmina	48	2	Adenocarcinoma mucinoso
ID6	Maschio	69	2	Adenocarcinoma

Tabella 3.1: Dati pazienti

3.2.3 Valutazione strategie per la gestione dei dati

Scelti i casi da tenere in considerazione, e vista l'enorme mole di dati, si è deciso uno *standard* da usare per la nomina dei *file*, e come essi venivano suddivisi all'interno delle sottocartelle. Ciò è stato fatto per ridurre al minimo la possibilità di errore umano.

La struttura dell'organizzazione dei *file* è mostrata in Figura 3.3, dove all'interno della cartella "Roi Riferimento" creavo le 5 sottocartelle (`ps_ts_les`, `ps_ts_ad`, `ps_ts_lont`, `pl_ts_ad` e `pl_ts_lont`) in cui salvavo le ROI tracciate nel polmone sano. Nelle sottocartelle la sigla "ps" è ad indicare il polmone sano, ovvero dove non è presente la neoplasia, mentre la sigla "pl" sta ad indicare il polmone dove è presente la neoplasia. Mentre le sigle "ad" e "lont" indicano rispettivamente le ROI adiacenti e lontane, situate o nel polmone sano (ps) o nel polmone dove è la neoplasia (pl). Infine la sigla "les" indica la ROI tracciata nel polmone sano (ps) specularmente alle neoplasia.

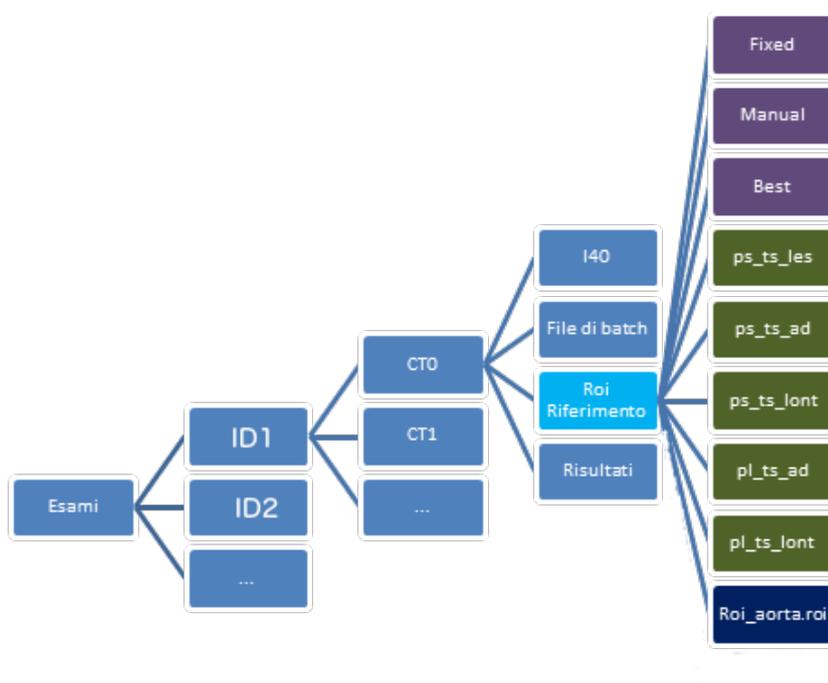


Figura 3.3: Struttura file

3.3 Problematiche riscontrate

La prima problematica riscontrata nel valutare il tessuto sano polmonare è stata quella di applicare e scegliere delle maschere che consentissero di visualizzare in maniera ottimale il tessuto sano. Ciò è stato fatto attraverso il *software* per l'elaborazione delle immagini utilizzato, presentato nel paragrafo successivo, e variando, dietro le direttive del medico radiologo, i valori di *Window/level*. Nella Figura 3.4 è mostrata l'immagine del polmone con e senza maschera applicata.

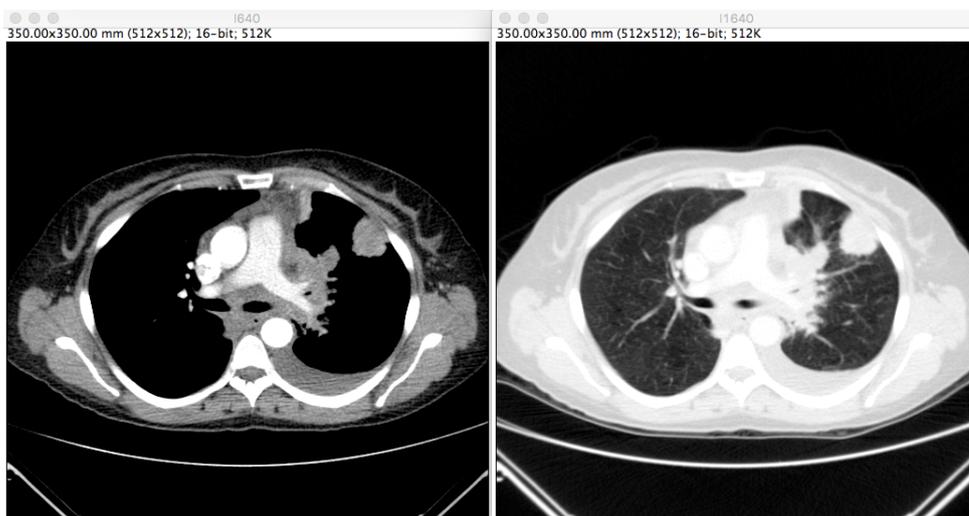


Figura 3.4: Correzione immagine

Nei lavori antecedente al mio, nei casi di studio erano stati calcolati i parametri perfusionali limitatamente alla lesione presente. In quel contesto si era eseguito uno studio della lesione ed il medico radiologo, sull'intero esame costituito da 242 immagini, aveva scelto un'immagine di riferimento (SdR). Quell'immagine era stata scelta perché era la sezione migliore della lesione sulla quale effettuare lo studio perfusionale. Basandosi su quella immagine era stato creato una *stack* composto da 20 immagini che rappresentavano sempre la medesima posizione della SdR [20]. In Figura 3.5 è rappresentato uno *stack* di immagini scelte di un caso in esame.

Il problema da me riscontrato, nella valutazione del tessuto sano, è stato quello che lo *stack* di immagini e la SdR erano state create e scelte considerando la lesione e non il tessuto sano polmonare. Dunque quello *stack* di immagini considerava sempre la stessa posizione della lesione ma non del tessuto sano. Quindi ho dovuto scegliere, per ogni esame, le nuove SdR e costruire i nuovi *stack* di immagini. Inoltre, dato che le regioni del polmone sano considerate erano 5, questo lavoro è stato reiterato per ogni regione considerata.

In Figura 3.6 è rappresentato un allineamento, stesso caso in esame della figura precedente, della regione di tessuto sano lontana dalla lesione ma situata nel medesimo polmone.

Inoltre, un altro problema riscontrato è stato quello di avere la ROI speculare a quella della lesione. Problema risolto grazie all'aiuto dell'Ing. Malavasi che ha implementato una piccola funzione in *Matlab* in grado di fornirmi la ROI esattamente speculare a quella tracciata per la lesione.

3.4 Software e strumenti utilizzati

Il *software* utilizzato per l'elaborazione digitale delle immagini, e per la gestione e la creazione delle ROI è stato *ImageJ*.

ImageJ è un *software open source* scritto interamente in *Java* e sviluppato dal *National Institutes of Health*. La sua natura *open architecture* lo rende inoltre uno strumento molto flessibile e potente, in grado di poter essere utilizzato in diversi campi applicativi. È possibile, infatti, estendere le sue funzionalità di elaborazione o di analisi di immagini, attraverso l'ausilio di piccoli sottoprogrammi, *plugin* scritti in linguaggio *Java*, e di molte macro registrabili.

Esso può acquisire, processare e analizzare immagini tridimensionali, quindi formati da *voxel* di dati a 8, 16 o 32 *bit*. Inoltre, un *tool* che ci è stato molto utile, è stato il *ROI Manager*, che ci ha permesso di tracciare, gestire e modificare le ROI in base a molteplici criteri, insieme

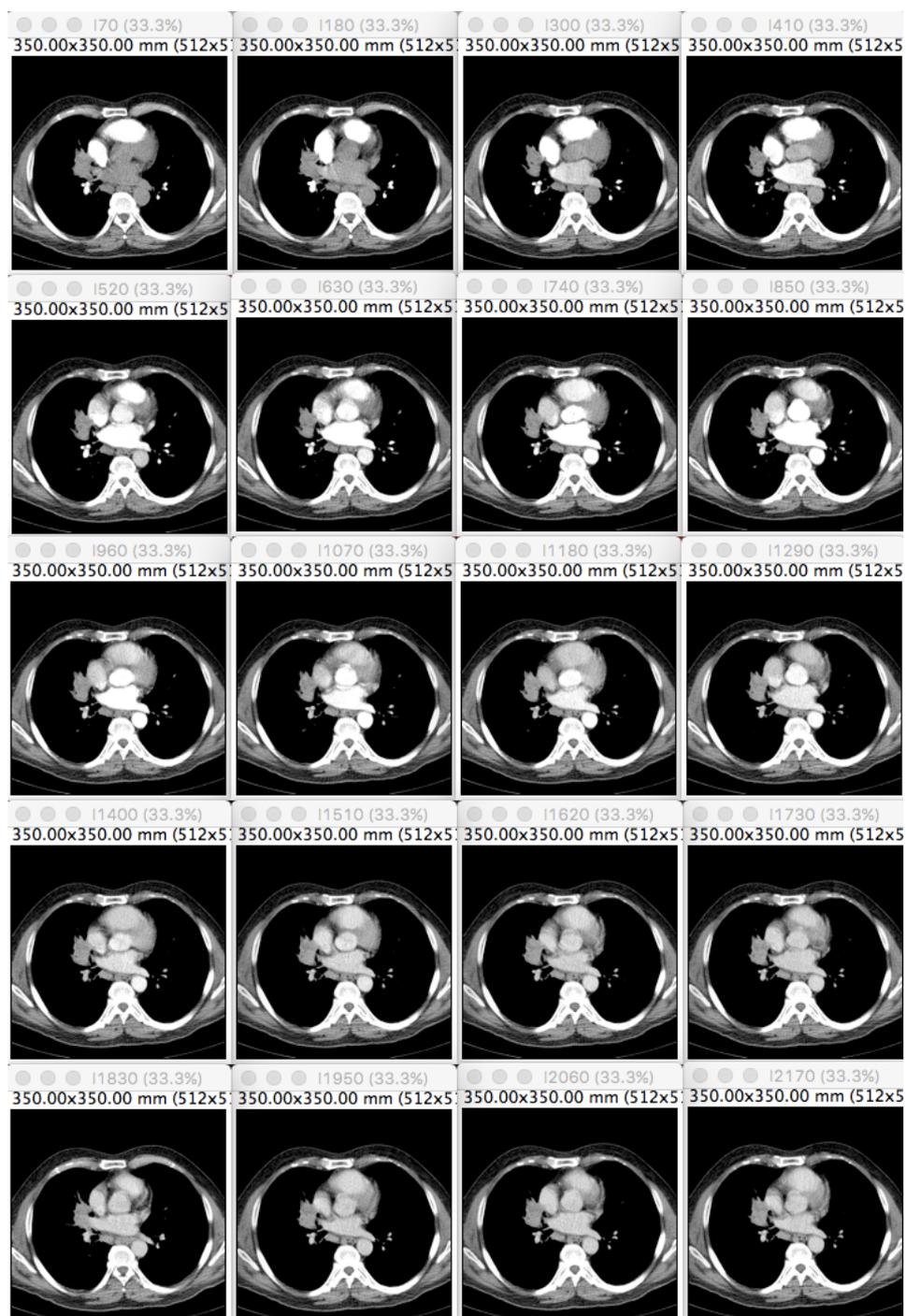


Figura 3.5: Allineamento lesione

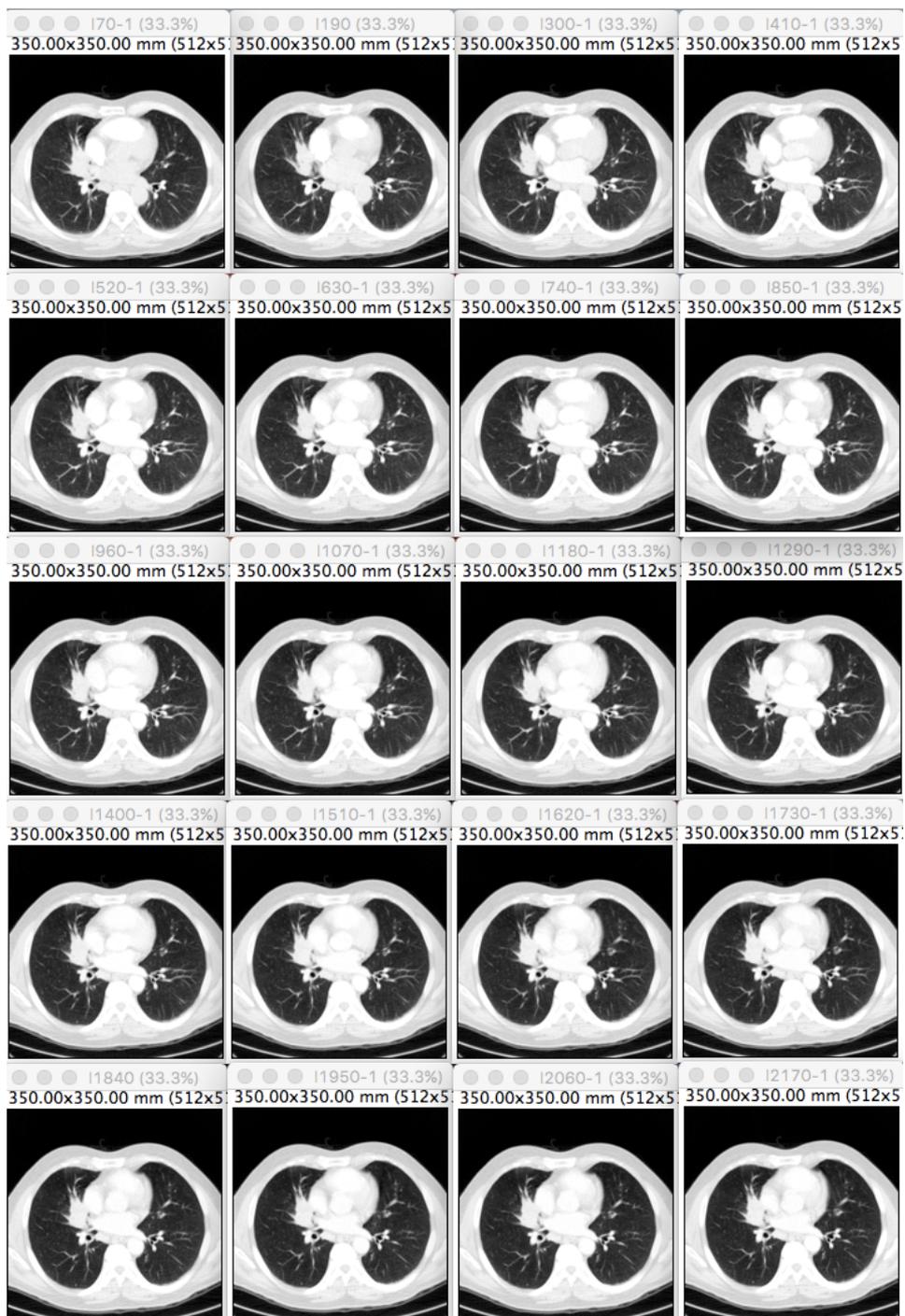


Figura 3.6: Allineamento regione sana lontana dalla lesione ma stesso polmone

all'opzione per poter regolare i valori *Windowslevel* dell'immagine.

ImageJ si presenta, come mostrato in Figura 3.7, con un'interfaccia molto pulita e molto semplice da utilizzare. Inoltre sul sito di riferimento è di facile reperibilità il manuale dove vengono chiaramente spiegate tutte le funzioni in esso implementate.



Figura 3.7: ImageJ

Capitolo 4

Procedimento per la generazione dei dati

4.1 Posizionamento delle ROI

Svolta la fase preliminare della preparazione dei dati e della valutazione delle strategie da utilizzare, si è passati alla fase successiva, ovvero il posizionamento delle ROI nel tessuto sano.

Questa fase di posizionamento è stata divisa in due momenti:

1. In un primo momento, antecedente al tracciamento vero e proprio delle ROI da parte del medico radiologo, analizzavo il caso valutando l'esame di *baseline* e i vari *follow-up* presenti del paziente che si doveva analizzare. Durante questa analisi sceglievo un'immagine di riferimento (SdR) nell'esame di *baseline*. Questa scelta veniva effettuata in maniera tale che quella zona di tessuto sano considerata nella *baseline* trovasse una miglior collimazione possibile con gli esami di *follow-up*. A volte ciò richiedeva la scelta di una SdR diversa per ogni regione di tessuto sano considerata, per far collimare il tessuto di *baseline* con quello dei vari *follow-up*.

2. Poi si passava al tracciamento delle ROI da parte del medico radiologo. In questa fase il medico visualizza sul *monitor* n immagini ed il ROI *Manager*, come mostrato in Figura 4.1. In cui n dipendeva dal numero di *follow-up* presenti del paziente. A questo punto si chiedeva al medico se quelle scelte effettuate per le SdR collimassero nel tessuto che si doveva considerare. Fatto ciò il medico radiologo tracciava la ROI del tessuto sano nella SdR della *baseline*, tenendo in considerazione diversi riferimenti anatomici, che gli permettessero di ritracciare la ROI nelle SdR dei *follow-up* considerando sempre la medesima regione di tessuto sano.

I principali riferimenti anatomici che il medico generalmente considerava erano, in ordine di rilevanza:

- Strutture dei vasi visibili
- Distanza dal mediastino
- Distanza dal profilo costale
- Distanza dal profilo pleurico

Una volta tracciate le ROI, venivano salvate nel ROI *Manager* e successivamente esportate nelle varie sottocartelle, come mostrato nel capitolo precedente (Figura 4.2).

4.2 Allineamento del tessuto sano

Ogni esame TCp è composto da 242 immagini dovute a 22 scansioni dello stesso volume. In ogni scansione vengono eseguite 11 *slice* dello spessore di 5mm ciascuna per un volume totale analizzato di 55,4 mm¹.

¹in teoria il volume esaminato dovrebbe essere di 55mm, dato che le *slice* sono 11 ed ognuna ha lo spessore di 5mm. L'eccesso di 0,4mm è dovuto all'interspazio dei detettori

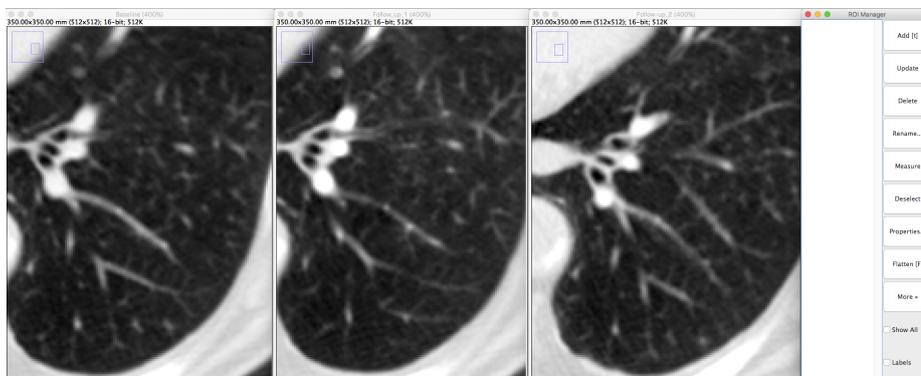
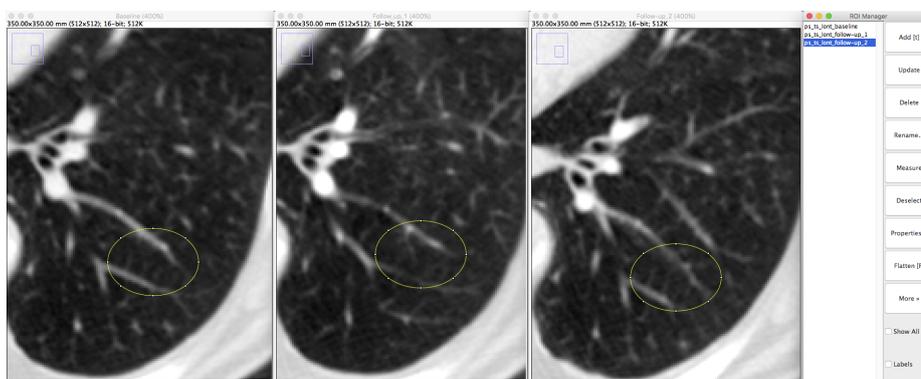


Figura 4.1: Schermata posta in esame al medico radiologo

Figura 4.2: Tracciamento ROI e salvataggio ROI *Manager*

Per lo studio dei parametri perfusionali occorre considerare la stessa regione di tessuto, o neoplasia che sia, e seguirla durante l'arco dell'intero esame, cioè nei 22 istanti di tempo dovuti alle 22 scansioni. In questo lasso di tempo, il mezzo di contrasto (MdC) iniettato al paziente comincia ad entrare ed uscire dai tessuti in cui circola. Nella fase denominata *first pass*, che va dall'istante in cui si inietta il MdC all'istante in cui si verifica il ricircolo nel tessuto da analizzare, si estraggono i dati che servono a calcolare i parametri perfusionali.

Dunque occorre selezionare, e quindi allineare, le ROI nei 22 istanti di tempo. In realtà, si è visto tramite la curva TCC che la fase di *first pass* termina alla ventesima scansione, quindi in questo lavoro di Tesi si sono considerati solamente 20 istanti di tempo.

Scelta la SdR e tracciate le ROI dal medico radiologo, si è dovuto procedere all'allineamento dei rimanenti 19 istanti di tempo, per cercare il più possibile di considerare sempre la stessa regione di tessuto, ed avere il più alto grado di omogeneità possibile nei diversi istanti.

Quindi per ogni esame si sono dovuti effettuare 5 allineamenti, ciascuno per ogni ROI analizzata. Questo perché, come mostrato in Figura 4.3, a volte era impossibile far in modo che tutte le regioni del tessuto sano collimassero considerando un'unica sezione. Ad esempio, in Figura 4.3 si nota chiaramente come il polmone sano collima molto bene, mentre il polmone dov'è presente la lesione no.

L'allineamento è stato eseguito manualmente partendo dalla SdR scelta quando si è tracciata la ROI. Quella rappresentava la prima scansione, ossia il primo istante di tempo. Da quella base, si considerava l'istante successivo, che sarebbe dovuto essere, in linea teorica, 11 *slice* dopo la SdR. Siccome il movimento del tessuto polmonare è influenzato da innumerevoli fattori, ciò non era sempre verificato.

Si procedeva pertanto tenendo in considerazione non solo la undicesima *slice* dopo la SdR, ma si consideravano anche due *slice* antecedenti e due successive ad essa, valutando quale di esse collimasse meglio con la SdR o garantisse il più alto grado possibile di omogeneità nei vari istanti. Questo procedimento, veniva reiterato per tutti i 20 istanti di tempo. In Figura 4.4 viene mostrato come in quel caso d'esame la *slice* che collimava meglio era la 11+1.

Scelta la *slice* che meglio collimasse con la regione di tessuto che stavo analizzando, a volte variavo anche la posizione della ROI lungo gli assi x e y dell'immagine. Questo per cercare di essere il più possibile preciso nel considerare sempre la medesima regione di tessuto. Una scelta sbagliata avrebbe potuto inficiare i dati dei parametri perfusionali ed anche degli indici di errore relativi ad essi. Posizionata nel miglior modo possibile la ROI veniva salvata nel ROI *Manager* e si proseguiva con l'istante successivo.

Alla fine si otteneva l'allineamento della stessa regione di tessuto sano durante tutto il *first pass*, corredato di uno *stack* di 20 ROI, necessarie alla generazione delle *coloromap*.

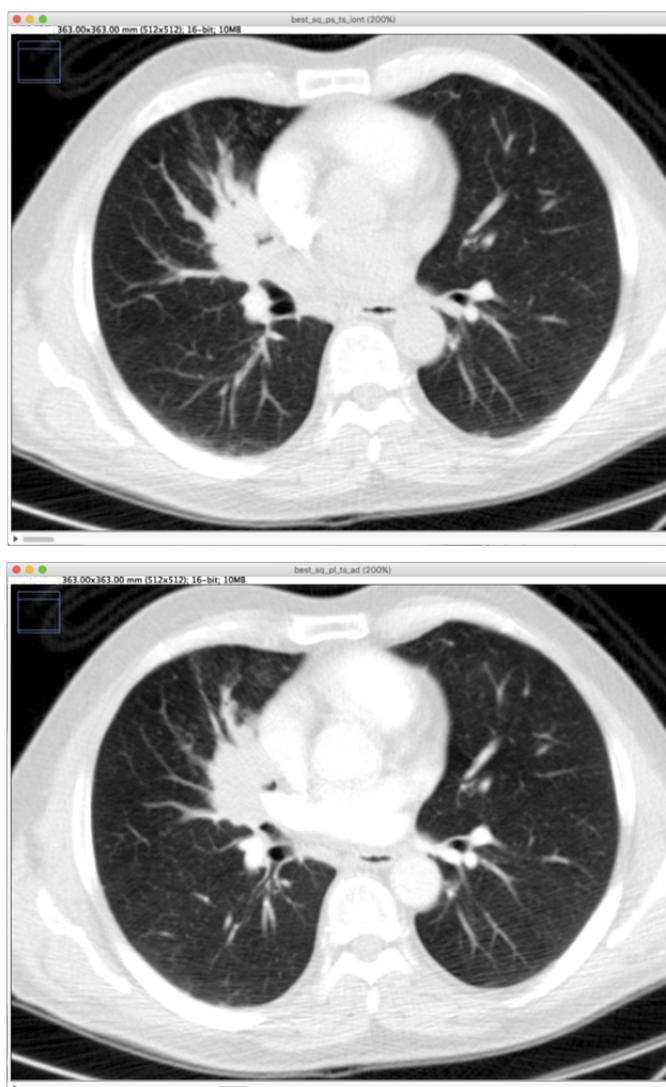


Figura 4.3: Confronto tra due *slice* in cui si nota come la parte del polmone sano collima nelle due immagini mentre la parte del polmone dov'è presente la neoplasia risulta differente

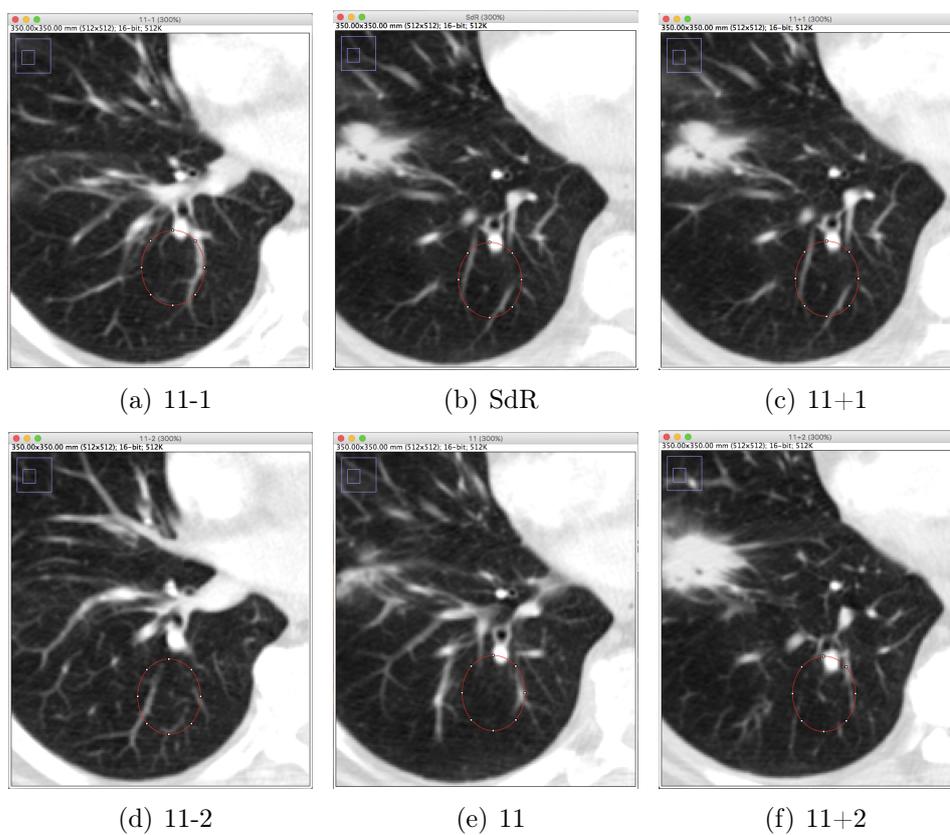


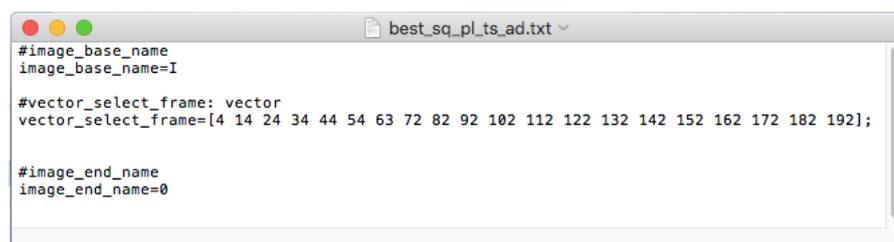
Figura 4.4: Allineamento

4.3 Creazione *file batch*

Svolti gli allineamenti dei 6 casi analizzati in questo lavoro di Tesi, si è passati alla fase successiva necessaria alla creazione delle mappe colorimetriche attraverso il *software* implementato dal CVG.

Il *software*, per poter calcolare le mappe, richiede dei *file*, in cui sono elencate le *slice* utilizzate per l'allineamento. Quindi, per ogni *stack* di ROI questo *file* denominato *file di batch*, elenca in quale *slice* è stata tracciata la ROI relativa al primo istante, al secondo, e così via fino all'ultimo istante considerato.

Il *file di batch* è un *file* con estensione *txt*, in cui si riporta quindi un *array* con i riferimenti relativi alle *slice* scelte durante la fase di allineamento, per ad ogni regione di tessuto sano considerato. Per ogni esame abbiamo 5 *file di batch*. In Figura 4.5 è mostrato un esempio di *file di batch*.

A screenshot of a text editor window titled 'best_sq_pl_ts_ad.txt'. The window contains the following text:

```
#image_base_name
image_base_name=I

#vector_select_frame: vector
vector_select_frame=[4 14 24 34 44 54 63 72 82 92 102 112 122 132 142 152 162 172 182 192];

#image_end_name
image_end_name=0
```

Figura 4.5: *File batch*

4.4 Generazione delle mappe

Il *Software* sviluppato dal CVG si presenta come mostrato in Figura 4.6. Per la generazione delle mappe bisogna in primo luogo creare un *file*, chiamato *batch exam file*, in cui si vanno a selezionare le informazioni che servono al *software* per elaborare i dati. Questo *file* viene generato automaticamente utilizzando il *software*. Si tratta di un *file txt* in cui sono elencati i percorsi dei *file* richiesti dal *software* per poter elaborare

i dati.

Inoltre, per poter effettuare un'analisi di perfusione è richiesto che venga tracciata una ROI in corrispondenza di un vaso arterioso che sia compreso nel volume di scansione [1].

In questo lavoro di Tesi è stata utilizzata la ROI tracciata nell'aorta per gli studi perfusionali legati alla neoplasia. Nel considerare la ROI già tracciata ho controllato, nello *stack* d'immagini scelte durante l'allineamento delle ROI, che essa fosse sempre contenuta all'interno dell'aorta.

I dati che il *software* richiede sono:

- Cartella contenente le immagini ottenuta dalla TCp
- ROI *input* arterioso
- *File* zip contenente lo *stack* allineato delle ROI sulle quali si vuole effettuare lo studio
- *File batch* relativo allo *stack* di ROI selezionate nel punto precedente

Una volta creati i *batch exam file*, si caricano nel *software*, che inizia l'elaborazione dei dati che per la generazione delle mappe colorimetriche.

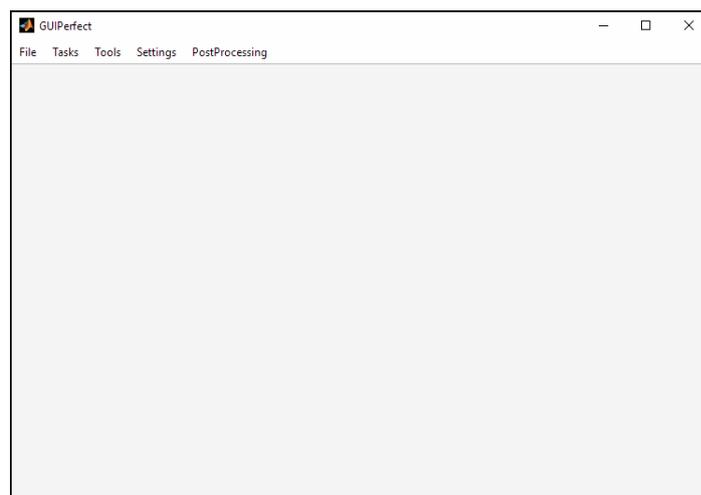


Figura 4.6: *Software* per la generazione delle mappe

4.5 Problematiche riscontrate

In questa fase di lavoro si sono riscontrate innumerevoli problematiche relative al corretto posizionamento delle ROI e all'allineamento del tessuto sano.

Come detto nei paragrafi precedenti per valutare i parametri perfusionali si deve considerare sempre la stessa regione di tessuto sano ed avere un'omogeneità nei diversi istanti di tempo. Per questo motivo, per ridurre al minimo gli errori di valutazione, abbiamo effettuato l'allineamento del tessuto sano. Purtroppo però nell'effettuare l'allineamento a volte risultava molto difficile far collimare in maniera precisa la regione del tessuto. Queste difficoltà sono dovute a molteplici fattori quali ad esempio:

- Riferimenti anatomici che vengono a mancare tra una *slice* ed un'altra
- Artefatti dovuti al movimento del paziente
- Artefatti dovuti al movimento toracico, cioè per esempio se il paziente ha deglutito oppure non ha mantenuto l'apnea per l'intera durata dell'esame
- Fattori tecnologici dovuti alla dimensione della *slice*; la dimensione della *slice* è di 5 mm ed è possibile che il tessuto considerato in un istante, si trovasse tra due *slice* nell'istante successivo, rendendo quindi impossibile l'allineamento con la regione di tessuto sano considerato

Un esempio delle problematiche riscontrate è mostrato in Figura 4.7. Nell'immagine in alto è mostrato l'istante n , mentre le due immagini in basso rappresentano le due *slice* dell'istante $n+10$ e $n+11$ che meglio collimano con l'istante precedente. In questo caso la scelta è resa difficile dal fatto che la struttura dei vasi all'interno della ROI presente nell'immagine in basso a sinistra, che forse meglio rappresenta l'istante precedente,

nei successivi istanti si perde del tutto, mentre nell'immagine in basso a destra la struttura dei vasi all'interno della ROI si mantiene in tutti i successivi istanti di tempo. Per questo motivo, nella fase di allineamento si è scelta quest'ultima *slice*, per garantire un alto grado di omogeneità. Concludendo, la maggiore problematica relativa all'allineamento è che non esiste una scelta univoca, e scelte diverse possono portare a valori diversi.

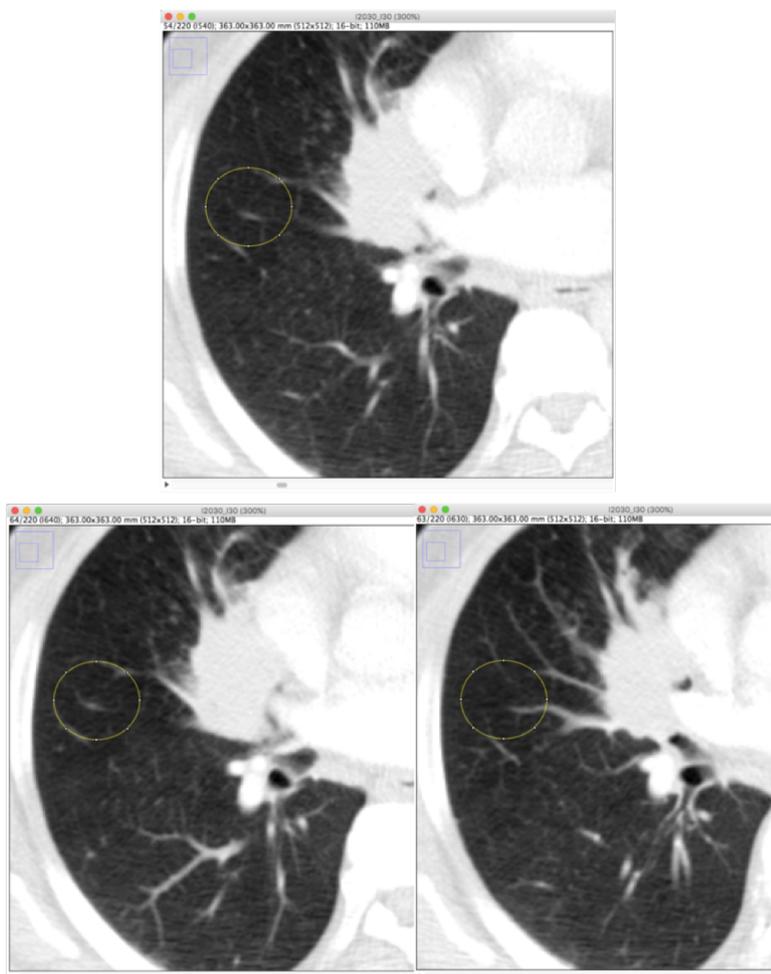


Figura 4.7: Allineamento

Capitolo 5

Risultati

5.1 Strategia di analisi

Generate le mappe attraverso il *software* si è studiata una strategia d'analisi che ci permettesse di valutare le mappe colorimetriche.

Le ipotesi di lavoro fatte sono state basate su due concetti chiave:

1. Da quale ROI ci si aspetta indici di errori più stabili nella valutazione intra-paziente
2. Quali fattori potrebbero indurre degli indici di errore meno stabili e più disomogenei:
 - a. Neoplasia presente
 - b. Qualità dell'immagine

Le ROI in cui ci si aspetta degli indici di errore più stabili sono quelle più lontane dalla lesione. Inoltre, per le ROI situate nel polmone sano si ipotizzano degli errori, e quindi dei *pattern* delle mappe colorimetriche, più omogenei e più stabili nel corso dei vari esami. Questo perché plausibilmente il tessuto polmonare sano, lontano dalla lesione, non cambia a distanza di poco tempo. Infatti, gli esami di *follow-up*, che seguono l'esame iniziale di *baseline*, vengono svolti generalmente non più di 60 giorni

dopo, a volte anche in tempi più ravvicinati a discrezione dell'oncologo. In un così breve lasso di tempo si presume che il tessuto considerato sano rimanga tale, e che gli errori siano confrontabili con quelli valutati nell'esame precedente.

Diversamente, nelle ROI tracciate nel polmone dov'è presente la lesione ci si potrebbe aspettare più facilmente un'instabilità tra gli indici di errore nella valutazione intra-paziente. In particolar modo la ROI tracciata adiacente alla lesione potrebbe essere quella maggiormente soggetta a cambiamenti tra un esame ed il successivo per diversi motivi:

- La neoplasia è diminuita
- La neoplasia è cresciuta
- Il tessuto adiacente alla neoplasia si è infiammato
- Il tessuto tumorale a volte presenta dei tranci simili a dei tentacoli, che tirano, restringendo il tessuto polmonare
- Si formano dei versamenti pleurici che influenzano le immagini e ne riducono l'area del polmone
- Si possono commettere errori nel considerare come tessuto polmonare sano, tessuto che in realtà non lo è

Altro fattore che può influenzare in maniera negativa le mappe rappresentanti gli indici di errore calcolati è rappresentato dalla qualità stessa dell'immagine ottenute tramite TCp. Le immagini TCp possono essere affette da artefatti da movimento o artefatti fisici dovuti all'esecuzione dell'esame stesso [21], inficiando la bontà delle stesse.

Quindi nella valutazione delle mappe si sono prima analizzati i casi reputati i migliori dal punto di vista qualitativo dell'esame. In quelle reputate qualitativamente migliore si sono in primis analizzate le mappe d'errore intra-paziente relative alla ROI più lontana dalla lesione, situata nel

polmone sano. Successivamente si sono valutate anche le 5 mappe relative alle ROI di un singolo caso, valutandone e studiandone le varie caratteristiche.

5.2 Tassonomia sulla qualità dell'esame

Sono stati rianalizzati con attenzione tutti i casi di studio di questo lavoro di Tesi, controllando più volte gli allineamenti fatti per le 5 ROI e vedendo dove vi era una miglior omogeneità. Inoltre si è valutata anche la qualità dell'immagine, cioè se nell'immagine erano presenti degli artefatti dovuti all'esecuzione dell'esame o meno e quanto influenzassero l'esame.

Per poter classificare l'allineamento di un esame e stabilirne o meno la bontà dello stesso è stato necessario individuare dei parametri di qualità dell'esame. Quindi, è stata realizzata una tassonomia sulla qualità dell'esame. Per stabilire ciò basata su una scala di punteggi da 1 a 3, dove:

- 1: il movimento è trascurabile e vi è un perfetto allineamento ed una perfetta omogeneità nei vari istanti dell'esame
- 2: presenza di movimenti che non rendono l'allineamento omogeneo in tutti i 20 istanti considerati, ma solamente in un numero n di istanti, con $9 < n < 15$
- 3: l'elevato movimento non ha permesso un allineamento omogeneo nella maggior parte degli istanti considerati

In Tabella 5.1 vengono riportati le valutazioni relativi agli allineamenti di tutti gli esami considerati.

Tabella 5.1: Valutazione allineamenti

Paziente	Esame	ROI	Valutazione
	Baseline	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 1	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 2	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	2
		ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
ID1	Follow-up 3	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 4	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	2

Tabella 5.1: continua nella prossima pagina

Tabella 5.1: continua dalla pagina precedente

Paziente	Esame	ROI	Valutazione
	Follow-up 5	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Baseline	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 1	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 2	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
ID2	Follow-up 3	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
		pl_ts_ad	2

Tabella 5.1: continua nella prossima pagina

Tabella 5.1: continua dalla pagina precedente

Paziente	Esame	ROI	Valutazione
ID3	Follow-up 4	pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 5	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	2
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Baseline	pl_ts_ad	1
pl_ts_lont		2	
ps_ts_ad		3	
ps_ts_les		1	
ps_ts_lont		1	
Follow-up 1	pl_ts_ad	1	
	pl_ts_lont	2	
	ps_ts_ad	2	
	ps_ts_les	2	
	ps_ts_lont	1	
Follow-up 2	pl_ts_ad	1	
	pl_ts_lont	2	
	ps_ts_ad	1	
	ps_ts_les	1	
	ps_ts_lont	2	
		pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	1

Tabella 5.1: continua nella prossima pagina

Tabella 5.1: continua dalla pagina precedente

Paziente	Esame	ROI	Valutazione
	Follow-up 3	ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Baseline	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	2
ID4	Follow-up 1	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	2
		ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 2	pl_ts_ad	2
		pl_ts_lont	2
		ps_ts_ad	3
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	2
	Baseline	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	2
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	2
	Follow-up 1	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	2

Tabella 5.1: continua nella prossima pagina

Tabella 5.1: continua dalla pagina precedente

Paziente	Esame	ROI	Valutazione
ID5		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 2	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	2
		ps_ts_ad	2
		ps_ts_les	2
		ps_ts_lont	2
	Baseline	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	2
ID6	Follow-up 1	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1
	Follow-up 2	pl_ts_ad	1
		pl_ts_lont	1
		ps_ts_ad	1
		ps_ts_les	1
		ps_ts_lont	1

Tabella 5.1: si conclude dalla pagina precedente

Come mostrato in Tabella 5.1 sono presenti 77 allineamenti di tipo 1, 47 di tipo 2 e solamente 1 di tipo 3. Quindi nella quasi totalità degli esami si è riusciti ad effettuare un buon allineamento. La Figura 5.1

mostra un allineamento classificato come 1 mentre la Figura 5.2 mostra un allineamento classificato con punteggio 3.

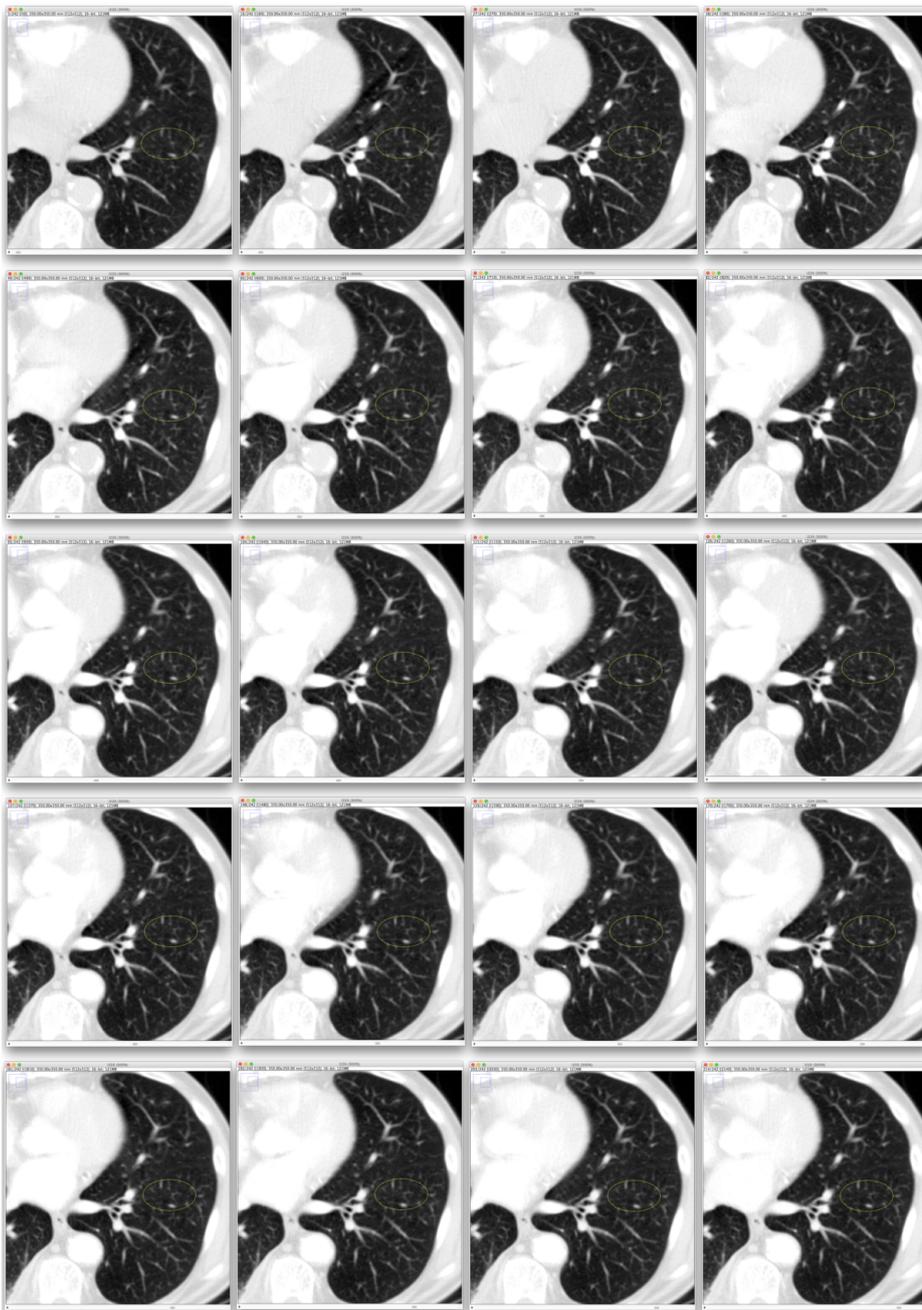


Figura 5.1: Allineamento punteggio 1

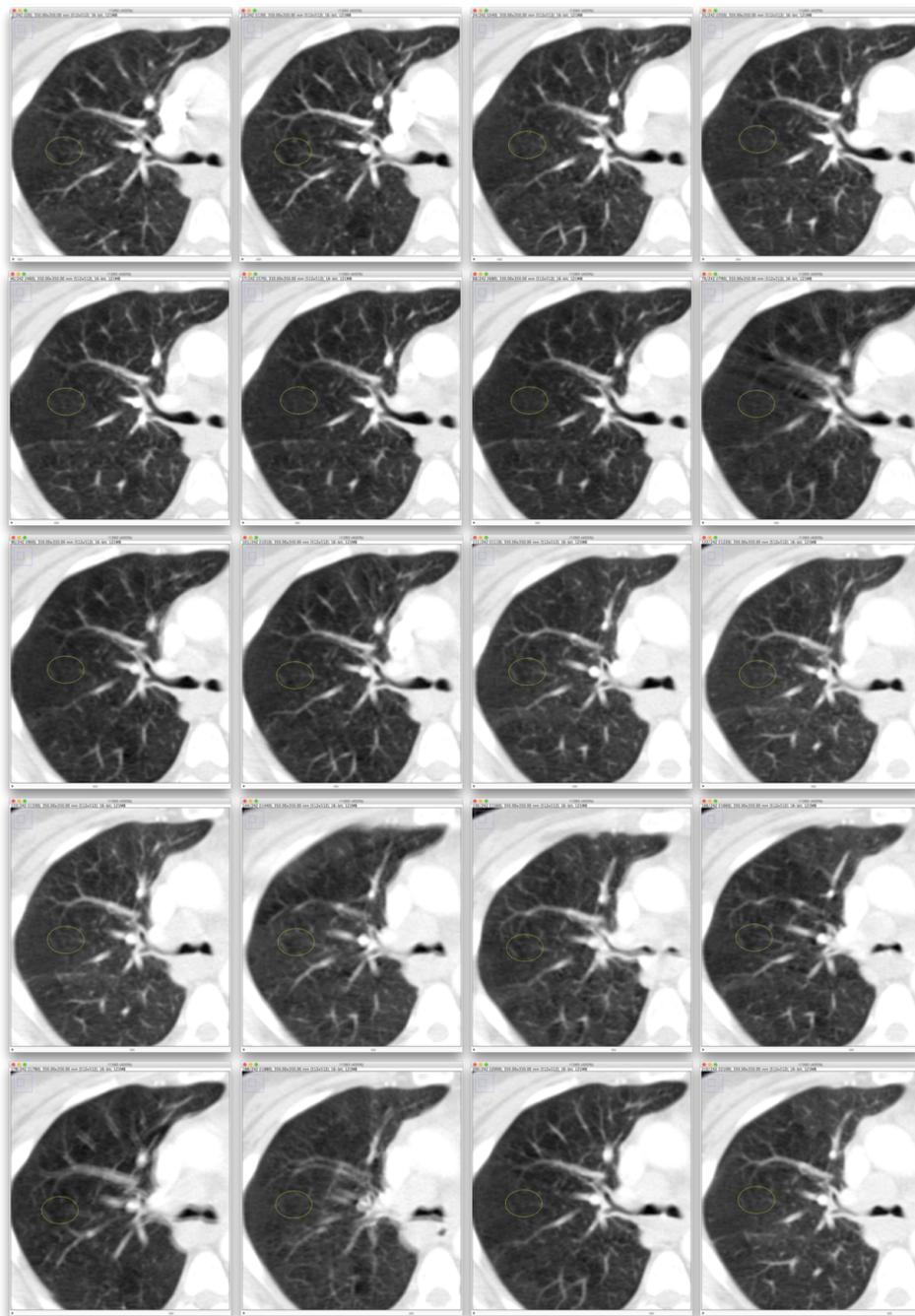


Figura 5.2: Allineamento punteggio 3

La successiva classificazione è stata fatta sulla qualità delle immagini dell'esame TCp, utilizzando sempre una scala da 1 a 3, in cui:

- 1: indica che le immagini della sequenza sono totalmente prive di artefatti
- 2: indica che nelle immagini vi sono degli artefatti in un numero n di immagini, con $n < 5$
- 3: Le immagini affette da artefatti sono maggiori di 5

In Tabella 5.2 vengono riportati le valutazioni sulla qualità dell'esame. Come mostrato in Tabella 5.2 sono presenti 16 esami di tipo 1, 5 di tipo 2 e 4 di tipo 3. Solamente un caso di studio presenta artefatti evidenti. Nella Figura 5.3 viene mostrata una differenza di qualità tra due esami studiati. In particolare, si vede come l'immagine a sinistra sia affetta da artefatti e presenti delle striature.



Figura 5.3: Confronto qualitativo tra due immagini relative a due casi

Non sono presenti casi in cui l'eccessiva presenza di artefatti o movimenti ne abbia impedito la valutazione. I casi affetti da troppi artefatti e che impedivano una corretta valutazione sono stati esclusi da questo lavoro di Tesi già in fase di pre-analisi.

Paziente	Esame	Valutazione
ID1	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	1
	Follow-up 3	2
	Follow-up 4	1
	Follow-up 5	2
ID2	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	1
	Follow-up 3	1
	Follow-up 4	1
	Follow-up 5	1
ID3	Baseline	3
	Follow-up 1	3
	Follow-up 2	3
	Follow-up 3	3
ID4	Baseline	2
	Follow-up 1	2
	Follow-up 2	2
ID5	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	1
ID6	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	1

Tabella 5.2: Valutazione della qualità dell'esame

Alla luce di queste due tabelle, i primi casi analizzati, considerati i migliori, sono stati i casi:

- ID2
- ID6
- ID5

Successivamente si è passati all'analisi dei casi successi.

5.3 Metodo di Valutazione e confronto tra mappe

Nelle mappe d'errore calcolate dal *software* ogni *voxel* della ROI rappresenta l'errore di *fitting* medio μ_ϵ commesso in quel *voxel* [12]. Un esempio di mappa colorimetrica di errore è mostrato in Figura 5.4.

L'errore μ_ϵ commesso è definito come:

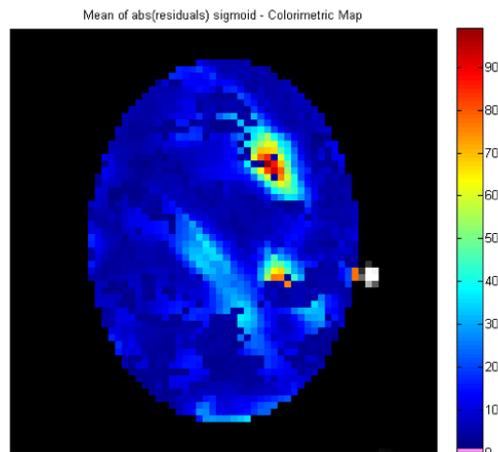


Figura 5.4: Mappa d'errore

$$\mu_\epsilon = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M \epsilon_m \quad (5.1)$$

dove, m è il generico istante di tempo, M il numero di tutti gli istanti considerati (nel nostro caso 20) e, ϵ_m il valore assoluto dei residui definito come:

$$\epsilon_m = |f(t_m) - \hat{f}(t_m)| \quad (5.2)$$

che rappresenta la differenza in valore assoluto, misurata in HU, del valore della concentrazione misurato in quel *voxel* e il valore atteso misurato dalla curva di *fitting* nel medesimo istante considerato. Il processo di *fitting* rappresenta l'evoluzione di una curva o funzione matematica, che meglio rappresenti una serie di punti, che nel nostro caso corrispondono ai valori di perfusione in ogni istante.

In Figura 5.5, viene mostrata la curva di *fitting*, in cui abbiamo i punti

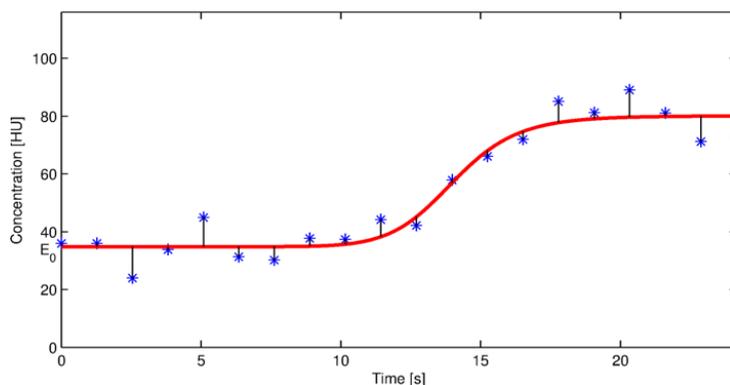


Figura 5.5: Curva di *fitting*. Immagine estratta da [12]

che rappresentano il valore della perfusione nel dato *voxel* (rappresentati dagli asterischi), fittati utilizzando una sigmoide, la curva in rosso che rappresenta la curva di *fitting*. In accordo con i nostri obiettivi si è passati alla fase di valutazione delle mappe.

Per confrontare le mappe si è proceduto definendo dei gradi di omogeneità tra le ROI considerate, basate su una valutazione visiva.

In prima analisi si è considerato il singolo esame, valutando tutte le 5 mappe relative alle 5 ROI di cui ho precedentemente discusso. Si è effettuata una valutazione visiva dell'omogeneità delle mappe. In particolare, si è valutata la variabilità dell'errore nelle diverse zone del polmone.

Successivamente si sono analizzate le mappe relative ad una singola regione del polmone considerata, nell'intero arco di cura del paziente. Quindi, considerando ad esempio la mappa d'errore relativa alla ROI *ps_ts_lont*, si valutava quale fosse il grado di omogeneità tra la *baseline* ed i successivi *follow-up*, e se il valore dell'errore rimaneva costante tra i vari esami dello stesso paziente.

Quindi, nella valutazione intra-paziente considerando sempre la mappa d'errore relativa alla medesima ROI, ho definito simili due mappe quando le regioni d'errore risultano essere, almeno in parte, sovrapponibili. Mentre, nella valutazione del singolo caso d'esame, considerando tutte e cinque le mappe d'errore, ho definito simili le mappe se l'indice d'errore si mantiene entro un certo range di valori.

In alcuni casi, inoltre, che confrontando le mappe d'errore vi è un'ottima similitudine tra esse, a meno di certi *pixel* in cui il valore dell'indice d'errore è molto alto, quindi rappresentato con *pixel* rossi nell'immagine. A volte ciò, come analizzato nell'articolo [12], è dovuto alla presenza, all'interno della zona considerata, di grossi vasi oppure bronchi, nei quali il valore ottenuto dalla curva di *fitting* è molto distante dal valore reale.

5.4 Analisi e discussione

Prima di procedere alla fase, vera e propria, di analisi si è studiato quale fosse il modo migliore per organizzare le mappe colorimetriche in maniera tale da permetterne una valutazione ottimale.

Anche in questo caso per la valutazione semi-quantitativa delle immagini si è adottata una scala su 3 punti, in cui:

- 1: Le mappe sono simili
- 2: Le mappe sono poco simili
- 3: Le mappe sono dissimili

Deciso ciò, come detto nel precedente paragrafo, si è iniziato valutando le 5 mappe inerenti al singolo caso.

Durante questo *step* si sono sfruttate le potenzialità del *software* sviluppato dal CVG, che permette anche di selezionare le mappe d'errore precedentemente create e manipolarle attraverso utili strumenti. È stato possibile ad esempio *clippare* i valori più elevati delle mappe, in modo da permettere un confronto tra di esse.

Eseguita una prima visione delle mappe dei sei casi di studio considerati in questo lavoro di Tesi, si è passati alla loro valutazione.

Il primo caso analizzato e valutato è stato il paziente ID2. Questo caso di studio era composto dall'esame di *baseline* e cinque *follow-up*. Il paziente presentava un carcinoma squamocellulare al IV stadio.

Valutando singolarmente gli esami con le cinque mappe colorimetriche non vi è stato un riscontro perfetto in tutta l'area della mappa. L'indice di errore massimo variava notevolmente tra una mappa ed un'altra, però un dato importante che si può estrarre da questa prima valutazione è quello che l'area della mappa in cui erano presenti errori alti era sempre limitata ad una manciata di pixel. Mentre la parte rimanente della mappa, generalmente, aveva indici di errori relativamente bassi, e confrontabile con tutte le mappe dell'esame sottoposto a valutazione.

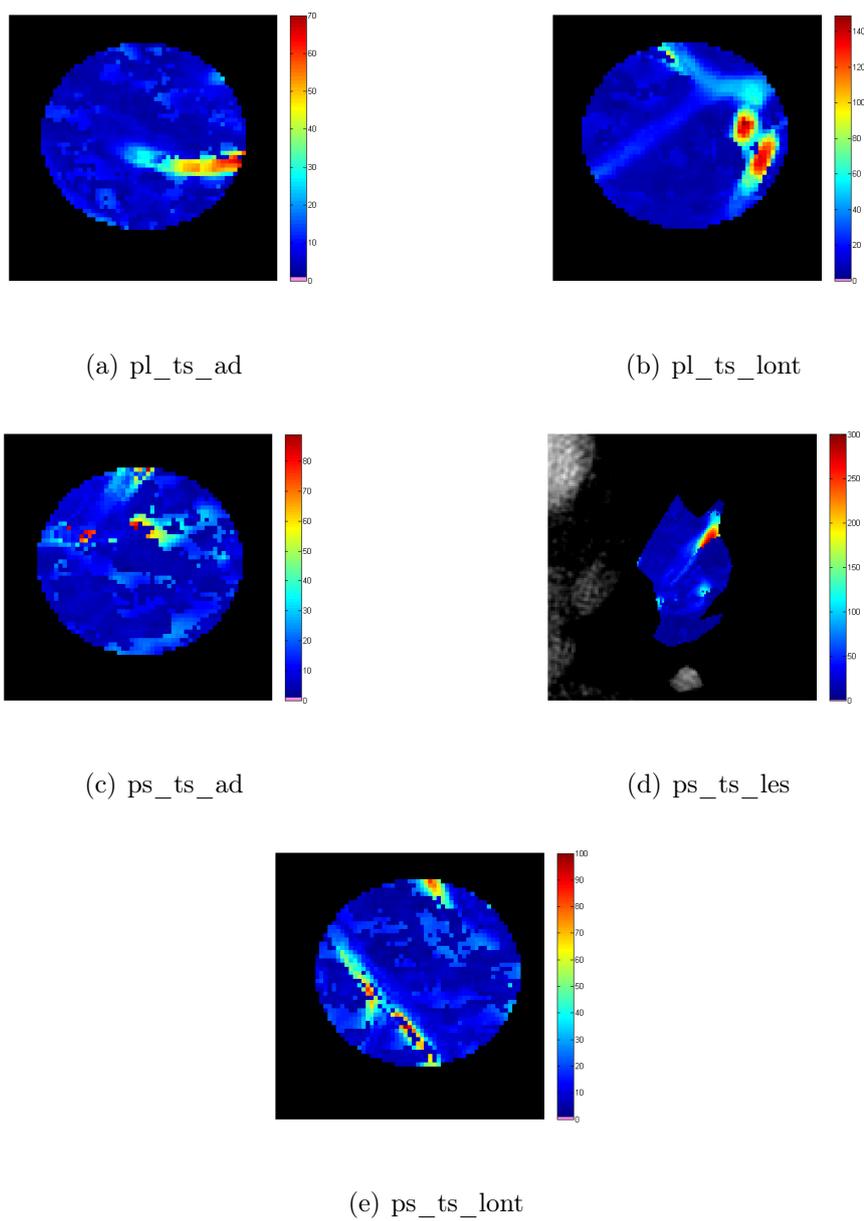
Per questo motivo tutti e 6 gli esami, *baseline* e 5 *follow-up*, hanno ricevuto un punteggio di 2.

In Figura 5.6 sono mostrate le mappe d'errore relative al caso ID2 esame di *baseline*.

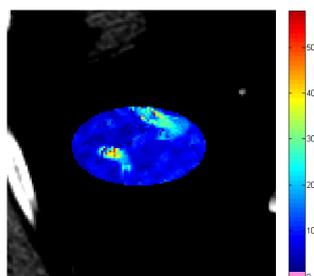
Il secondo caso analizzato è stato il paziente ID6. Questo caso di studio era composto dall'esame di *baseline* e solamente due *follow-up*. Il paziente presentava un carcinoma squamocellulare al IV stadio.

Tutti gli esami del caso ID2 presentavano degli indici di errori molto simili tra di loro e sicuramente confrontabili.

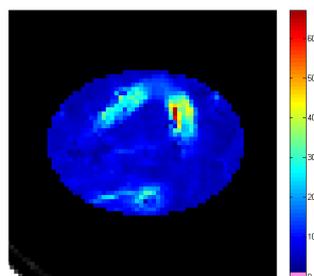
La valutazione data, quindi, è stata di 1 per i tre gli esami del caso.

Figura 5.6: Mappe d'errore paziente ID2 *baseline*

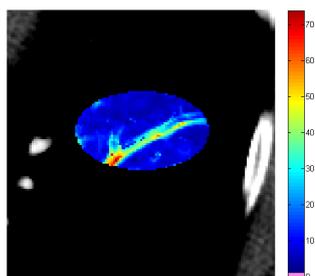
In Figura 5.7 sono mostrate le mappe relative al secondo *follow-up* del paziente.



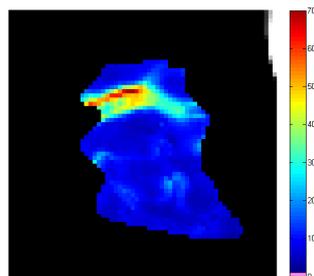
(a) pl_ts_ad



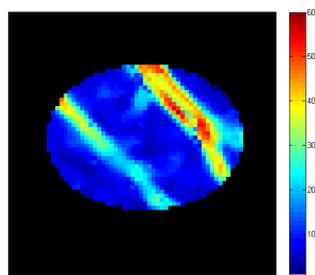
(b) pl_ts_lont



(c) ps_ts_ad



(d) ps_ts_les



(e) ps_ts_lont

Figura 5.7: Mappe d'errore paziente ID6 2° *follow-up*

Il terzo caso analizzato è il paziente ID5. Questo caso di studio era composto dall'esame di *baseline* e due *follow-up*. Il paziente presentava

un adenocarcinoma al IV stadio.

Due esami, *baseline* e primo *follow-up*, presentavano degli d'errore massimi simili nelle diverse mappe dell'esame considerato. In particolar modo l'esame di *baseline* presentava indici di errore bassissimi, soprattutto nelle mappe relative alla *pl_ts_ad* e alla *ps_ts_ad*.

Mentre le mappe relative al secondo *follow-up* mostravano indici di errore massimo notevolmente diverso nelle diverse mappe. Tuttavia, come nel caso ID2 gli errori massimi erano limitati a pochi pixel della mappa.

La valutazione pertanto assegnata è stata, 1 per la *baseline* e primo *follow-up*, mentre è stato assegnato un punteggio di 2 al secondo *follow-up*.

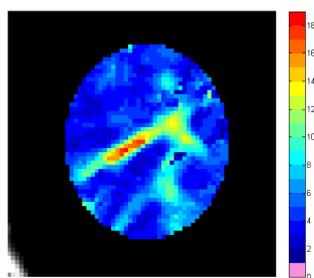
In Figura 5.8 sono mostrate le mappe d'errore relative all'esame di *baseline* del paziente.

Il quarto caso analizzato è il paziente ID1. Questo caso di studio era composto dall'esame di *baseline* e cinque *follow-up*. Il paziente presentava un carcinoma squamocellulare al IV stadio.

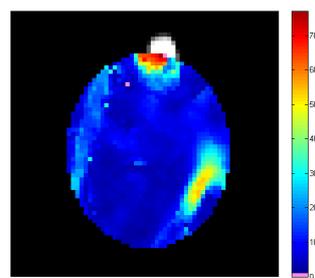
L'esame di *baseline*, il primo *follow-up* ed il quinto *follow-up* presentavano indici di errore massimi confrontabili con le diverse mappe dell'esame, e un indice d'errore che si manteneva omogeneamente basso nella maggior parte dell'area delle mappe. Mentre nel secondo e nel terzo *follow-up* gli errori massimi sono molto diversi da mappa a mappa. Tuttavia in questi due esami l'indice d'errore rimaneva alto solamente in aree ristrette delle mappe. Nella rimanente area i valori d'errore si mantengono costanti e bassi, confrontabili con quelli delle altre mappe dell'esame.

Il quarto *follow-up*, invece, presenta mappe che differiscono molto l'una dall'altra, sia come valore massimo dell'errore, sia come distribuzione dello stesso nell'area della mappa. Le mappe relative a questo esame sono riportate in Figura 5.9

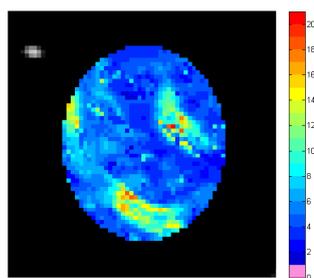
La valutazione assegnata è stata di 1 per l'esame di *baseline* e per il primo e quinto *follow-up*. 2 per il secondo e terzo *follow-up*, mentre è stata assegnata una valutazione di 3 al quarto *follow-up*.



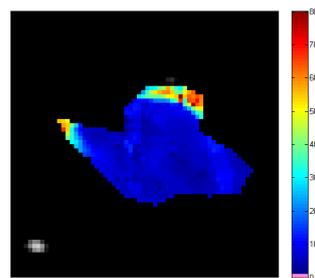
(a) pl_ts_ad



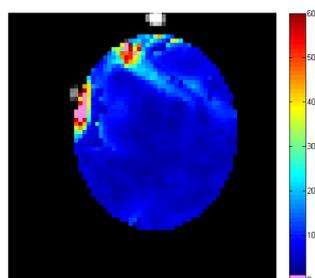
(b) pl_ts_lont



(c) ps_ts_ad



(d) ps_ts_les



(e) ps_ts_lont

Figura 5.8: Mappe d'errore paziente ID5 *baseline*

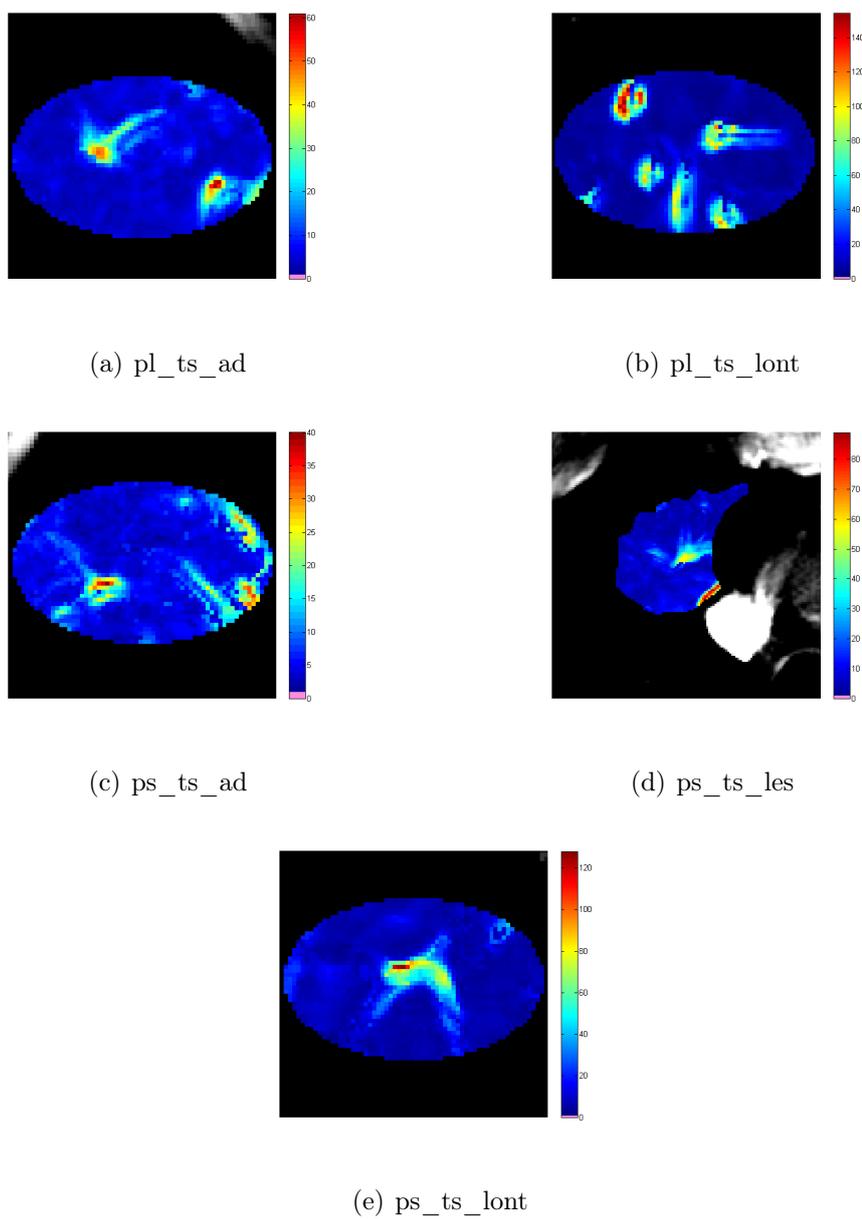


Figura 5.9: Mappe d'errore paziente ID1 4° *follow-up*baseline

Il quinto caso analizzato è il paziente ID4. Questo caso di studio era composto dall'esame di *baseline* e due *follow-up*. Il paziente presentava un adenocarcinoma mucinoso al IV stadio.

In questo caso le immagini presentavano diversi artefatti. Nonostante ciò l'esame di *baseline* mostra mappe con indici d'errori massimi molto bassi e le mappe tra di loro risultano molto simili. Anche il primo *follow-up* presenta mappe molto simili tra loro ad esclusione della mappa relativa alla ROI *ps_ts_lont*, che risulta poco simile alle altre. L'ultimo *follow-up*, il secondo, presenta invece poche similitudini tra una mappa ed un'altra dello stesso esame.

La Figura 5.10 mostra le mappe d'errore della *baseline*.

La valutazione assegnata è stata di 1 per la *baseline*, 2 per il primo *follow-up* e 3 per il secondo.

Il sesto ed ultimo caso analizzato è il paziente ID3. Questo caso di studio era composto dall'esame di *baseline* e da tre *follow-up*. Il paziente era affetto da un adenocarcinoma al IV stadio.

Questo caso come il precedente presenta numerosi artefatti.

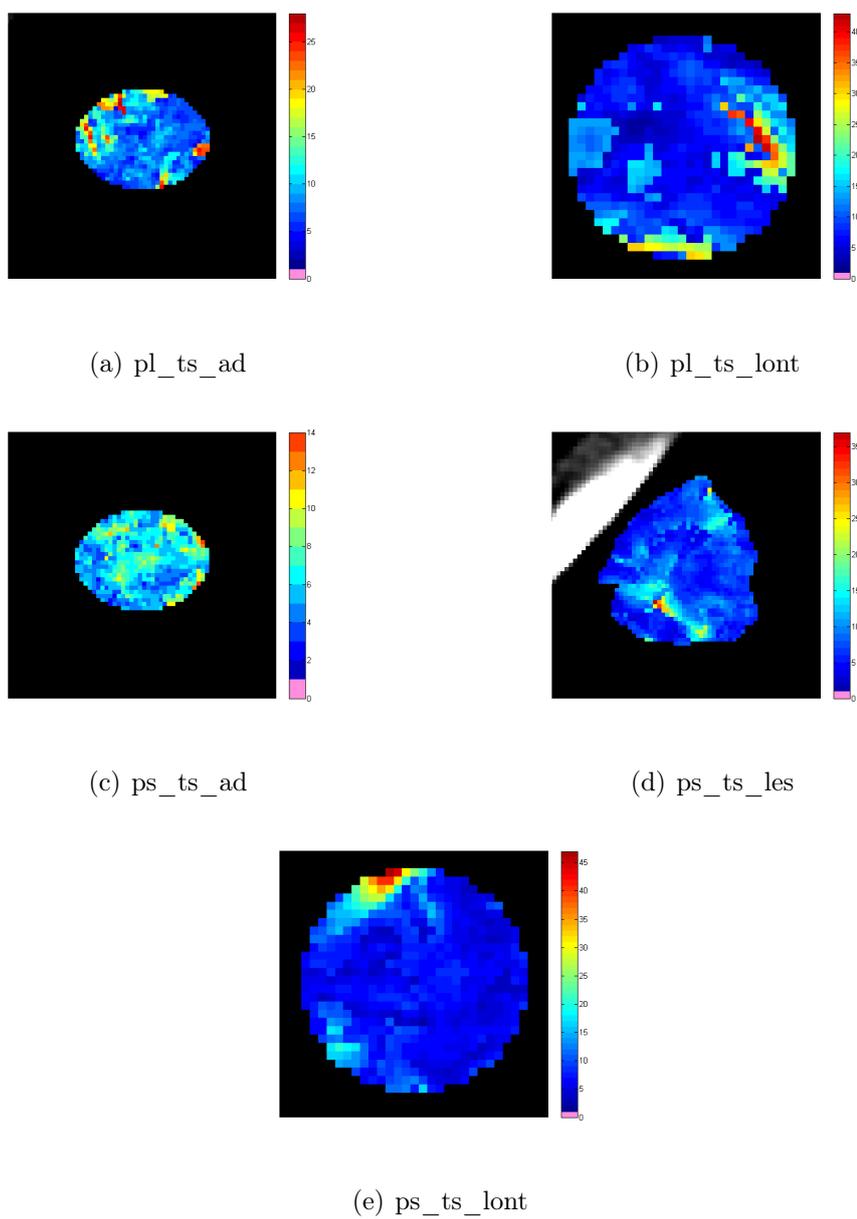
In questo caso le mappe differiscono moltissimo tra di loro in tutti e quattro gli esami. In Figura 5.11 sono mostrate le mappe d'errore relative all'esame di *baseline*.

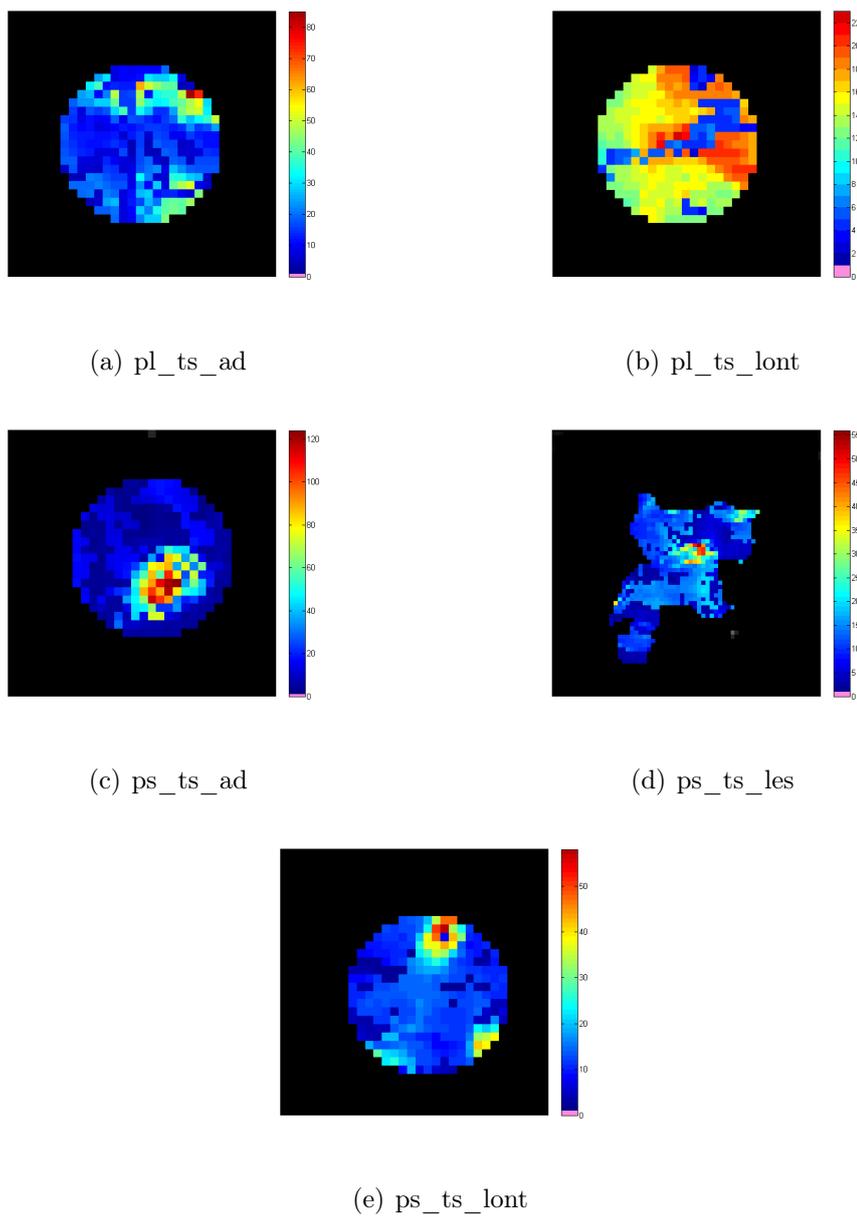
La valutazione è stata di 3 per tutti gli esami presenti in questo caso.

In Tabella 5.3 vengono elencate tutte le valutazioni date agli esami in questo primo *step* di valutazione, prima di proseguire con il secondo *step* di confronto.

Sono presente quindi 9 esami valutati con punteggio 1, in cui le mappe sono molto simili tra di loro, 10 esami invece sono stati valutati con punteggio 2 e solamente 6 esami valutati con punteggio 3.

Il secondo *step* di valutazione è consistito nell'analizzare e valutare le mappe d'errore relative ad una ROI del tessuto sano nell'intero arco di cura del paziente (valutazione intra-paziente). Ciò vuol dire che scelta

Figura 5.10: Mappe d'errore paziente ID4 *baseline*

Figura 5.11: Mappe d'errore paziente ID3 *baseline*

Paziente	Esame	Valutazione
ID2	Baseline	2
	Follow-up 1	2
	Follow-up 2	2
	Follow-up 3	2
	Follow-up 4	2
	Follow-up 5	2
ID6	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	1
ID5	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	2
ID1	Baseline	1
	Follow-up 1	1
	Follow-up 2	2
	Follow-up 3	2
	Follow-up 4	3
	Follow-up 5	1
ID4	Baseline	1
	Follow-up 1	2
	Follow-up 2	3
ID3	Baseline	3
	Follow-up 1	3
	Follow-up 2	3
	Follow-up 3	3

Tabella 5.3: Valutazione delle mappe d'errore relative al singolo esame

una delle 5 mappe d'errore nell'esame di *baseline* si effettua un confronto, sempre considerando la medesima regione di tessuto, con i successivi *follow-up* del paziente.

Come per lo *step* precedente, il primo caso analizzato è stato il paziente ID2.

La prima valutazione si è fatta con la mappa d'errore relativa alla ROI *ps_ts_lont*. Essendo la più lontana dalla neoplasia era quella che con maggior probabilità si considera sempre del tessuto realmente sano. Successivamente sono state analizzate anche le ulteriori mappe d'errore.

In questo caso d'esame si nota subito una certa similitudine tra le mappe nella valutazione intra-paziente, ma nessuna presenta una totale sovrapposibilità. Inoltre la valutazione della mappa d'errore relativa alla ROI *ps_ts_les*, che è la ROI speculare alla ROI tracciata per la lesione riportata nel tessuto sano, risulta più complessa in quanto, rispecchiando l'evoluzione della neoplasia durante il processo di cura, cambia, a volte anche molto, dall'esame di *baseline* ai successivi *follow-up*. In Figura 5.12 vengono appunto mostrate le mappe relative a questa regione di tessuto considerata.

La valutazione assegnata alle varie regioni considerata di questo esame è stata quindi 2.

Il secondo caso analizzato, paziente ID6, presenta delle mappe d'errore, relative alle ROI *ps_ts_lont*, *pl_ts_lont* e *pl_ts_ad*, quasi totalmente sovrapposibili tra loro nei diversi esami. In particolare, come mostrato nella Figura 5.13, quella relativa alla ROI *pl_ts_ad*. Mentre le mappe relative alle altre due ROI considerate, non presentano nessuna similitudine tra loro.

La valutazione, pertanto data è stata 1 per le mappe relative alle ROI *ps_ts_lont*, *pl_ts_lont* e *pl_ts_ad*, mentre è stato assegnato un punteggio di 3 alle rimanenti mappe.

Nel terzo caso analizzato, paziente ID5, nessuna delle mappe, valutate sempre nell'intra-paziente, presentava delle similitudini così evidenti.

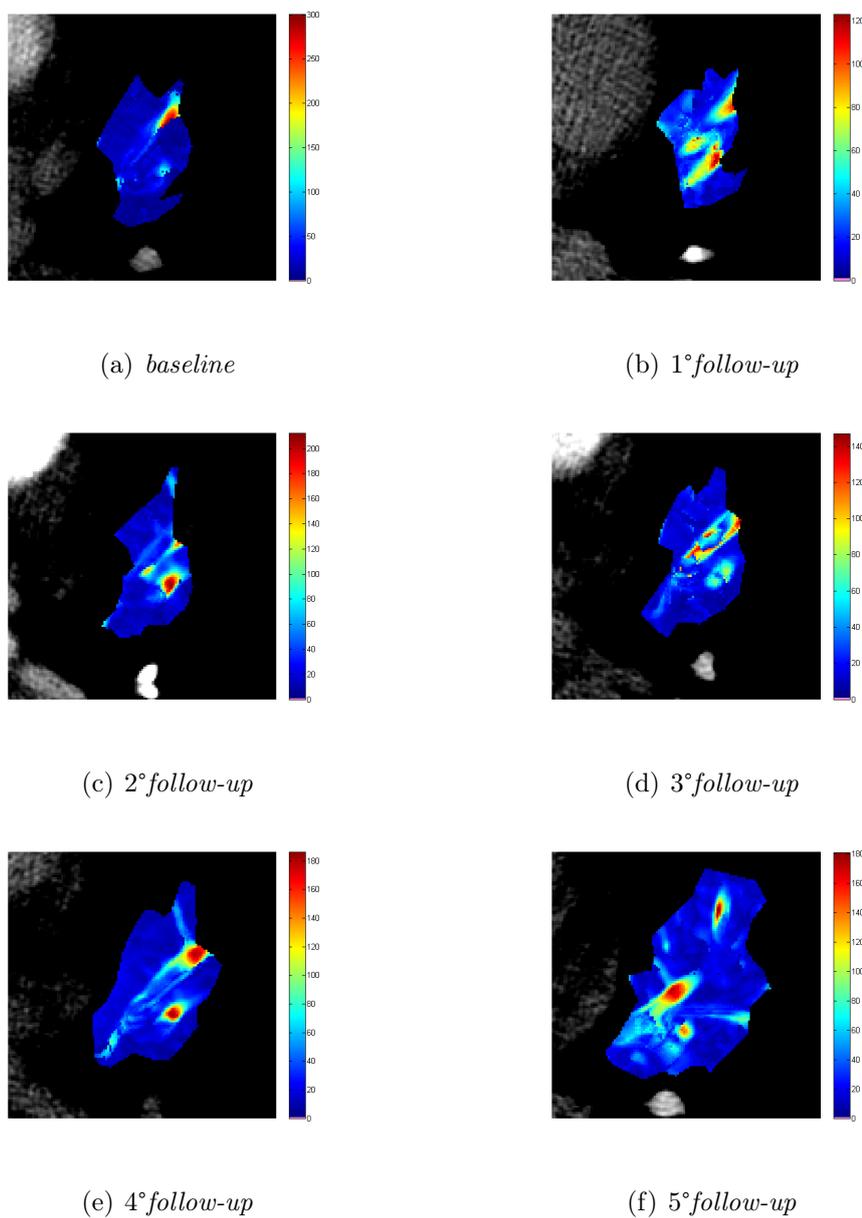


Figura 5.12: Mappe d'errore del paziente ID2 relative alla ROI ps_ts_les

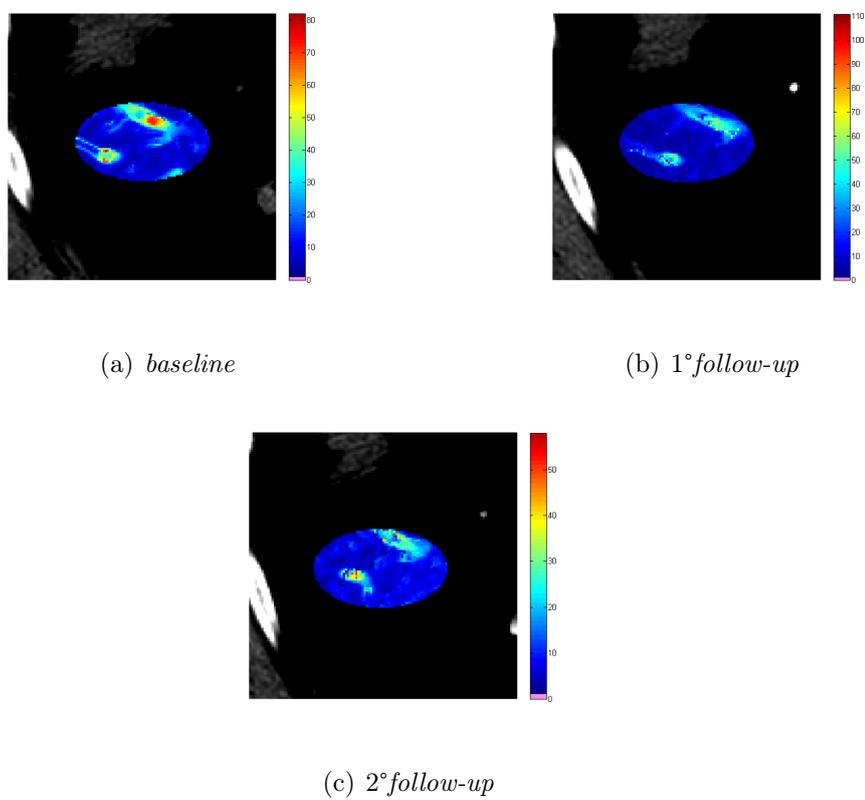


Figura 5.13: Mappe d'errore del paziente ID6 relative alla ROI pl_ts_ad

Tuttavia una visione più dettagliata delle mappe ha mostrato una parziale similitudine principalmente in due di esse, la mappa relativa alle ROI ps_ts_ad e pl_ts_lont.

Le mappe relative alla ROI ps_ts_ad del paziente ID5 sono mostrate in Figura 5.14.

La valutazione dato a questo caso è stata di 3 a tutte le mappe ad esclusione delle due sopra citate a cui è stato assegnato un punteggio di 2.

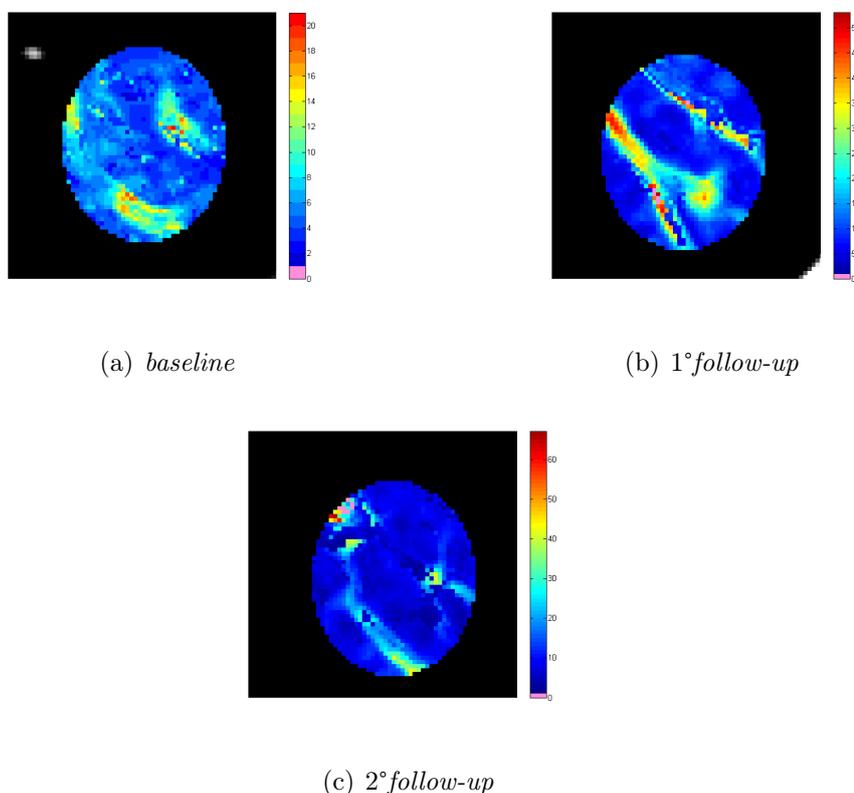


Figura 5.14: Mappe d'errore del paziente ID5 relative alla ROI ps_ts_ad

Il quarto caso analizzato, paziente ID1, presenta delle mappe d'errore che a prima vista mostrano parziali similitudini.

Questo caso comprendeva, oltre l'esame di *baseline*, ben cinque esami di *follow-up*. Questo caso mostra delle peculiarità. In alcune mappe vi è

un'alta similitudine se si limita il confronto, per esempio, tra la mappa d'errore relativa alla ROI `ps_ts_lont` dell'esame di *baseline* con quella di uno dei *follow-up* presenti, similitudine che non si mantiene con i rimanenti esami. Analizzando con maggiore attenzione la mappa e anche la sequenza di immagini che l'ha generata, si può notare che le mappe simili sono quelle che sono state generate considerando con una maggiore precisione sempre la stessa regione di tessuto sano nei diversi esami svolti dal paziente. In questo caso, l'errore commesso è confrontabile nei diversi esami. In Figura 5.15 sono mostrate le mappe relative alla ROI `pl_ts_lont` del caso analizzato.

Le valutazioni date sono state 1 per le mappe relative alla ROI `pl_ts_lont`, mentre 2 per le rimanenti mappe d'errore.

Il penultimo caso analizzato, paziente ID4, presenta delle mappe d'errore poco simili.

Come mostrato in Figura 5.16 le mappe relative alla ROI `ps_ts_ad` mostrano errori molto bassi, che presentano similitudini a livello di *pattern*. È stato assegnato un punteggio pari a 2 per le mappe relative alle ROI `ps_ts_lont`, `ps_ts_ad` e `pl_ts_lont`. Mentre è stato assegnato un punteggio di 3 alle rimanenti

Anche l'ultimo caso analizzato, paziente ID3, mostra delle mappe che presentano poche similitudini ad esclusione delle mappe d'errore relative alla ROI `ps_ts_ad`, mostrate in Figura 5.17, in cui è stato assegnato un punteggio pari a 1.

La valutazione, ad esclusione di quest'ultima, è stata di 2.

In Tabella 5.4 vengono riportate tutte le valutazioni fatte in questo *step*.

Come si può notare dalla Tabella 5.4 sono presenti 5 ROI che presentano un grado di similitudine di tipo 1, mentre 18 ROI presentano un grado di similitudine di tipo 2, ed infine, 7 ROI presentano un grado di similitudine di tipo 3.

Il caso di studio che meglio preserva le mappe nel tempo, quindi nella

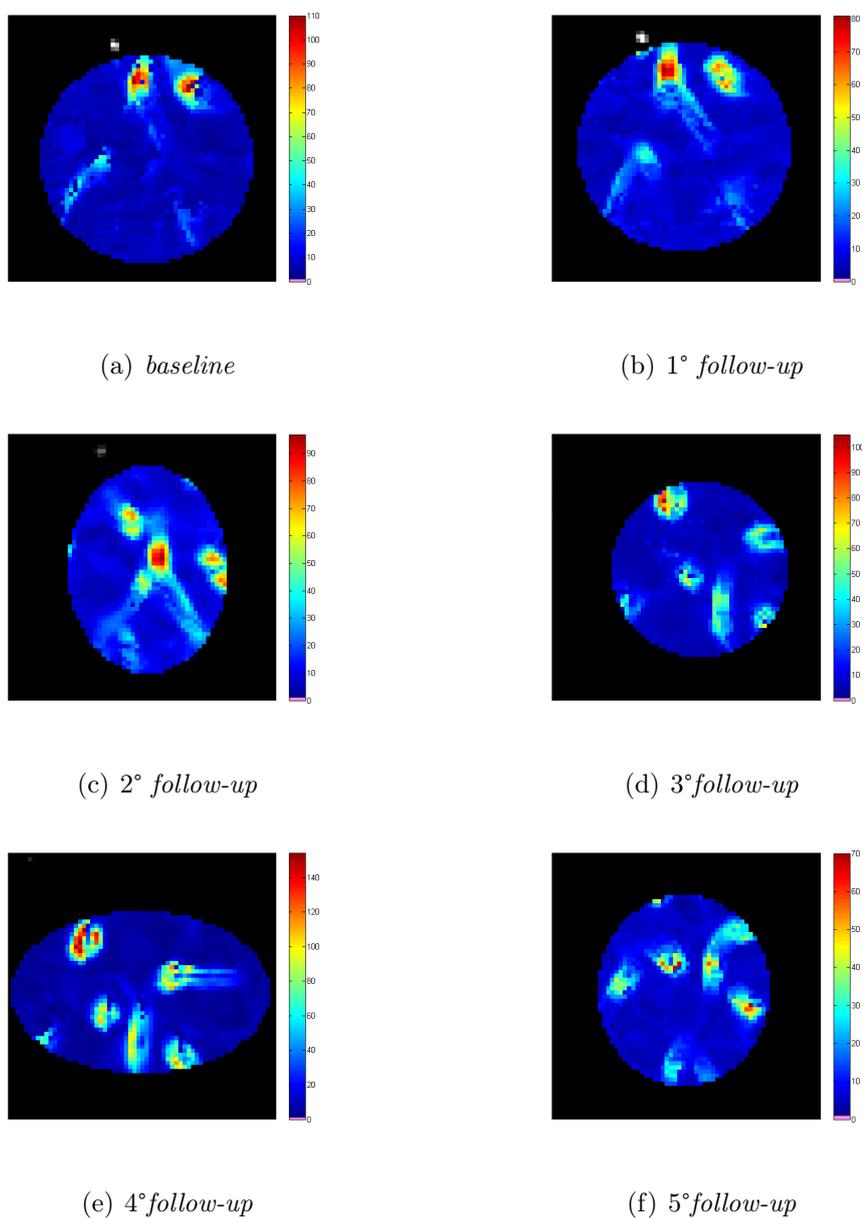


Figura 5.15: Mappe d'errore del paziente ID1 relative alla ROI `pl_ts_lont`

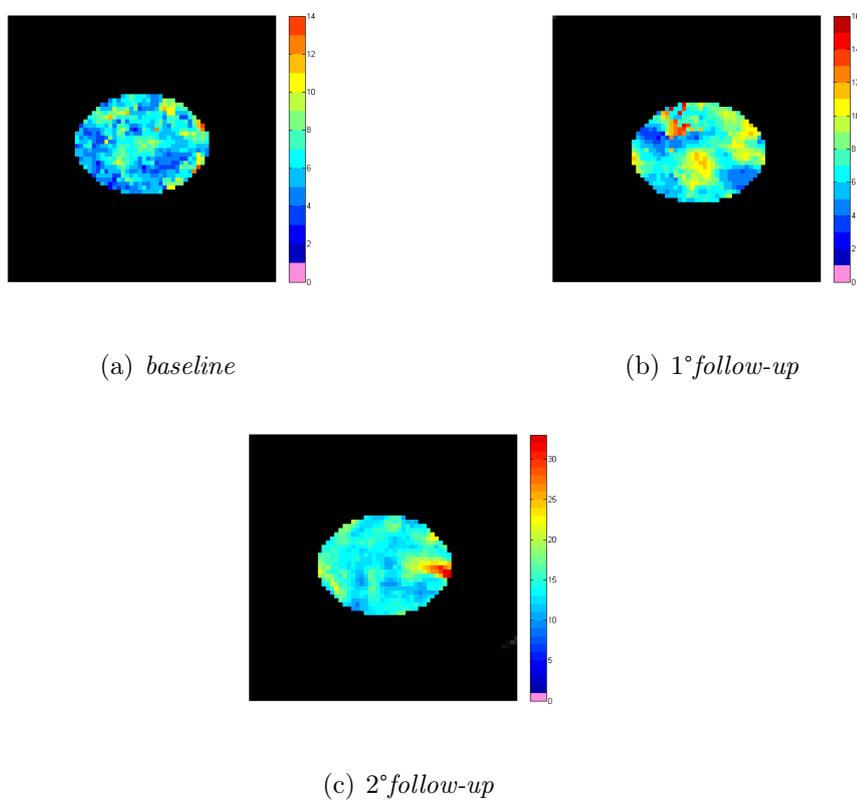


Figura 5.16: Mappe d'errore del paziente ID4 relative alla ROI ps_ts_ad

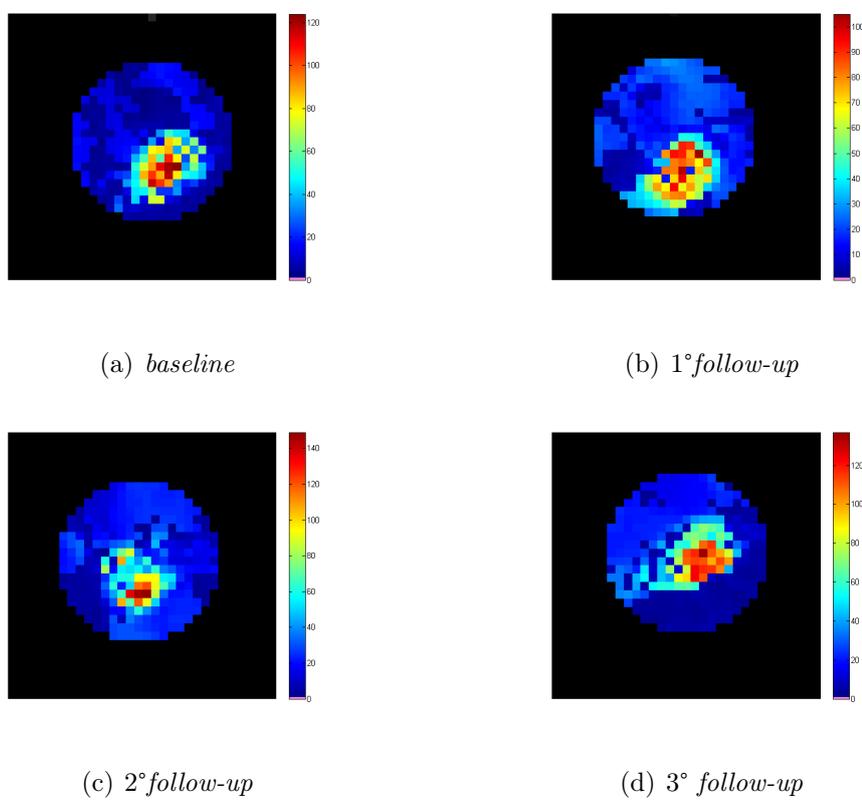


Figura 5.17: Mappe d'errore del paziente ID3 relative alla ROI ps_ts_ad

Paziente	Esame	Valutazione
ID2	ps_ts_lont	2
	ps_ts_les	2
	ps_ts_ad	2
	pl_ts_lont	2
	pl_ts_ad	2
ID6	ps_ts_lont	1
	ps_ts_les	3
	ps_ts_ad	3
	pl_ts_lont	1
	pl_ts_ad	1
ID5	ps_ts_lont	3
	ps_ts_les	3
	ps_ts_ad	2
	pl_ts_lont	2
	pl_ts_ad	3
ID1	ps_ts_lont	2
	ps_ts_les	2
	ps_ts_ad	2
	pl_ts_lont	1
	pl_ts_ad	2
ID4	ps_ts_lont	2
	ps_ts_les	3
	ps_ts_ad	2
	pl_ts_lont	2
	pl_ts_ad	3
ID3	ps_ts_lont	2
	ps_ts_les	2
	ps_ts_ad	1
	pl_ts_lont	2
	pl_ts_ad	2

Tabella 5.4: Valutazione delle mappe d'errore intra-paziente

valutazione intra-paziente, è il paziente ID1. Mentre, quello che meno preserva le mappe nel tempo è il paziente ID5.

Conclusioni e sviluppi futuri

Negli ultimi anni, con la diffusione e l'evoluzione delle terapie antiangiogenetiche, la TCp ha assunto un ruolo chiave in ambito oncologico. Essa si è diffusa come tecnica sperimentale di *imaging* in grado di diagnosticare e monitorare gli effetti che le nuove terapie antiangiogenetiche hanno sui tessuti.

Purtroppo, le numerose problematiche aperte che affliggono questa tecnica non ne permettono ancora l'uso nella routine clinica. Le principali sono essenzialmente legate alla standardizzazione dei protocolli, di acquisizione e di elaborazione delle immagini delle scansioni TC. Queste problematiche influenzano la riproducibilità degli studi ed introducono degli errori nella valutazione dell'esame stesso.

In questo lavoro di Tesi si è affrontato il problema legato agli errori e all'affidabilità dei parametri perfusionali calcolati attraverso la TCp, mediante lo studio degli indici d'errore nel tessuto polmonare sano.

Il primo passo effettuato è stato quello della scelta e della segmentazione manuale delle regioni del tessuto sano polmonare. Effettuata la segmentazione manuale, si è passati all'allineamento delle ROI nei vari istanti di tempo, e successivamente a questa fase, si sono potute generare, attraverso il software, le mappe d'errore.

La fase di analisi delle mappe d'errore è stata divisa in un due passaggi. Nel primo, si sono valutate e confrontate le mappe d'errore generate, relative al singolo esame del paziente. Nel secondo, si sono valutate le mappe relative ad una singola regione di interesse nell'intero arco di cura

del paziente. Nel primo step si è potuto osservare come l'errore fosse confrontabile nelle varie mappe del singolo esame, ad esclusione di piccole aree della mappa in cui si avevano errori molto elevati. Ciò necessita di un ulteriore approfondimento poiché tale errore potrebbe essere anche dovuto alla presenza di bronchi o vasi all'interno della zona considerata. In questa fase di valutazione solamente un caso di studio ha presentato delle totali dissimilitudini nella valutazione delle mappe nel singolo esame, ma questo è da attribuirsi anche alla notevole presenza di artefatti in esso.

Nel secondo *step*, valutando le similitudini delle mappe nell'intero arco di cura del paziente si è notato che, se durante la fase di segmentazione e quindi allineamento della ROI, si era riusciti a considerare sempre la stessa regione di tessuto tra un esame e l'altro, le mappe d'errore erano decisamente simili e confrontabili tra di loro.

Questo lavoro costituisce un importante punto di partenza per effettuare degli studi di riproducibilità, che inoltre possono permettere una normalizzazione dei valori perfusionali calcolati nella lesione, consentendo analisi inter- ed intra-paziente. Questi studi potrebbero anche essere estesi al rilevamento di eventuali variazioni del tessuto sano intorno alla lesione. Si possono poi ampliare le elaborazioni effettuate ad un campione più vasto, procedendo con un'analisi quantitativa dei risultati al fine di ottenere dei valori che possano validare la riproducibilità e permettere delle metodiche comparative.

Bibliografia

- [1] G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti, L. Preda, G. d'Andrea, and M. Bellomi, "CT perfusion in oncology: how to do it," *Cancer Imaging*, vol. 10, no. 1, pp. 8–19, 2010.
- [2] K. Miles, T.-Y. Lee, V. Goh, E. Klotz, C. Cuenod, S. Bisdas, A. Groves, M. Hayball, R. Alonzi, T. Brunner, *et al.*, "Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography," *European radiology*, vol. 22, no. 7, pp. 1430–1441, 2012.
- [3] A. So and T.-Y. Lee, "Quantitative myocardial ct perfusion: a pictorial review and the current state of technology development," *Journal of cardiovascular computed tomography*, vol. 5, no. 6, pp. 467–481, 2011.
- [4] S. Sourbron and D. L. Buckley, "Tracer kinetic modelling in mri: estimating perfusion and capillary permeability," *Physics in medicine and biology*, vol. 57, no. 2, p. R1, 2011.
- [5] C. Sonnenschein and A. M. Soto, "Neoplasms," in *Encyclopedia of Systems Biology*, pp. 1506–1507, Springer, 2013.
- [6] S. Peters, A. Adjei, C. Gridelli, M. Reck, K. Kerr, E. Felip, E. G. W. Group, *et al.*, "Metastatic non-small-cell lung cancer (nslc): Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 23, no. suppl 7, pp. vii56–vii64, 2012.

-
- [7] W. D. Travis, E. Brambilla, and G. J. Riely, “New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials,” *Journal of clinical oncology*, vol. 31, no. 8, pp. 992–1001, 2013.
- [8] K. Miles, “Functional computed tomography in oncology,” *Eur. J. Cancer*, vol. 38, no. 16, pp. 2079–2084, 2002.
- [9] V. Goh, S. Halligan, J.-A. Hugill, and C. I. Bartram, “Quantitative assessment of tissue perfusion using MDCT: comparison of colorectal cancer and skeletal muscle measurement reproducibility,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 187, no. 1, pp. 164–169, 2006.
- [10] G. Brix, S. Zwick, J. Griebel, C. Fink, and F. Kiessling, “Estimation of tissue perfusion by dynamic contrast-enhanced imaging: simulation-based evaluation of the steepest slope method,” *Eur. Radiol.*, vol. 20, no. 9, pp. 2166–2175, 2010.
- [11] G. d’Assignies, A. Couvelard, S. Bahrami, M.-P. Vullierme, P. Hammel, O. Hentic, A. Sauvanet, P. Bedossa, P. Ruzzniewski, and V. Vilgrain, “Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors,” *Radiology*, vol. 250, no. 2, pp. 407–416, 2009.
- [12] A. Bevilacqua, D. Barone, S. Malavasi, and G. Gavelli, “Automatic detection of misleading blood flow values in CT perfusion studies of lung cancer,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 26, pp. 109–116, 2016.
- [13] V. Goh, Q. S. Ng, and K. Miles, “Computed tomography perfusion imaging for therapeutic assessment: has it come of age as a biomarker in oncology?,” *Invest. Radiol.*, vol. 47, no. 1, pp. 2–4, 2012.

- [14] K. J. Rakesh, "Angiogenesi e cancro," *LE SCIENZE*, no. 476, pp. 70–77, 2008.
- [15] M. Bellomi, S. Viotti, L. Preda, G. D'Andrea, L. Bonello, and G. Petralia, "Perfusion CT in solid body-tumours part II. Clinical applications and future development," *La radiologia medica*, vol. 115, no. 6, pp. 858–874, 2010.
- [16] K. Miles and M. Griffiths, "Perfusion CT: a worthwhile enhancement?," *Br. J. Radiol.*, vol. 76, no. 904, pp. 220–231, 2003.
- [17] V. Goh, M. Shastry, A. Engledow, J. Reston, D. M. Wellsted, J. Peck, R. Endozo, M. Rodriguez-Justo, S. A. Taylor, S. Halligan, *et al.*, "Commercial software upgrades may significantly alter perfusion ct parameter values in colorectal cancer," *European radiology*, vol. 21, no. 4, pp. 744–749, 2011.
- [18] N. Tacelli, T. Santangelo, A. Scherpereel, A. Duhamel, V. De-ken, E. Klotz, A. Cortot, J.-J. Lafitte, F. Wallyn, J. Remy, *et al.*, "Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy," *Eur. Radiol.*, vol. 23, no. 8, pp. 2127–2136, 2013.
- [19] G. Calamia, "Segmentazione manuale del tessuto polmonare sano," *Relazione Tirocinio Curriculare*, 2015.
- [20] A. Bevilacqua, D. Barone, S. Malavasi, and G. Gavelli, "Quantitative assessment of effects of motion compensation for liver and lung tumors in CT perfusion," *Acad. Radiol.*, vol. 21, no. 11, pp. 1416–1426, 2014.
- [21] J. F. Barrett and N. Keat, "Artifacts in CT: recognition and avoidance 1," *Radiographics*, vol. 24, no. 6, pp. 1679–1691, 2004.

Ringraziamenti

Non posso che iniziare questi ringraziamenti dicendo il primo enorme grazie ai miei genitori. Grazie Mamma e grazie Papà. Grazie di aver creduto sempre in me, nonostante le mille difficoltà affrontate siete sempre lì a spronarmi ad andare avanti e ad accettare le mie scelte senza mai ostacolarmi. Questo giorno è anche vostro.

Ringrazio di cuore il Prof. Alessandro Bevilacqua che mi ha dato l'opportunità di partecipare a questo progetto e mi ha sempre spronato ad andare avanti senza mai abbattermi di fronte alle difficoltà.

Un grazie di cuore va all'Ing. Silvia Malavasi e all'Ing. Serena Baiocco. Grazie per la vostra enorme gentilezza e disponibilità, e per avermi sempre aiutato a superare le difficoltà incontrate.

Un grazie al Dott. Domenico Barone, a tutto il team dell'U.O. di Radiologia dell'IRST di Meldola ed in particolare al Prof. Giampaolo Gavelli che con la sua enorme professionalità è sempre stato lì disponibile a spiegarmi ed aiutarmi. Inoltre, voglio ringraziare Mattia, che mi ha accolto la prima volta all'IRST insegnandomi tanto e diventando un buon amico. Un Grazie particolare lo devo a te, Daniela. Grazie, perché senza il tuo appoggio questi ultimi anni sarebbero stati molto duri. Mi hai reso felice e mi hai aiutato e supportato sempre e soprattutto, in questo ultimo periodo tra ansie e paure. Non ce l'avrei fatta senza di te, grazie di esserci sempre.

Un grazie di cuore lo devo ad una persona che è sempre stato il mio punto di riferimento qui a Cesena. Sin dal primo giorno che sono arrivato

in questa città tu ci sei sempre stata, e tra alti e bassi mi hai sempre aiutato ed incoraggiato ad andare avanti. Grazie per la persona che sei e per quello che sei stata per me. Grazie Robbi.

Inoltre volevo ringraziare veramente di cuore Francesco, alias "Puppo". Amico, confidente e persona molto cara, che sempre in qualsiasi momento era pronto a farmi sorridere e farmi dimenticare le preoccupazioni del momento.

Un grazie enorme va a Mariantonietta, che nonostante in questi ultimi anni non sia stata vicino fisicamente, mi ha sempre trasmesso la sua vicinanza ed è sempre stata pronta ad aiutarmi.

Grazie di cuore a tutte le persone che hanno reso questi anni a Cesena indimenticabili. Grazie alla mia magnifica coinquilina Anna, grazie all'amica di sempre Giusi, grazie alla dolcissima Cecilia, grazie alla strana Fiona, grazie Silvia, amica e coinquilina, e grazie a tutte le persone con cui ho condiviso dei magnifici momenti a Cesena, dove ognuno di loro mi ha trasmesso un insegnamento permettendomi di crescere.

Grazie all'amico di sempre Carlo e grazie Bracco, Alberto, Enzo, Daniele e Pablo, che nonostante siano sparsi in giro per il mondo sono sempre vicini e pronti a regalarmi un sorriso ed elargire ottimi consigli.