

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Facoltà di Medicina e Chirurgia



DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

Scuola di Dottorato in Imaging Molecolare XXVII CICLO

Coordinatore Ch.mo Prof. Andrea Renda

**Delineazione automatica di strutture cerebrali in  
pazienti sottoposti a radioterapia per tumori primitivi  
encefalici: dall’atlante all’istogramma dose-volume**

Relatore  
Ch.mo  
Prof. Roberto Pacelli

Candidato  
Dott. Manuel Conson

# Indice

<b>Introduzione</b> .....	3
<b>Pazienti e Metodi</b> .....	4
<i>Database</i> .....	4
<i>Procedura MRI-ABAS</i> .....	6
<i>Analisi Dosimetrica</i> .....	8
<i>Procedura di Validazione</i> .....	8
<b>Risultati</b> .....	10
<b>Discussione</b> .....	25
<b>Conclusioni</b> .....	28
<b>Bibliografia</b> .....	30

## **Introduzione**

La disfunzione cognitiva (CD) rappresenta un noto effetto tardivo radio-indotto, la cui comparsa, dipendente da numerose variabili (cliniche e dosimetriche), impatta in maniera significativamente negativa sulla qualità di vita dei pazienti affetti da neoplasie primitive dell'encefalo (1). In letteratura sono disponibili pochi dati circa le relazioni dose-volume che sottendono lo sviluppo di CD conseguente all'irradiazione di determinate strutture encefaliche (2-4). Questo è in parte legato alla elevata complessità dell'operazione di segmentazione manuale delle differenti strutture cerebrali, data l'assenza di chiari limiti anatomico-funzionali tra le diverse sotto-strutture. Per questa ragione, l'operazione manuale di identificazione e delineazione, per il distretto encefalico, rappresenta una procedura poco efficiente (lunghi tempi di esecuzione), operatore-dipendente, e scarsamente riproducibile. In tale contesto, una procedura automatizzata di segmentazione basata su atlanti effettuata su immagini di risonanza magnetica (MRI-ABAS) potrebbe rappresentare un utile strumento per superare i problemi legati alla operazione manuale. Il processo automatizzato, sfruttando atlanti costruiti su soggetti normali, potrebbe essere influenzato negativamente dalla presenza di deformazioni parenchimali patologiche e/o iatrogeniche, pertanto, è necessario effettuare degli adattamenti procedurali per massimizzare i risultati della metodica. Differenti approcci di segmentazione basata su atlanti in presenza di deformazioni del parenchima encefalico sono stati proposti, sebbene il loro utilizzo in clinica sia ancora limitato (5). In campo radioterapico, differenti procedure MRI-ABAS che tenevano in conto la presenza di effetti di deformazione sono state proposte e validate mediante la comparazione dei risultati del procedimento di definizione manuale con quello ottenuto in maniera automatizzata. La maggior parte delle procedure suddette era focalizzata sulla definizione di quelle strutture intracraniche che convenzionalmente vengono definiti come organi a rischio durante le fasi di *contouring* e di *planning* in radioterapia (RT), come tronco encefalico, cervelletto e chiasma ottico (6-8).

L'obiettivo del presente studio è quello di validare una procedura MRI-ABAS per la definizione delle formazioni grigie corticali e sotto-corticali, intesa per l'esecuzione di analisi dosimetriche svolte per la valutazione del danno cognitivo radio-indotto. Gli elementi chiave della nostra procedura sono una preliminare definizione di mappe probabilistiche di sostanza grigia basata sulle immagini di risonanza magnetica, e la definizione di regioni di interesse (ROI) basata sull'utilizzo di atlanti sulle suddette mappe. L'approccio è validato mediante la comparazione dei risultati con quelli ottenuti dalla delineazione manuale eseguita da quattro operatori su un data-set di pazienti affetti da tumori primitivi encefalici e sottoposti a radioterapia 3D conformazionale. La performance della procedura è stata valutata mediante la determinazione di vari parametri geometrici e mediante valutazioni dosimetriche eseguite a partire dal calcolo degli istogrammi dose-volume (DVH).

## **Pazienti e Metodi**

### *Database*

Sono stati considerati dieci pazienti consecutivi affetti da glioma di alto grado afferiti presso la divisione di Radioterapia del Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli "Federico II". Piani di cura 3D conformazionali sono stati generati con un software commerciale di pianificazione (XiO, Elekta CMS). La radioterapia è stata somministrata con tecnica 3D conformazionale mediante un acceleratore lineare; a tal fine sono stati utilizzati uno o più fasci di fotoni da 6 MV con disposizione geometrica non coplanare. La dose totale, prescritta all'isocentro, è stata di 60 Gy, somministrata con frazionamento convenzionale (30 frazioni da 2 Gy in 6 settimane). Le immagini di risonanza magnetica (MRI) sono stati acquisiti su uno scanner da 3 Tesla (Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) e ciascun esame prevedeva l'esecuzione delle seguenti sequenze: 3D-T1W GE (MPRAGE 1mm<sup>3</sup> voxel) prima e dopo la

somministrazione intravenosa di mezzo di contrasto (mdc), FLAIR, immagini T2W acquisite sul piano assiale e sequenze di diffusione. Le sequenze MPRAGE con mdc sono state utilizzate per la definizione manuale dell'area di deformazione parenchimale (area deformata, DA). Per ciascun paziente quattro diversi operatori hanno provveduto “*in cieco*” a definire la DA. I dettagli del trattamento e le informazioni relative alla DA sono riportate in Tabella 1.

**Tabella 1** Informazioni relative all'area di deformazione parenchimale e al trattamento radioterapico

Pazienti	Area Deformata		N. di campi	3DCRT		
	Dimensione (cc)	Posizione		Descrizione	Angolo Gantry	Angolo Collimatore
1	164,9	Frontale sinistra	3	90	155	0
				270	25	0
				25	0	270
2	118,6	Parieto-occipitale destra	2	90	0	0
				270	0	0
3	8,2	Frontale sinistra	2	90	300	0
				60	90	270
4	15,28	Parietale destra	2	270	70	0
				70	90	270
5	11,25	Parietale sinistra	2	90	300	0
				60	90	270
6	58,2	Fronto-parietale destra	2	270	45	0
				45	90	270
7	62,5	Frontale destra	2	270	30	0
				30	90	270
8	20,7	Frontale destra	2	270	30	0
				30	90	270
				270	90	0
9	21,6	Regione talamica destra	4	40	90	270
				270	90	45
				90	90	270
10	201,5	Frontale sinistra	2	90	330	0
				30	90	270

### *Procedura MRI-ABAS*

La procedura di segmentazione automatizzata basata su atlanti mira ad ottenere un set di ROI per ciascuno studio MRI utilizzando un atlante standard dell'encefalo.

La procedura automatizzata è costituita da due momenti fondamentali:

1. Definizione delle mappe di sostanza grigia.
2. Definizione di regioni di interesse basata su atlanti.

*Definizione delle mappe di sostanza grigia.* Il processo che porta alla definizione, basata sull'utilizzo di modelli probabilistici, di classi tissutali generali (sostanza grigia, sostanza bianca e liquor) è indicato, in neuroimaging, con il termine di segmentazione.

Il modello di segmentazione noto come “*unified segmentation*”, proposto da Ashburner e Friston (9) e implementato nel software *Statistical Parametric Mapping* (SPM8, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)), è stato utilizzato per ottenere le mappe di sostanza grigia. Tale approccio è stato scelto per due ragioni: a) la sua caratteristica di modello integrato con indubbio vantaggio, in termini di rapidità di elaborazione, rispetto ai modelli sequenziali b) possibilità di tenere in considerazione la presenza di un'area di deformazione parenchimale. L'area di deformazione, precedentemente identificata dai quattro operatori, è stata quindi trasformata in una “maschera di esclusione”, al fine di trascurare, durante l'esecuzione della procedura di segmentazione, il contributo derivante dai voxel di alterato segnale contenuti nella stessa DA (10). La “maschera di esclusione” è stata creata applicando alla DA un filtro di *smoothing* (*8 mm full width at half maximum Gaussian filter*) e successivamente una procedura di binarizzazione. Quest'ultima prevedeva l'assegnazione del valore “0” e del valore “1” a tutti i voxel rispettivamente interni ed esterni alla DA.

A questo punto, le immagini MPRAGE senza mdc sono state segmentate, restituendo delle mappe di probabilità per la sostanza grigia (GM, *grey matter*), la sostanza bianca (WM, *white matter*) e il liquido cefalo-rachidiano (CSF, *cerebro-spinal fluid*). La procedura di

segmentazione di SPM include l'esecuzione di una deformazione elastica delle MRI per garantire il match con lo spazio standard (lo stesso spazio dell'Atlante utilizzato nella procedura proposta) in cui sono rappresentati i template (*a-priori probability maps*) relativi alle tre classi tissutali (GM, WM, CSF). Quest'ultima procedura, nota come *normalizzazione spaziale*, consente di combinare le probabilità derivanti dai segnali MRI di ciascun voxel con quelli derivanti dalla loro posizione nello spazio standard, ottenendo così la definizione di una probabilità per ciascun voxel di appartenere ad una delle tre differenti classi tissutali. Per le elaborazioni successive le mappe di probabilità GM sono state convertite in mappe binarie, dove i voxel intracranici con il più alto valore riportato nelle mappe GM (tra le mappe GM, WM e CSF) sono stati etichettati con il valore "1", mentre tutti gli altri voxel sono stati contrassegnati con il valore "0".

*Definizione delle ROI basata su atlanti.* Partendo dall'atlante di Tairarach (11, 12), si è proceduto, mediante il raggruppamento di sotto-strutture selezionate, alla costruzione di un atlante costituito da un set di 15 ROI encefaliche: lobi frontali, lobi parietali, lobi occipitali, lobi temporali, giro del cingolo, lobi temporali mediali, lobi insulari, nuclei della base più strutture talamiche (sostanza grigia profonda) e cervelletto. Quindi, le ROI sono state trasferite dallo spazio standard allo spazio MRI, e tale operazione è stata condotta per ciascun paziente. A tale scopo, è stata sfruttata la matrice di normalizzazione spaziale inversa generata dalla procedura di normalizzazione inclusa nella fase di segmentazione. Il risultato finale è stato l'allineamento di un set di ROI basate su atlanti con le mappe GM binarizzate; successivamente il set di ROI è stato mascherato con le mappe suddette e tale operazione, condotta per ciascun paziente, ha restituito il set di ROI ottenuto in maniera automatizzata (ROI-auto).

### *Analisi Dosimetrica*

I set di ROI sono stati convertiti in formato DICOM-RT utilizzando un “homemade software” (*Brain Converter*, BRACO) sviluppato in ambiente MATLAB (version 7.6.0.324, The Mathworks, Inc, Natick, MA). Per ciascuna ROI, BRACO estrae le coordinate dei contorni e compila il file di strutture corrispondente (RT structure-set). Le sequenze MPRAGE senza mdc sono state co-registrate con la CT utilizzata per il planning e tale operazione è stata condotta usando un metodo di co-registrazione automatizzato basato sull’algoritmo *mutual information* e implementato in SPM (13). I file RT structure-set sono stati trasferiti dallo spazio MRI allo spazio CT applicando la matrice di co-registrazione precedentemente generata. Sfruttando la mappa di dose ottenuta durante la fase di planning è stata eseguita l’analisi dosimetrica e per tale scopo è stato utilizzato il software “Computational Environment for Radiotherapy Research (CERR) (14). I DVH sono stati calcolati sia per le ROI ottenute in maniera automatizzata che per quelle ottenute dalla delineazione manuale. Quindi, sono stati estratti dai DVH i seguenti parametri dosimetrici: dose media ( $D_{\text{mean}}$ ), la dose al 95% ( $D_{95}$ ) del volume e la dose al 5% del volume ( $D_5$ ). I tempi di esecuzione sono stati registrati sia per la procedura automatizzata sia per la procedura manuale.

### *Procedura di Validazione*

Per ciascuno studio, quattro set di ROI sono stati generati. A tale scopo, le strutture encefaliche sono state manualmente delineate sulle MRI da quattro operatori utilizzando l’atlante di Talairach come guida. Successivamente le ROI così ottenute sono state filtrate con le mappe GM, così restituendo il corrispondente set di ROI ottenuto manualmente (ROI-manuale).

L’algoritmo *Simultaneous Truth and Performance Level Estimation* (STAPLE) (15) è stato utilizzato per generare una stima probabilistica del set di ROI manuali ( $\text{STAPLE}_m$ ), impiegato come *ground truth* per la presente validazione.



La procedura MRI-ABAS è stata eseguita quattro volte, utilizzando ogni volta una delle quattro differenti DA delineate dagli operatori. In tal modo sono stati definiti quattro ROI-auto per ciascuno studio. Per valutare l'effetto della variabilità nella definizione della DA sui risultati della procedura automatizzata, una stima probabilistica del set di ROI automatizzato (STAPLE<sub>a</sub>) è stata ottenuta mediante l'applicazione dell'algoritmo sopraindicato. Per quantificare la variabilità inter-operatore e la variabilità inter-metodo, per ciascuna ROI, sono state utilizzate le seguenti otto metriche:

- Misure volumetriche: differenza relativa di volume ( $\Delta Vol$ , misura dell'errore nella misurazione dei volumi) e coefficiente di similarità di Dice (DSC, misura del grado di sovrapposizione dei volumi) (16).
- Misure di distanza: media delle distanze assolute tra le superfici (MSD) e distanza di Hausdorff media (slice-wise) (MSHD) misura dell'errore legato alla forma della struttura o *shape error*) (17); distanza tra i centri di massa ( $\Delta COM$ , misura dell'errore di posizione).
- Misure dosimetriche: differenze relative in  $D_{mean}$  ( $\Delta D_{mean}$ ), D5 ( $\Delta D5$ ) e D95 ( $\Delta D95$ ).

Il processo di validazione ha incluso tre valutazioni: a) stima diretta della variabilità inter-operatore e successivo confronto di questa rispetto ai risultati ottenuti con MRI-ABAS, b) stima della riproducibilità di MRI-ABAS rispetto a STAPLE<sub>a</sub>, c) stima dell'accuratezza di MRI-ABAS rispetto a STAPLE<sub>m</sub>.

*Variabilità Inter-operatore.* Comparazioni sono state condotte tra ciascuna coppia di operatori (identificati R1, R2, R3, R4), e tra ciascun operatore e STAPLE<sub>a</sub>. L'analisi ha consentito di comprendere se STAPLE<sub>a</sub> differiva dagli operatori più di quanto gli operatori differivano tra loro. L'analisi della variabilità inter-operatore è stata eseguita utilizzando il test di Mann-Whithney (valori di  $p < 0.05$ , test a due code, sono stati considerati statisticamente significativi).

*Riproducibilità.* Le otto metriche sono state calcolate tra ROI-auto e STAPLE<sub>a</sub> (come misura della robustezza di MRI-ABAS in relazione alla variabilità di definizione della DA), e comparate con le corrispondenti metriche calcolate tra ROI-manuale e STAPLE<sub>m</sub>. Le differenze, in termini di riproducibilità, tra i due metodi (MRI-ABAS vs. manuale) sono state valutate mediante l'esecuzione del test di Wilcoxon per dati appaiati.

*Accuratezza.* Le otto metriche sono state calcolate tra ROI-auto e STAPLE<sub>m</sub>. L'accuratezza di MRI-ABAS è stata considerata accettabile, quando per ciascuna metrica, il valore mediano ricadeva all'interno dell'intervallo di riferimento al 95% (intervallo di confidenza al 95% non parametrico) (18) del metodo manuale.

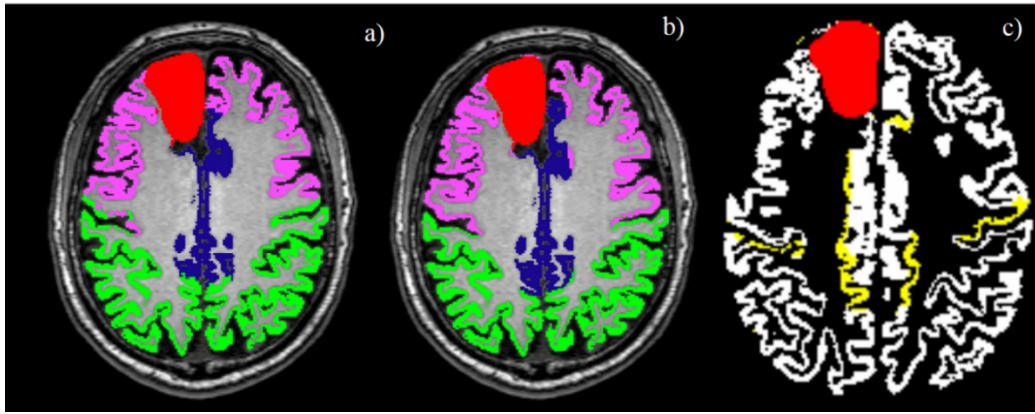
Le strutture encefaliche di destra e sinistra sono state combinate per le analisi geometriche e dosimetriche.

## **Risultati**

I tempi di esecuzione per generare ROI-auto (condotta su una piattaforma hardware Intel Core2 Q6600 with 4 GB RAM) e ROI-manuale sono stati rispettivamente di 20 e 250 minuti. Le differenze tra le ROI-auto e le ROI-manuale nello spazio MR possono essere essenzialmente apprezzate all'interfaccia tra lobi adiacenti e in genere non si estendono per più di un solco (Figura 1).

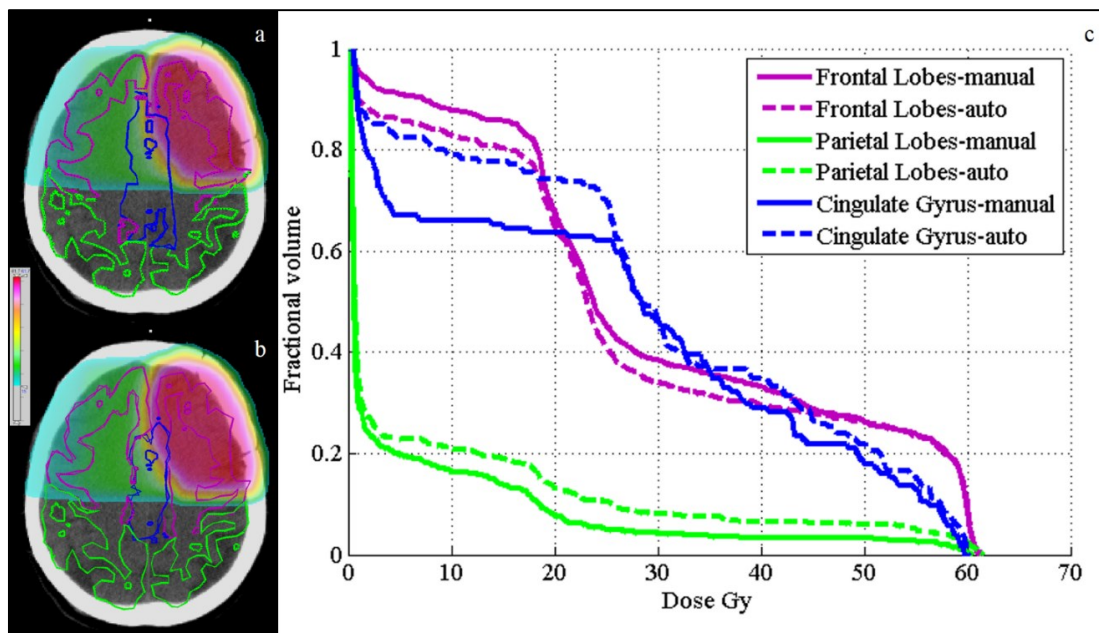
Le differenze nelle distribuzioni dose-volume tra i le ROI-auto e le ROI-manuale in formato DICOM-RT sono mostrate in Figura 2, dove è riportato un esempio di comparazione di DVH per tre strutture rappresentative di uno dei pazienti analizzati.

*Variabilità inter-operatore.* Dalle comparazioni tra le coppie è emerso che gli operatori differivano tra loro in maniera significativamente maggiore rispetto a quanto differivano rispetto a MRI-ABAS (Tabella 2). Il DSC medio per tutte le strutture e tutti i pazienti è



**Figura 1.** La procedura automatizzata di segmentazione basata su atlanti effettuata su immagini di risonanza magnetica (MRI-ABAS) e la delineazione manuale eseguita da un singolo operatore per un paziente rappresentativo: Regioni di interesse (filtrate per la sostanza grigia) e riportate su immagini assiali MRI ottenute mediante a) procedura automatizzata e b) delineazione manuale. È riportato in c) il risultato della sottrazione tra le regioni di interesse ottenute mediante metodo automatizzato e quelle ottenute manualmente riportato sulle mappe di sostanza grigia; in giallo sono evidenziate le differenze tra le due metodiche.

Area deformata (rosso), Lobi frontali (magenta), Lobi parietali (verde), Giro del cingolo (blu).

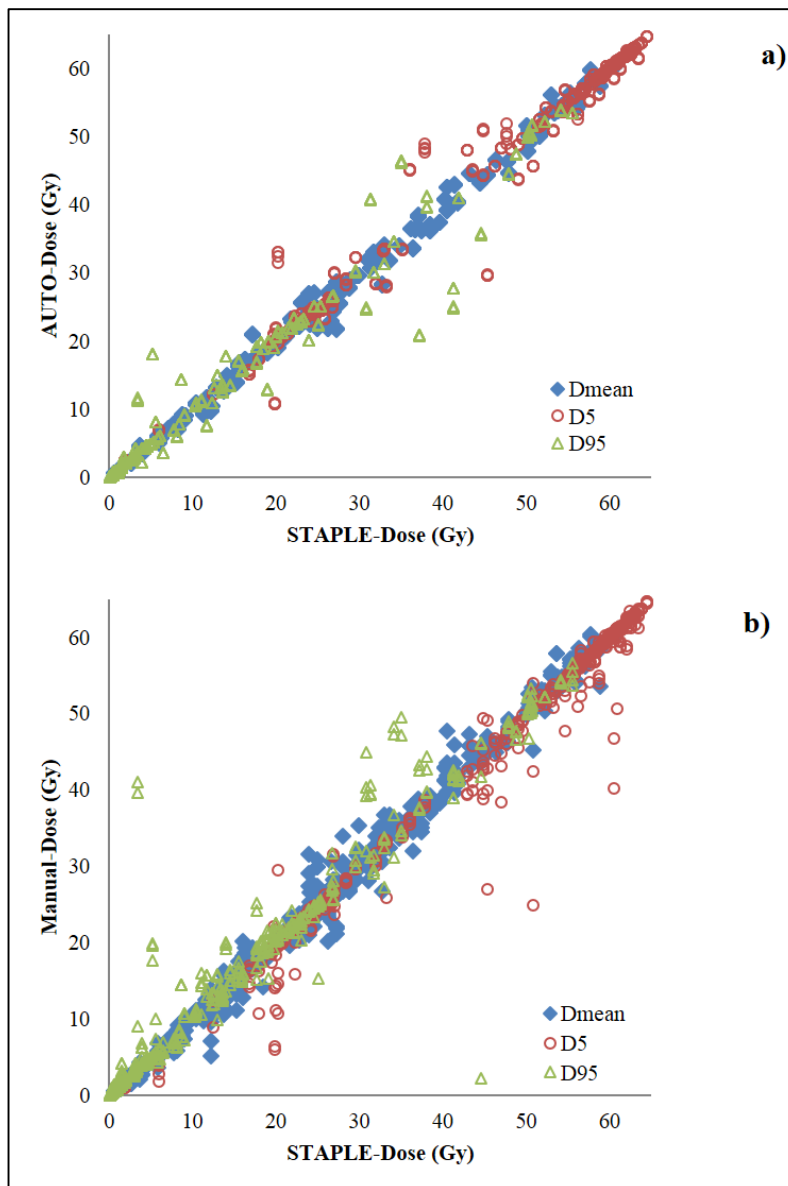


**Figura 2.** Distribuzioni di dose e istogrammi dose-volume (DVH) relativi alla procedura automatizzata di segmentazione basata su atlanti effettuata su immagini di risonanza magnetica (MRI-ABAS) e la delineazione manuale eseguita da un singolo operatore per un paziente rappresentativo: Contorni in formato DICOM-RT e relative distribuzioni di dose riportate su immagini assiali CT ottenute mediante a) procedura automatizzata b) delineazione manuale. Sono riportati in c) i DVH relativi al giro del cingolo, lobi frontali e parietali per i contorni in formato DICOM-RT ottenuti con procedura automatizzata (linee tratteggiate) e con procedura manuale (linee continue).

Area deformata (rosso), Lobi frontali (magenta), Lobi parietali (verde), Giro del cingolo (blu).  
risultato di 0.89 per MRI-ABAS e 0.87 per gli operatori considerati come gruppo ( $p < 0.001$ ).

*Riproducibilità.* Comparato con il metodo manuale, MRI-ABAS ha mostrato valori di DSC significativamente più alti, e corrispondenti valori di  $\Delta\text{Vol}$ , MSD, MSHD and  $\Delta\text{COM}$  significativamente più bassi ( $p < 0.001$ ) (Tabella 3). I tre parametri dosimetrici hanno mostrato lo stesso comportamento, in accordo con l'attesa riproducibilità del metodo automatizzato (Tabella 4)

*Accuratezza.* Comparando MRI-ABAS con STAPLE<sub>m</sub>, tutte le metriche considerate sono risultate all'interno degli intervalli di riferimento del metodo manuale, con l'eccezione del DSC relativo ai lobi insulari, frontali, occipitali e temporali (Tabella 3). Le altre metriche al di fuori degli intervalli di riferimento sono risultati MSD per i lobi temporali e MSHD per i lobi frontali. Comunque tutte queste ROI hanno mostrato globalmente un DSC mediano di 0.75 e un MSD inferiore ad 1mm, suggerendo un accettabile grado di accuratezza del metodo automatizzato rispetto alla delineazione manuale. I valori mediani di  $\Delta D_{\text{mean}}$ ,  $\Delta D_5$  and  $\Delta D_{95}$  per le ROI-auto cadevano all'interno degli intervalli di riferimento misurati per le ROI manuale (Tabella 4), suggerendo così un sostanziale accordo tra MRI-ABAS e la delineazione manuale da un punto di vista dosimetrico (Figura 3)



**Figura 3.** Grafico di correlazione relativo ai parametri dosimetrici derivanti dai contorni in formato DICOM-RT ottenuti mediante a) procedura automatizzata b) delineazione manuale (per ciascun operatore rispetto a  $STAPLE_m$ ). Sono riportate la dose media ( $D_{mean}$ , rombo blu), la dose al 5% del volume (D5, cerchio rosso) e la dose al 95% del volume (D95, triangolo verde). I grafici di correlazione indicano la concordanza, da un punto di vista disimetrico sia per MRI-ABAS sia per la procedura manual rispetto al *ground truth* ( $STAPLE_m$ ).

**Tabella 2.** Confronto tra ciascuna coppia di operatori (identificati come R1, R2, R3, R4) e tra ciascun operatore e STAPLE<sub>a</sub>. Valori medi, intervalli di confidenza al 95%, e deviazioni standard (std) per **A-C**) le differenze relative di volume delle strutture encefaliche ( $\Delta V_{AUTO} = \frac{R_j - R_{AUTO}}{R_{AUTO}}; j \in \{1, \dots, 4\}$ ) and  $\Delta V_i = \frac{R_j - R_i}{R_i}; j \neq i \in \{1, \dots, 4\}$ ), il coefficiente di similarità di Dice (DSC), **D-F**) la media delle distanze assolute tra le superfici (MSD, misurata in mm), la distanza di Hausdorff media (slice-wise) (MSHD, misurata in mm), e la distanza tra i centri di massa ( $\Delta COM$ , misurata in mm). Le strutture encefaliche di destra e sinistra sono combinate.

		<b>DGM</b>				<b>CBL</b>				<b>CG</b>					
		Mean	Mean 95% CI	Std		Mean	Mean 95% CI	Std		Mean	Mean 95% CI	Std			
A)	AUTO	<b><math>\Delta Volume</math></b>	0.21	0.17	0.25	0.12	0.02	0.01	0.04	0.05	0.24	0.17	0.30	0.21	
		<b>DSC</b>	0.88	0.85	0.90	0.08	0.97	0.97	0.98	0.02	0.83	0.80	0.85	0.09	
		R1	<b><math>\Delta Volume</math></b>	-0.06	-0.15	0.01	0.20	-0.03	-0.04	-0.01	0.05	-0.08	-0.18	0.02	0.27
			<b>DSC</b>	0.87	0.86	0.89	0.04	0.96	0.96	0.97	0.01	0.80	0.78	0.82	0.06
		R2	<b><math>\Delta Volume</math></b>	0.06	-0.03	0.16	0.26	0.02	-0.01	0.05	0.08	0.09	-0.06	0.21	0.36
			<b>DSC</b>	0.85	0.83	0.87	0.06	0.95	0.95	0.95	0.01	0.76	0.73	0.78	0.07
		R3	<b><math>\Delta Volume</math></b>	0.07	-0.01	0.15	0.21	0.02	0.01	0.04	0.04	0.12	0.05	0.20	0.21
			<b>DSC</b>	0.87	0.85	0.89	0.06	0.97	0.96	0.97	0.01	0.81	0.79	0.84	0.06
		R4	<b><math>\Delta Volume</math></b>	-0.01	-0.08	0.07	0.20	0.03	0.01	0.04	0.05	0.10	0.02	0.18	0.23
			<b>DSC</b>	0.88	0.86	0.90	0.05	0.96	0.96	0.97	0.02	0.80	0.78	0.83	0.07

		<b>FL</b>				<b>INS</b>				<b>MTL</b>				
		Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	
<b>B)</b>	<b>AUTO</b>	<b><math>\Delta</math>Volume</b>	0.08	0.07	0.10	0.05	0.17	0.12	0.21	0.14	0.24	0.21	0.26	0.08
		<b>DSC</b>	0.95	0.94	0.96	0.03	0.87	0.85	0.89	0.05	0.86	0.84	0.87	0.05
	<b>R1</b>	<b><math>\Delta</math>Volume</b>	0.05	0.04	0.07	0.04	-0.12	-0.18	-0.07	0.16	-0.06	-0.10	-0.02	0.11
		<b>DSC</b>	0.94	0.93	0.95	0.02	0.86	0.84	0.88	0.05	0.82	0.81	0.84	0.04
	<b>R2</b>	<b><math>\Delta</math>Volume</b>	0.02	0.00	0.03	0.05	0.03	-0.07	0.11	0.24	-0.05	-0.09	0.00	0.13
		<b>DSC</b>	0.93	0.92	0.94	0.02	0.81	0.80	0.82	0.02	0.82	0.81	0.84	0.04
	<b>R3</b>	<b><math>\Delta</math>Volume</b>	0.02	0.00	0.03	0.05	0.05	0.00	0.09	0.13	-0.05	-0.09	-0.01	0.11
		<b>DSC</b>	0.94	0.93	0.95	0.02	0.87	0.85	0.89	0.05	0.85	0.84	0.86	0.03
	<b>R4</b>	<b><math>\Delta</math>Volume</b>	0.03	0.01	0.05	0.06	0.03	-0.03	0.09	0.16	-0.10	-0.14	-0.06	0.11
		<b>DSC</b>	0.93	0.92	0.94	0.03	0.86	0.84	0.88	0.05	0.83	0.81	0.85	0.05

		<b>OL</b>				<b>PL</b>				<b>TL</b>				
		Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	
C)	AUTO	<b>ΔVolume</b>	0.20	0.18	0.23	0.08	0.19	0.17	0.22	0.07	0.16	0.14	0.17	0.04
		<b>DSC</b>	0.88	0.86	0.89	0.04	0.87	0.85	0.89	0.05	0.91	0.90	0.92	0.02
	R1	<b>ΔVolume</b>	-0.02	-0.08	0.04	0.16	0.00	-0.05	0.04	0.13	0.04	0.02	0.06	0.05
		<b>DSC</b>	0.85	0.83	0.87	0.05	0.84	0.82	0.86	0.06	0.90	0.89	0.90	0.03
	R2	<b>ΔVolume</b>	-0.04	-0.11	0.02	0.17	-0.05	-0.10	0.00	0.13	0.01	-0.01	0.03	0.06
		<b>DSC</b>	0.82	0.81	0.84	0.03	0.82	0.80	0.83	0.04	0.88	0.87	0.89	0.02
	R3	<b>ΔVolume</b>	-0.04	-0.09	0.01	0.15	-0.05	-0.08	-0.01	0.10	0.01	-0.01	0.03	0.05
		<b>DSC</b>	0.86	0.85	0.88	0.04	0.85	0.83	0.87	0.06	0.91	0.90	0.91	0.02
	R4	<b>ΔVolume</b>	-0.07	-0.14	0.00	0.19	-0.05	-0.09	-0.01	0.10	0.02	0.00	0.04	0.05
		<b>DSC</b>	0.85	0.83	0.87	0.05	0.82	0.79	0.85	0.08	0.90	0.89	0.91	0.03



		<b>DGM</b>				<b>CBL</b>				<b>CG</b>				
		Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	
<b>D)</b>	AUTO	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.46	1.18	1.84	1.09	0.59	0.47	0.72	0.39	4.37	3.68	5.13	2.34
		<b>MSHD (mm)</b>	8.52	7.39	9.61	3.55	7.58	5.93	9.42	5.79	13.68	10.21	18.70	13.53
		<b>MSD (mm)</b>	0.64	0.48	0.85	0.60	0.19	0.14	0.25	0.18	1.36	0.95	1.93	1.55
	R1	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.54	1.24	1.94	1.01	.74	.59	.91	.46	5.10	4.10	6.21	2.88
		<b>MSHD (mm)</b>	8.61	7.73	9.59	2.57	8.43	6.75	10.33	5.03	11.73	10.56	12.96	3.56
		<b>MSD (mm)</b>	0.58	0.46	0.71	0.36	0.25	0.20	0.32	0.17	1.52	1.12	2.04	1.37
	R2	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.60	1.28	1.89	0.79	1.18	1.06	1.31	0.37	6.10	5.06	7.19	2.93
		<b>MSHD (mm)</b>	10.40	9.09	11.75	3.61	14.05	12.42	15.72	4.57	17.03	12.40	23.66	15.19
		<b>MSD (mm)</b>	0.80	0.62	0.99	0.53	0.44	0.38	0.50	0.16	1.55	1.26	1.93	0.94
	R3	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.46	1.19	1.79	.87	0.71	0.53	0.89	0.48	4.29	3.29	5.39	2.96
		<b>MSHD (mm)</b>	8.44	7.25	9.79	3.49	8.01	6.14	9.99	5.40	12.61	9.32	17.22	11.74
		<b>MSD (mm)</b>	0.61	0.45	0.81	0.50	0.24	0.18	0.30	0.18	1.14	0.86	1.48	0.87
R4	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.43	1.12	1.80	0.96	0.74	0.60	0.89	0.41	4.23	3.43	5.08	2.29	
	<b>MSHD (mm)</b>	8.90	7.71	10.27	3.62	8.43	6.67	10.43	5.28	12.65	9.75	18.05	11.59	
	<b>MSD (mm)</b>	0.57	0.41	0.76	0.49	0.26	0.20	0.33	0.18	1.33	0.92	1.91	1.40	

		<b>FL</b>				<b>INS</b>				<b>MTL</b>				
		Mean	Mean 95% CI	Std	Mean	Mean 95% CI	Std	Mean	Mean 95% CI	Std	Mean	Mean 95% CI	Std	
E)	AUTO	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.92	1.51	2.43	1.46	1.55	1.27	1.79	0.78	1.90	1.58	2.24	1.02
		<b>MSHD(mm)</b>	8.35	7.45	9.64	3.31	5.51	4.88	6.18	2.04	6.89	6.19	7.64	2.19
		<b>MSD(mm)</b>	0.28	0.22	0.36	0.20	0.62	0.51	0.72	0.31	0.69	0.59	0.79	0.32
	R1	<b>ΔCOM(mm)</b>	1.83	1.41	2.33	1.33	1.59	1.28	1.98	0.95	2.91	2.40	3.53	1.53
		<b>MSHD(mm)</b>	9.90	8.87	11.14	3.18	5.23	4.52	6.01	2.13	7.76	7.00	8.52	2.10
		<b>MSD(mm)</b>	0.32	0.26	0.40	0.20	0.61	0.50	0.74	0.32	0.81	0.69	0.94	0.33
	R2	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.97	1.60	2.39	1.12	2.55	2.23	2.93	.98	3.43	2.94	3.98	1.47
		<b>MSHD (mm)</b>	11.50	10.55	12.54	2.79	6.79	6.13	7.45	1.84	8.12	7.44	8.92	1.99
		<b>MSD (mm)</b>	0.36	0.30	0.42	0.18	0.93	0.86	1.00	0.19	0.87	0.75	1.00	0.36
	R3	<b>ΔCOM (mm)</b>	1.74	1.35	2.25	1.26	1.73	1.33	2.14	1.12	2.28	1.84	2.74	1.22
		<b>MSHD (mm)</b>	9.75	8.49	11.03	3.57	4.70	4.14	5.39	1.67	6.69	6.14	7.28	1.64
		<b>MSD (mm)</b>	0.30	0.25	0.38	0.19	0.57	0.47	0.69	0.30	0.67	0.56	0.80	0.33
R4	<b>ΔCOM (mm)</b>	2.39	1.71	3.10	1.89	1.64	1.28	2.03	1.01	2.39	1.98	2.82	1.15	
	<b>MSHD (mm)</b>	10.83	9.26	12.65	4.57	5.01	4.41	5.66	1.77	7.22	6.44	8.08	2.14	
	<b>MSD (mm)</b>	0.39	0.29	0.51	0.28	0.61	0.50	0.73	0.32	0.79	0.65	0.96	0.41	

		<b>OL</b>				<b>PL</b>				<b>TL</b>					
		Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std	Mean	Mean	95% CI	Std		
F)	AUTO	<b>ΔCOM (mm)</b>	3.70	3.23	4.14	1.42	4.31	3.65	5.07	2.27	3.55	3.14	3.97	1.32	
		<b>MSHD (mm)</b>	10.65	9.54	11.85	3.66	11.68	10.34	13.16	4.56	14.73	13.62	15.83	3.42	
		<b>MSD (mm)</b>	0.71	0.60	0.81	0.34	0.85	0.69	1.03	0.55	0.53	0.47	0.59	0.19	
		R1	<b>ΔCOM (mm)</b>	3.38	2.76	4.07	1.79	4.60	3.66	5.73	2.90	2.94	2.51	3.38	1.30
			<b>MSHD (mm)</b>	12.16	10.53	14.03	4.71	12.47	10.53	14.64	5.77	15.68	14.47	17.00	3.61
			<b>MSD (mm)</b>	0.76	0.62	0.93	0.43	0.91	0.72	1.15	0.61	0.57	0.49	0.64	0.22
		R2	<b>ΔCOM (mm)</b>	4.19	3.54	4.91	1.78	5.61	4.75	6.69	2.71	3.52	3.10	3.92	1.12
			<b>MSHD (mm)</b>	14.37	13.22	15.83	3.60	13.41	12.14	14.88	3.73	16.45	15.40	17.61	2.93
			<b>MSD (mm)</b>	0.96	0.84	1.09	0.34	1.12	0.96	1.35	0.54	0.71	0.65	0.77	0.18
		R3	<b>ΔCOM (mm)</b>	3.30	2.70	3.92	1.67	4.65	3.86	5.63	2.52	2.48	2.12	2.82	1.00
			<b>MSHD (mm)</b>	10.87	9.65	12.06	3.30	12.23	10.13	14.74	6.24	13.18	12.27	14.04	2.50
			<b>MSD (mm)</b>	0.69	0.56	0.81	0.36	0.89	0.68	1.15	0.62	0.48	0.42	0.54	0.16
	R4	<b>ΔCOM (mm)</b>	3.80	3.05	4.67	2.29	5.77	4.53	7.30	3.86	2.59	2.23	2.97	0.98	
		<b>MSHD (mm)</b>	12.31	10.62	14.50	5.29	14.07	11.36	17.30	8.00	14.44	13.29	15.60	3.28	
		<b>MSD (mm)</b>	0.80	0.63	1.01	0.52	1.18	0.90	1.56	0.88	0.54	0.47	0.61	0.20	

*Abbreviazioni:* lobi frontali (FL), lobi parietali (PL), lobi occipitali (OL), lobi temporali (TL), giro del cingolo (CG), lobi temporali mediali (MTL), lobi insulari (INS), formazioni grigie profonde (DGM, nuclei della base + formazioni talamiche) e cervelletto (CBL)

**Table 3.** Valori mediani e intervalli di confidenza al 95% per **A)** le differenze relative di volume delle strutture encefaliche ( $\Delta\text{Vol}$ ), il coefficiente di similarità di Dice (DSC), **B)** la media delle distanze assolute tra le superfici (MSD, misurata in mm), la distanza di Hausdorff media (slice-wise) (MSHD, misurata in mm), **C)** e la distanza tra i centri di massa ( $\Delta\text{COM}$ , misurata in mm). Le strutture encefaliche di destra e sinistra sono combinate.

§ valori mediani relativi al confronto Auto vs. STAPLE<sub>m</sub> ricaduto al di fuori dell'intervallo di riferimento calcolato dal confronto Manuale vs. STAPLE<sub>m</sub>.

	Vol. (cc)	$\Delta\text{Volume}$						DSC					
		<i>Manual – STAPLE_manual</i>		<i>Auto – STAPLE_manual</i>		<i>Auto – STAPLE_auto</i>		Manual vs.		Auto vs.		Auto vs.	
		<i>STAPLE_manual</i>		<i>STAPLE_manual</i>		<i>STAPLE_auto</i>		STAPLE-manual		STAPLE-manual		STAPLE-auto	
<b>DGM</b>	25.38	-0.19	(-0.45 ; 0.06)	-0.08	(-0.23 ; 0.07)	-0.01	(-0.13 ; 0.01)	0.89	(0.72 ; 0.99)	0.84	(0.79 ; 0.89)	0.99	(0.93 ; 1.00)
<b>CBL</b>	98.07	-0.02	(-0.12 ; 0.07)	0.02	(-0.09 ; 0.15)	0.00	(-0.01 ; 0.00)	0.98	(0.94 ; 0.99)	0.94	(0.91 ; 0.97)	1.00	(0.99 ; 1.00)
<b>CG</b>	32.67	-0.28	(-0.71 ; 0.15)	-0.21	(-0.45 ; 0.10)	0.00	(-0.04 ; 0.00)	0.83	(0.65 ; 0.99)	0.75	(0.68 ; 0.81)	0.99	(0.98 ; 1.00)
<b>FL</b>	75.79	-0.07	(-0.18 ; 0.04)	-0.11	(-0.21 ; -0.05)	0.00	(-0.09 ; 0.00)	0.95	(0.90 ; 0.99)	0.87§	(0.82 ; 0.92)	1.00	(0.95 ; 1.00)
<b>INS</b>	8.96	-0.12	(-0.57 ; 0.09)	-0.12	(-0.39 ; 0.18)	0.00	(-0.06 ; 0.01)	0.87	(0.76 ; 0.98)	0.75§	(0.67 ; 0.82)	0.99	(0.95 ; 1.00)
<b>MTL</b>	10.26	-0.25	(-0.41 ; -0.08)	0.03	(-0.33 ; 0.40)	0.00	(-0.05 ; 0.00)	0.86	(0.77 ; 0.96)	0.78	(0.71 ; 0.84)	1.00	(0.97 ; 1.00)
<b>OL</b>	45.38	-0.22	(-0.38 ; -0.05)	-0.21	(-0.39 ; -0.04)	0.00	(-0.01 ; 0.00)	0.88	(0.80 ; 0.96)	0.79§	(0.73 ; 0.84)	1.00	(0.98 ; 1.00)
<b>PL</b>	54.65	-0.20	(-0.34 ; -0.05)	-0.24	(-0.31 ; -0.18)	0.00	(-0.02 ; 0.00)	0.88	(0.76 ; 0.99)	0.79	(0.73 ; 0.85)	1.00	(0.98 ; 1.00)
<b>TL</b>	67.96	-0.16	(-0.24 ; -0.07)	-0.17	(-0.28 ; -0.09)	0.00	(-0.01 ; 0.01)	0.91	(0.86 ; 0.95)	0.84§	(0.80 ; 0.87)	1.00	(0.99 ; 1.00)
<b>Overall</b>		-0.17	(-0.42 ; 0.07)	-0.15	(-0.39 ; 0.13)	0.00	(-0.05 ; 0.00)	0.90	(0.76 ; 0.99)	0.81	(0.68 ; 0.94)	1.00	(0.97 ; 1.00)



**B)**

	<b>Vol. (cc)</b>	<b>MSD (mm)</b>						<b>MSHD (mm)</b>					
		<b>Manual vs.</b>		<b>Auto vs.</b>		<b>Auto vs.</b>		<b>Manual vs.</b>		<b>Auto vs.</b>		<b>Auto vs.</b>	
		<b>STAPLE-manual</b>		<b>STAPLE-manual</b>		<b>STAPLE-auto</b>		<b>STAPLE-manual</b>		<b>STAPLE-manual</b>		<b>STAPLE-auto</b>	
<b>DGM</b>	25.38	0.44	(0.02 ; 1.80)	0.62	(0.39 ; 0.87)	0.02	(0.00 ; 0.12)	9.80	(1.23 ; 18.74)	13.10	(5.87 ; 14.76)	1.72	(0.16 ; 9.26)
<b>CBL</b>	98.07	0.11	(0.03 ; 0.50)	0.31	(0.13 ; 0.48)	0.01	(0.00 ; 0.01)	6.22	(2.62 ; 18.48)	10.14	(2.21 ; 17.98)	1.63	(0.14 ; 2.56)
<b>CG</b>	32.67	1.03	(0.19 ; 4.15)	1.34	(0.65 ; 2.01)	0.01	(0.00 ; 0.04)	16.64	(6.90 ; 38.65)	19.74	(2.92 ; 34.68)	1.44	(0.16 ; 3.99)
<b>FL</b>	75.79	0.22	(0.08 ; 0.64)	0.56	(0.26 ; 0.83)	0.01	(0.00 ; 0.12)	10.56	(4.20 ; 16.33)	15.34 <sup>§</sup>	(6.29 ; 24.07)	1.43	(0.37 ; 6.75)
<b>INS</b>	8.96	0.65	(0.12 ; 1.26)	0.90	(0.58 ; 1.20)	0.01	(0.00 ; 0.10)	5.65	(1.58 ; 10.33)	7.84	(4.34 ; 10.97)	1.00	(0.00 ; 2.63)
<b>MTL</b>	10.26	0.62	(0.21 ; 1.30)	0.96	(0.47 ; 1.47)	0.01	(0.00 ; 0.06)	8.47	(3.51 ; 13.06)	11.09	(5.06 ; 16.58)	1.08	(0.14 ; 2.36)
<b>OL</b>	45.38	0.67	(0.25 ; 1.34)	0.85	(0.44 ; 1.25)	0.01	(0.00 ; 0.03)	11.84	(5.35 ; 18.06)	13.98	(9.12 ; 19.05)	1.26	(0.24 ; 2.25)
<b>PL</b>	54.65	0.68	(0.29 ; 1.90)	0.86	(0.36 ; 1.34)	0.01	(0.00 ; 0.04)	15.03	(6.55 ; 23.63)	19.23	(10.06 ; 25.85)	1.35	(0.18 ; 4.00)
<b>TL</b>	67.96	0.50	(0.11 ; 0.90)	0.87 <sup>§</sup>	(0.67 ; 1.06)	0.01	(0.00 ; 0.03)	16.76	(7.04 ; 26.07)	20.68	(11.86 ; 30.35)	1.26	(0.15 ; 3.15)
<b>Overall</b>		0.52	(0.05 ; 1.90)	0.85	(0.15 ; 1.46)	0.01	(0.00 ; 0.06)	10.95	(3.50 ; 24.03)	14.02	(3.21 ; 25.31)	1.28	(0.13 ; 3.97)

C)

	<u>Vol. (cc)</u>	<u>ΔCOM (mm)</u>		
		<u>Manual vs.</u>	<u>Auto vs.</u>	<u>Auto vs.</u>
		<u>STAPLE-manual</u>	<u>STAPLE-manual</u>	<u>STAPLE-auto</u>
<b>DGM</b>	25.38	1.24 (0.15 ; 3.52)	1.33 (0.59 ; 2.25)	0.08 (0.00 ; 1.28)
<b>CBL</b>	98.07	0.46 (0.13 ; 1.36)	0.71 (0.15 ; 1.33)	0.02 (0.00 ; 0.07)
<b>CG</b>	32.67	4.29 (0.72 ; 8.89)	4.75 (2.64 ; 9.87)	0.08 (0.00 ; 0.83)
<b>FL</b>	75.79	1.39 (0.68 ; 4.65)	2.62 (1.01 ; 4.21)	0.05 (0.01 ; 1.28)
<b>INS</b>	8.96	1.57 (0.29 ; 3.15)	2.65 (0.75 ; 4.70)	0.07 (0.00 ; 0.79)
<b>MTL</b>	10.26	1.90 (0.69 ; 6.65)	2.51 (0.75 ; 4.66)	0.05 (0.00 ; 0.58)
<b>OL</b>	45.38	3.48 (0.70 ; 6.60)	2.89 (1.02 ; 5.92)	0.03 (0.01 ; 0.21)
<b>PL</b>	54.65	3.71 (1.58 ; 8.75)	3.10 (1.34 ; 4.83)	0.04 (0.00 ; 0.26)
<b>TL</b>	67.96	3.33 (0.74 ; 6.23)	3.57 (1.41 ; 5.43)	0.03 (0.00 ; 0.17)
<b>Overall</b>		2.19 (0.22 ; 6.23)	2.73 (0.47 ; 6.10)	0.04 (0.00 ; 0.61)

*Abbreviazioni:* lobi frontali (FL), lobi parietali (PL), lobi occipitali (OL), lobi temporali (TL), giro del cingolo (CG), lobi temporali mediali (MTL), lobi insulari (INS), formazioni grigie profonde (DGM, nuclei della base + formazioni talamiche) e cervelletto (CBL)

**Table 4.** La dose media ( $D_{\text{mean}}$ ), la dose al 95% (D95) del volume e la dose al 5% del volume (D5) sono riferite al *ground truth* (STAPLE<sub>m</sub>) The mean dose ( $D_{\text{mean}}$ ), the dose to 95% of volume (D95) and the dose to 5% of volume (D5) are referred to the ground truth (STAPLE-manual). I valori mediani e gli intervalli di riferimento al 95% per le differenze in  $D_{\text{mean}}$  ( $\Delta D_{\text{mean}}$ ), in D95 ( $\Delta D95$ ) e in D5 ( $\Delta D5$ ). Le strutture encefaliche di destra e sinistra sono combinate.

	<b>Dmean (Gy)</b>	<b><math>\Delta D_{\text{mean}}</math> (Gy)</b>			<b>D95 (Gy)</b>	<b><math>\Delta D95</math> (Gy)</b>			<b>D5 (Gy)</b>	<b><math>\Delta D5</math> (Gy)</b>		
		<b>Manual vs. STAPLE Manual</b>	<b>Auto vs. STAPLE manual</b>	<b>Auto vs. STAPLE auto</b>		<b>Manual vs. STAPLE manual</b>	<b>Auto vs. STAPLE manual</b>	<b>Auto vs. STAPLE auto</b>		<b>Manual vs. STAPLE manual</b>	<b>Auto vs. STAPLE manual</b>	<b>Auto vs. STAPLE auto</b>
<b>DGM</b>	39.22	0.34 (0.00 ; 2.07)	0.75 (0.06 ; 1.49)	0.01 (0.00 ; 0.19)	16.6	0.36 (0.00 ; 2.88)	0.44 (0 ; 3.83)	0.02 (0.00 ; 1.04)	57.59	0.05 (0.00 ; 1.02)	0.08 (0.01 ; 0.42)	0.01 (0.00 ; 0.04)
<b>CBL</b>	16.88	0.15 (0.00 ; 0.81)	0.16 (0.03 ; 1.44)	0.00 (0.00 ; 0.01)	2.95	0.02 (0.02 ; 0.28)	0.02 (0 ; 0.1)	0.00 (0.00 ; 0.01)	26.7	0.06 (0.01 ; 0.96)	0.25 (0.06 ; 2.73)	0.00 (0.00 ; 0.04)
<b>CG</b>	36.62	1.71 (0.02 ; 6.41)	1.78 (0.02 ; 4.47)	0.01 (0.00 ; 0.05)	3.71	0.11 (0.00 ; 13.35)	0.5 (0.02 ; 2.49)	0.00 (0.00 ; 0.05)	59.92	0.15 (0.01 ; 0.63)	0.07 (0.00 ; 0.47)	0.01 (0.00 ; 0.06)
<b>FL</b>	28.76	0.53 (0.01 ; 3.23)	1.22 (0.04 ; 3.04)	0.01 (0.00 ; 0.29)	1.19	0.05 (0.00 ; 3.66)	0.14 (0 ; 16.26)	0.00 (0.00 ; 0.5)	60.75	0.07 (0.00 ; 4.97)	0.13 (0.04 ; 3.49)	0.00 (0.00 ; 0.06)
<b>INS</b>	27.71	0.36 (0.02 ; 4.51)	0.66 (0.19 ; 3.83)	0.01 (0.00 ; 0.18)	16.82	0.56 (0.00 ; 8.64)	0.28 (0.02 ; 9.55)	0.01 (0.00 ; 0.4)	56.02	0.10 (0.00 ; 1.38)	0.15 (0.02 ; 1.72)	0.00 (0.00 ; 0.22)
<b>MTL</b>	26.5	0.56 (0.00 ; 3.92)	0.47 (0.03 ; 3.69)	0.01 (0.00 ; 0.35)	16.78	0.27 (0.01 ; 3.05)	0.35 (0.00 ; 16.28)	0.00 (0.00 ; 0.08)	45.77	0.36 (0.00 ; 6.35)	0.98 (0.02 ; 15.72)	0.01 (0 ; 1.64)
<b>OL</b>	16.93	0.39 (0.01 ; 2.77)	0.53 (0.01 ; 2.67)	0.00 (0.00 ; 0.04)	10.64	0.14 (0.01 ; 6.15)	0.16 (0.00 ; 5.74)	0.00 (0.00 ; 0.06)	25.67	0.30 (0.00 ; 5.65)	0.22 (0.01 ; 3.06)	0.01 (0.00 ; 0.06)
<b>PL</b>	23.89	0.78 (0.02 ; 5.37)	0.59 (0.01 ; 2.14)	0.01 (0.00 ; 0.11)	4.28	0.19 (0.00 ; 33.96)	0.17 (0.00 ; 12.91)	0.00 (0.00 ; 0.2)	56.63	0.55 (0.00 ; 17.13)	0.26 (0.00 ; 12.47)	0.01 (0.00 ; 0.42)
<b>TL</b>	22.95	0.71 (0.02 ; 6.04)	1.07 (0.12 ; 5.40)	0.00 (0.00 ; 0.05)	1.61	0.14 (0.01 ; 1.77)	0.12 (0.00 ; 2.08)	0.00 (0.00 ; 0.09)	48.24	0.44 (0.05 ; 4.60)	0.79 (0.02 ; 6.16)	0.00 (0.00 ; 0.17)
<b>Overall</b>		0.52 (0.01 ; 4.21)	0.65 (0.02 ; 3.83)	0.01 (0.00 ; 0.14)		0.13 (0.00 ; 7.71)	0.16 (0.00 ; 12.90)	0.00 (0.00 ; 0.23)		0.17 (0.00 ; 6.73)	0.23 (0.01 ; 9.10)	0.01 (0.00 ; 0.24)

*Abbreviazioni:* lobi frontali (FL), lobi parietali (PL), lobi occipitali (OL), lobi temporali (TL), giro del cingolo (CG), lobi temporali mediali (MTL), lobi insulari (INS), formazioni grigie profonde (DGM, nuclei della base + formazioni talamiche) e cervelletto (CBL)



## **Discussione**

Nel presente studio è stata implementata una procedura di segmentazione automatizzata basata sulla risonanza magnetica e l'utilizzo di atlanti per la definizione di formazioni grigie corticali e sottocorticali. La procedura proposta si è dimostrata adatta per eseguire analisi dosimetriche mirate allo studio del danno cognitivo, data la possibilità di ottenere numerosi dati in maniera standardizzata e rapida.

La valutazione delle correlazioni tra irradiazione di determinate strutture encefaliche e la comparsa di specifici effetti avversi passa attraverso l'identificazione e la delineazione di strutture anatomiche critiche. Un'analisi correlativa dose-risposta, per essere considerata affidabile, dovrebbe partire da una segmentazione standardizzata e riproducibile delle strutture encefaliche. Una procedura in grado di rispondere a tale necessità dovrebbe essere implementata (1). La metodica di delineazione manuale si presenta particolarmente difficoltosa per questo distretto anatomico e l'utilizzo di procedure di delineazione automatizzata potrebbe rappresentare un utile strumento.

Numerosi gruppi hanno proposto procedure MRI-ABAS in presenza di deformazioni parenchimali. Nel contesto radioterapico l'applicazione di tali procedure per ottenere la definizione delle strutture a rischio convenzionalmente prese in considerazione durante la fase di planning è stata investigata da altri autori (6-8). Cabezas et al. hanno revisionato una serie di metodologie, caratterizzate da gradi differenti di complessità, nessuna delle quali ha raggiunto la fase finale della valutazione dosimetrica. In aggiunta, diversi autori hanno condotto studi di valutazione dell'accuratezza di software commerciali di delineazione automatizzata basata su atlanti (7, 19, 20).

In merito all'applicazione di procedure MRI-ABAS per la definizione di formazioni grigie corticali e sottocorticali, in presenza di lesioni occupanti spazio, pochi dati sono stati riportati (21-23), e in particolare, non sono state condotte valutazioni quantitative relative all'accuratezza in termini dosimetrici.

In questo studio viene presentata una procedura MRI-ABAS robusta, affidabile e rapida basata sull'impiego di metodiche ben consolidate in neuroimaging (10). Tutti gli elementi della procedura proposta sono integrati in una *pipeline* che consente di generare un set di strutture in formato DICOM-RT partendo dalle immagini CT, MRI e dal contorno dell'area di deformazione parenchimale.

La performance del metodo è stata valutata attraverso la stima di parametri geometrici e dosimetrici in dieci pazienti affetti da tumori encefalici. Dopo aver eseguito la valutazione geometrica di MRI-ABAS nel contesto della variabilità inter-operatore, il metodo automatizzato è stato comparato con il *ground truth*. Quest'ultimo è stato ottenuto dall'applicazione dell'algoritmo STAPLE e rappresenta la stima ottimale delle delineazioni manuali eseguita da quattro differenti operatori. Dall'analisi della variabilità inter-operatore, è emerso che gli operatori differiscono tra di loro più di quanto differiscono da MRI-ABAS. Nel contesto di una difficile delineazione manuale, questa evidenza suggerisce l'utilità di un metodo automatizzato per la definizione delle strutture encefaliche. Un risultato atteso è rappresentato dalla elevata riproducibilità, in termini di sovrapposizione spaziale, errore di superficie e di posizione, del metodo automatizzato se confrontato con la procedura di delineazione manuale. Data la non influenza della variabilità della DA sulla performance di MRI-ABAS, la metodica proposta può essere considerata robusta. La riproducibilità geometrica di MRI-ABAS significativamente più elevata rispetto alla metodica manuale si è tradotta in una più elevata riproducibilità anche da un punto di vista dosimetrico.

Riguardo all'accuratezza, la sovrapposizione spaziale è risultata soddisfacente, con valori mediani di DSC pari a 0.81 (95% CI, 0.68-0.94). I valori della sovrapposizione spaziale sono comparabili a quelli riportati da altri autori per strutture encefaliche similari. Isambert et al. (7) hanno concluso che la segmentazione automatizzata risulta applicabile con buoni risultati (DSC 0.8-0.9) per strutture come il cervelletto, mentre per strutture di piccolo

volume la procedura è risultata meno efficiente (DSC 0.4-0.5). Analogamente, nel presente studio, valori di DSC elevati si sono ottenuti per strutture più grandi come cervelletto e lobi frontali (0.94 e 0.87 rispettivamente), mentre valori di DSC più bassi si sono registrati per strutture più piccole come lobi temporali mediali (0.78), lobi insulari e giro del cingolo (0.75). Naturalmente, altri fattori, come la forma e la posizione all'interno dell'encefalo, potrebbero presentare un effetto negativo sulla performance di MRI-ABAS (8). Da segnalare che i valori mediani di DSC delle strutture ricadute al di fuori degli intervalli di riferimento non sono mai risultati inferiori a 0.7. Questa soglia è generalmente considerata indicativa di un'accettabile sovrapposizione volumetrica nella maggior parte degli studi di validazione di tecniche di image processing, sebbene ulteriori evidenze sono necessarie per supportare l'utilizzo di tale valore negli studi mirati alla analisi del danno cognitivo radio-indotto. Interessante è il dato relativo ai lobi frontali e temporali, per i quali l'accuratezza di MRI-ABAS si è mostrata inferiore al metodo manuale sebbene i valori mediani di DSC fossero superiori a 0.8 per entrambe le strutture. Questo è dovuto alla elevata riproducibilità della delineazione manuale di queste strutture, che presentando larghe dimensioni e limiti anatomici relativamente chiari consentono una identificazione più agevole. Gli errori di *shape* e posizione per MRI-ABAS sono risultati comparabili a quelli relativi al metodo manuale.

Da segnalare che nella definizione dei criteri di accettabilità per il metodo automatizzato il nostro obiettivo era quello di comparare l'accuratezza di quest'ultimo con una stima del range di possibili segmentazioni manuali, e non quello di dimostrare che il metodo automatizzato era accurato quanto quello manuale (che presentava l'evidente vantaggio derivante dall'utilizzo di STAPLE<sub>m</sub> come *ground truth*).

Considerando l'impatto della procedura automatizzata sull'obiettivo dosimetrico, MRI-ABAS ha fornito risultati comparabili con quelli ottenuti mediante delineazione manuale: le distribuzioni dei valori mediani di  $\Delta D_{\text{mean}}$ ,  $\Delta D_5$  e  $\Delta D_{95}$  per i contorni automatizzati

sono simili a quelle relative ai contorni manuali (Figura 3). Sebbene l'accuratezza dosimetrica di MRI-ABAS rientrasse sempre all'interno degli intervalli di riferimento e sebbene i valori mediani non superassero mai il valore di 1 Gy, deve essere sottolineato che per alcune strutture (lobi temporali mediali e lobi parietali) le differenze con il *ground truth* potrebbero superare i 10 Gy. Comunque, va sottolineato che per i lobi parietali differenze di 10 Gy si osservano anche per il metodo manuale e questo è probabilmente dovuto alla difficoltà per l'operatore di identificare i limiti che, almeno in parte per il lobo parietale, sono mal distinguibili. Inoltre, per il lobo temporale mediale, i suddetti limiti, uniti alle dimensioni relativamente piccole della struttura, potrebbero portare ad errori più ampi richiedenti una correzione manuale della struttura identificata mediante procedura automatizzata.

In generale deve essere rimarcato che i risultati della presente validazione non possono essere estrapolati per differenti suddivisioni dell'encefalo. Analogamente, le analisi sono state condotte in un contesto radioterapico di tipo 3D conformazionale e i risultati dosimetrici potrebbero essere differenti in caso di utilizzo di tecniche radioterapiche differenti.

## **Conclusioni**

La procedura proposta per la delineazione automatizzata delle regioni encefaliche in ambito radioterapico si è dimostrata fattibile ed efficiente. La sostanziale efficienza si traduce in un risparmio temporale di circa il 90%, con livelli di accuratezza comparabili a quelli della procedura manuale e riproducibilità superiore a quest'ultima da un punto di vista sia geometrico, sia dosimetrico. I tempi di esecuzione della procedura automatizzata potrebbero essere ulteriormente ridotti mediante l'utilizzo di piattaforme hardware ad elevate prestazioni. La nostra procedura è stata concepita per essere completamente

integrata nel work-flow radioterapico. Tutti questi elementi rendono la procedura MRI-ABAS un valido strumento per studiare gli effetti radio-indotti le relazioni dose-volume per strutture encefaliche “non-target”.

## **Bibliografia**

1. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3 Suppl):S20-7. Epub 2010/03/05.
2. Hsiao KY, Yeh SA, Chang CC, Tsai PC, Wu JM, Gau JS. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(3):722-6. Epub 2010/01/02.
3. Jalali R, Mallick I, Dutta D, Goswami S, Gupta T, Munshi A, et al. Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(4):974-9. Epub 2009/10/30.
4. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tome WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(4):e487-93. Epub 2012/01/03.
5. Cabezas M, Oliver A, Llado X, Freixenet J, Cuadra MB. A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2011;104(3):e158-77. Epub 2011/08/30.
6. Bondiau PY, Malandain G, Chanalet S, Marcy PY, Habrand JL, Fauchon F, et al. Atlas-based automatic segmentation of MR images: validation study on the brainstem in radiotherapy context. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(1):289-98. Epub 2005/01/05.
7. Isambert A, Dhermain F, Bidault F, Commowick O, Bondiau PY, Malandain G, et al. Evaluation of an atlas-based automatic segmentation software for the delineation of brain organs at risk in a radiation therapy clinical context. *Radiotherapy and oncology* :

- journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008;87(1):93-9. Epub 2007/12/25.
8. Deeley MA, Chen A, Datteri R, Noble JH, Cmelak AJ, Donnelly EF, et al. Comparison of manual and automatic segmentation methods for brain structures in the presence of space-occupying lesions: a multi-expert study. *Physics in medicine and biology*. 2011;56(14):4557-77. Epub 2011/07/05.
  9. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005;26(3):839-51. Epub 2005/06/16.
  10. Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage*. 2001;14(2):486-500. Epub 2001/07/27.
  11. Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, et al. Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Human brain mapping*. 1997;5(4):238-42. Epub 1997/01/01.
  12. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping*. 2000;10(3):120-31. Epub 2000/07/27.
  13. Collignon A, Maes, F., Delaere, D., Vandermeulen, D., Suetens, P., Marchal, G. Automated multimodality image registration based on information theory *International Conference on Information Processing in Medical Imaging - IPMI'95*: Kuwer Academic Publishers; 1995. p. 263-74.
  14. Deasy JO, Blanco AI, Clark VH. CERR: a computational environment for radiotherapy research. *Medical physics*. 2003;30(5):979-85. Epub 2003/05/30.

15. Warfield SK, Zou KH, Wells WM. Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE transactions on medical imaging*. 2004;23(7):903-21. Epub 2004/07/15.
16. Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*. 1945;26(3):297-302.
17. Gerig G, Jormier M, Chakos M. A new validation tool for assessing and improving 3D object segmentation. *MICCAI2001*. p. 516-23.
18. Horowitz G. Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline, Third Edition, C28A3E: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
19. Stapleford LJ, Lawson JD, Perkins C, Edelman S, Davis L, McDonald MW, et al. Evaluation of automatic atlas-based lymph node segmentation for head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(3):959-66. Epub 2010/03/17.
20. La Macchia M, Fellin F, Amichetti M, Cianchetti M, Gianolini S, Paola V, et al. Systematic evaluation of three different commercial software solutions for automatic segmentation for adaptive therapy in head-and-neck, prostate and pleural cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:160. Epub 2012/09/20.
21. Pollo C, Cuadra MB, Cuisenaire O, Villemure JG, Thiran JP. Segmentation of brain structures in presence of a space-occupying lesion. *NeuroImage*. 2005;24(4):990-6. Epub 2005/01/27.
22. Popple RA, Griffith HR, Sawrie SM, Fiveash JB, Brezovich IA. Implementation of talairach atlas based automated brain segmentation for radiation therapy dosimetry. *Technology in cancer research & treatment*. 2006;5(1):15-21. Epub 2006/01/19.
23. Stefanescu R, Commowick O, Malandain G, Bondiau PY, Ayache N, Pennec X, editors. Non-rigid atlas to subject registration with pathologies for conformal brain



radiotherapy. Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv; 2004; Saint Malo, France.