

**ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÁ DI  
BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**PREPARAZIONE DEI DATI E  
GENERAZIONE DELLE MAPPE DI TC  
PERFUSIONALE NEL CANCRO AL POLMONE**

**Elaborato in**  
Reti Logiche LA

**Relatore**  
Alessandro Bevilacqua

**Presentata da**  
Alessia Baietta

**Correlatori**  
Ing. Silvia Malavasi  
Prof. Giampaolo Gavelli  
Dott. Domenico Barone

Sessione II  
Anno accademico 2014-2015



# INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>Capitolo 1: Stato dell'arte.....</b>	<b>4</b>
1.1 Polmoni.....	4
1.2 Tumore al polmone.....	6
1.3 Eterogeneità.....	9
1.4 Tomografia Computerizzata.....	9
1.5 Tomografia Computerizzata Perfusione.....	12
1.6 Criteri di valutazione della risposta terapeutica della neoplasia.....	15
1.6.1 Metodo WHO.....	16
1.6.2 Metodo RECIST.....	18
1.7 Mappe Colorimetriche.....	19
<b>Capitolo 2: Fase di progettazione.....</b>	<b>21</b>
2.1 Problematiche della tecnica TCp.....	22
2.1.1 Limiti della metodica durante la fase di acquisizione dei dati.....	23
2.1.2 Limiti della metodica durante la fase di elaborazione dei dati.....	24
2.2 Modalità di analisi delle immagini.....	24
2.2.1 Analisi globale su ROI.....	24
2.2.2 Analisi Voxel by Voxel.....	25
2.2.3 Analisi Voxel by Voxel su slice adiacenti.....	26
2.3 Criteri di inclusione.....	27
2.4 Modalità d'acquisizione dei dati.....	28
2.5 Software utilizzati.....	28
<b>Capitolo 3: Fase di implementazione.....</b>	<b>31</b>
3.1 Selezione della <i>slice</i> di riferimento.....	32
3.2 Segmentazione delle ROI.....	32

3.3	Identificazione delle slice adiacenti.....	34
3.4	Posizionamento delle ROI.....	36
3.5	Creazione di <i>batch file</i> , <i>batch exam file</i> e mappe colorimetriche.....	37
<b>Capitolo 4: Risultati.....</b>		<b>39</b>
4.1	Analisi qualitativa di mappe perfusionali.....	40
4.2	Paziente ID1.....	40
4.3	Paziente ID2 .....	42
	4.3.1 Esame CT0.....	42
	4.3.2 Esame CT1.....	45
	4.3.3 Esame CT2.....	47
	4.3.4 Esame CT3.....	49
	4.3.5 Esame CT4.....	51
	4.3.6 Esame CT5.....	53
4.4	Paziente ID3.....	55
<b>Conclusioni.....</b>		<b>57</b>
<b>Bibliografia.....</b>		<b>59</b>

## INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, lo sviluppo significativo della ricerca sui tumori ha condotto ad un importante progresso in questo campo della medicina. Grazie a tali progressi le aspettative di vita per i pazienti colpiti da tumore al polmone sono cresciute in media del 42,5%; i nuovi trattamenti terapeutici, gli efficaci strumenti di analisi medica e il progresso tecnologico hanno contribuito in maniera sostanziale al miglioramento della qualità di vita dei pazienti, riducendo gli effetti di alcuni sintomi correlati al tumore. Oggigiorno stanno prendendo piede nuove cure antitumorali, appartenenti alla categoria delle *target therapy*, che mirano a salvaguardare i tessuti sani dell'organismo, a differenza delle classiche terapie che agiscono indistintamente su tutte le cellule del corpo. Al fine di valutare l'efficacia di tali trattamenti in maniera poco invasiva, si impiegano tecniche di *imaging* funzionale che permettono di quantificare la perfusione ematica tissutale attraverso lo studio quantitativo dei parametri quali flusso ematico, volume ematico, tempo medio di transito del sangue e prodotto permeabilità-superficie. Grazie all'evoluzione tecnologica raggiunta negli ultimi anni, la Tomografia Computerizzata perfusionale (TCp) rappresenta ad oggi una delle tecniche di *imaging* più utilizzate. Questa tecnica, infatti, è in grado di caratterizzare lo stato di perfusione di un tessuto in base alla variazione della densità indotta dal passaggio del mezzo di contrasto al suo interno. Poiché nelle lesioni neoplastiche si verificano variazioni dei livelli di perfusione legati ai fenomeni di neovascolarizzazione, i parametri di perfusione possono costituire indicatori della angiogenesi tumorale. Pertanto la TC perfusionale nello studio tumorale può permettere di ottenere una migliore caratterizzazione della lesione, di valutarne il comportamento e, soprattutto, la risposta alla terapia, anche in fase precoce, consentendo un eventuale adeguamento, altrettanto precoce, della terapia in caso di insuccesso. Tuttavia, a causa delle differenze nella modalità di condurre gli studi e nei parametri adoperati per valutare l'andamento della malattia (criteri arbitrari frequentemente applicati), è spesso impossibile il confronto tra i risultati ottenuti negli studi sperimentali condotti in centri oncologici diversi, compromettendo la ripetibilità e la riproducibilità delle misure intra ed interpaziente.

Grazie alla stretta collaborazione tra il Computer Vision Group dell'Università di Bologna, coordinato dal Prof. Alessandro Bevilacqua e l'Unità Operativa di

Radiologia dell'IRCCS-IRST di Meldola (Istituto scientifico Romagnolo per la Ricerca e la cura dei Tumori), è stato possibile sviluppare questo progetto di Tesi, che propone di inserire, ai margini delle due più comuni metodiche di analisi oggi impiegate dalle equipe mediche di tutto il mondo, una nuova strategia d'indagine, che prende in considerazione non solo la *slice* di riferimento selezionata dal medico oncologo, ma pure le *slice* adiacenti ad essa.

Questa Tesi ha come obiettivo quello di affiancare alle classiche tecniche di indagine diagnostica e prognostica, come l'analisi morfologica globale della ROI e l'analisi basata su *voxel* della mappa perfusionale, entrambe condotte su una singola *slice* di riferimento e la prima anche sulle *slice* adiacenti, una nuova metodica di indagine che si propone anch'essa di esaminare i *voxel* di *slice* adiacenti a quella di riferimento. Questo studio è stato fortemente incoraggiato dall'elevato grado di eterogeneità che caratterizza molti tessuti neoplastici. È importante, infatti, abbandonare l'idea che i tumori siano strutture delimitate, somiglianti ad un organo in cui convivono cellule simili con comportamenti comuni, ma piuttosto intraprendere una via che li identifichi come un tessuto costituito da aree diverse a diversa omogeneità, strutturale e funzionale. In questo contesto, si è provato sperimentalmente come, utilizzando la sequenza di immagini acquisite tramite TCp, si possa individuare una perfusione tissutale che si differenzia da *slice* a *slice*. In letteratura ancora non è stata presentata una tecnica di analisi diagnostica che tenga conto in modo locale della perfusione tissutale riferita alle *slice* adiacenti. A tal proposito, l'intervento di tale elaborato è mirato ad analizzare in modo qualitativo le mappe perfusionali di *slice* adiacenti e a verificare che queste possano restituire informazioni aggiuntive in merito alla perfusione tumorale, che verrebbero a meno se non si considerassero pure le *slice* adiacenti.

L'intero lavoro è stato svolto su esami di TCp di tumori al polmone, eseguiti presso l'Unità Operativa di Radiologia di IRCCS-IRST.

Nel capitolo 1 sono definite tutte le nozioni che verranno utilizzate nei capitoli successivi, facendo riferimento allo stato dell'arte. Dopo una breve descrizione dell'anatomia e della fisiologia del polmone, verrà spiegato in cosa consiste il carcinoma polmonare non a piccole cellule fino a introdurre il significato di eterogeneità del tessuto tumorale polmonare. Viene poi riportato il procedimento di ricostruzione dell'immagine in TCp, dopo una breve contestualizzazione della TCp.

Infine verranno trattate le linee guida standardizzate impiegate oggi nella valutazione della risposta terapeutica della neoplasia (Criteri WHO e RECIST).

Nel Capitolo 2 si parlerà della fase di progettazione, ovvero del lavoro svolto precedentemente al primo interfacciamento con i medici, e verranno espone le problematiche di TCp, ancora oggi aperte, incontrate sia durante la fase di acquisizione sia durante quella di elaborazione dei dati, dovute alla mancanza di un protocollo standard. Successivamente, verranno espone le metodiche di indagine diagnostica oggi impiegate nei principali centri oncologici, la modalità secondo cui abbiamo acquisito i dati e i vari software impiegati.

Nel Capitolo 3 si discuterà la realizzazione vera e propria del progetto, la sua implementazione; verranno presentate l'impostazione del lavoro e la gestione dei dati.

Nel Capitolo 4 vengono discussi i risultati inerenti ai diversi casi esaminati e sottoposti all'analisi del radiologo.

# Capitolo 1

## Stato dell'arte

### 1.1 Polmoni

I polmoni sono i due principali organi preposti alla respirazione, quindi forniscono ai tessuti un sufficiente apporto di ossigeno per soddisfare le richieste energetiche e, contemporaneamente, rimuovono l'anidride carbonica che si forma a causa del metabolismo.

Si trovano nella cavità toracica ai lati del cuore ed hanno la capacità di espandersi e rilassarsi seguendo i movimenti della gabbia toracica e del diaframma. Il polmone destro (più pesante) è diviso da profonde scissure in tre lobi (superiore, medio ed inferiore), mentre quello sinistro, meno voluminoso, ne possiede soltanto due (un lobo superiore ed uno inferiore). I polmoni sono costituiti da un tessuto spugnoso ed elastico, che ben si adatta alle variazioni di volume indotte dai movimenti respiratori, e rivestiti da due membrane dette pleure, separate da un sottile spazio intrapleurico

contenente un liquido a funzione lubrificante.

L'aria che entra nel corpo attraverso le narici fluisce nelle cavità nasali dove viene filtrata e riscaldata; passa quindi nella faringe, poi nella laringe, da qui nella trachea, le cui pareti sono rinforzate da anelli cartilaginei. Quest'ultima si divide in due bronchi: uno diretto al polmone destro e l'altro al sinistro (Figura 1). Le pareti interne della trachea e quelle dei bronchi sono rivestite di cellule ciliate e cellule secernenti muco: il muco intrappola le particelle estranee presenti nell'aria inspirata e viene poi eliminato all'esterno grazie all'attività delle cellule ciliate. I bronchi, a loro volta, si suddividono in bronchioli di calibro via via minore, fino ai bronchioli terminali, che si dilatano a formare numerose camere dette alveoli polmonari, circondati da capillari sanguigni.

Inoltre i polmoni sono dotati di un doppio sistema di vascolarizzazione: uno di tipo funzionale, quello dei vasi polmonari che costituiscono la piccola circolazione, e uno nutrizionale, quello dei vasi bronchiali che fanno parte della grande circolazione. La piccola circolazione, anche detta circolazione polmonare, è il circuito di vasi che parte dal ventricolo destro del cuore portando con sé sangue venoso, da qui giunge nell'arteria polmonare che lo porta nei polmoni. Questa si divide in arterie sempre più piccole e sottili, capillarizzandosi in prossimità degli alveoli polmonari, dove il sangue viene saturato di ossigeno, introdotto a sua volta con la respirazione, e liberato da anidride carbonica. Dall'atrio sinistro il sangue viene spinto nel ventricolo sinistro e da lì nella grande circolazione.

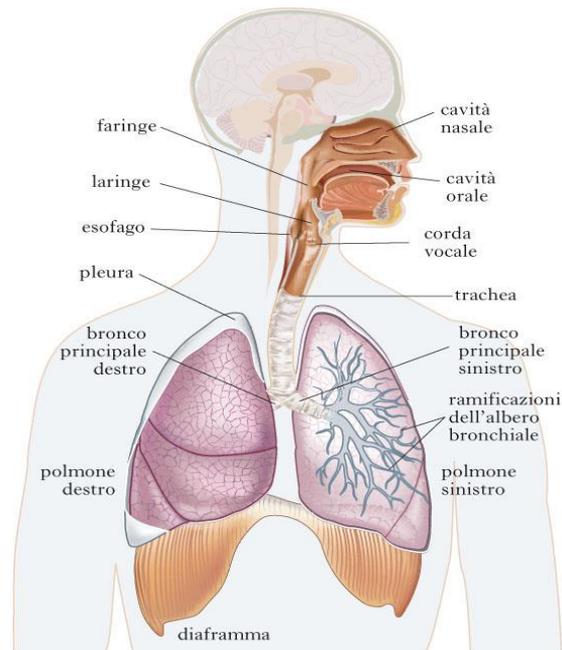


Figura 1: apparato respiratorio

## 1.2 Tumore al polmone

Il cancro ai polmoni, denominato anche carcinoma bronchiale o polmonare, si sviluppa quando le cellule delle mucose delle vie respiratorie o degli alveoli polmonari mutano e iniziano a crescere in modo disordinato, anarchico, e con la tendenza ad invadere i tessuti circostanti. Esso rappresenta la principale causa di morte per cancro per gli uomini (32%, contro il 25% per le donne, nonostante la sua incidenza appaia in crescita sempre più rapida anche tra le donne).

Andando a studiare la sua eziologia, si può osservare come siano svariati i fattori, sia endogeni sia esogeni, che giocano un ruolo importante nello sviluppo del tumore del polmone. Si ritiene che essi agiscano promuovendo alterazioni a carico del DNA cellulare in grado di determinare la proliferazione incontrollata della cellula mutata, con conseguente sviluppo della neoplasia. Fattori endogeni che concorrono allo sviluppo di cancro del polmone sono i fattori di carattere genetico e quelli legati a

pregresse patologie polmonari, mentre i fattori esogeni possono essere più svariati, nonostante il fumo da sigaretta sia la principale causa del carcinoma broncogeno. Altre cause sono le esposizioni ambientali ed occupazionali ad asbesto, metalli pesanti, radiazioni ionizzanti, fumi e polveri.

I tumori primitivi maligni del polmone vengono classificati secondo la World Health Organization (WHO) in diversi tipi istologici, tra i quali i più frequenti sono:

1. Carcinoma squamocellulare: è più frequente nei soggetti di sesso maschile ed è l'istotipo maggiormente correlato al fumo di sigaretta.

2. Adenocarcinoma: la sua incidenza è aumentata significativamente negli ultimi anni parallelamente alla diminuzione dell'incidenza del carcinoma squamocellulare ed è ora la forma più comune di cancro polmonare nelle donne e nei non fumatori. La lesione è, in genere, periferica e generalmente ha dimensioni inferiori rispetto agli altri istotipi.

3. Carcinoma a piccole cellule (SCLC): è una neoplasia polmonare che origina dalle cellule neuroendocrine dei grossi bronchi, caratterizzato da elevata malignità e precoce capacità metastatica.

4. Carcinoma non a piccole cellule (NSCLC): è il tipo tumorale meno comune, in genere si presenta come una grossa massa periferica con margini poco definiti e ha una crescita molto rapida.

L'iter che segue il carcinoma polmonare è un processo piuttosto complesso e che si realizza attraverso quattro stadi: dapprima il genoma cellulare va incontro a mutazioni in seguito all'esposizione ad agenti cancerogeni. Ciò comporta l'insorgenza, nella cellula interessata, di un cambiamento immediato, irreversibile e spesso non fenotipicamente evidente; dopodiché le cellule trasformate nella fase precedente, pur in assenza dell'agente cancerogeno responsabile della loro trasformazione, se

sottoposte a determinati stimoli (es. se indotta a proliferare), rivelano i caratteri acquisiti durante l'iniziazione. In seguito la cellula mutata acquista la capacità di migrare nel torrente circolatorio ematico e linfatico allontanandosi dal tessuto di origine e infine la cellula tumorale colonizza tessuti e organi lontani da quello di partenza (metastatizzazione), proliferando al loro interno e sovvertendone la struttura in maniera irreversibile.

Oltre alla chirurgia, sono state ad oggi sviluppate numerose tecniche terapeutiche, personalizzate ad hoc per il paziente, che possono essere utilizzate anche in modo combinato tra di loro. Tra queste vi sono:

- la radioterapia: il bombardamento dell'organismo con raggi gamma mirato a distruggere le cellule maligne in quanto maggiormente vulnerabili alle radiazioni;
- la chemioterapia: miscela di più farmaci (tra cui gli inibitori della mitosi);
- la immunoterapia: terapia che sfrutta le componenti del sistema immunitario;
- l'ipertermia: riscaldamento mediante onde radio del polmone per indurre all'apoptosi le cellule tumorali che smaltiscono il calore con maggiore difficoltà rispetto alle cellule sane [1].

L'oncologia medica contribuisce alla cura del tumore del polmone con strumenti sempre più sofisticati e con terapie che, sulla base anche della disponibilità di nuovi test molecolari che caratterizzano meglio il tumore, risultano sempre più "ritagliate" sul profilo del paziente e della neoplasia da cui è affetto. Ciò consente rispetto al passato una migliore efficacia e minori effetti collaterali.

### **1.3 Eterogeneità**

Con il termine “eterogeneità”, facendo riferimento ai tumori, si intende la compresenza di elementi di diverso genere nella formazione di un complesso unitario, la cui valutazione sta divenendo sempre più rilevante nella pratica clinica di tutti i giorni; in particolare, dal punto di vista clinico, è fondamentale riconoscere la sregolatezza con cui le cellule proliferano, generando così un accumulo di cellule con fenotipi aberranti. Negli ultimi anni, l'avanzamento tecnologico e lo sviluppo di software di analisi sempre più efficienti hanno reso più semplice e accessibile (anche in termini di costi) il sequenziamento dell'intero genoma tumorale. I risultati di quest'analisi hanno confermato che esiste una rilevante variabilità genetica sia tra lo stesso tumore in persone diverse, sia tra aree differenti dello stesso tumore, o ancora tra tumore primario e metastasi nello stesso paziente.

Questo aspetto pertanto non può essere trascurato in fase di diagnosi, e osservare aree eterogenee non solo da una singola *slice*, ma da sezioni differenti potrebbe arricchire il complesso di indicazioni utili per la diagnosi e quindi l'elaborazione di una terapia più specifica.

### **1.4 Tomografia computerizzata**

L'introduzione della tomografia computerizzata nella pratica clinica è stata rivoluzionaria per la diagnostica delle immagini di molti organi e apparati, superando i limiti della radiologia convenzionale. La tomografia computerizzata è una tecnica di indagine radiografica che consente di ricostruire intere sezioni corporee a partire dalle radiazioni uscenti da sezioni assiali del paziente secondo diverse angolazioni. Si tratta di un esame diagnostico non invasivo che impiega i raggi X, attraverso una complessa apparecchiatura, e fornisce una serie di immagini assiali del corpo distinguendo i vari

organi e tessuti del corpo in base alla loro densità grazie ad un fascio di radiazioni X che attraversa il corpo da differenti punti.

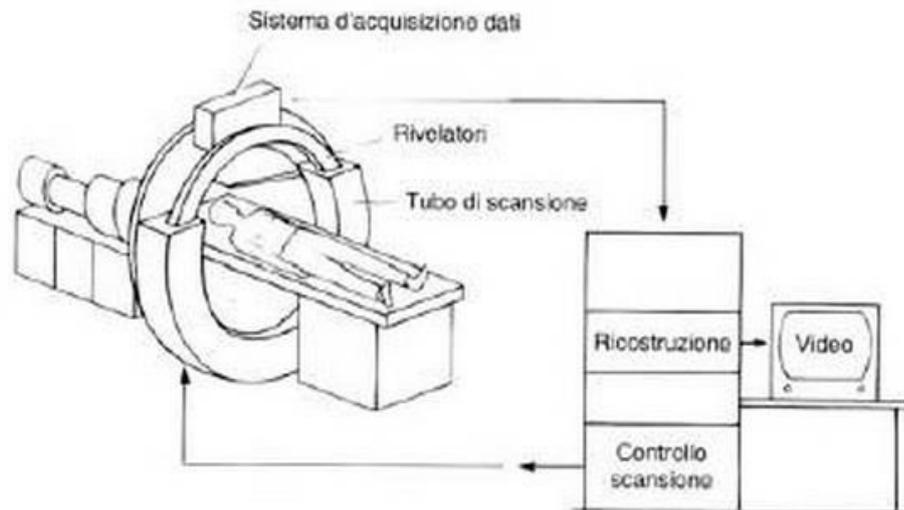


Figura 2: rappresentazione approssimativa di un sistema TC

Il principio di funzionamento che regola la TC consiste nell'irradiare il corpo del paziente mediante un fascio collimato di raggi X (RX) emesso dal tubo radiogeno. I RX si attenuano e perdono energia a seconda delle leggi che regolano l'assorbimento, in funzione della densità, del numero atomico e dello spessore delle diverse componenti corporee. Questi, a loro volta vengono raccolti da una serie di rivelatori posizionati di fronte al tubo radiogeno, che ruotano di fronte al paziente in modo sincrono. Da qui, l'immagine si ottiene grazie alla successiva rielaborazione di molte proiezioni di una sezione del corpo presa da diverse angolazioni; perciò l'immagine non è ottenuta in modo diretto ed immediato da raggi X emergenti, ma ottenuta dall'elaborazione di un'enorme mole di dati. Il principio usato per la ricostruzione dell'immagine si basa sul fatto che ogni sezione tomografica (fetta) viene suddivisa in elementi di volume chiamati voxel. Ad ogni voxel corrisponderà un pixel dell'immagine ricostruita, al quale verrà associato un diverso livello di grigio in

funzione dell'effetto di attenuazione medio di tutte le sostanze contenute nel voxel corrispondente. Nella TC, poiché è nota l'intensità emessa ( $I_0$ ), così come l'intensità della radiazione incidente, è possibile calcolare il profilo di attenuazione che subisce il fascio di raggi X per ogni colonna di voxel attraversata. La densità dei tessuti viene espressa da una scala di grigi costruita sulla base delle unità Hounsfield, grandezze adimensionali la cui definizione per una sostanza è data dalla seguente equazione:

$$HU = \frac{\mu_x - \mu_{water}}{\mu_{water}} * 1000$$

Le HU sono riferite alla densità dell'acqua che per convenzione è pari a 0; al di sopra e al di sotto di tale valore si localizzano le densità dei diversi tessuti umani, ad esempio l'osso denso assume un valore CT = +1000, mentre l'aria CT = -1000.

Sulla base del relativo profilo di attenuazione, ad ogni voxel viene assegnato un numero di Hunsfield, il quale rappresenta appunto l'attenuazione media del corrispondente volume di tessuto esaminato. Successivamente ogni voxel, con il relativo numero in HU, viene assegnato alla matrice dell'immagine, che solitamente è formata da 512 x 512 pixel, mentre la profondità cromatica è, solitamente, di 8 bit (256 livelli di grigio) e la scala di grigi è simile a quella radiografica. Negli ultimi anni le apparecchiature CT si sono notevolmente evolute e hanno dato origini a nuove varianti come la TC spirale e la TC multistrato. Nel caso di TC spirale, a differenza degli apparecchi precedenti, il vero avanzamento tecnico consiste nel fatto che al posto di uno spostamento del lettino portapazienti a scatti per ogni rotazione del gantry, si assiste ad uno spostamento costante del lettino, sincronizzato con una rotazione continua del gantry. Questa continuità di esposizione e di acquisizione dei dati ha portato alla produzione di immagini volumetriche reali, senza registrazione

erronea o doppia di dati anatomici, ad un miglioramento della risoluzione spaziale lungo l'asse z, maggiore velocità di scansione e più ampia copertura volumetrica. Gli apparecchi TC multistrato hanno conosciuto un'evoluzione rispetto alla TC spirale: sono infatti caratterizzati da più file di detettori affiancate in direzione assiale. Essa si basa sullo stesso principio della TC spirale, infatti entrambe possono essere impiegate sia con il lettino che si muove a scatti sia con il lettino che si muove in modo continuo, ma ad ogni rotazione, invece di un singolo strato, vengono acquisite più fette contemporaneamente [2].

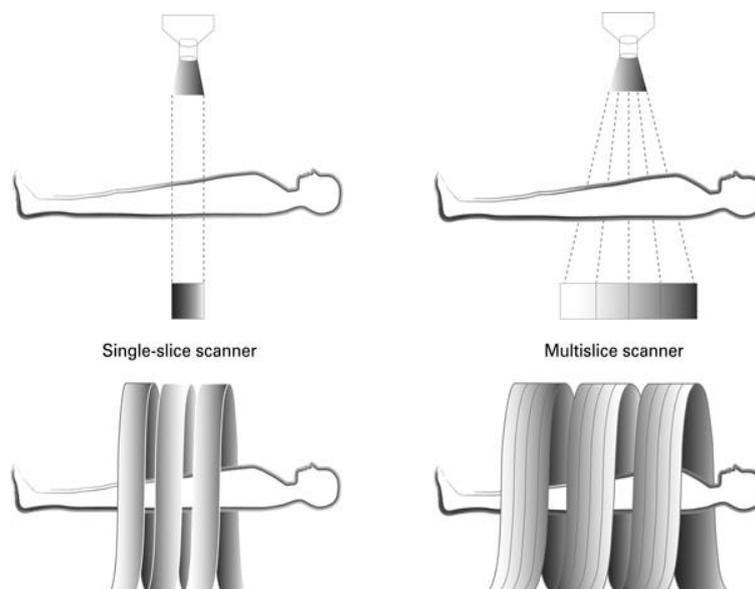


Figura 3: schema di acquisizione in TC spirale e TC multistrato

## 1.5 Tomografia computerizzata perfusionale

La perfusione è definita come il trasporto di sangue all'unità di volume di tessuto nell'unità di tempo. Essa si riferisce, pertanto, al trasporto attraverso il sangue di ossigeno e nutrienti ai tessuti, che avviene a livello dei microvasi capillari e può essere

studiata mediante tecniche di imaging sfruttando la somministrazione di un mezzo di contrasto (Mdc) mediante l'iniezione endovenosa di un bolo breve e rapido.

Attraverso l'utilizzo di uno dei vari modelli cinetici conosciuti in letteratura, è possibile calcolare dei parametri di perfusione che quantificano la perfusione del tessuto in analisi, quali ad esempio:

- Flusso sanguigno (BF): questo rappresenta il flusso di sangue che attraversa i condotti vascolari del tumore; tanto più è alto il valore di flusso ematico in una determinata area di tessuto, tanto più probabile potrebbe essere la presenza di *shunt* artero-venosi, quindi di una massa tumorale.
- Volume sanguigno (BV): questo rappresenta il volume di sangue che scorre nel tessuto in esame; un aumento del valore di volume sanguigno potrebbe essere segnale di un aumento di un aumento della microvascularizzazione di una determinata zona tissutale, e, quindi in relazione al processo di angiogenesi, indicare la presenza di una lesione.
- Tempo di transito medio del sangue (MTT): rappresenta il tempo medio impiegato dal sangue per attraversare le strutture microvascolari dall'estremità arteriosa a quella venosa; qualora ci trovassimo di fronte ad un valore di MTT piuttosto basso, questo potrebbe segnalare la presenza di una massa tumorale, dato il fatto che la diminuzione di MTT nei microvasi è causata dall'aumento di flusso sanguigno.
- Superficie di permeabilità (PS): misura la frazione di contrasto che è effettivamente trasferito dal sangue allo spazio interstiziale. Un aumento di permeabilità dell'endotelio infine, potrebbe riflettere la

maggiore permeabilità dell'endotelio dei vasi neoformati rispetto a quello dei microvasi normali.

Noti volume sanguigno e tempo di transito medio del sangue, si può calcolare il flusso sanguigno mediante il principio del volume centrale secondo la seguente equazione:

$$BF=BV/MTT.$$

La tomografia computerizzata perfusionale è una tecnica ampiamente disponibile che permette di misurare oggettivamente la perfusione di un tessuto, attraverso l'analisi matematica dei dati di densità ottenuti da scansioni ripetute nel tempo, dopo la somministrazione di mezzo di contrasto attraverso l'utilizzo di software dedicati.

Nel dettaglio, questa tecnica prevede come primo passaggio l'iniezione nel paziente di un mezzo di contrasto, il quale diffonde negli spazi interstiziali anche in base alla differente capacità del liquido di assorbire raggi X. In base al tipo di Mdc iniettato, il RX emesso può subire una maggiore o minore attenuazione (nel caso di questo studio per effettuare esami TCp è stato impiegato Mdc a base di iodio), il cui passaggio attraverso l'organo di interesse consente di vedere nello specifico dove si ha circolazione sanguigna. Il 'first pass' del Mdc comprende quella finestra temporale che va dall'iniezione del tracciante all'istante di tempo che precede il secondo passaggio all'interno di un dato tessuto, mentre la fase successiva al first pass è denominata fase interstiziale [3].

Tale metodologia si basa su due requisiti tecnici indispensabili:

- L'esecuzione di scansioni TC ripetute nel tempo del volume in analisi (denominate scansioni dinamiche o cinetiche). Le acquisizioni vengono effettuate prima, durante e dopo la somministrazione endovenosa del MdC, in modo tale da poterne studiare le variazioni di densità nel tempo. Infatti i valori

di densità misurati dalla TC all'interno di ogni singolo voxel sono direttamente proporzionali alla quantità del Mdc presente al suo interno, che comprende, quindi, sia il Mdc presente nei vasi sia quello che per diffusione passiva, è presente nello spazio extra-vascolare/cellulare.

- La selezione di un input arterioso: il posizionamento di una regione di interesse (ROI) su un vaso arterioso (input arterioso) consente di ottenere una curva densità/tempo, la quale è paragonata a quella relativa al tessuto in analisi, ottenuta anch'essa dal posizionamento di una ROI. Grazie a questo confronto si può effettuare un confronto tra la quantità di Mdc all'interno dei vasi e quella presente nell'interstizio delle cellule tissutali [4].

Pertanto, le immagini che si ottengono con la TCp in condizioni basali e in seguito alla somministrazione endovenosa del Mdc iodato rappresentano un efficace strumento nella diagnosi e caratterizzazione di numerosi tumori, in quanto questo tipo di applicazione perfusionale amalgama informazioni di natura morfologica tipiche della TC tradizionale con studi funzionali sui tessuti in esame.

## **1.6 Criteri di valutazione della risposta terapeutica della neoplasia**

La misura del tumore è un metodo oggettivo per valutare la risposta alla terapia e può essere associata alla regressione o alla progressione, completa o parziale, della neoplasia. Dal punto di vista clinico, la risposta ad una terapia oncologica può essere effettuata mediante valutazione della sintomatologia o determinando i livelli dei marcatori tumorali. Tuttavia entrambi gli approcci mancano di specificità e non garantiscono una valutazione oggettiva della risposta alla terapia, infatti, da un lato, i

sintomi non sempre sono presenti e la percezione di un sintomo può variare da paziente a paziente e la sua interpretazione da operatore a operatore; dall'altro, markers tumorali rilevano la presenza di un tumore solo indirettamente, mancando di specificità, perciò non possono avere valore oggettivo [6].

Per questo motivo, si è giunti a definire criteri concreti di riferimento condivisi da tutti, attraverso cui valutare la risposta obiettiva dei tumori solidi alla terapia specifica, dapprima negli anni '70 con le linee guida WHO e solo negli anni 2000 con i criteri RECIST.

### **1.6.1 Metodo WHO**

La *World Health Organization* (WHO) definì nel 1979 i criteri per valutare oggettivamente la risposta al trattamento indipendentemente dall'operatore. Nei criteri proposti nel *WHO Handbook* sono presenti le basi dei metodi di valutazione della neoplasia, come ad esempio la distinzione delle lesioni neoplastiche nelle seguenti forme:

- **MISURABILE, BIDIMENSIONALE:** la neoplasia è misurabile bidimensionalmente in centimetri mediante un regolo od un calibro e l'area di superficie viene determinata moltiplicando il diametro massimo per quello minimo perpendicolare.
- **MISURABILE, UNIDIMENSIONALE:** la neoplasia è valutabile solo unidimensionalmente in centimetri, misurandone il suo asse maggiore.
- **NON MISURABILE, VALUTABILE:** la neoplasia risulta evidente all'esame radiografico, ma non può essere misurata con un regolo o con un calibro.

- **NON MISURABILE E NON VALUTABILE:** la neoplasia è stata individuata con certezza attraverso un intervento chirurgico che ha dimostrato l'impossibilità di essere rimosso.
- **SITUAZIONE ADIUVANTE:** la neoplasia non è né misurabile né valutabile perché è stata rimossa interamente oppure è stata ottenuta una remissione completa dopo radioterapia.
- **SITUAZIONE NEOADIUVANTE:** il parametro di valutazione più sicuro è quello anatomopatologico, cioè la dimensione del tumore asportato dopo chemioterapia primaria.

Al contempo, fu formulata anche una terminologia ben standardizzata per definire la risposta terapeutica in oncologia clinica dopo trattamento medico, distinta in 4 categorie:

- **risposta completa (CR) :** la neoplasia è regredita in maniera completa
- **risposta parziale (PR):** la neoplasia manifesta segni di regressione
- **progressione di malattia (PD):** aumento del 25% della somma delle aree tumorali e/o comparsa di nuove lesioni
- **malattia stabile (SD):** non si riscontrano né regressione né progressione

Tali criteri furono applicati con successo per tutti gli anni ottanta, nonostante iniziassero ad emergere discrepanze di valutazione da parte dei vari operatori: la WHO infatti, lascia a ciascun operatore ampi margini interpretativi, non avendo definito con precisione riferimenti per le misure, per il numero di lesioni e per la valutazione della progressione di malattia. Nasce così negli anni novanta una nuova classificazione, che introduce criteri più moderni che vanno a colmare le lacune di cui sopra. Questa

classificazione definisce anche i limiti di applicazione dei criteri proposti nella pratica clinica quotidiana.

## **1.6.2 Metodo RECIST**

I criteri RECIST, dall'acronimo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, sono stati introdotti per la prima volta nel 2000 e sono nati dall'esigenza di superare i limiti dei criteri WHO e dalla necessità di confrontare in maniera più oggettiva possibile i cambiamenti che avvengono nella storia della neoplasia.

I criteri RECIST, pur conservando la formula delle 4 categorie (risposta completa, risposta parziale, progressione di malattia e malattia stabile) della classificazione WHO, per valutare la risposta alla terapia, definiscono per la prima volta il concetto di minima grandezza misurabile, proponendo un modello basato su “lesioni target” e “lesioni non target”. Si definisce come “lesione target” una lesione che può essere accuratamente misurata in almeno una dimensione, con un diametro maggiore di almeno 2 cm per le tecniche tradizionali e di almeno 1 cm per la TC spirale. Tutte le altre lesioni (diametro maggiore inferiore ai 2 cm per le tecniche tradizionali e 1 cm per la TC spirale, lesioni ossee, ascite...) vengono definite “non target”. Inoltre un'ulteriore modifica introdotta dai criteri RECIST è l'approccio di misurazione, che da bidimensionale quale era nei criteri WHO diventa monodimensionale nei criteri RECIST.

Un aspetto da sottolineare in merito ai criteri RECIST è che essi si basano su una valutazione puramente morfologica e quantitativa, in assenza di qualsiasi valutazione funzionale: i parametri presi in considerazione sono, difatti, la dimensione delle lesioni

in esame e la sua variazione nel tempo, mentre non vengono esaminate la vitalità del tessuto neoplastico residuo e l'eventuale necrosi tumorale. Questo potrebbe portare a classificare come SD delle lesioni potenzialmente valutabili come PR. È stato necessario rivalutare i criteri tradizionali basati esclusivamente sulle dimensioni del tumore e, proprio in virtù di queste considerazioni, uno studio funzionale del tessuto neoplastico tramite tecniche di imaging perfusionale potrebbe validamente integrare la valutazione RECIST della risposta alla terapia, fornendo ai clinici informazioni determinanti per la pianificazione della successiva strategia terapeutica.

## 1.7 Mappe colorimetriche

In base alle variazioni di densità del tessuto polmonare al passare del mezzo di contrasto, un software specifico consente di calcolare i dati perfusionali provenienti da TC e di visualizzarli per mezzo di mappe colorimetriche (Figura 4). Tali strumenti attribuiscono ad ogni pixel dell'immagine TC un colore, che rappresenta il valore numerico del parametro perfusionale calcolato per quel pixel; la scala dei colori è scelta dall'operatore, ai fini di massimizzare le differenze tra le aree con perfusione diversa. L'analisi qualitativa delle mappe colorimetriche consente una visualizzazione panoramica della distribuzione della perfusione all'interno di tutto il volume studiato e una rappresentazione immediata della diversa perfusione all'interno del tumore, con la semplice identificazione di possibili *spots angiogenetici* (in teoria, le aree più perfuse) o di aree di possibile necrosi o ipossia (in teoria, le aree meno perfuse). Infine la maggior parte dei software disponibili in commercio consente di sovrapporre la mappa colorimetrica all'immagine TC nativa; tale sovrapposizione può

essere d'aiuto quando l'identificazione dei margini del tumore è difficile, come nel caso di un'anatomia complessa o dopo terapia (chemio- o radioterapia).

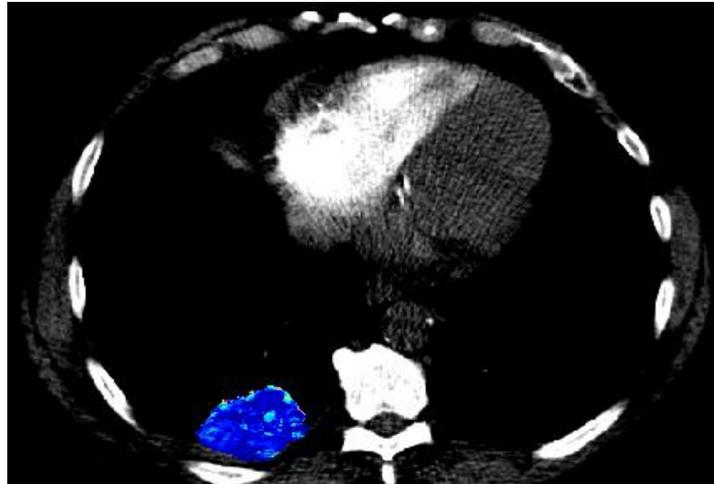


Figura 4: Mappa perfusionale ricavata da *slice* di polmone durante un esame TCp

# Capitolo 2

## Fase di progettazione

### 2.1 Problematiche della tecnica TCp

La tomografia computerizzata perfusionale, ad oggi, si è imposta in ambito di ricerca come la metodica d'elezione per la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari; infatti la prorompente diffusione sul territorio, i costi contenuti, i tempi d'acquisizione piuttosto brevi, e la particolare semplicità di utilizzo hanno favorito la sua avanzata, oltre che le enormi potenzialità nella diagnosi dei tumori e nella valutazione della terapia.

Inoltre, dall'utilizzo di apparecchiature di ultima generazione si possono trarre altri importanti vantaggi, primo fra tutti una minore influenza degli artefatti da movimento, che possono comportare fenomeni di disallineamento degli strati ed impedire un corretto calcolo dei valori perfusionali. Ciò è stato reso possibile grazie all'installazione sulla macchina di nuovi filtri per l'attenuazione del rumore e all'utilizzo di appositi software sviluppati dalle case costruttrici per la correzione dei movimenti del paziente; in secondo luogo macchine più veloci e con un elevato numero di file di detettori consentono di indagare aree corporee più ampie, migliorando così la qualità delle immagini e la quantità di informazioni ottenute. [7]

Come sostenuto da Bellomi [8], è ipotizzabile che la TCp trovi un sempre più ampio utilizzo in oncologia e che la tecnica sarà presto integrata nei protocolli TC standard, perché nella pratica clinica diventerà sempre più indispensabile una valutazione funzionale dei tumori.

Nonostante i miglioramenti conseguiti finora, si tratta di una tecnica in continua evoluzione ed è oggetto di numerosi studi sperimentali e clinici, poiché ancora non sono state risolte numerose problematiche legate all'acquisizione e all'elaborazione dei dati.

### **2.1.1 Limiti della metodica durante la fase di acquisizione dei dati**

I limiti di questa indagine diagnostica legati all'acquisizione dei dati sono strettamente correlati all'elevata dose di radiazioni ionizzanti cui i pazienti sono sottoposti e alla mancanza di un protocollo standard che garantisca riproducibilità e ripetibilità nei risultati.

Come evidenziato da molti ricercatori, l'esposizione a un'elevata dose di radiazioni ionizzanti è uno dei principali fattori che limitano applicazioni ampie della TCp, la quale in ambito oncologico dovrebbe essere eseguita solo all'interno di protocolli di ricerca approvati dal comitato etico: questo rende difficile raggiungere grandi numeri di pazienti omogenei ed effettuare studi di riproducibilità, con conseguente lentezza nell'acquisire esperienza nella metodica e nel trarre valide conclusioni scientifiche.

Tuttavia l'assenza di standardizzazione resta il principale problema, e un solo protocollo d'acquisizione standard è necessario per validare i risultati oggi disponibili. Ad esempio, ancora non si è giunti ad un accordo comune in merito al mezzo di contrasto da impiegare, o su quali debbano essere la concentrazione o la velocità di iniezione del bolo. Altri parametri che ancora devono essere definiti in modo standard sono la frequenza con cui devono essere acquisite le immagini, così come i valori di voltaggio ed amperaggio di acquisizione della macchina CT.

Infine la principale causa di errore durante la fase di acquisizione delle immagini è il movimento respiratorio che comporta la presenza di errori nei parametri perfusionali e di artefatti nelle immagini. Anche relativamente a tale questione non si è fatta chiarezza, e in letteratura non è stato ancora definito con precisione quale sia la

modalità di respirazione migliore ai fini di effettuare una buona acquisizione delle immagini. Una respirazione sospesa non può essere impiegata per acquisire serie di immagini più lunghe di 45-60 s, a meno che non si inseriscano delle pause per consentire al paziente di prendere un respiro. In alternativa, mediante una respirazione tranquilla si possono ottenere immagini perfusionali di buona qualità, purché il paziente trattienga il respiro quando si avverte la sensazione di caldo comunemente associata al passaggio di un rapido bolo di Mdc iodato [9].

## **2.1.2 Limiti della metodica durante la fase di elaborazione dei dati**

Una volta ultimata la fase di acquisizione delle immagini, il radiologo può procedere verso la fase di analisi di queste, ma anche in questo caso insorgono numerosi problemi di standardizzazione.

Ancora oggi mancano indicazioni specifiche su quale sia il vaso arterioso su cui l'operatore debba posizionare la ROI (*Region of interest*) e la scelta risulta piuttosto ardua: scegliendo un vaso di grandi dimensioni diminuisce la turbolenza del flusso sanguigno all'interno del vaso e di conseguenza gli artefatti da esso provocati; mentre scegliendo un vaso di dimensioni ridotte che nutre il tumore, in teoria si ottiene una stima più realistica dell'apporto di sangue al tumore. In ogni caso è consigliabile selezionare un'arteria di calibro superiore a 4-5 mm, poiché appare ben visibile nel corso delle scansioni perfusionali e possano essere ridotte il più possibile le turbolenze del flusso legate all'attrito del fluido con le pareti del vaso.

Dopo aver selezionato la ROI di input arterioso, il radiologo può procedere all'identificazione dell'istante di fine *first pass*, ma anch'essa rimane una scelta piuttosto individuale, data l'assenza di una definizione standard. Tuttavia, è necessaria una precisa identificazione della fine del first pass per ottenere un calcolo accurato dei parametri perfusionali.

Un'ulteriore fonte di variabilità interoperatore è rappresentata dalla scelta della forma della ROI da tracciare sulla massa tumorale e soprattutto della sua posizione, essendo stati proposti in letteratura tre diversi metodi di allineamento rigido per monitorare gli spostamenti della lesione nel tempo legati ai movimenti volontari ed involontari del

paziente.. Il primo metodo prevede di mantenere fissa nel tempo la maschera sulla lesione individuata per tutte le immagini in ogni istante di tempo, senza modificarne la posizione. Questo metodo può risultare poco attendibile quando, a causa di movimenti del paziente o movimenti fisiologici degli organi, il tessuto in esame si sposta, portando all'inclusione di dati relativi a tessuti non attinenti allo studio. Il secondo metodo prevede di spostare sul piano x-y dell'immagine la ROI, in modo tale da poter seguire il più possibile il movimento della lesione. Il maggior problema di questo metodo è legato ai movimenti lungo l'asse craniocaudale della lesione che non possono essere seguiti. Il terzo ed ultimo metodo invece prevede l'allineamento della ROI modificandone la posizione sia sul piano x-y, sia lungo l'asse z.

## **2.2 Modalità di analisi delle immagini**

Ulteriori discordanze si ritrovano nell'impiego di metodi d'analisi sullo stesso insieme di dati e che ha dimostrato produrre risultati diversi. Ad oggi non è ancora stato formulato un protocollo che definisca in modo univoco la modalità di analisi dei dati e quindi un sistema di regole valide per fare diagnosi da parte dei medici.

I diversi metodi oggi impiegati per analizzare ed esprimere i risultati sono tre: un'analisi globale dei valori medi sulla ROI disegnata dall'operatore sulla *slice* di riferimento, un'analisi globale dei valori medi della ROI su tutte le *slice* ed un metodo locale di analisi della mappa colorimetrica, voxel per voxel. La scelta seguita dipende principalmente dal tipo di informazioni che si vuole ottenere e dagli strumenti di calcolo a disposizione.

### **2.2.1 Analisi globale su ROI**

Questa metodica si basa sull'analisi della ROI, tracciata dall'oncologo, su una singola slice, quella di riferimento, o su più slice del tumore e fornisce un unico valore medio di perfusione che può essere facilmente riportato sul referto e semplifica l'analisi statistica.

Un'analisi di questo tipo risulta semplice e offre il grande vantaggio di raggruppare in un solo valore le informazioni portate dall'insieme di molti voxel, per questo di far divenire immediata la diagnosi restituendo un elevato rapporto segnale-rumore. La modellazione mediante software viene eseguita molto rapidamente ma il principale svantaggio di questo approccio è che trascura tutti i valori specifici dati dai singoli voxel che potrebbero dare informazioni discordanti tra loro (in una mappa colorimetrica potrebbero coesistere voxel riccamente vascolarizzati e voxel tendenti ad una necrosi vascolare), a favore di un valore medio di perfusione che rappresenta una miscela di differenti comportamenti e perciò meno specifico.

### **2.2.2 Analisi Voxel by Voxel**

Al contrario, un'analisi voxel by voxel si concentra su ogni singolo voxel di tessuto, rendendo evidenti eventuali eterogeneità locali e possibili aree ipervascolarizzate (*hot spots*).

Questa analisi richiede maggiori strumenti di computazione e un tempo di calcolo più lungo; inoltre se il rapporto segnale-rumore non è sufficientemente elevato a livello dei singoli voxel (a causa delle sue ridotte dimensioni), la qualità del *fitting* potrebbe risultare compromessa e quindi inaffidabile. In letteratura questo tipo di analisi è stato applicato solo allo studio di una singola slice, quella di riferimento.

La grande quantità di dati ottenuta viene rappresentata su mappe parametriche a colori (un'immagine per parametro), fornendo una sintesi dell'attività dinamica che viene poi facilmente interpretata dal radiologo. D'altra parte, la sintesi numerica dei risultati è più difficile con questo metodo, poiché ciascun voxel porta con sé una serie di valori, uno per ciascun parametro che risultano quindi più complessi da analizzare sia dal punto di vista clinico che statistico [10].

### 2.2.3 Analisi Voxel by Voxel su slices adiacenti

Proprio l'aspetto di eterogeneità tumorale spinge questo progetto di Tesi ad inserire ai margini di queste due metodiche di analisi, seguite oggi nei centri oncologici, una nuova possibile strategia d'indagine che tiene conto di eventuali discrepanze che possono rendersi evidenti soltanto dal confronto con *slice* adiacenti a quella di riferimento.

Consolidatasi l'analisi globale su ROI, che prende in esame solo il valore medio di perfusione calcolato sulla *slice* di riferimento, trascurando la perfusione locale della lesione; oggi la scelta di un'analisi voxel by voxel sembra essere la favorita, anche perché guidata dall'interesse per lo studio dell'eterogeneità tumorale.

Ad oggi nessun gruppo di ricerca ha condotto uno studio in merito ad un'analisi voxel by voxel, non solo riferita alla singola *slice* di riferimento, ma pure a quelle adiacenti ad essa. Questo è l'obiettivo principe di tale progetto di Tesi, che si è impegnata ad analizzare le mappe perfusionali di *slice* adiacenti ed a verificare se queste potessero restituire informazioni utili al fine di possibili scelte terapeutiche da parte del medico. Talvolta, data l'eterogeneità dei tessuti tumorali, la mappa di perfusione relativa ad una data *slice* può presentarsi anche molto distante da quella relativa ad un'altra *slice*, il che potrebbe portare il medico a fare considerazioni di diversa natura, sia in merito alle terapie da applicare, sia alla capacità di risposta del paziente al trattamento somministrato.

In figura 5 sono mostrate slice adiacenti di una lesione polmonare su più livelli z contigui ( $Z$  rappresenta la slice di riferimento e  $\Delta Z$  lo spostamento su uno degli z livelli superiori o inferiori) [11].

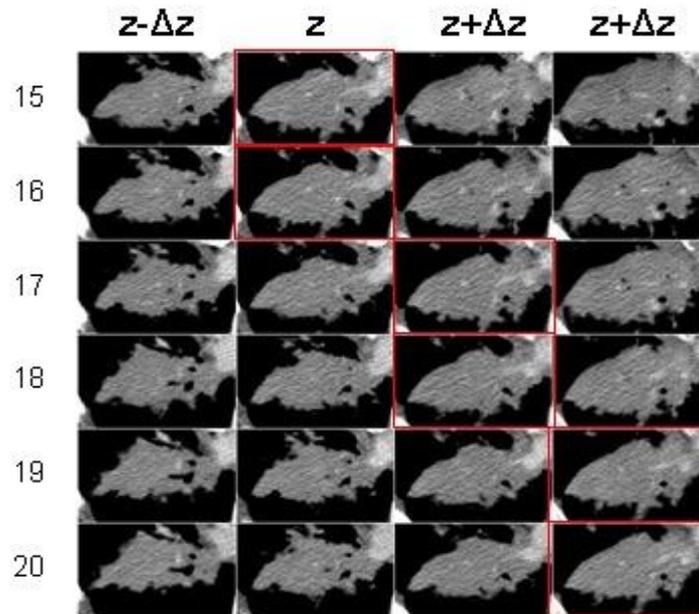


Figura 5: sequenza di ROI su slice adiacenti. La cornice rossa indica la slice scelta per seguire la lesione nelle slice adiacenti alla Z di riferimento.

## 2.3 Criteri di inclusione

Prima di intraprendere questo studio è stato necessario selezionare i casi da esaminare secondo specifici criteri; in particolare i pazienti scelti da una commissione di medici devono soddisfare determinati requisiti per poter entrare nello studio. Qualora venga a meno anche solo un requisito, il paziente è considerato non idoneo e quindi escluso dal progetto.

Al fine di valutare l'efficacia del progetto sono stati selezionati pazienti affetti da NSCLC, che presentino malattia misurabile e maggiorenni. Sono stati studiati sia casi in cui la lesione risulti ben delimitabile, quindi la massa patologica è situata nel mezzo del parenchima o vicino alla pleura della regione costale, sia casi in cui il tessuto polmonare sia infiammato, arrivando a confondersi con la lesione. Un' ulteriore selezione si è fatta sulla dimensione dell'asse maggiore della lesione, che non può essere inferiore ai 2.5 centimetri in almeno 3 sezioni del tumore.

## 2.4 Modalità d'acquisizione dei dati

Una volta inserito nel protocollo, il paziente viene sottoposto alla prima seduta di TCp, nota anche come *baseline*, con la quale si verifica lo stato della lesione prima dell'inizio dei cicli terapeutici. Successivamente, attraverso le sedute di controllo (dette *follow-up*) che vengono svolte dopo un periodo che può variare tra i due e i sei mesi dall'ultima seduta effettuata in base al tipo di terapia utilizzata, si controlla se la lesione ha subito variazioni morfologiche ed emodinamiche. In questo modo, in base alle informazioni ottenute, il medico oncologo potrà decidere se continuare con la stessa terapia o se modificarla, al fine di ottenere la miglior risposta del sistema.

## 2.5 Software utilizzati

Durante lo sviluppo di questo lavoro sono stati impiegati due diversi programmi informatici, ImageJ e GUIPerfect (*Graphical User Interface*). Tali strumenti si sono rivelati utili per creare, salvare ed archiviare in modo veloce e semplice le elaborazioni eseguite sulle singole immagini TCp per la creazione della ROI e dei batch file.

ImageJ è un software *open source*, programmato in Java, che nasce con l'obiettivo di emulare le funzionalità dei più comuni software commerciali per l'*image processing*. Consente di visualizzare, modificare, analizzare, processare, salvare, stampare, immagini, i cui formati supportati sono TIFF, GIF, JPEG, BMP, DICOM, FITS e "raw". Offre inoltre un semplice ma valido supporto per il tracciamento, il salvataggio e la modifica delle ROI che possono essere segmentate sulla regione di interesse (lesione, tessuto sano o input arterioso) e gestite tramite la finestra di lavoro "ROI Manager". Quest'ultimo strumento si è rivelato particolarmente utile in fase di salvataggio delle immagini, poiché attraverso la finestra di lavoro "ROI Manager" è stato possibile aggiungere alla lista la ROI appena tracciata e rinominarla secondo il protocollo da noi adottato, per essere così infine salvata; attraverso il salvataggio, il programma memorizza le coordinate XY di ogni punto del contorno della ROI tracciata.

L'uso di ImageJ è inoltre molto utile perché rende possibile modificare i valori di *window e level* dell'immagine, consentendo di visualizzare le immagini TCp nel modo migliore possibile e mettere in evidenza tutti i particolari del tessuto in analisi.

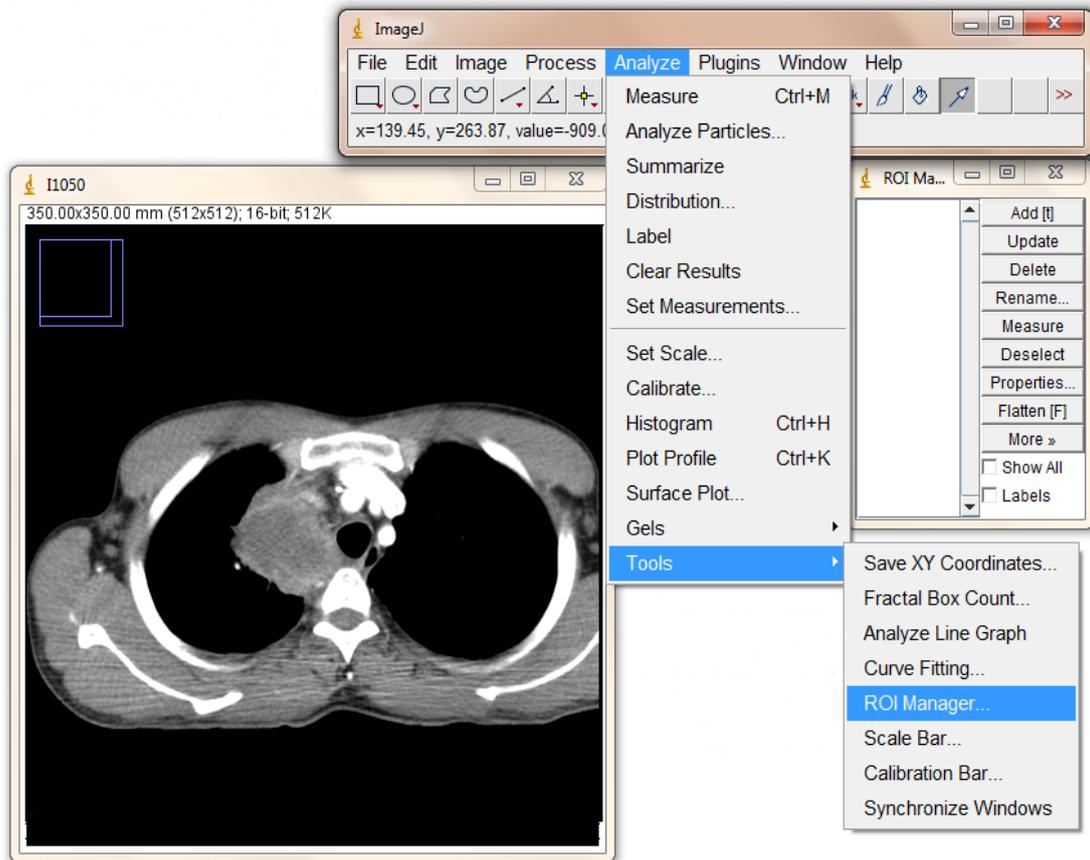


Figura 6: schermata di lavoro del software ImageJ. In alto è presente la finestra principale di ImageJ, a destra è illustrato il percorso di indirizzamento al comando “ROI Manager”.

Il secondo programma impiegato è stata la GUIPerfect, una *Graphical User Interface* sviluppata in ambiente Matlab dai ricercatori del CVG, con l'uso della quale l'operatore può trovare a portata di mano un certo numero di pannelli di comando ricchi di strumenti che lo agevolano nella sua indagine radiologica e consentono di elaborare le immagini TC al fine di ottenere le mappe perfusionali. Questo strumento si avvale di quattro comandi di input per creare le mappe di perfusione: file DICOM, ROI d'aorta, ROI di tessuto ed elenco di immagini da processare. Lo standard DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) definisce come deve essere “codificata”, archiviata, stampata e trasmessa un'immagine digitale di tipo biomedico, quali ad esempio le immagini radiologiche.

ROI d'aorta e ROI di tessuto rappresentano i segnali di ingresso, rispettivamente, di input arterioso e tissutale. Da ultimo la GUI necessita di un "file di batch", che contiene tutti i dati delle immagini da processare.

Durante la fase di indagine clinica nel momento di analisi qualitativa delle *colormap*, spesso accade che per *colormap* differenti i *range* di valori di perfusione varino notevolmente. Talvolta pochi pixel molto rumorosi possono restituire valori di perfusione elevatissimi, alterando di conseguenza l'intera scala di valori (*colorbar*). Al fine di confrontare tra loro le diverse *colormap* e ridistribuire i colori in modo funzionale, si è utilizzata un'operazione di *clipping*, la quale permette di uniformare i valori delle diverse *colorbar* compiendo un troncamento dei livelli dell'immagine.

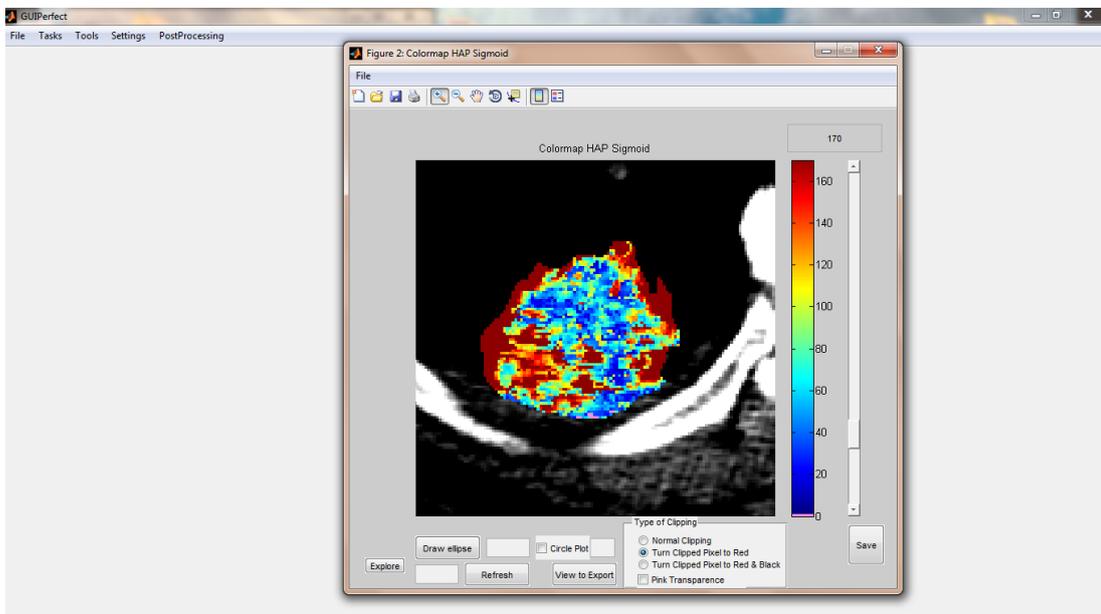


Figura 7: Interfaccia del software GUI implementato tramite codice Matlab

## Capitolo 3

# Implementazione del progetto

Al fine di poter studiare le sequenze best di *slice* adiacenti dei casi in esame, quindi generare conseguentemente le mappe perfusionali, è stata fondamentale la collaborazione e l'alta professionalità dei medici radiologi Prof. Gianpaolo Gavelli e dott. Domenico Barone. In questo capitolo verrà descritto l'aspetto più sperimentale del mio progetto di Tesi, si tratteranno infatti le procedure di preparazione dei dati e di creazione delle mappe colorimetriche mediante la GUI.

### 3.1 Selezione della *slice* di riferimento

Durante un esame TCp si esegue una prima acquisizione delle immagini della durata di 25 s dopo circa 5 s dall'inizio della somministrazione del Mdc, con il paziente in stato di apnea; in questo modo vengono raccolte 20 scansioni della durata di 1.25 s ciascuna, perciò ad ogni scansione si acquisiscono 11 *slice* dello spessore di 5 mm, per un totale di 220 immagini e coprendo un volume di 55 mm. Al termine della prima fase di acquisizione il paziente può tornare a respirare; solo a questo punto si esegue una seconda acquisizione, durante la quale si realizzano solo due scansioni a 25 s una dall'altra, con sempre 11 *slice* per scansione. Questa seconda parte dell'esame viene effettuata con lo scopo di studiare la fase di *wash-out* del MdC, utile al fine del calcolo di parametri perfusionali come la permeabilità superficiale. Pertanto nel complesso ogni esame contiene 242 immagini ma noi utilizzeremo solo le prime 220 che sono quelle necessarie al calcolo del BF.

A questo punto, dopo aver esaminato le immagini TCp, il radiologo procede alla selezione della *slice* di riferimento (Sdr) fra le 11 *slice* del volume, individuando quell'immagine in cui sia presente la sezione migliore della lesione per effettuare lo studio perfusionale.

Al fine di poter esaminare il comportamento di ogni singola sezione della lesione al passaggio del Mdc nei diversi istanti di tempo, viene creato uno *stack* di immagini mediante il software ImageJ che contenga le 220 *slice*.

Dopo aver selezionato in modo opportuno la *slice* di riferimento, il medico procede alla segmentazione della ROI, definendo i bordi della lesione.

### 3.2 Segmentazione delle ROI

Durante il mio operato, con la definizione "segmentazione della ROI" si intende il tracciamento manuale, eseguito dal medico, della zona d'interesse, come mostrato in figura 8. Nel delineare la ROI bisogna prestare particolare attenzione a non includere grossi vasi, aria, tessuto atelettatico o tessuto endoteliale circostante [1].

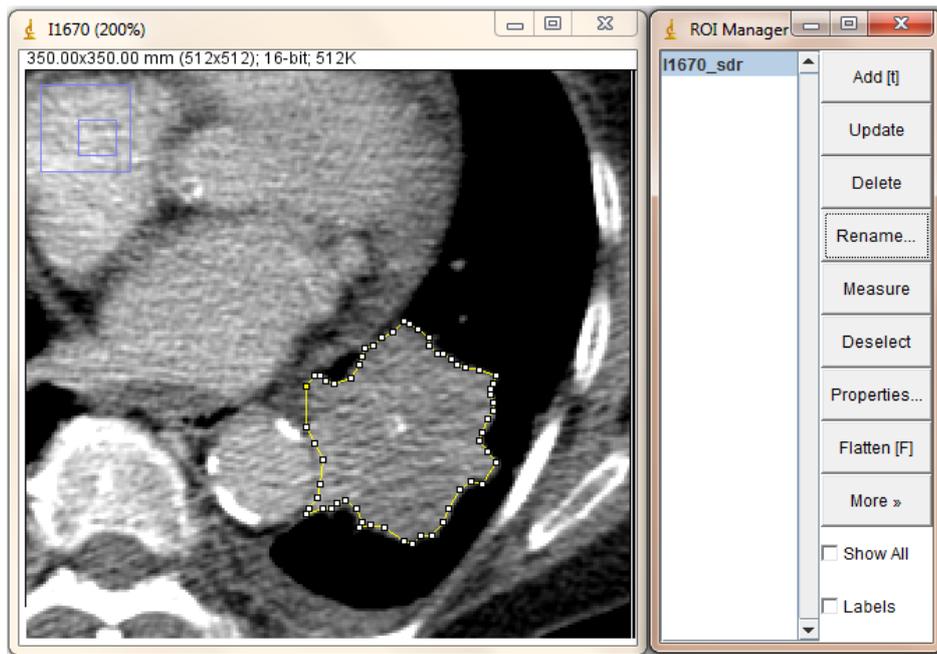


Figura 8: esempio di segmentazione manuale di ROI eseguita dal radiologo

Per tali motivi, questa operazione si complica notevolmente quando l'area da individuare non è ben chiara o ben definita, come spesso accade per lesioni tumorali; infatti può capitare che il tessuto polmonare si infiammi, andando così a confondersi con la lesione (figura 9), oppure che la regione d'interesse confini con la parete cardiaca o con lesioni secondarie (figura 10), ostacolandone la segmentazione. Per questi motivi, 4 casi sono stati esclusi dallo studio.

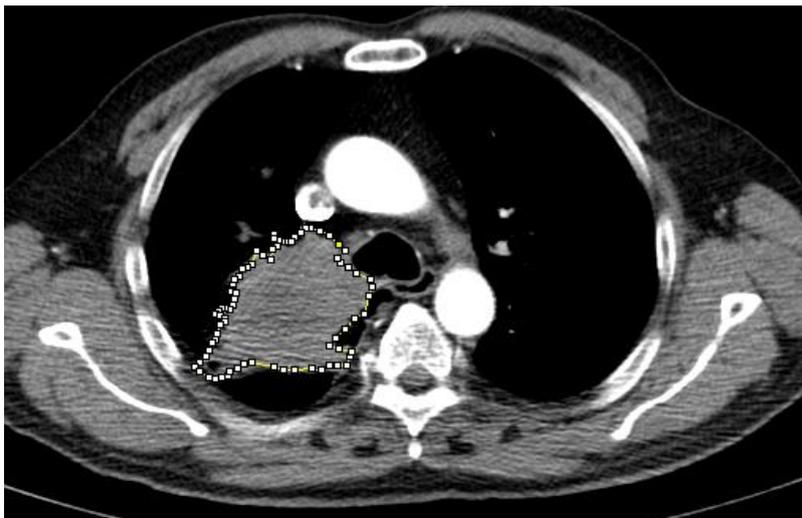


Figura 9: caso di neoplasia adiacente ai tessuti polmonari

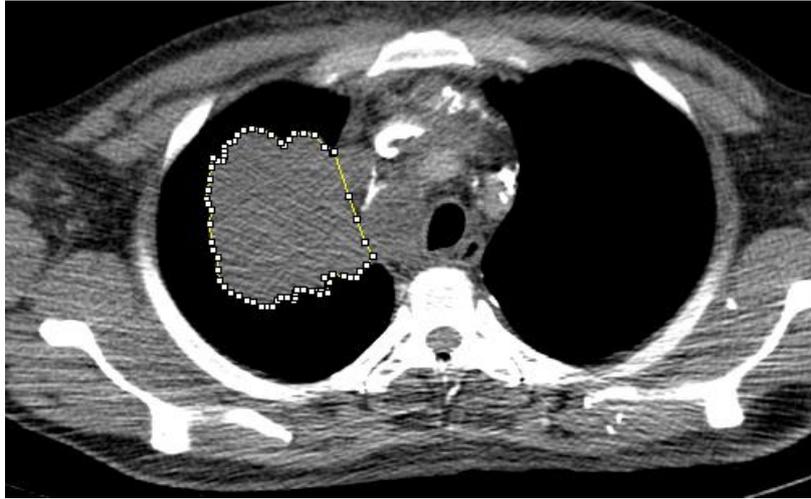


Figura 10: caso di neoplasia adiacente alla parete cardiaca

Per questo tipo di lavoro, ci si è affidati alle abilità del radiologo in primis, e alle prestazioni delle periferiche video (come l'alta definizione dei monitor) e al fattore tempo in secondo luogo. È evidente che il fattore umano, rispetto agli altri, sia più esposto ad errore, poiché il tracciamento manuale da parte del medico di diverse ROI potrebbe soffrire di imprecisioni o scelte soggettive che solo con il tempo possono essere verificate. Questo aspetto esplica la necessità di automatizzare quest'operazione, cercando di renderla quanto più possibile standard e immune da scelte arbitrarie.

### 3.3 Identificazione delle *slice* adiacenti

Una volta identificata la *slice* di riferimento e segmentato la ROI ad essa relativa, salvata con il nome *ROI\_sdr*, si è passati ad individuare le *slice* adiacenti. Considerando come *Z* la posizione della SdR, le *slice* adiacenti alla SdR si trovano in posizione  $Z-n$  per le precedenti e  $Z+n$  per le successive alla posizione della SdR (con  $n$  pari al numero di *slice* da traslare). Nel caso del nostro studio si è andati ad analizzare un numero di *slice* adiacenti pari a 4 ( $n \leq 2$ ), due *slice* sopra la Sdr e 2 *slice* sotto la Sdr

(figura 11), un numero ritenuto sufficiente, per poter condurre uno studio preliminare. Il fatto che, allontanandosi dalla SdR, la dimensione dell'asse maggiore della lesione diminuiva progressivamente fino a scomparire, ci ha portati a scartare tutti gli esami aventi per queste 5 *slice* della lesione asse maggiore inferiore al parametro prestabilito dal protocollo (2.5 cm).

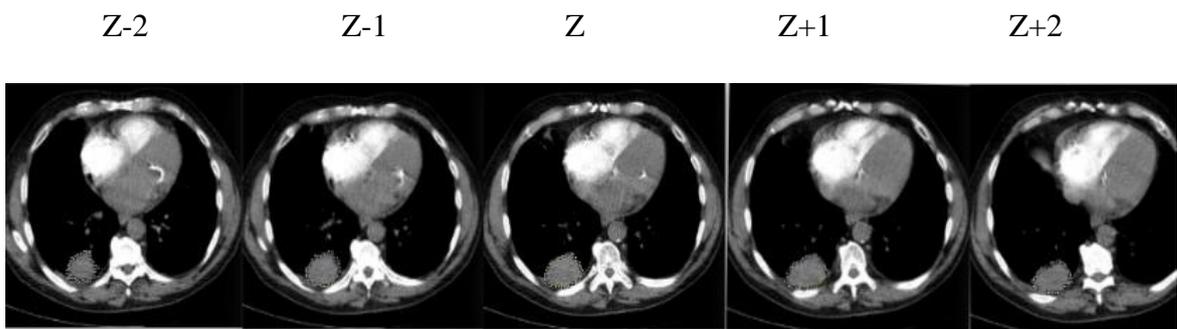


Figura 11: esempio di slice adiacenti alla Sdr in posizione Z

Anche per le *slice* adiacenti è stato necessario l'intervento del radiologo, il quale si è occupato di segmentare con estrema precisione le ROI ad esse riferite.

### 3.4 Posizionamento delle ROI

Dopo che il radiologo ha segmentato e salvato la ROI\_sdr sulla sezione della lesione mediante lo strumento di ROI Manager, il passo successivo è quello di selezionare per ogni istante di tempo la *slice* che meglio contiene quella sezione di tumore e su questa traslare la ROI nel piano X-Y in modo tale da posizionarla all'interno dei margini del tumore, seguendone così gli spostamenti. Ciò che ne risulta è una sequenza di 20 ROI relative tutte alla stessa sezione, ma riportate nei diversi istanti di tempo.

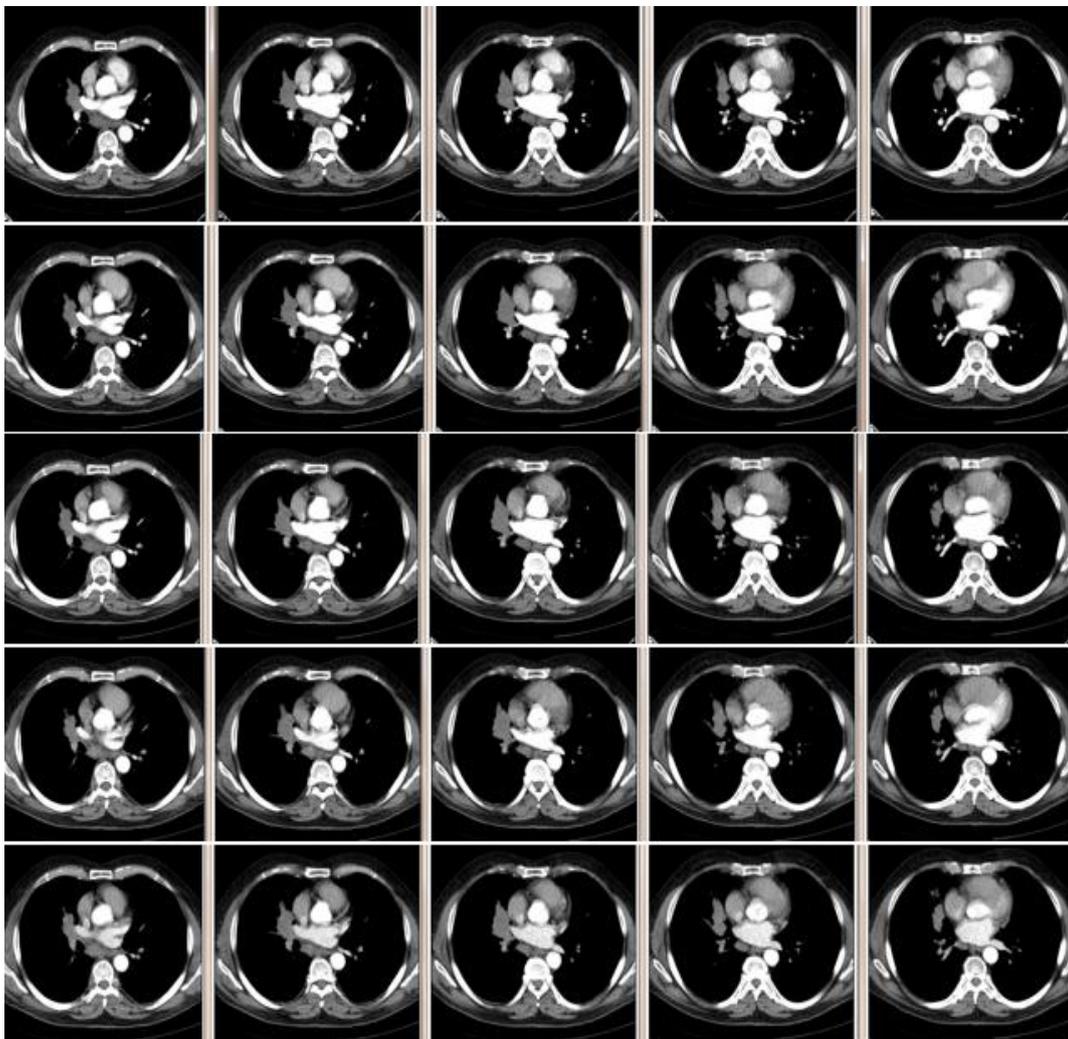
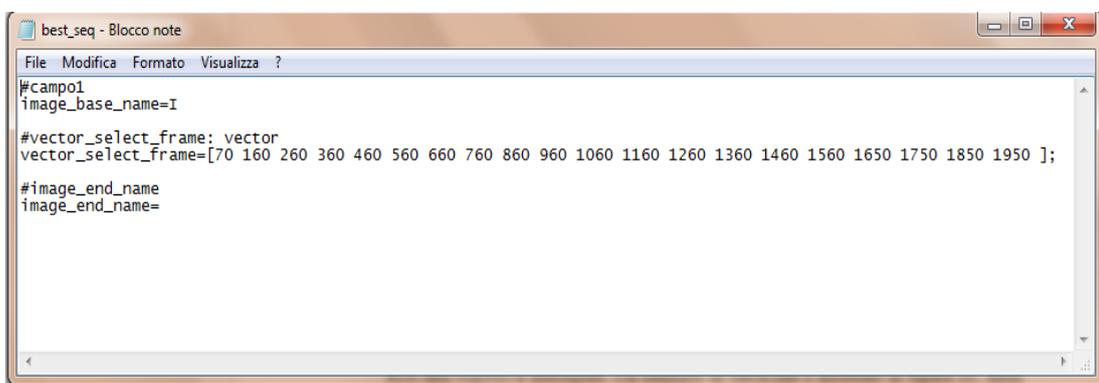


Figura 12: esempio di una sequenza di ROI, ove la centrale è riferita alla sdr e quelle ai lati riferite alle *slice* adiacenti, nei diversi istanti di tempo

La difficoltà del posizionamento delle ROI si è rivelata essere direttamente proporzionale alla difficoltà della lesione stessa, infatti per lesioni piuttosto isolate dal resto dei tessuti, il posizionamento della ROI è stato piuttosto semplice, al contrario per ROI confinanti con tessuti o, addirittura sovrapposte ad altri organi, il posizionamento è stato più difficile. Al termine di ogni allineamento, la ROI, prima di essere salvata, viene rinominata col nome dell'immagine sulla quale si trova, ottenendo così una sequenza di 20 ROI. Tale procedimento impiegato per la SdR è stato iterato poi per le *slice* adiacenti, acquisendo così ben 5 sequenze di 20 ROI ciascuna per ogni esame.

### 3.5 Creazione di *batch file*, *batch exam file* e mappe colorimetriche

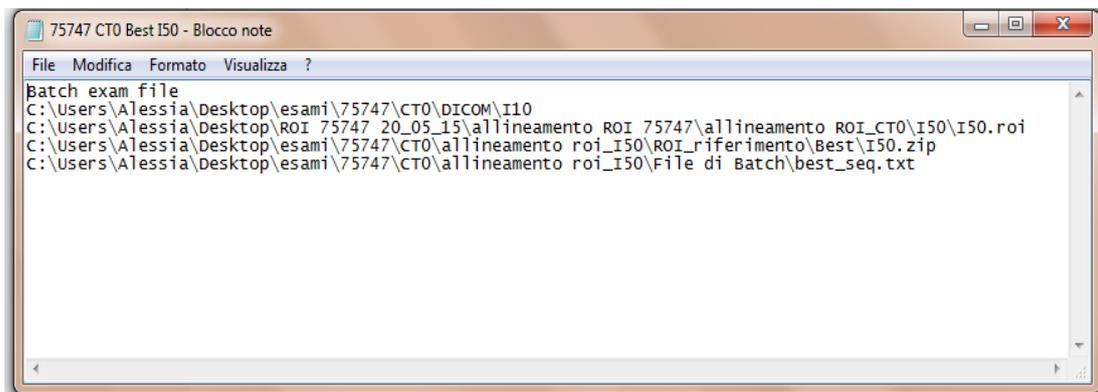
Terminata la fase di preparazione dei dati, si è intrapresa la fase di elaborazione dei risultati che ci ha condotto alla generazione delle mappe colorimetriche tramite GUI. Il software, dopo aver inserito la posizione della cartella con la sequenza di ROI ed il nome con cui salvare il file, automaticamente genera un file di testo, noto come *batch file*. I file di batch sono dei file testo contenenti l'array con i nomi delle ROI archiviate e, poiché ogni ROI è stata salvata col nome dell'immagine sulla quale si trovava, rendendola univoca per l'esame specifico, è possibile associare in modo univoco la ROI alla rispettiva immagine. Un esempio di batch file è mostrato in figura 13, dalla quale si evincono diverse informazioni: la stringa iniziale e finale contengono rispettivamente la lettera iniziale e finale del nome impiegato per salvare le ROI, mentre il vettore centrale contiene i nomi di tutti i file DICOM relativi alle diverse immagini che devono essere utilizzate dalla GUI in fase di elaborazione dati.



```
best_seq - Blocco note
File Modifica Formato Visualizza ?
#campo1
image_base_name=I
#vector_select_frame: vector
vector_select_frame=[70 160 260 360 460 560 660 760 860 960 1060 1160 1260 1360 1460 1560 1650 1750 1850 1950 ];
#image_end_name
image_end_name=
```

Figura 13: esempio di batch file

Successivamente, al fine di risparmiare tempo all'operatore e ridurre l'eventualità di errore umani, è stato creato un ulteriore file di testo, noto come *batch exam file*, il quale viene generato automaticamente anch'esso dal software dopo aver selezionato il primo dicom del caso in esame, la ROI d'aorta, la prima ROI tissutale e il file di batch. All'interno di questo file vengono infatti salvate le coordinate degli input necessari alla GUI al fine di elaborare i dati e produrre le varie mappe colorimetriche.



```
File Modifica Formato Visualizza ?
Batch exam file
C:\Users\Alessia\Desktop\esami\75747\CT0\DICOM\I10
C:\Users\Alessia\Desktop\ROI 75747 20_05_15\allineamento ROI 75747\allineamento ROI_CT0\I50\I50.roi
C:\Users\Alessia\Desktop\esami\75747\CT0\allineamento roi_I50\ROI_riferimento\Best\I50.zip
C:\Users\Alessia\Desktop\esami\75747\CT0\allineamento roi_I50\File di Batch\best_seq.txt
```

Figura 14: esempio di batch exam file

Di seguito viene infine riportato un esempio di mappa colorimetrica prodotta dalla GUI (figura 15). Come possiamo notare, la mappa perfusionale del BF è caratterizzata da colori che variano dal blu al rosso, indicando rispettivamente aree di scarsa o elevata perfusione.

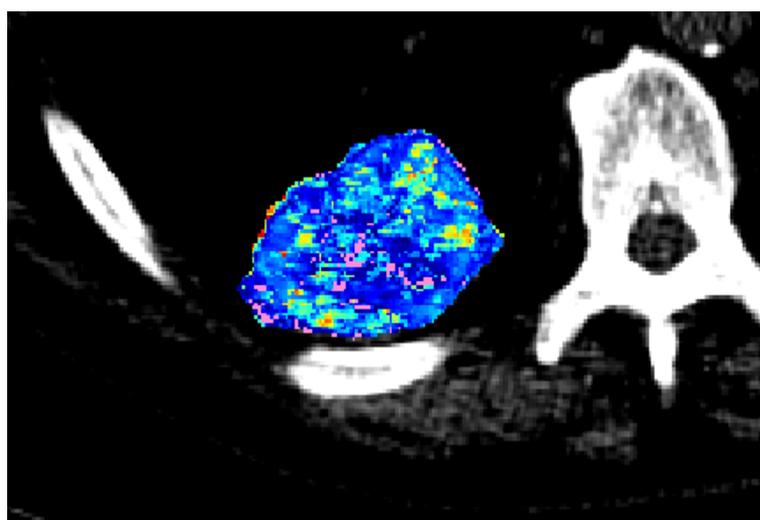


Figura 15

# Capitolo 4

## Risultati

Tutti gli esami di TCp sono stati eseguiti presso l'U.O. di Diagnostica per Immagini dell'IRCCS-IRST di Meldola (FC), tramite il tomografo Philips *Brilliance iCT* in modalità assiale. Gli esami utilizzati in questo studio sono relativi ad un gruppo di pazienti con lesioni polmonari che sono stati inseriti all'interno di un programma di follow-up all'interno del centro oncologico.

In questo capitolo verranno trattati e discussi i risultati raggiunti in seguito ad una dettagliata analisi qualitativa delle mappe colorimetriche relative ai casi in esame. Per analisi qualitativa si intende la valutazione dell'eterogeneità perfusionale del tumore, eseguita in maniera soggettiva quando l'operatore valuta visivamente l'eterogeneità dei colori generati sulle mappe perfusionali. Quindi un tumore con elevata eterogeneità di perfusione presenta in teoria un numero di colori più ampio rispetto a un tumore con perfusione omogenea. Per ogni esame è stato ottenuto un set di cinque mappe perfusionali, una riferita alla *slice* di riferimento e le altre alle *slice* adiacenti. Nelle descrizioni che seguono si esamina dapprima la mappa relativa alla *slice* di riferimento, procedendo poi all'analisi qualitativa delle altre mappe, percorrendo in questo modo lo stesso iter che seguirebbe un medico oncologo in fase di diagnosi.

## 4.1 Analisi qualitativa di mappe perfusionali

Di seguito vengono riportate le mappe perfusionali di alcuni casi significativi. In questo elaborato, per motivi di privacy ogni esame analizzato verrà citato con un nome diverso da quello originale, in particolare gli esami del medesimo paziente saranno tutti identificati con lo stesso prefisso ID e dallo stesso numero, a cui segue un punto e il numero 0 se l'immagine è relativa ad un esame baseline oppure il numero n se è relativa ad un follow-up (n è un numero identificativo del follow-up). Inoltre, per ogni esame analizzato viene inserita la figura relativa alla *colorbar*, strumento necessario per poter fare una comparazione tra colori visibili sulla mappa e valori di perfusione. Tale scala è la medesima per il gruppo di immagini dello stesso esame, poiché per poter fare un confronto tra le diverse mappe, è stato necessario *clippare* tutte le mappe allo stesso valore massimo.

## 4.2 Paziente ID1

In figura 16 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID1 relative alla *slice* di riferimento per l'esame baseline cui è stato sottoposto.

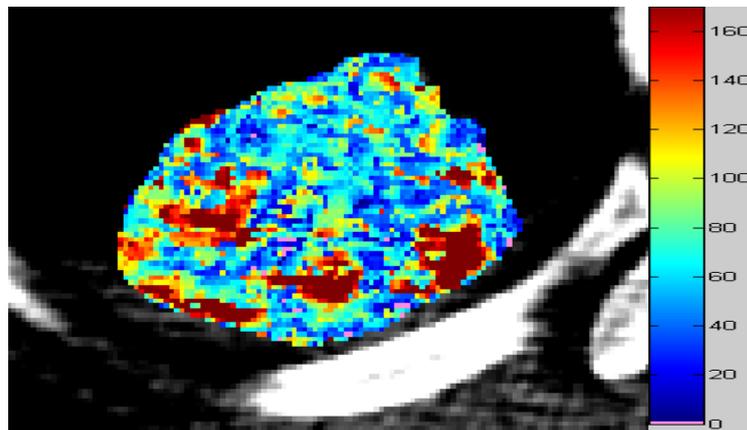


Figura 16: mappa colorimetrica relativa alla sdr

Di seguito sono invece rappresentate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I40 e I50 (figura 17.a e 17.b) e alle *slice* adiacenti I70 e I80 (figura 17.c e 17.d).

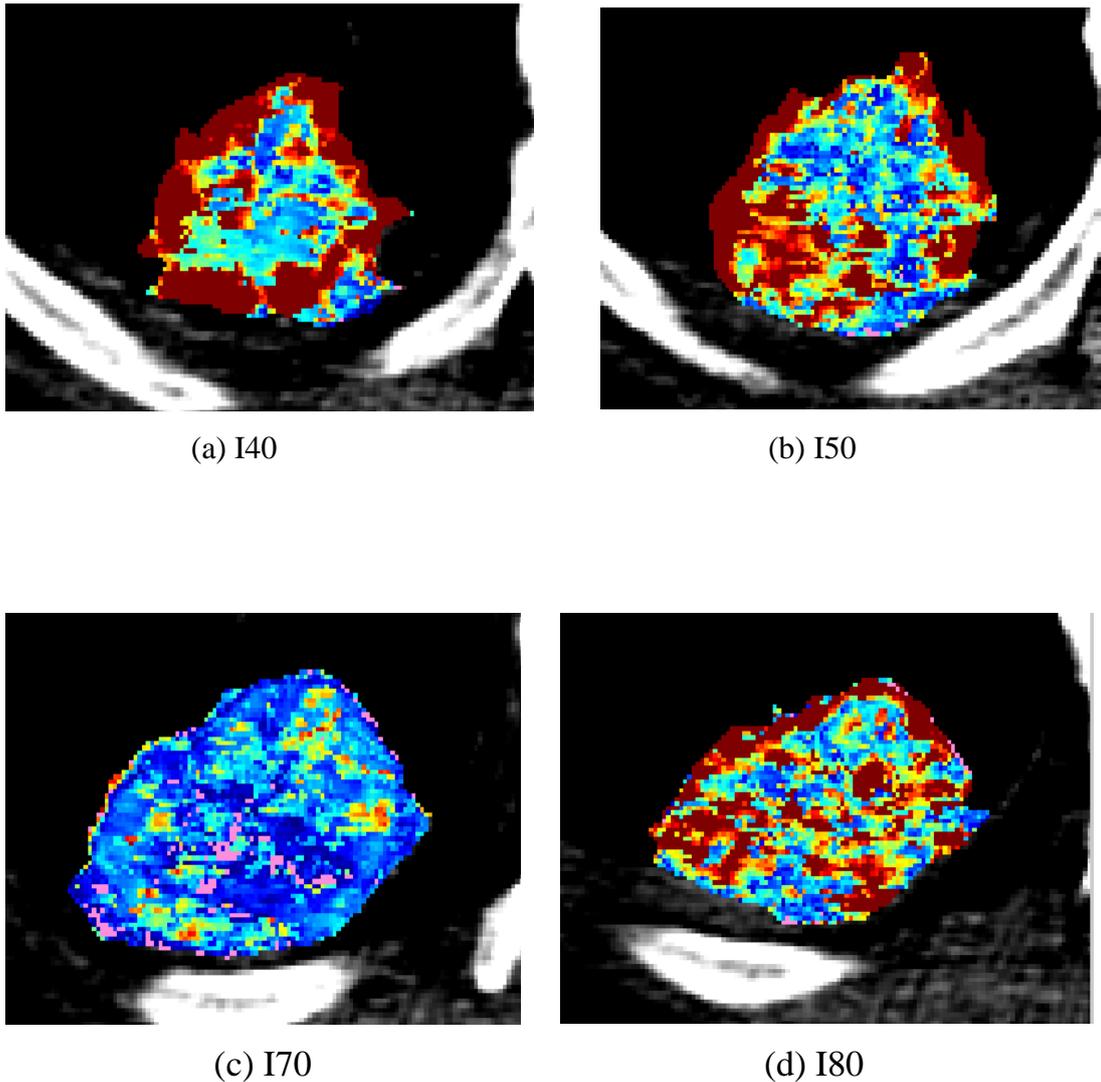


Figura 17: mappe relative all'indagine perfusionale CT0

Partendo dalla *slice* di riferimento, si osserva una lesione tendenzialmente ipoperfusa con valori di perfusione in tali aree che variano tra i 30 mL/min/100g e i 60 mL/min/100g. Spostandosi dalla zona centrale della lesione fino alla zona distale, solo piccole aree risultano molto perfuse (tra i 140 mL/min/100g e i 160 mL/min/100g). Andando ad analizzare le prime due mappe in figura 17.a e 17.b, notiamo come queste siano relativamente simili tra loro nella distribuzione dei valori di perfusione; presentano infatti gli stessi toni di colore nelle stesse aree. Dal loro confronto, si possono quindi desumere circa le stesse informazioni: sul bordo della lesione vi sono delle aree iperperfuse che lasciano spazio, scendendo verso la zona centrale della lesione, a zone ipoperfuse. La corona periferica di elevata perfusione in I40 circonda

tutta la lesione, mentre in I50 si rivela solo nella zona mediale e distale, andando a scomparire nella zona anteroposteriore. In I70 si osserva invece una lesione avente bassissimi valori di perfusione (intorno ai 20 mL/min/100g), praticamente priva di aree iper-perfuse. Tra le *slice* I40, I50 e I60, I70 si interpone la *slice* I80, che presenta un comportamento intermedio: aree iperperfuse si possono trovare soprattutto sul bordo superiore della lesione verso la zona anteriore del paziente e nella zona più centrale. Tuttavia solo il confronto della *slice* di riferimento con quelle adiacenti offre la possibilità di tracciare una diagnosi più completa. Trascurando infatti l'analisi di una di queste, si avrebbe un quadro parziale della malattia e non si potrebbero comprendere fino in fondo i diversi aspetti del tumore, quindi scegliere la terapia più adatta.

### 4.3 Paziente ID2

Il paziente ID2 affetto da carcinoma polmonare, è stato inserito all'interno di un programma di *follow up* all'interno di IRST, in particolare si indicherà con il numero 0 l'esame TC di *baseline* e con il numero n l'esame TC di *follow up*, dove n è identificativo del numero di *follow up*.

#### 4.3.1 Esame CT0

In figura 18 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID2, relativa alla *slice* di riferimento per l'esame *baseline* cui è stato sottoposto.

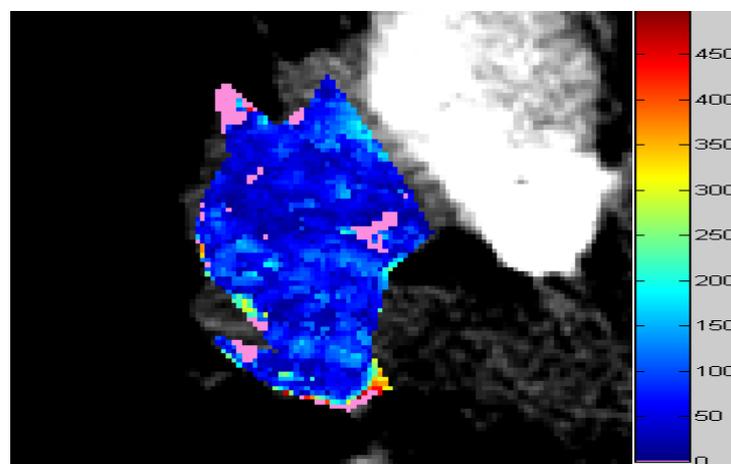
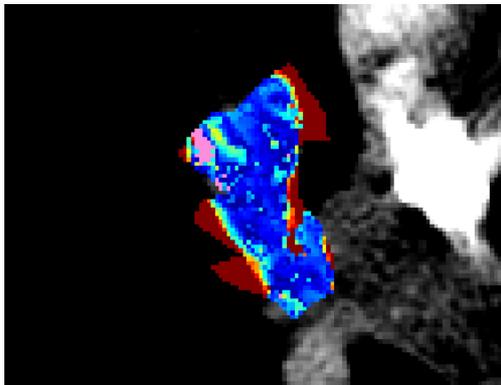
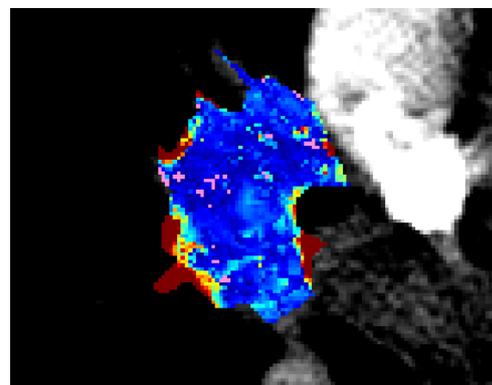


Figura 18: mappa perfusionale relativa alla sdr I40

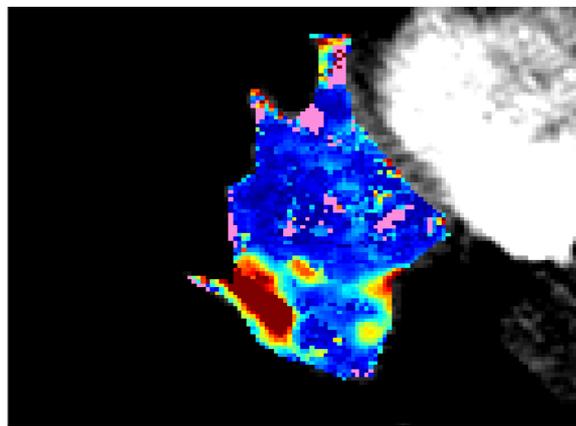
Di seguito sono invece rappresentate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I20 e I30 (figura 19.a e 19.b) e alla *slice* adiacente I50 (figura 19.c).



(a) I20



(b) I30



(c) I50

Figura 19: mappe perfusionali relative alle slice adiacenti I20, I30 e I50

In figura 18, si osserva una lesione caratterizzata nel complesso da valori di perfusione molto bassi (tra 0 mL/min/100g e 40 mL/min/100 g). Non vi sono aree, nemmeno molto piccole, che si differenzino a livello perfusionale dal resto della lesione. Eppure, dal confronto di quest'ultima con le *slice* adiacenti I20 e I30 si possono raccogliere, anche solo visivamente, informazioni aggiuntive in merito alla perfusione della lesione. Dalle lesioni rappresentate in figura 19.a e 19.b si trovano infatti aree molto perfuse se ci si muove dal centro della lesione verso la periferia; in particolare sui confini si estendono due piccoli lembi di lesione caratterizzati da toni di rosso molto intensi (dal valore di perfusione di 500 mL/min/100 g), in direzione mediale e

distale. Anche dall'analisi visiva della *slice* I50 si può evidenziare un'area posteriore di lesione riccamente vascolarizzata.

In questo caso quindi, l'analisi della sola slice di riferimento avrebbe portato il medico a farsi un'idea sbagliata in merito alla perfusione della lesione, considerandola completamente ipovascolarizzata.

### 4.3.2 Esame CT1

In figura 20 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID2, relativa alla *slice* di riferimento per il primo esame di *follow up* cui è stato sottoposto.

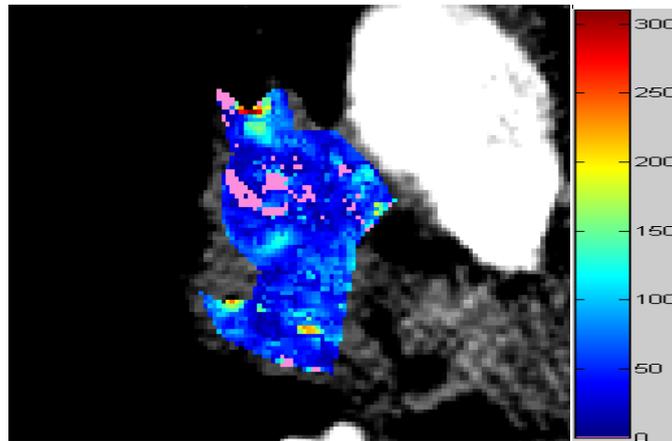
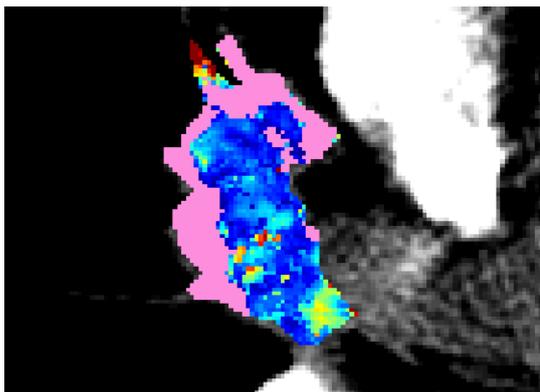
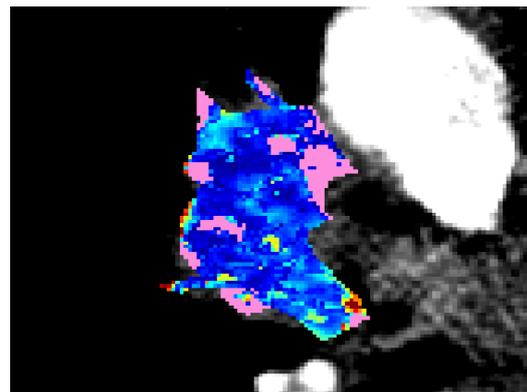


Figura 20: mappa perfusionale relativa alla sdr I80

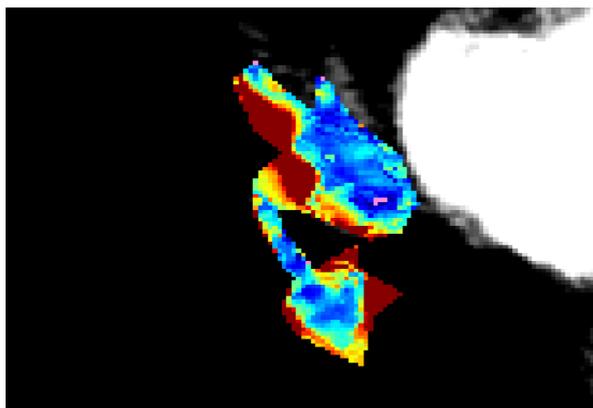
Di seguito sono invece rappresentate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I60 e I70 (figura 21.a e 21.b) e alla *slice* adiacente I90 (figura 21.c).



(a) I60



(b) I70



(c) I90

Figura 21: mappe perfusionali relative alle *slice* adiacenti I60, I70 e I90

Analizzando la *slice* di riferimento del primo *follow up*, risulta evidente che lo stato della lesione, a distanza di tempo e in seguito a specifiche terapie, non abbia subito notevoli variazioni; ancora una volta infatti la lesione si palesa ipoperfusa sull'intera sezione nonostante qualche sprazzo più chiaro che potrebbe però rivelarsi non particolarmente significativo.

Le *slice* adiacenti I60 e I70 non restituiscono alcuna informazione supplementare, anzi avvalorano le considerazioni fatte per la sdr. Queste presentano una zona centrale decisamente poco perfusa, e una corona periferica a tratti a perfusione nulla. L'aspetto con cui si presenta la lesione in *slice* I90 è del tutto differente. Innanzitutto, nel complesso i valori di perfusione risultano più elevati, all'interno di un *range* di valori tra 80 mL/min/100 g e 150 mL/min/100g (rispetto al range tra 10 mL/min/100 g e 40 mL/min/100 g delle altre *slice*), e in secondo luogo vi sono due aree molto perfuse (con picchi sui 310 mL/min/100g), la prima, piuttosto estesa, si sviluppa lungo il confine sinistro della lesione, la seconda, più ristretta, occupa invece gli angoli inferiori della lesione.

Anche questo esame rappresenta la prova del fatto che tralasciando l'analisi qualitativa delle *slice* adiacenti si perdono informazioni utili sullo stato complessivo della lesione.

### 4.3.3 Esame CT2

In figura 22 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID2, relativa alla *slice* di riferimento per il secondo esame di *follow up* cui è stato sottoposto.

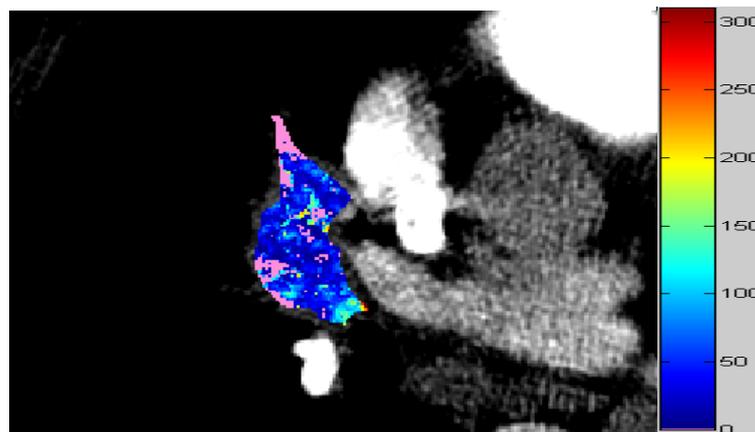
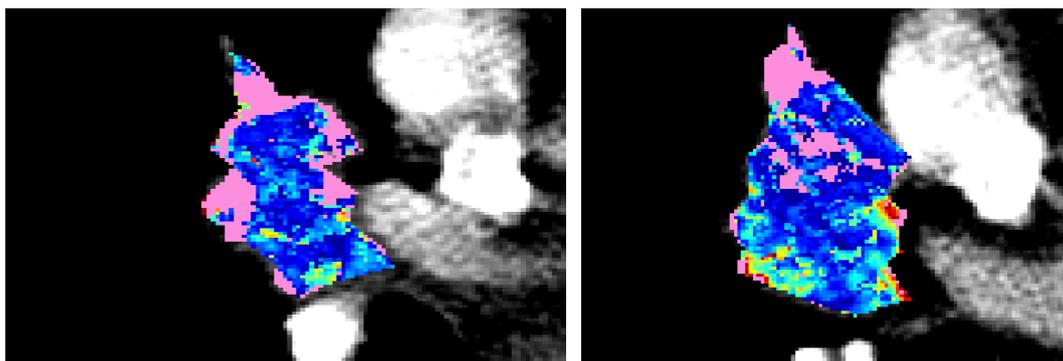


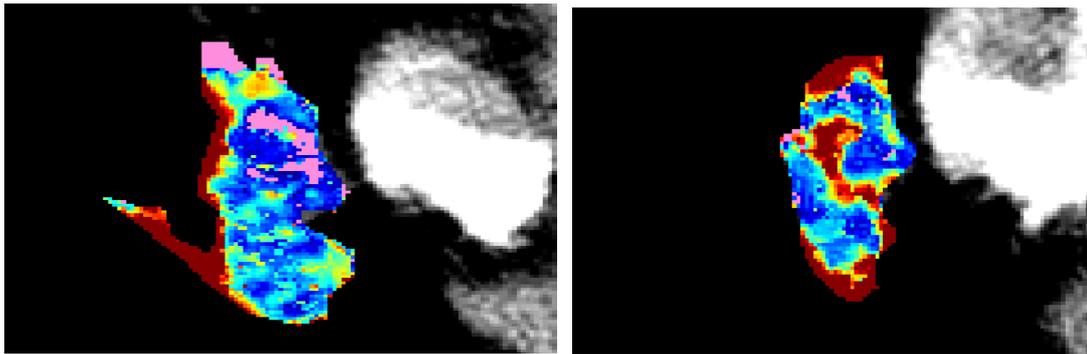
Figura 22: mappa perfusionale relativa alla sdr I40

Di seguito vengono riportate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I30 (figura 23.a) e alle *slice* adiacenti I50, I60 e I70 (figura 23.b, 23.c e 23.d).



(a) I30

(b) I50



(c) I60

(d) I70

Figura 23: mappe colorimetriche relative alle slice adiacenti I30, I50, I60, I70

La *slice* di riferimento I40 mostra valori di perfusione molto bassi, distribuiti in maniera piuttosto uniforme sull'intera sezione. Passando ad analizzare le due *slice* adiacenti I30 e I50, non siamo in grado di dedurre alcuna informazione ulteriore; queste infatti presentano gli stessi toni di colore sull'intera superficie, toccando sul confine della lesione valori di perfusione circa nulli fino a raggiungere un valore massimo di perfusione di 40 mL/min/100 g nella zona più centrale della stessa. Solo in *slice* I60 si può evidenziare un'area, che si estende lungo tutto il lato più esterno della lesione, dai toni rossi intensi. Qui infatti si raggiungo i 310 mL/min/100 g di perfusione, valori che diminuiscono bruscamente se ci si sposta verso l'interno, seppure le regioni a perfusione bassa siano molto meno estese rispetto alle *slice* I30 e I50. Dalla *slice* I70 si possono invece ricavare informazioni importanti, poiché presenta tre aree, una superiore, una inferiore e una centrale, riccamente vascolarizzate con un picco di perfusione di 310 mL/min/100 g.

### 4.3.4 Esame CT3

In figura 24 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID2, relativa alla *slice* di riferimento I50 per il terzo esame di *follow up* cui è stato sottoposto.

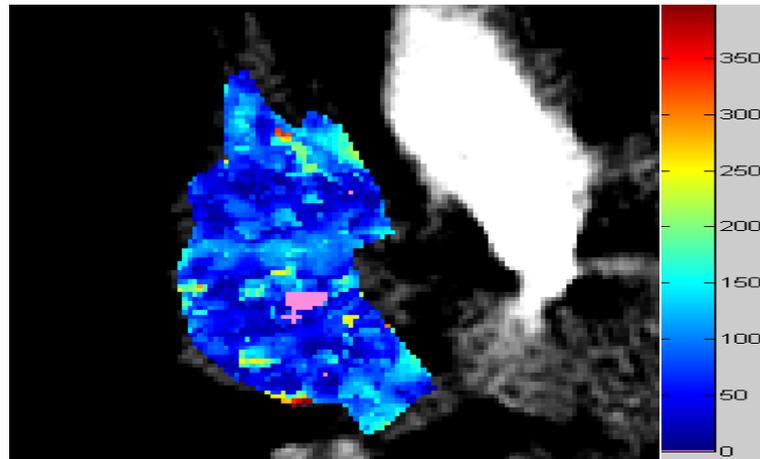
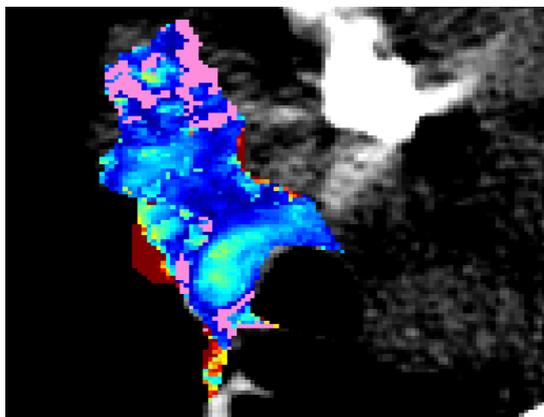
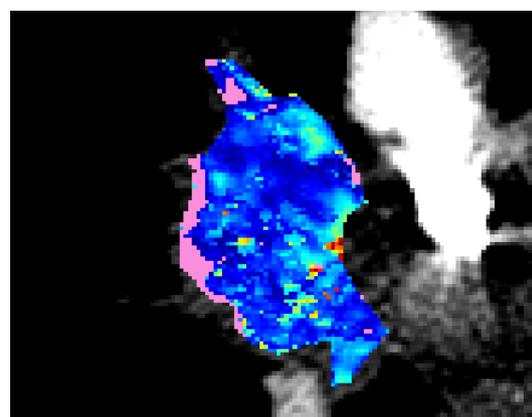


Figura 24: mappa perfusionale riferita alla *slice* di riferimento I50

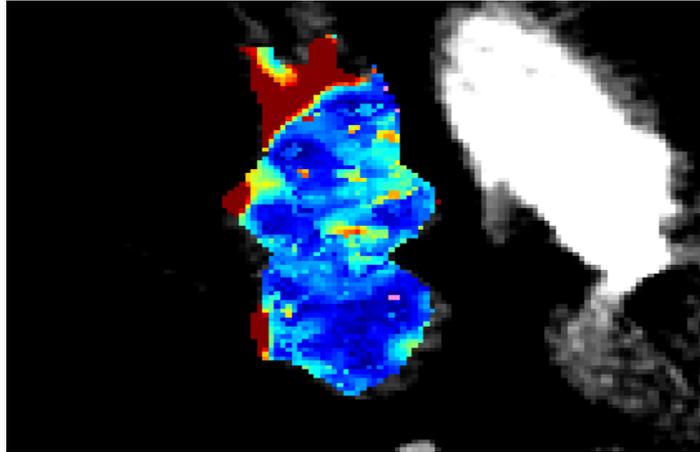
Di seguito vengono riportate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I30 e I40 (figura 25.a e 25.b) e alle *slice* adiacenti I60 (figura 23.c).



(a) I30



(b) I40



(c) I60

Figura 25: mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I30, I40 e I60

L'analisi qualitativa della *slice* di riferimento I50 ci fornisce ancora una volta indicazioni sullo stato di bassissima perfusione della lesione, con valori di perfusione che variano da 10 mL/min/100 g a 60 mL/min/100 g. Un altro aspetto della lesione invece emerge dalla *slice* I30, dalla quale si vede una lesione soprattutto nella zona inferiore con valori di perfusione più elevati, intorno ai 200 mL/min/100 g, fino a toccare in un piccolo angolo valori ancora maggiori, sui 400 mL/min/100 g. Anche in *slice* I60 possiamo ritrovare aree dai valori di perfusione più elevati, nonostante nel complesso la lesione risulti ipoperfusa. Tuttavia, nella zona superiore verso l'addome del paziente nasce un'area non troppo estesa, ma molto perfusa (400 mL/min/100 g). Situazione del tutto differente si trova invece esaminando la *slice* I40, che si presenta più simile alla *slice* di riferimento I50; quindi troviamo aree ipoperfuse distribuite uniformemente su tutta la lesione e aree a perfusione nulla se ci si sposta dal centro della lesione in direzione distale.

### 4.3.5 Esame CT4

In figura 26 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID2, relativa alla *slice* di riferimento I60 per il quarto esame di *follow up* cui è stato sottoposto.

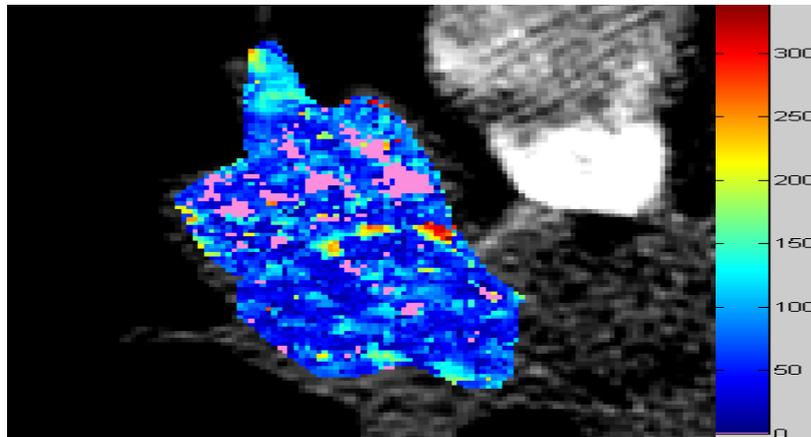
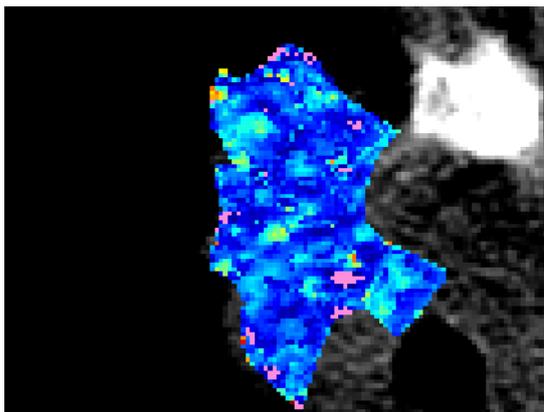
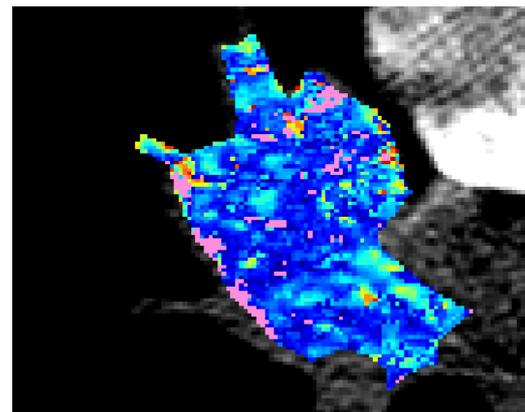


Figura 26: mappa perfusionale relativa alla *slice* di riferimento I60

Di seguito vengono riportate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I40 e I50 (figura 27.a e 27.b) e alle *slice* adiacenti I70 e I80 (figura 23.c e 23.d).



(a) I40



(b) I50

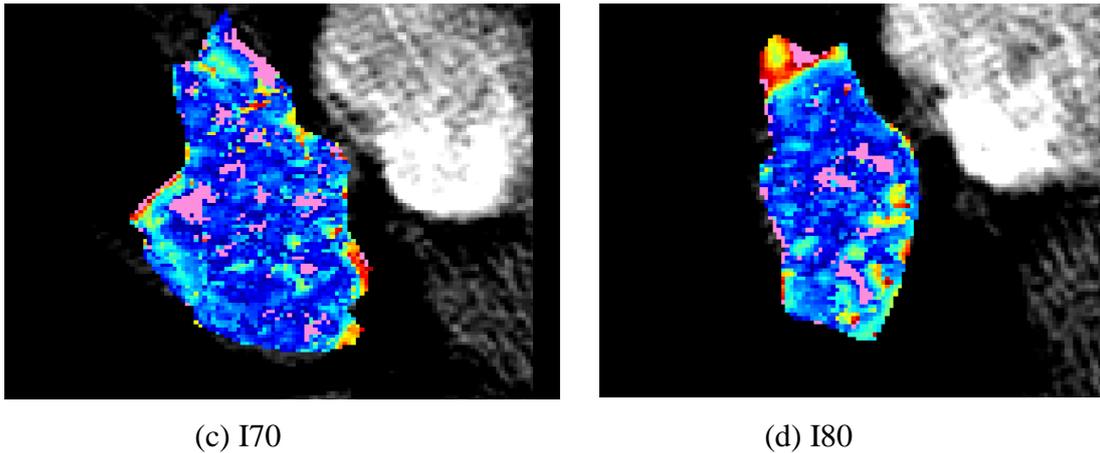


Figura 27: mappe perfusionali relative alle slice adiacenti I40, I50 e I70, I80

A partire dal quarto *follow up* la perfusione all'interno della lesione tende progressivamente a diminuire in tutto il suo volume; confrontando infatti *slice* di riferimento e *slice* adiacenti non si notano più grandi differenze e dalla sola analisi qualitativa di queste si deduce una bassissima perfusione diffusa ovunque con valori di perfusione tra lo 0 mL/min/100 g e 50 mL/min/100 g. Pixel rossi appaiono in basso numero in tutte le *slice* adiacenti, senza però dar luogo ad aree significativamente perfuse . Eccezione va fatta per il piccolo lembo di lesione, rappresentata in figura 27.d, situato nella parte più alta di lesione e caratterizzato da una perfusione più elevata rispetto al resto di tumore con valori di perfusione sui 300 mL/min/100 g.

### 4.3.6 Esame CT5

In figura 28 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID2, relativa alla *slice* di riferimento I60 per il quinto esame di *follow up* cui è stato sottoposto.

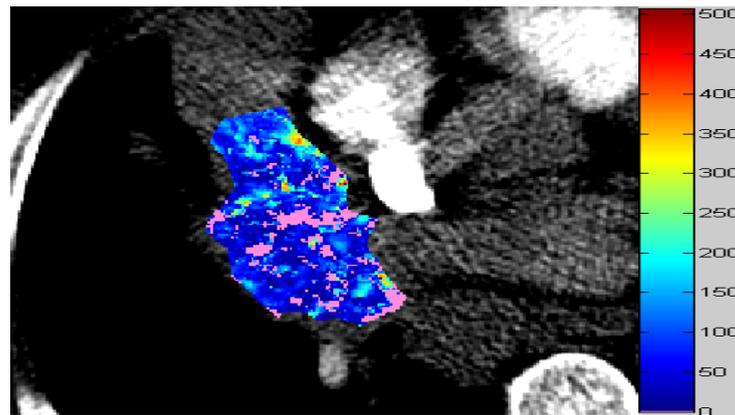
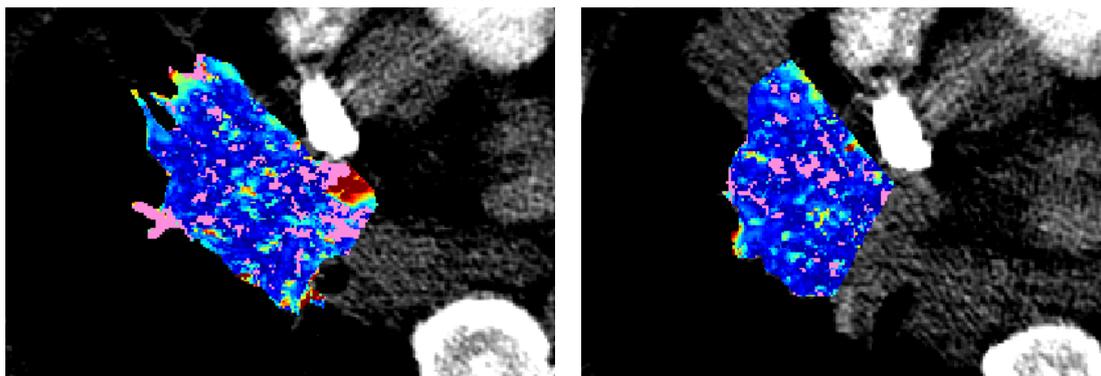


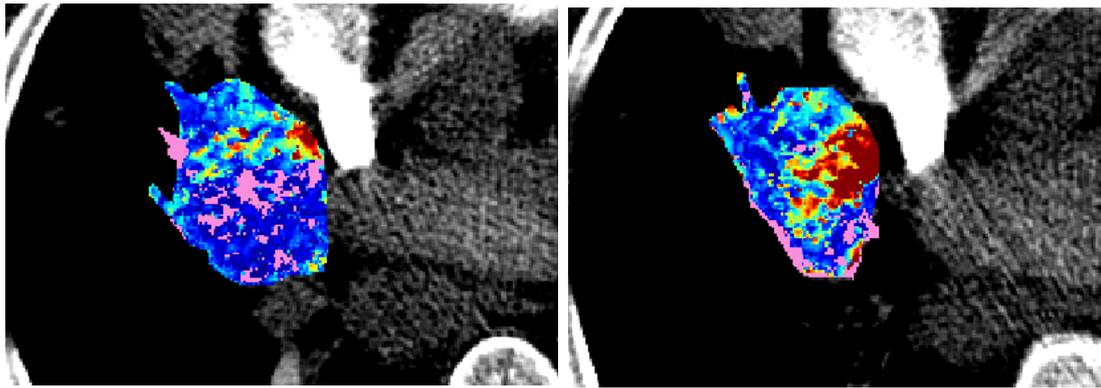
Figura 28: mappa colorimetrica relativa alla *slice* I60

Di seguito vengono riportate le mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti I40 e I50 (figura 29.a e 29.b) e alle *slice* adiacenti I70 e I80 (figura 29.c e 29.d).



(a) I40

(b) I50



(c) I70

(d) I80

Figura 29: mappe perfusionali relative alle *slice* adiacenti I40, I50, I70 e I80

L'analisi qualitativa del quinto e ultimo *follow up* per il caso ID2 permette di rilevare alcune piccole differenze tra le varie *slice*.

Soffermandosi infatti sull'analisi della sdr, non si individuano né aree, né pixel iperperfusi. Quel che si osserva è una lesione ipoperfusa, a tratti necrotica, con valori di perfusione di 20 mL/min/100 g. Stessa situazione emerge dalla *slice* adiacente I50, che non presenta affatto punti dinamici dal punto di vista perfusionale. In I40 e I70 la perfusione si manifesta ancora una volta molto bassa ovunque, ma sono apprezzabili due piccole aree sul confine della lesione nella zona mediale del paziente caratterizzate da una perfusione pari a 500 mL/min/100 g circa. Area iperperfusa più estesa si individua in *slice* I80, la quale si sviluppa dal centro della lesione fino al bordo più esterno di essa in direzione mediale con una perfusione che varia tra i 450 mL/min/100 g e 500 mL/min/100 g.

## 4.4 Paziente ID3

In figura 30 è riportata la mappa colorimetrica dei valori perfusionali per il paziente ID3, relativa alla *slice* di riferimento per l'esame baseline cui è stato sottoposto. Durante la fase di *clipping*, è stato fissato come valore massimo di scala della *colorbar* 330.

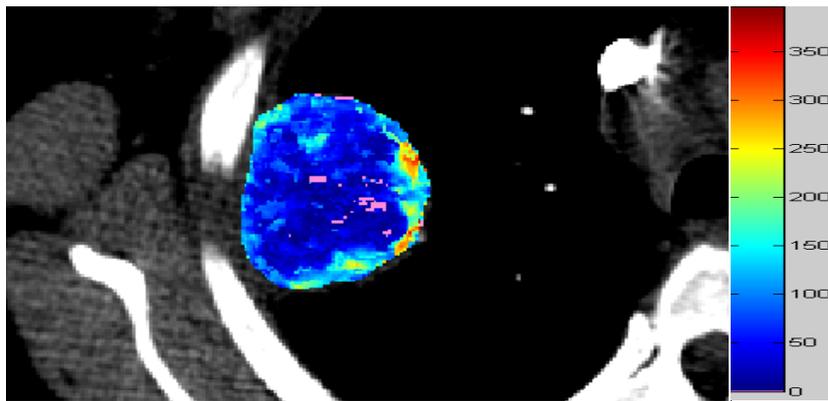
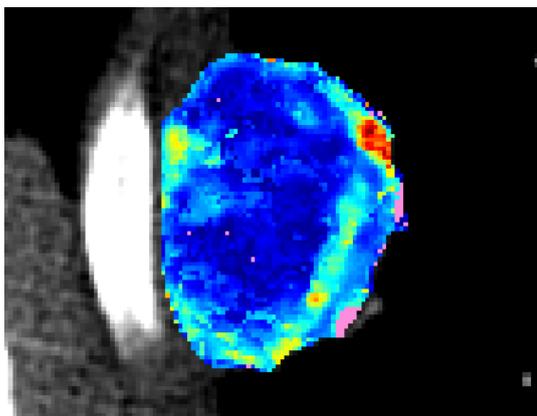
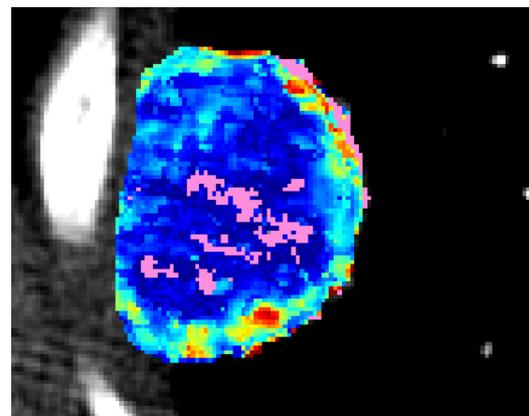


Figura 30: mappa colorimetrica riferita alla sdr (I70)

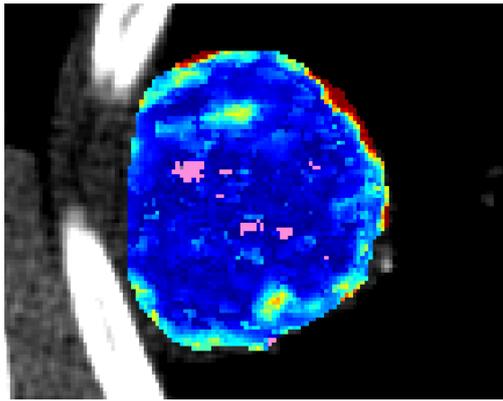
Di seguito sono invece riportate le mappe perfusionali relative alle *slice* adiacenti I50 e I60 (figura 31.a e 31.b) e alle *slice* adiacenti I80 e I90 (figura 31.c e 31.d).



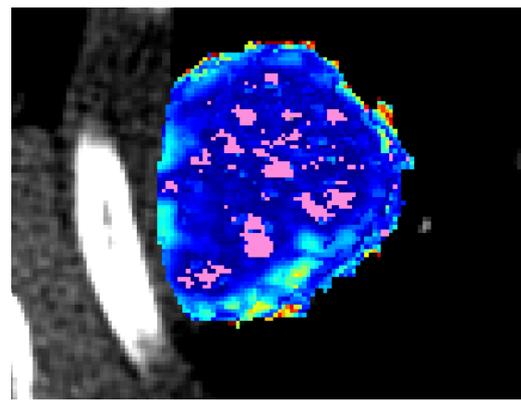
(a) I50



(b) I60



(c) I80



(d) I90

Figura 31: mappe perfusionali relative alle slice adiacenti I50, I60, I80 e I90

A partire dalla *slice* di riferimento I70, si osservano bassi valori di perfusione distribuiti in maniera uniforme sull'intera area tumorale. La zona centrale della lesione risulta ipoperfusa, con valori di perfusione che oscillano tra 0 mL/min/100 g e 40 mL/min/100 g, solo spostandoci dall'area centrale in direzione mediale si osserva una piccola sezione in cui i valori di perfusione aumentano in maniera significativa (tra i 180 mL/min/100 g e 320 mL/min/100 g).

Procedendo con il confronto tra le varie mappe, appare in maniera piuttosto netta come questo caso sia un esempio di pattern perfusionale invariato tra le varie *slice*. Dall'analisi visiva delle mappe colorimetriche relative alle *slice* adiacenti, non si possono evidenziare dati ulteriori, se non la bassa perfusione distribuita in maniera omogenea su tutto il volume centrale circondata da una corona esterna molto perfusa con valori di perfusione intorno i 270 mL/min/100 g.

## CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Negli ultimi anni la TCp si è largamente diffusa in campo oncologico come tecnica sperimentale di imaging per la diagnosi e la valutazione delle risposte alle terapie antiangiogenetiche. Affinché questa tecnica di imaging funzionale possa entrare nello standard clinico, è necessario che venga raggiunta una maggiore standardizzazione della tecnica di acquisizione dei dati, di elaborazione e di analisi delle immagini e dei dati. Nonostante esistano risultati preliminari incoraggianti sulla riproducibilità della metodica e sulla determinazione della variabilità intra- ed inter-operatore nell'analisi dei dati, questi riguardano solo alcuni distretti corporei. Per ottenere risultati accurati e riproducibili, sarebbe necessario eliminare ogni fonte di variabilità, dall'acquisizione dei dati all'analisi di dati ed immagini.

In questa Tesi si è trattato principalmente della modalità di analisi dei dati: ad oggi, infatti, non è ancora stato formulato un protocollo che stabilisca in modo univoco una tecnica di analisi dei risultati ottenuti mediante elaborazione di immagini TCp. Il metodo di analisi globale, applicato sia su singola *slice* che su tutte le *slice* della lesione, restituisce un unico valore medio di perfusione, semplificando notevolmente l'analisi statistica mentre il metodo locale basato sull'analisi dei *voxel*, applicato finora in letteratura alla sola *slice* di riferimento, si concentra su ogni singolo voxel di tessuto, evidenziando così sia *hot spots* sia aree ipovascolarizzate. Notevoli sono le differenze tra le metodiche oggi impiegate: infatti, se da un lato si trascurano valori specifici offerti dai singoli *voxel* a favore di un valore medio di perfusione che racchiude in sé i differenti aspetti del carcinoma, dall'altro si genera un'ingente quantità di dati che verrà poi rappresentata su mappe colorimetriche, una per ciascun parametro. Tra queste metodiche si inserisce questo progetto di Tesi, che in fase di analisi dei risultati ha fornito il giusto supporto per poter rafforzare la tecnica di analisi basata su *voxel*, anche su *slice* adiacenti.

Il primo passo è stato quello di esaminare, insieme ai medici radiologi, la sequenza di immagini TCp, al fine di individuare la *slice* di riferimento. Una volta selezionata, si è passati alla fase di segmentazione della zona di interesse sulla stessa. Per ogni *slice* di riferimento sono state poi identificate quattro *slice* adiacenti a quella di riferimento: tale numero è stato scelto in accordo con i radiologi e ritenuto sufficiente per il nostro studio. Solo dopo l'operazione di segmentazione delle ROI su *slice* adiacenti e

l'accurato posizionamento di queste sulla lesione nei vari istanti di tempo sono state generate le corrispondenti mappe perfusionali. Durante la fase di analisi dei risultati perfusionali, si è potuto osservare come un'analisi basata sui *voxel* e limitata ad una sola *slice* fornisca un quadro parziale della lesione, poiché trascura pattern perfusionali significativamente diversi che possono presentarsi durante l'analisi di altre *slice*. Pertanto solo l'analisi di *slice* di riferimento e *slice* adiacenti garantisce la possibilità di tracciare una diagnosi completa e di scegliere quindi il corretto piano terapeutico da somministrare al paziente.

Questo lavoro si presenta come punto di partenza per studi futuri sulle informazioni perfusionali deducibili dall'analisi di *slice* adiacenti. Si possono poi estendere le elaborazioni effettuate ad un campione di pazienti più numeroso, procedendo con un'analisi quantitativa dei risultati e proponendo i risultati ottenuti agli oncologi per indagare come tali informazioni possano influire sulla diagnosi e sulla scelta del piano terapeutico.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] “CT Perfusion In Oncologic Imaging: A Useful Tool?”. Garcia, R., et al., AJR:200, January 2013.
- [2] “Tomografia computerizzata. Spirale e multistrato.”. Prokop, M. and Galanski, M. s.l. : Elsevier, 2006.
- [3] “Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography”. Miles, K.A. and Lee, T.Y. 2012, European Society of Radiology.
- [4] “CT perfusion in solid-body tumours. Part I: technical issues”. Petralia, G., et al., 2009.
- [5] “CT perfusion in oncology: how to do it” G.Petralia, L.Bonello, S.Viotti, L.Preda, G.D’Andrea, M.Bellomi, Cancer Imaging, 2010 10:8-19.
- [6] “Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? “ Br J Radiol, 2003, 76, S36-S42.
- [7] “Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances” Kambadakone AR, Sahani DV. Radiol Clin North Am 2009; 47:161-178.
- [8] “Perfusion CT in solid body-tumours part II. Clinical applications and future development” Bellomi, M., et al., Radiologia Medica, 2010, 115:858 – 874.
- [9] “Perfusion CT: a worthwhile enhancement?” Miles KA, Griffiths MR. Br J Radiol, 2003; 76:220-231.
- [10] “Studio e sviluppo di algoritmi di elaborazione di immagini TC per analisi perfusionali” Malavasi, S., 2012, Tesi Di Laurea Magistrale In Ingegneria Biomedica.
- [11] “Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI” Cuenod, C.A., et al., Diagnostic et Interventional Imaging, 2013, 94, 1187 – 1204.

[12] “Quantitative assessment of effects of motion compensation for liver and lung tumors in CT perfusion” A.Bevilacqua, D.Barone, S.Malavasi, G.Gavelli, sottomesso a Academic Radiology, 2013.