

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
SEDE DI CESENA

---

II Facoltà di Ingegneria con sede a Cesena  
Corso di Laurea Magistrale in INGEGNERIA BIOMEDICA  
Tesi di Laurea in BIOIMMAGINI E VISIONE LM

**Caratterizzazione quantitativa delle Curve  
Tempo-Concentrazione nella TC perfusionale  
polmonare**

Relatore:  
Prof. Alessandro Bevilacqua

Presentata da:  
Marco, Aldo Prattichizzo

Correlatori:  
Dott. Ing. Ludovico Carozza  
Prof. Giampaolo Gavelli  
Dott. Domenico Barone

---

Sessione I  
Anno Accademico 2011/2012

Dedicato  
ai miei Cari  
che mi osservano  
e mi proteggono  
da lassù...



# Indice

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduzione</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Tomografia Computerizzata Perfusione</b>                                    | <b>3</b>  |
| 2.1      | Tomografia Computerizzata . . . . .  | 3         |
| 2.2      | Tomografia Computerizzata Perfusione . . . . .                                 | 9         |
| 2.3      | TCp del tessuto polmonare . . . . .  | 15        |
| 2.4      | Time Concentration Curves . . . . .  | 16        |
| <b>3</b> | <b>Modelli Perfusionali</b>  | <b>19</b> |
| 3.1      | Modello cinetico mono-compartmentale . . . . .                                 | 19        |
| 3.2      | Modello cinetico bi-compartmentale . . . . .                                   | 23        |
| 3.3      | Modello deconvoluzionale . . . . .   | 23        |
| <b>4</b> | <b>Indici di affidabilità</b>  | <b>25</b> |
| <b>5</b> | <b>Risultati</b>   | <b>31</b> |
| 5.1      | Protocollo di acquisizione dei dati . . . . .                                  | 31        |
| 5.2      | Determinazione euristica dei valori di soglia per gli indici MS e SS . . . . . | 36        |
| 5.3      | Mappe perfusionali e indici di errore . . . . .                                | 42        |
| 5.3.1    | Paziente ID 1 . . . . .  | 42        |
| 5.3.2    | Paziente ID 2 . . . . .  | 46        |
| 5.3.3    | Primo follow-up ID 2 . . . . .   | 50        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 5.3.4    | Secondo follow-up ID 2 . . . . .  | 54        |
| 5.3.5    | Terzo follow-up ID 2 . . . . .  | 57        |
| 5.3.6    | Quarto follow-up ID 2 . . . . .   | 60        |
| 5.3.7    | Confronto variazioni dimensionali e perfusionali nei<br>follow-up . . . . . | 64        |
| 5.3.8    | Paziente ID 3 . . . . .   | 65        |
| 5.3.9    | Paziente ID 4 . . . . .   | 68        |
| 5.3.10   | Paziente ID 9 . . . . .   | 72        |
| 5.3.11   | Paziente ID 23 . . . . .  | 76        |
| <b>6</b> | <b>Confronto tra PET e TCp</b>  | <b>81</b> |
| 6.1      | Tomografia ad Emissione di Positroni . . . . .                              | 81        |
| 6.2      | Relazione tra TCp e PET . . . . .   | 83        |
| <b>7</b> | <b>Conclusioni</b>  | <b>89</b> |

# Elenco delle figure

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.1 | Scala HU . . . . .   | 5  |
| 2.2 | Windowing . . . . .  | 6  |
| 2.3 | TC tradizionale (sinistra) e TC a spirale (destra) . . . . .   | 9  |
| 2.4 | TC mono e multistrato . . . . .  | 9  |
| 2.5 | Differenza tra il metodo RECIST e WHO . . . . .  | 12 |
| 2.6 | Esempio di TCC: in rosso la TCC di un pixel del tessuto,<br>in verde la TCC media dei pixel dell'input aortico . . . . . | 17 |
| 3.1 | Schema a blocchi del modello mono-compartmentale . . . . .   | 19 |
| 3.2 | TCC nella quale la barra in blu indica il punto di pendenza<br>massima della curva . . . . .                             | 21 |
| 4.1 | TCC affetta da artefatti . . . . .   | 26 |
| 4.2 | TCC con andamento tipico della perfusione . . . . .  | 27 |
| 5.1 | Il tomografo Philips Brilliance iCT utilizzato per le acqui-<br>sizioni . . . . .  | 32 |
| 5.2 | Istogrammi . . . . .   | 38 |
| 5.3 | Plot MS - SS . . . . .   | 39 |
| 5.4 | Lesione con evidenziati i pixel selezionati . . . . .  | 39 |
| 5.5 | TCC pixel sotto soglia . . . . .   | 40 |
| 5.6 | TCC pixel sopra soglia . . . . .   | 41 |
| 5.7 | Mappe ID 1 . . . . .   | 43 |
| 5.8 | Indici ID 1 . . . . .  | 45 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 5.9  | Immagine TC ID 1 . . . . .  | 46 |
| 5.10 | Mappe ID 2 . . . . .  | 47 |
| 5.11 | Indici ID 2 . . . . .   | 49 |
| 5.12 | Esempio di fitting errato tramite funzione sigmoideale . . . . .          | 50 |
| 5.13 | Mappa perfusionale con evidenziate le zone maggiormente perfuse . . . . . | 50 |
| 5.14 | Mappe ID 2 1° follow-up . . . . .   | 51 |
| 5.15 | Indici ID 2 1° follow-up . . . . .  | 53 |
| 5.16 | Mappe ID 2 2° follow-up . . . . .   | 54 |
| 5.17 | Indici ID 2 2° follow-up . . . . .  | 56 |
| 5.18 | Mappe ID 2 3° follow-up . . . . .   | 58 |
| 5.19 | Indici ID 2 3° follow-up . . . . .  | 59 |
| 5.20 | Mappe ID 2 4° follow-up . . . . .   | 62 |
| 5.21 | Indici ID 2 4° follow-up . . . . .  | 63 |
| 5.22 | Mappe ID 3 . . . . .  | 66 |
| 5.23 | Indici ID 3 . . . . .   | 67 |
| 5.24 | Mappe ID 4 . . . . .  | 69 |
| 5.25 | Indici ID 4 . . . . .   | 71 |
| 5.26 | Mappe ID 9 . . . . .  | 73 |
| 5.27 | Indici ID 9 . . . . .   | 75 |
| 5.28 | Mappe ID 23 . . . . .   | 77 |
| 5.29 | Indici ID 23 . . . . .  | 78 |
| 5.30 | Immagine TC ID 23 . . . . .   | 79 |
| 6.1  | Fotoni generati dall'annichilazione . . . . .                             | 82 |
| 6.2  | Confronto TCp-PET ID 4 . . . . .  | 86 |
| 6.3  | Confronto TCp-PET ID 2 . . . . .  | 87 |

# Elenco delle tabelle

|      |   |    |
|------|---|----|
| 5.1  | Parametri di acquisizione . . . . .   | 32 |
| 5.2  | Caratteristiche delle immagini TC . . . . .                                     | 33 |
| 5.3  | Data-set pazienti . . . . .   | 35 |
| 5.4  | Valori pixel sotto soglia . . . . .   | 37 |
| 5.5  | Valori pixel sopra soglia . . . . .   | 37 |
| 5.6  | Valori di perfusione ID 1 . . . . .   | 43 |
| 5.7  | Dimensioni lesione ID 1 . . . . .   | 44 |
| 5.8  | Indici di correlazione ID 1 . . . . .   | 44 |
| 5.9  | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 1 . . . . .                     | 44 |
| 5.10 | Valori di perfusione ID 2 . . . . .   | 47 |
| 5.11 | Dimensioni lesione ID 2 . . . . .   | 48 |
| 5.12 | Indici di correlazione ID 2 . . . . .   | 48 |
| 5.13 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 . . . . .                     | 48 |
| 5.14 | Valori di perfusione 1° follow-up ID 2 . . . . .                                | 52 |
| 5.15 | Dimensioni lesione 1° follow-up ID 2 . . . . .                                  | 52 |
| 5.16 | Indici di correlazione ID 2 1° follow-up . . . . .                              | 52 |
| 5.17 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 32403 1°<br>follow-up . . . . . | 52 |
| 5.18 | Valori di perfusione ID 2 2° follow-up . . . . .                                | 55 |
| 5.19 | Dimensioni lesione ID 2 2° follow-up . . . . .                                  | 55 |
| 5.20 | Indici di correlazione ID 2 2° follow-up . . . . .                              | 55 |
| 5.21 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 2° follow-up                  | 55 |



|      |  |    |
|------|--|----|
| 5.22 | Valori di perfusione ID 2 3° follow-up . . . . .               | 57 |
| 5.23 | Dimensioni lesione ID 2 3° follow-up . . . . .                 | 57 |
| 5.24 | Indici di correlazione ID 2 3° follow-up . . . . .             | 58 |
| 5.25 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 3° follow-up | 60 |
| 5.26 | Valori di perfusione ID 2 4° follow-up . . . . .               | 61 |
| 5.27 | Dimensioni lesione ID 2 4° follow-up . . . . .                 | 61 |
| 5.28 | Indici di correlazione ID 2 4° follow-up . . . . .             | 61 |
| 5.29 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 4° follow-up | 61 |
| 5.30 | Valori perfusionali e dimensionali . . . . .                   | 64 |
| 5.31 | Valori di perfusione ID 3 . . . . .                            | 65 |
| 5.32 | Dimensioni lesione ID 3 . . . . .                              | 65 |
| 5.33 | Indici di correlazione ID 3 . . . . .                          | 66 |
| 5.34 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 3 . . . . .    | 68 |
| 5.35 | Valori di perfusione ID 4 . . . . .                            | 69 |
| 5.36 | Dimensioni lesione ID 4 . . . . .                              | 70 |
| 5.37 | Indici di correlazione ID 4 . . . . .                          | 70 |
| 5.38 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 4 . . . . .    | 70 |
| 5.39 | Valori di perfusione ID 9 . . . . .                            | 72 |
| 5.40 | Dimensioni lesione ID 9 . . . . .                              | 73 |
| 5.41 | Indici di correlazione ID 9 . . . . .                          | 74 |
| 5.42 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 9 . . . . .    | 74 |
| 5.43 | Valori di perfusione ID 23 . . . . .                           | 76 |
| 5.44 | Dimensioni lesione ID 23 . . . . .                             | 76 |
| 5.45 | Indici di correlazione ID 23 . . . . .                         | 76 |
| 5.46 | Valor medio e mediano degli indici di errore ID 23 . . . . .   | 77 |
| 6.1  | Data esecuzione PET . . . . .                                  | 85 |
| 6.2  | Parametri di acquisizione PET . . . . .                        | 85 |
| 6.3  | Caratteristiche immagini PET . . . . .                         | 85 |
| 6.4  | Caratteristiche immagini TC . . . . .                          | 86 |

# Capitolo 1

## Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca nella cura dei tumori si è interessata allo sviluppo di farmaci che contrastano la formazione di nuovi vasi sanguigni (*angiogenesi*) per l'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti tumorali, necessari per l'accrescimento e la sopravvivenza del tumore. Per valutare l'efficacia di questi farmaci antiangiogenesi esistono tecniche invasive: viene prelevato tramite biopsia un campione di tessuto tumorale, e tramite analisi microscopica si quantifica la densità microvascolare (numero di vasi per  $\text{mm}^2$ ) del campione. Stanno però prendendo piede tecniche di imaging in grado di valutare l'effetto di tali terapie in maniera meno invasiva. Grazie allo sviluppo tecnologico raggiunto negli ultimi anni, la tomografia computerizzata è tra le tecniche di imaging più utilizzate per questo scopo, essendo in grado di offrire un'alta risoluzione sia spaziale che temporale. Viene utilizzata la tomografia computerizzata per quantificare la perfusione di un mezzo di contrasto all'interno delle lesioni tumorali, acquisendo scansioni ripetute con breve intervallo di tempo sul volume della lesione, a seguito dell'iniezione del mezzo di contrasto. Dalle immagini ottenute vengono calcolati i parametri perfusionali tramite l'utilizzo di differenti modelli matematici proposti in letteratura, implementati in software commerciali o sviluppati da gruppi di ricerca. Al momento manca un standard per il protocollo di acquisizione e per l'elaborazione delle immagini. Ciò ha portato ad una scarsa riproducibilità dei risultati intra ed interpaziente. Manca inoltre in letteratura uno studio sull'affidabilità dei parametri perfusionali calcolati. Il Computer Vision Group dell'Università di Bologna ha sviluppato un'interfaccia grafica che, oltre al calcolo dei parametri perfusionali, permette anche

di ottenere degli indici sulla qualità dei parametri stessi. Questa tesi, tramite l'analisi delle curve tempo concentrazione, si propone di studiare tali indici, di valutare come differenti valori di questi indicatori si riflettano in particolari pattern delle curve tempo concentrazione, in modo da identificare la presenza o meno di artefatti nelle immagini tomografiche che portano ad un'errata stima dei parametri perfusionali. Inoltre, tramite l'analisi delle mappe colorimetriche dei diversi indici di errore si vogliono identificare le regioni delle lesioni dove il calcolo della perfusione risulta più o meno accurato. Successivamente si passa all'analisi delle elaborazioni effettuate con tale interfaccia su diversi studi perfusionali, tra cui uno studio di follow-up, e al confronto con le informazioni che si ottengono dalla PET in modo da mettere in luce l'utilità che ha in ambito clinico l'analisi perfusionale. L'intero lavoro è stato svolto su esami di tomografia computerizzata perfusionale di tumori ai polmoni, eseguiti presso l'Unità Operativa di Diagnostica per Immagini dell'IRST (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori) di Meldola (FC). Grazie alla collaborazione in atto tra il Computer Vision Group e l'IRST, è stato possibile sottoporre i risultati ottenuti al primario dell'U.O. di Diagnostica per Immagini, in modo da poterli confrontare con le considerazioni di natura clinica.

Nel Capitolo 2, dopo una descrizione della tecnologia della tomografia computerizzata, vengono presentati i diversi aspetti della sua applicazione nell'analisi perfusionale.

Nel Capitolo 3 vengono descritti i principali modelli matematici presenti in letteratura utilizzati per il calcolo dei parametri perfusionali.

Nel Capitolo 4 vengono proposti e discussi gli indici di affidabilità.

Nel Capitolo 5 vengono discussi i risultati dei diversi casi esaminati e sottoposti all'analisi del radiologo.

Nel Capitolo 6, dopo una breve descrizione della tecnologia alla base della PET, viene discusso il confronto tra l'analisi perfusionale e le informazioni derivanti da esami PET. Anche in questo caso tali considerazioni sono state sottoposte al radiologo per una valutazione clinica.

## Capitolo 2

# Tomografia Computerizzata Perfusionale

### 2.1 Tomografia Computerizzata

La Tomografia Computerizzata (TC) è una metodica di imaging morfologica per la creazione di immagini di sezioni del corpo, ottenuta misurando l'attenuazione che subisce un fascio di raggi X nell'attraversare solo lo strato di tessuto in esame. L'immagine viene ricostruita attraverso un calcolatore a seguito dell'acquisizione di un numero sufficientemente elevato di proiezioni della medesima sezione e visualizzata su un monitor. La TC è stata introdotta per superare i limiti che si hanno negli esami radiologici convenzionali che forniscono la proiezione bidimensionale di una struttura tridimensionale, non permettendo il rilevamento di molte anomalie e la distinzione dei tessuti molli. La TC è la prima tecnica di imaging radiologica digitale. Le basi teoriche furono introdotte nel 1917 dal matematico J. Radon che definì la possibilità di ricostruire univocamente una qualsiasi sezione di un oggetto da un numero infinito di sue proiezioni. Negli anni '50-'60 un gruppo di studiosi, tra cui il fisico Carmack, svilupparono gli algoritmi necessari per ricostruire l'immagine di una sezione, in modo sufficientemente preciso, da un numero finito di sue proiezioni. Nel 1979 G. N. Hounsfield e Carmack ricevettero il premio Nobel per la medicina per aver realizzato l'apparecchiatura a partire dalle teorie di ricostruzione dell'immagine utilizzando le potenzialità di calcolo dei computer e lo sviluppo tecnologico dei raggi X [20]. L'informazione

per la costruzione delle immagini si ottiene misurando l'attenuazione che subiscono i raggi X nell'attraversare tessuti del corpo con densità differente. A differenza della radiologia convenzionale, dove l'immagine si forma dall'incidenza dei raggi X emergenti dal corpo su una pellicola, nella TC la radiazione uscente dal corpo viene acquisita da una serie di detettori posizionati di fronte al tubo radiogeno. Per ottenere l'immagine si rielaborano molte proiezioni della medesima sezione del corpo prese da diverse angolazioni, ottenute facendo ruotare il tubo radiogeno e il sistema di detettori attorno al paziente. Ogni sezione del corpo viene divisa in elementi di volume (voxel). Ad ogni voxel corrisponderà un elemento di superficie (pixel) nell'immagine numerica della sezione in esame, che sarà quindi una matrice di M righe per N colonne. Ad ogni elemento della matrice dell'immagine ricostruita viene assegnato un diverso livello di grigio in funzione dell'attenuazione media di tutti i tessuti contenuti nel corrispondente voxel. Dalla relazione

$$I = I_0 e^{-\mu L} \quad (2.1)$$

ossia:

$$\mu L = \ln \frac{I_0}{I} \quad (2.2)$$

$I$  intensità della radiazione emergente;

$I_0$  intensità della radiazione incidente;

$\mu$  coefficiente di attenuazione lineare del mezzo;

$L$  spessore attraversato;

si ha l'attenuazione che subisce un fascio che attraversa un oggetto.

Scomponendo  $L$  in tanti segmenti di lunghezza infinitesima  $l$ , le equazioni 2.1 e 2.2 possono essere rispettivamente riscritte come:

$$I = I_0 e^{-(\mu_1 l + \mu_2 l + \dots + \mu_n l)} \quad (2.3)$$

$$\frac{1}{l} \ln \frac{I_0}{I} = \mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n \quad (2.4)$$

$\mu_i$  coefficiente di attenuazione lineare dell' $i$ -esimo elemento di volume.

Da queste relazioni si ottiene che il logaritmo naturale della trasmissione della radiazione  $\frac{I_0}{I}$  è proporzionale alla somma dei coefficienti di attenuazione lineare dei voxel attraversati. Queste relazioni valgono per radiazioni monocromatiche. Per minimizzare l'errore si utilizza un filtro all'uscita del tubo radiogeno in modo di limitare la finestra di frequenze

del fascio di raggi X emesso. Per determinare il valore dei singoli coefficienti di attenuazione, bisogna avere un numero di equazioni linearmente indipendenti pari al numero di voxel. Saranno quindi necessarie molte proiezioni della medesima sezione con emissione di raggi X da differenti angolazioni. I diversi livelli di grigio rappresentati nei pixel dell'immagine ricostruita sono legati all'attenuazione dei raggi X nei diversi tessuti, attraverso una grandezza adimensionale detta *CT Number* (CTn), espressa in *Hounsfield Unit* (HU). Tale scala si ottiene prendendo come valore di riferimento il coefficiente di attenuazione lineare dell'acqua (a pressione e temperatura standard), quando il tubo radiogeno lavora a 120 kV, con un filtro di alluminio di 4.5 mm e con spessore di acqua di 27 cm, ed è pari a  $0.19 \text{ cm}^{-1}$ , ossia l'attenuazione lineare dell'acqua con una radiazione monocromatica di 73 keV. Il CTn di una determinata sostanza  $x$  è dato da:

$$CTn_x = 1000 \frac{\mu_x - \mu_{H_2O(73keV)}}{\mu_{H_2O(73keV)}} \quad (2.5)$$

L'acqua avrà quindi  $CTn = 0$ , l'aria  $CTn = -1000$  ( $\mu_{aria} = 0$ ), l'osso denso  $CTn = 1000$  ( $\mu_{osso} \approx 2\mu_{H_2O}$ ). La scala è riportata in Figura 2.1. La scala è quindi composta da 2000 valori di HU, ma l'occhio umano non

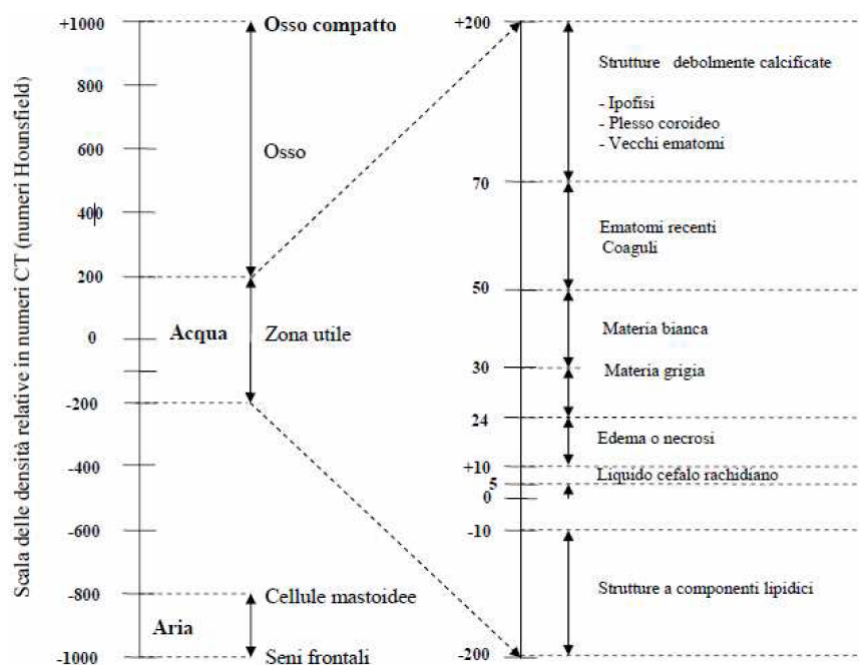


Figura 2.1: Scala HU

riesce a distinguere più di 40 livelli di grigio. Per coprire tutta la scala ogni livello di grigio dovrebbe quindi rappresentare 50 valori, ottenendo quindi una capacità di rilevare variazioni di contrasto solo del 5%, contro la possibilità intrinseca della TC del 0.5% (risoluzione di contrasto). Per superare tale limitazione, l'immagine TC può essere rappresentata scegliendo l'intervallo di valori di HU che si vuole visualizzare: si definisce il valore centrale di riferimento, *livello*, e l'ampiezza della *finestra* di valori. Tale operazione viene chiamata *windowing* e variando livello e finestra si riescono ad evidenziare al meglio i tessuti che si vogliono esaminare sfruttando la capacità della TC di visualizzare i tessuti molli, i cui valori variano in un range molto ristretto ( $\mu_{H_2O} \pm 10\%$ ) (come riportato in Figura 2.2). La scala utilizzata è caratterizzata dal logaritmo in base 2

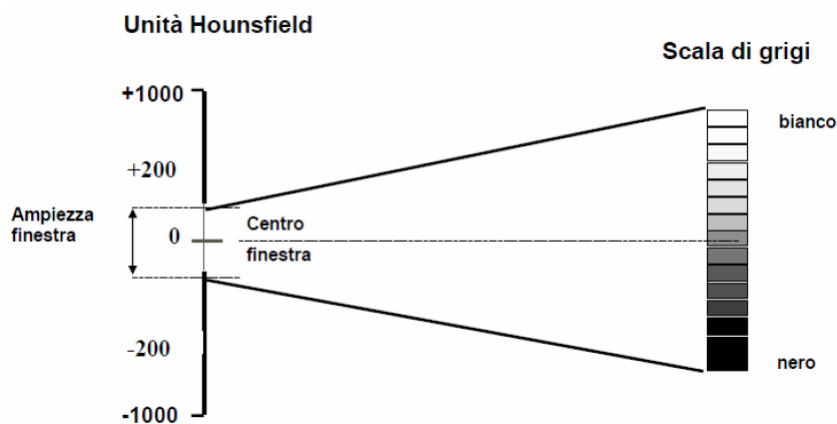


Figura 2.2: Windowing

del numero totale di livelli, ossia il numero di bit necessari per definire il valore del CTn calcolato per ogni voxel. I detettori utilizzati per rilevare la radiazione che attraversa il corpo del soggetto possono utilizzare due tipi di tecnologie:

- cristalli a scintillazione (fotoluminescenti, cristalli di NaI, CsI, BGO) associati a tubi fotomoltiplicatori o fotodiodi per fornire un segnale elettrico;
- camere di ionizzazione contenenti gas ad alta pressione (come lo Xenon), che trasducono la radiazione in un segnale elettrico.

I segnali così generati vengono digitalizzati (in modo da essere rappresentati con un numero finito di valori discreti) e normalizzati rispetto a

valori di riferimento rilevati dai detettori esposti alla radiazione immediatamente all'uscita del tubo radiogeno, prima che attraversi il soggetto, in modo da indicare l'effettiva radiazione emessa. Questi dati vengono portati in scala logaritmica, direttamente proporzionale alla somma dei coefficienti di attenuazione. I valori in HU si ottengono dalla calibrazione rispetto a sostanze con CTn noto. L'immagine finale si può ottenere tramite algoritmi di ricostruzione differenti:

- metodo dell'inversione della matrice: si deve risolvere un sistema con un numero di equazioni molto superiore al numero di pixel in quanto si utilizzano solo quelle linearmente indipendenti, dando luogo ad un algoritmo molto lento;
- metodi iterativi: si determinano i livelli di grigio dei pixel tramite approssimazioni successive, assegnando dei valori arbitrari, comparandoli con misurazioni effettive, iterando il processo per ogni proiezione per ottenere l'immagine reale. Anche questo algoritmo risulta essere dispendioso in termini di time-consuming;
- algoritmo di *convoluzione lineare (Filtered Back Projection)*: il segnale rilevato dai detettori ad ogni vista viene riproiettato indietro su ciascun pixel della matrice e sommato. Così facendo si genera il blurring, una sfumatura dei bordi dell'immagine, che secondo l'analisi di Fourier corrisponde ad una perdita del contributo delle alte frequenze che servono a determinare i contorni e i dettagli dell'immagine. Per ovviare a questo inconveniente si esegue un filtraggio: ad ogni proiezione si applica la convoluzione con funzioni dette a *cappello messicano* in modo che i lobi negativi delle proiezioni filtrate annullino le sovrapposizioni fittizie nella retroproiezione che causano l'effetto di blurring. Si possono utilizzare per questa operazione diversi filtri, a seconda delle circostanze e delle esigenze del caso (necessità di ricercare piccoli dettagli o lievi differenze di densità).

La TC ha subito un'evoluzione tecnologica volta a incrementare la risoluzione spaziale e temporale. La prima generazione di TC (ormai superata), prevedeva la presenza di un solo detettore, posto diametralmente al tubo radiogeno che emette un fascio "a pennello" di raggi X. Il complesso detettore-tubo radiogeno compie un moto rototraslatorio: per ogni proiezione trasla per investire tutto l'oggetto, ruota con passi angolari di  $1^\circ$



o  $2^\circ$  e acquisisce un'altra proiezione, fino a coprire un angolo di scansione di  $180^\circ$ . I tempi di scansione sono molto elevati (5 min per strato del corpo). Nella seconda generazione (non più utilizzata) si ha un aumento del numero di detettori (3-50), il tubo radiogeno emette tanti raggi quanti sono i detettori (il fascio di raggi X diventa "a ventaglio") con apertura angolare di  $3^\circ - 20^\circ$ . Si riducono i tempi di scansione (25-30 s per strato del corpo), ma si ha comunque il movimento rototraslatorio del complesso detettore-tubo radiogeno: dopo aver traslato, la rotazione avviene con passo angolare  $\alpha n$ , con  $n$  uguale al numero di detettori e  $\alpha$  pari alla loro spaziatura angolare. L'importante evoluzione della terza generazione di TC è l'eliminazione del movimento di traslazione dell'insieme detettori-tubo radiogeno. Ciò si è ottenuto aumentando il numero di detettori (300-1000), sistemandoli su un arco di circonferenza, centrato nel fuoco del tubo, diametralmente opposto al tubo stesso e ampio abbastanza da coprire interamente la larghezza del campo di scansione (circa 50 cm). L'apertura angolare del fascio diventa di  $30^\circ - 50^\circ$ . Si ha quindi la sola rotazione solidale del complesso detettori-tubo, coprendo un angolo di  $360^\circ$ . I tempi di acquisizione diventano di 1.5-3.5 s. Nella quarta generazione viene eliminato il movimento di rotazione dei detettori, sarà solo il tubo radiogeno a ruotare intorno al soggetto. I detettori (il cui numero diventa di 600-1000) vengono disposti in modo fisso lungo una circonferenza, con centro pari al centro del campo di misura, all'interno della quale ruota il tubo radiogeno emettendo un fascio di raggi X con apertura angolare di  $40^\circ - 50^\circ$ . Durante la rotazione ogni raggio esplora tutto il campo formando una proiezione conica. I tempi per una scansione di  $360^\circ$  diventano di circa 2 s. Nella TC a *spirale* non si hanno cambiamenti per quanto riguarda la tecnologia del tubo radiogeno e dei detettori. Ciò che cambia è il movimento del lettino porta paziente. Il tomografo deve però avere un tubo radiogeno capace di ruotare in maniera continua e ciò si è ottenuto con l'introduzione dei contatti striscianti. Il paziente non è scansionato piano per piano, con movimenti successivi del tavolo, ma viene trasportato in maniera continua, con velocità costante lungo il piano di scansione durante l'acquisizione dei dati. In Figura 2.3 è rappresentata la differenza tra la TC tradizionale e la TC a spirale. Viene definito *pitch* il rapporto tra l'avanzamento del tavolo per ogni rotazione completa e la collimazione dello strato. All'aumentare del pitch, aumenta il volume coperto dalla scansione e diminuisce l'esposizione del paziente. L'ultima novità tecnologica è la TC *multistrato* (*multislice*), chiamata così in quanto è dotata di due o più file parallele di detettori, affianca-

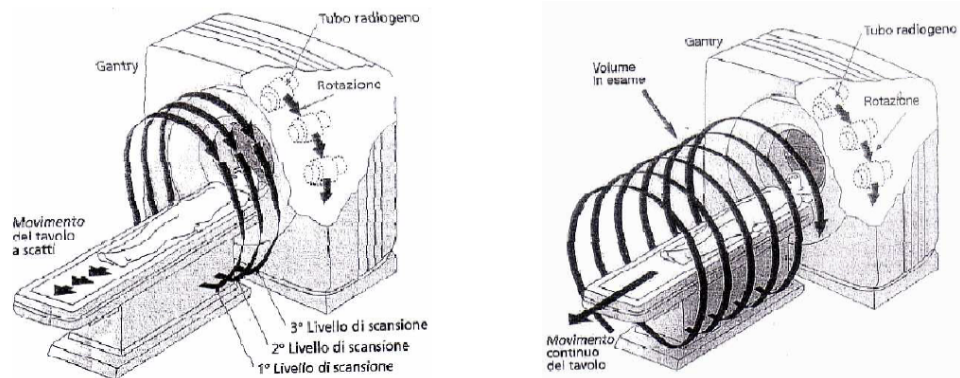
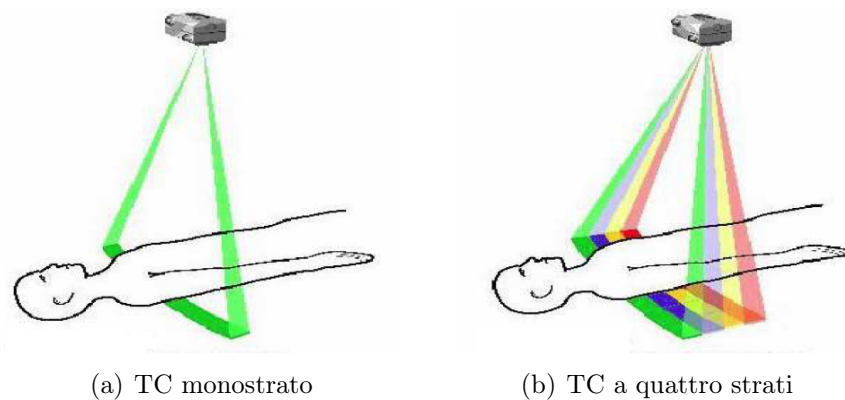


Figura 2.3: TC tradizionale (sinistra) e TC a spirale (destra)

te in direzione assiale, con rotazione solidale del tubo e della schiera di detettori, permettendo l'acquisizione di più fette contemporaneamente utilizzando un fascio meno collimato. In Figura 2.4 è rappresentata la differenza tra acquisizione mono e multistrato. Ad oggi vengono impiegati



(a) TC monostrato

(b) TC a quattro strati

Figura 2.4: TC mono e multistrato

tomografi che hanno fino a 16 schiere di detettori [8] [25].

## 2.2 Tomografia Computerizzata Perfusione

La Tomografia Computerizzata Perfusione (TCp) è una tecnica ampiamente disponibile e diffusa sul territorio che consiste nell'eseguire scan-

sioni TC ripetute nel tempo del volume di tessuto in analisi prima, durante e dopo la somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto (MdC) iodato [24]. La densità misurata dalla TC nel voxel è direttamente proporzionale alla concentrazione del MdC. Acquisite le immagini si posiziona una regione di interesse (ROI) su un'arteria ottenendone la curva densità/tempo (HU/s) che viene paragonata a quella relativa al tessuto in analisi (tramite posizionamento di una seconda ROI). Tramite questa tecnica è possibile misurare la perfusione di un tessuto (definita come il trasporto di sangue all'unità di tessuto nell'unità di tempo) [14]. Prima di eseguire la TCp è necessario eseguire una TC tradizionale senza MdC per localizzare l'area che verrà indagata dalla TCp. Queste scansioni possono essere effettuate a bassa dose. Se si vuole eseguire uno studio sul *first pass* del MdC, ossia si vuole analizzare la perfusione nella finestra temporale limitata al primo passaggio del MdC (individuato dal momento in cui la curva densità-tempo della ROI aortica inizia ad avere pendenza positiva fino al primo punto di minimo dopo aver raggiunto il picco), con una risoluzione temporale di 0.5-1 s, il volume acquisito sarà limitato lungo l'asse z dal numero di schiere di detettori della TC utilizzata, in quanto tali acquisizioni sono possibili solo con posizione fissa del lettino. Se il tumore ha un volume maggiore di quello che è possibile acquisire, è necessario identificare la sezione nella quale è visibile la maggior parte della lesione. Si utilizza un MdC iodato tradizionale ad alta concentrazione (370-400 mg/l) per avere un enhancement più elevato nei tessuti. Il MdC viene somministrato tramite la tecnica *short sharp bolus* (bolo breve e concentrato), iniettandone una quantità ridotta (40-50 ml) ad alto flusso (4-6 ml/s) seguito da 40 ml di soluzione fisiologica con medesima velocità di flusso, in modo da mantenere una più costante concentrazione intravascolare del MdC. Le scansioni vengono acquisite fino a 45-60 s dopo l'inizio dell'iniezione del MdC con 80-100 kVp di tensione e amperaggio di 120-200 mA. Le slice acquisite hanno solitamente uno spessore non inferiore ai 5 mm che garantisce un equilibrio tra le esigenze di risoluzione spaziale e di rapporto segnale/rumore nelle scansioni perfusionali. È necessario limitare il più possibile il movimento dei tessuti in analisi durante le scansioni, facendo acquisizioni a respiro sospeso e istruendo il paziente circa la sensazione di caldo causata dal MdC per evitare le deglutizioni.

Una volta ultimata l'acquisizione delle immagini, i dati vengono analizzati dal radiologo secondo queste fasi:

- si seleziona un input arterioso disegnando una ROI circolare all'interno di un'arteria visibile all'interno del volume di scansione ottenuto. L'input arterioso è specifico per ogni paziente avendo quindi in teoria la condizione ideale per un'analisi perfusionale affidabile anche per esami successivi sullo stesso paziente. È consigliabile selezionare un'arteria di calibro adeguato ( $>4-5$  mm) che è ben visibile durante le scansioni perfusionali;
- si identifica la fine del *first pass*. È necessaria una precisa identificazione della fine del *first pass* per ottenere un calcolo accurato dei parametri perfusionali;
- si disegna manualmente una ROI lungo i margini del tumore in modo da quantificare i valori di perfusione all'interno di essa. Nel posizionare la ROI bisogna prestare particolare attenzione a non includere grossi vasi, aria o tessuto adiposo circostante. È importante che la ROI sia posizionata all'interno dei margini del tumore in tutte le immagini delle scansioni perfusionali [23];
- infine, tramite l'analisi delle Curve Tempo Concentrazione, è possibile effettuare la stima di parametri emodinamici dei tessuti investigati.

Dalla TCp si riesce quindi, oltre ad ottenere informazioni morfologiche tipiche della TC tradizionale, ad effettuare studi funzionali sul tessuto in esame. Nell'ambito della diagnostica per immagini gli esami di imaging funzionale si stanno dimostrando molto utili sia nella ricerca che nella pratica clinica. La TCp viene utilizzata nello studio dei tumori per valutare l'effetto delle terapie. In particolare viene utilizzata come *bio-marker* dell'angiogenesi neoplasica (formazione di nuovi vasi da vasi preesistenti) per verificare l'effetto dei farmaci che dovrebbero contrastare la formazione di nuovi vasi sanguigni di supporto al tumore. La vascolarizzazione del tumore è morfologicamente e funzionalmente differente da quella fisiologica: i vasi tumorali sono sottili e tortuosi, caratterizzati da un tasso relativamente alto di proliferazione delle cellule endoteliali, endotelio incompleto, assenza della struttura muscolare liscia e da un'alta permeabilità dovuta alla maggiore pressione del fluido interstiziale. Queste differenti caratteristiche si riflettono nei parametri che è possibile calcolare tramite modelli matematici con la TCp ottenendo quindi informazioni circa l'angiogenesi del tumore. Rispetto ad altri potenziali

*biomarker* dell'angiogenesi, come la misura della densità dei microvasi, la TCp è molto più vantaggiosa in quanto è relativamente poco invasiva, è poco costosa e più largamente disponibile sul territorio.

La TCp può risultare molto utile per la valutazione della risposta alla terapia in studi di follow-up. Attualmente vengono utilizzate le linee guida della World Health Organization (WHO) [22] e lo standard Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [30] per valutare le variazioni dimensionali delle lesioni. Nello standard WHO si utilizza una misurazione bi-dimensionale (prodotto tra gli assi maggiori della lesione) ottenuta tramite un cursore elettronico posizionato manualmente dal radiologo, mentre lo standard RECIST utilizza solo la misura dell'asse maggiore della lesione [28]. In Figura 2.5 viene rappresentata la differenza dei due metodi. Le terapie anti-angiogenetiche hanno poco effetto

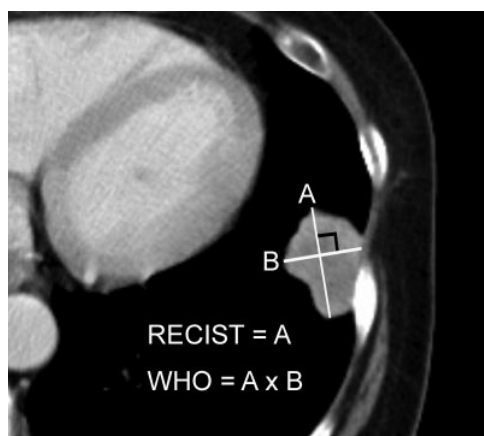


Figura 2.5: Differenza tra il metodo RECIST e WHO

sulle dimensioni del tumore, in quanto il loro scopo è ridurre la formazione di nuovi vasi sanguigni a supporto del tumore. Quindi in questi casi il solo monitoraggio sulle dimensioni del tumore ha poco significato e si rende necessaria una tecnica in grado di valutare l'effetto di queste terapie sulla perfusione dei tumori. La TCp si è dimostrata in grado di rilevare variazioni dei valori di perfusione prima che si riescano ad apprezzare significative variazioni di dimensioni delle lesioni in diversi tumori solidi [10]. I dati che si ottengono dalla TCp possono portare informazioni aggiuntive sull'esito del trattamento e effettuare una TCp anche dopo un breve intervallo di tempo dall'inizio della terapia può essere più utile

per la pianificazione clinica piuttosto che le tradizionali valutazioni sulle dimensioni che si ottengono con lo standard RECIST [6].

La metodica della TCp presenta comunque delle limitazioni. Una di queste è rappresentata dalle cavitazioni che possono presentarsi nei tumori. Quando le cavitazioni non comprendono l'intera area della lesione può comunque essere quantificata la perfusione nella rimanente parte del tumore. Tuttavia la perfusione non è distribuita in maniera omogenea in tutto il tumore, quindi misurandone la media nella rimanente parte periferica del tumore si rischia di sovrastimarne il valore [10]. L'esposizione ad un'elevata dose di radiazioni ionizzanti (dose equivalente di 8mSV per una TCp) è uno dei principali fattori che limitano ampie applicazioni della TCp [2]. L'utilizzo del MdC limita l'uso di questa procedura ad alcune tipologie di pazienti (sono esclusi i soggetti che possono sviluppare reazioni allergiche al MdC o affetti da diabete) e può portare ad un indebolimento della funzione renale. Un'importante problema che affligge la tecnica della TCp consiste nella presenza di errori casuali e sistematici che possono presentarsi sia nella fase di acquisizione dei dati (errato settaggio dei parametri di scansione, training non adeguato del personale che esegue la procedura etc.), che nella successiva analisi dei dati. Tali problematiche possono influire pesantemente sul calcolo dei valori perfusionali rendendo necessaria una stima accurata di tali errori come supporto per i radiologi. Gli artefatti da movimento possono compromettere la bontà dei dati. Se il movimento rientra nel piano immagine può essere corretto tramite tecniche di registrazione, ma se avviene oltre il piano immagine porta ad un'inevitabile perdita di dati. Il fenomeno del *beam hardening* può influire significativamente sui valori finali di perfusione calcolati. Tale fenomeno consiste nella rimozione selettiva di raggi X a minor energia dal fascio causando quindi un indurimento del fascio (rimuovendo i fotoni a bassa energia aumenta l'energia media del fascio) conferendogli un maggior potere penetrante. Si ha quindi che l'effettivo coefficiente di attenuazione del materiale dipende dallo spessore del materiale attraversato. Nelle immagini TC appare come una riduzione del coefficiente di attenuazione calcolato nel centro di un oggetto di grandi dimensioni. Bisogna fare attenzione agli artefatti da attenuazione dovuti ad esempio a protesi o al precoce arrivo di alte concentrazioni di MdC in grossi vasi sanguigni [13]. Le immagini TC possono presentarsi con un aspetto granulare, con i dettagli non ben definiti. Questo rumore random che può interessare le immagini è causato da un basso rapporto segnale-rumore. Accade tipicamente quando vengono utilizzate slice sot-

tili o quando la potenza del fascio di raggi X è insufficiente a penetrare il tessuto in esame. Inoltre mancano protocolli standard per la TCp. Numerosi sono i problemi aperti segnalati in letteratura per l'impiego della TCp nella pratica clinica.

- È fonte di dibattito la selezione della ROI aortica, se deve essere posizionata in posizione omo- o controlaterale rispetto al tumore, se i parametri perfusionali possono variare a seconda che si scelga un'arteria nella parte destra o sinistra del corpo a causa delle variazioni anatomiche che si hanno tra i due lati del corpo. Inoltre rimane una questione aperta se preferire come input arterioso vasi di grande calibro, in modo da ridurre gli artefatti causati dalla tortuosità del flusso, o vasi di calibro minore ma direttamente tributari del tumore, che in teoria dovrebbe portare ad una stima più realistica dell'apporto di sangue al tumore [24].
- Restano da determinare i parametri di acquisizione, la durata e la risoluzione temporale ottime delle scansioni, per avere un'accurata TCp minimizzando la dose di radiazioni a cui viene sottoposto il paziente [13][6].
- I parametri che si ottengono dalle curve densità-tempo del tessuto e dell'input arterioso dipendono dal volume del bolo di MdC, dalla sua velocità di infusione e dal *cardiac output* del paziente (volume di sangue eiettato dal cuore in un minuto). Queste variazioni possono incidere in maniera significativa sulla stima dei parametri perfusionali. Inoltre la portata e le dimensioni ottimali del bolo di MdC non sono ancora state studiate in maniera accurata [13].
- Non si conoscono ancora i tempi di valutazione della risposta della terapia anti-angiogenetica.
- Sono ancora sconosciute le variazioni clinicamente rilevanti dei valori perfusionali in studi di follow-up [10].

In questo lavoro si è indagato in particolare la TCp utilizzata nello studio di lesioni tumorali del tessuto polmonare.

## 2.3 TCp del tessuto polmonare

Nel 2008 il cancro è stata la principale causa di morte nel mondo e in particolare i tumori ai polmoni sono il più diffuso tipo di cancro con 1,37 milioni di morti <sup>1</sup>, rappresentando la principale causa di morte per tumori. Nonostante i progressi nello sviluppo di terapie, la prognosi per il cancro ai polmoni è ancora mediocre, con un tasso di sopravvivenza di 5 anni inferiore del 15%. Tra le nuove opzioni sviluppate per il trattamento medico dei carcinomi polmonari, stanno avendo sempre maggior interesse i farmaci anti-angiogenetici. Tuttavia, l'individuazione dei pazienti idonei all'utilizzo di tali terapie e il monitoraggio dei pazienti stessi durante il trattamento necessita della disponibilità di strumenti non invasivi capaci di valutare la neovascolarizzazione del tumore. Dato che la TC è la principale tecnica di imaging utilizzata nello studio dei carcinomi polmonari, si è sviluppato un ulteriore interesse verso tale modalità per valutare la vascolarizzazione dei tumori. La tecnica per la TCp polmonare non prevede variazioni particolari rispetto le modalità presentate nel paragrafo precedente, l'unica indicazione è quella di selezionare come input arterioso l'aorta discendente. Anche i limiti rispecchiano quelli generali della TCp, in particolare si ha la necessità di evitare artefatti da movimento dovuti alla deglutizione e alla respirazione che possono causare spostamenti significativi della lesione nell'immagine acquisita. Bisogna quindi effettuare le scansioni a respiro sospeso e limitando il tempo di acquisizione a 25 s (sufficienti per lo studio durante il *first pass*) tutti i pazienti dovrebbero essere in grado di riuscirci. Anche in questo caso si hanno le limitazioni riguardanti il volume di tessuto acquisibile (tipicamente 2 cm, che possono non essere sufficienti per comprendere interamente la lesione polmonare), la presenza di cavitazioni, l'utilizzo del MdC, l'esposizione del soggetto a radiazioni ionizzanti, artefatti da beam-hardening e da rumore casuale nelle immagini. Un'importante aspetto per la TCp polmonare è che il tumore in teoria potrebbe essere irrorato sia dal sistema arterioso che da quello venoso polmonare. Introdurre questo doppio input renderebbe i modelli fisiologici e l'acquisizione dei dati estremamente complicati e fino ad ora non è stato implementato su larga scala [16]. In letteratura esistono diversi lavori nei quali si sono studiati diversi aspetti della TCp polmonare. Alcuni autori si sono concentrati sulla capacità di poter valutare l'evoluzione della vascolarizzazione del

---

<sup>1</sup><http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>



tumore a seguito di terapie anti-angiogenetiche. In particolare gli studi in [29] e [10] confermano che l'analisi perfusionale dell'intero tumore è realizzabile tramite la TCp permettendo valutazioni semi-quantitative e qualitative sull'evoluzione della vascolarizzazione dei tumori. Altri studi si sono occupati della valutazione della riproducibilità delle misure che si ottengono tramite TCp. In [18] si afferma che la riproducibilità può migliorare incrementando la lunghezza lungo l'asse  $z$  che è possibile coprire durante l'acquisizione dei dati. Un successivo lavoro [16] dimostra inoltre che i valori e la riproducibilità dei parametri nei tumori polmonari sono marcatamente influenzati dal movimento e dalla durata dell'acquisizione dei dati. Si è ottenuta una minore variabilità delle misure attraverso tecniche di correzione del movimento e aumentando la durata delle acquisizioni. Si è inoltre indagata la possibilità di sfruttare la TCp per prevedere se i soggetti saranno più o meno responsivi alla terapia (in modo da evitare terapie inutili o dosaggi errati). Nel lavoro in [9] si afferma che i parametri calcolati dalla TCp sono utili per la caratterizzazione della vascolarizzazione del tumore e permettono di poter prevedere se si avrà o meno risposta alla radioterapia. Anche nelle studio in [6] si sottolinea che i dati estratti dalla TCp possono fornire informazioni aggiuntive circa la risposta del tumore ai trattamenti. Inoltre in [21] e [27] si è studiata la possibilità di caratterizzare le lesioni polmonari tramite la TCp affermando che l'analisi microvascolare appare molto utile per la distinzione tra noduli benigni e maligni e che la TCp ha il potenziale per essere più specifica e accurata della PET per tale caratterizzazione. Tutte le analisi svolte per il calcolo dei dati degli esami di TCp partono dall'estrazione delle *Time Concentration Curves*.

## 2.4 Time Concentration Curves

Il calcolo delle Time Concentration Curves (TCC) (o Time Enhancement Curves, o Time Attenuation Curves) è il primo step necessario per ottenere i parametri perfusionali da modelli matematici. In Figura 2.6 viene mostrato un esempio di TCC. Il segnale dato dalla TCC fornisce la misura dell'aumento dei valori di HU nel tempo in una ROI o nel singolo voxel (pixel). Le TCC sono proporzionali all'evoluzione temporale della concentrazione media del MdC all'interno dei voxel considerati in quanto esiste una relazione lineare tra i valori di HU e la concentrazione

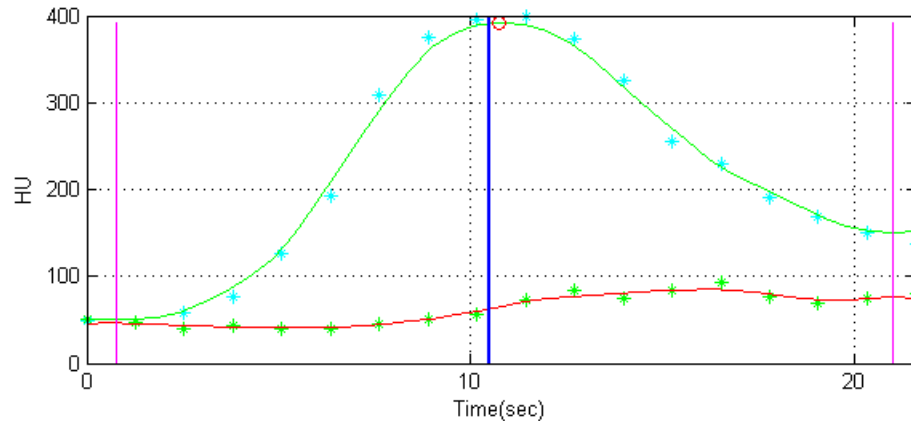


Figura 2.6: Esempio di TCC: in rosso la TCC di un pixel del tessuto, in verde la TCC media dei pixel dell'input aortico

del MdC. Tali curve sono usate come input per gli algoritmi basati su modelli matematici per il calcolo dei parametri funzionali della perfusione e sono attualmente largamente utilizzate nella pratica clinica. Va sottolineato che le TCC sono condizionate dai parametri di acquisizione utilizzati durante le scansioni, come il voltaggio del tubo radiogeno, il volume e il flusso del MdC, e il loro tempo di campionamento è dato dalla risoluzione temporale del processo di acquisizione delle immagini. Un maggior numero di immagini acquisite corrisponde a un maggior numero di campioni, portando una migliore qualità delle misure perfusionali sebbene aumenti l'esposizione alle radiazioni per il soggetto. Il rumore e gli artefatti da movimento (principalmente dovuti ai movimenti respiratori del soggetto) influenzano pesantemente l'andamento e la regolarità delle TCC, e di conseguenza la stima dei parametri clinici di interesse. Infatti, generalmente la ROI viene tenuta fissa per tutta la sequenza delle slice, cosicché il valore di attenuazione campionato in corrispondenza di un pixel definito non sempre corrisponde allo stesso elemento di tessuto. I dati originali della TCp devono quindi essere preprocessati e filtrati prima del calcolo matematico dei parametri perfusionali. Anche questo processo incide sull'andamento delle curve. Si ha inoltre che gli artefatti che possono presentarsi nelle immagini causano un incremento dei valori di perfusione calcolati, e maggiore è il grado dell'artefatto, maggiore sarà l'aumento dei valori perfusionali causato [1]. In letteratura si sono proposti dei metodi per ridurre l'impatto di alcune (inevitabili) fonti di errore, come algoritmi di regressione e filtraggio delle curve [4], ma senza dare

una valutazione quantitativa del grado di consistenza dei dati processati. Si rende quindi necessario effettuare una valutazione quantitativa della qualità delle TCC misurate attraverso degli indicatori, in modo di fornire i radiologi di indicatori relativi, indirettamente, alla bontà delle stime perfusionali ottenute dai segnali stessi.

# Capitolo 3

## Modelli Perfusionali

In letteratura vengono presentati diversi modelli che descrivono le dinamiche della perfusione a livello dei tessuti tumorali, a partire dai dati estratti dalle immagini di TCp. Tali modelli sono implementati in diversi software commerciali con lo scopo di stimare diversi parametri perfusionali. Di solito il software e il tomografo utilizzato per l'acquisizione delle immagini sono della medesima casa costruttrice. Di seguito vengono presentati i tre modelli più utilizzati.

### 3.1 Modello cinetico mono-compartmentale

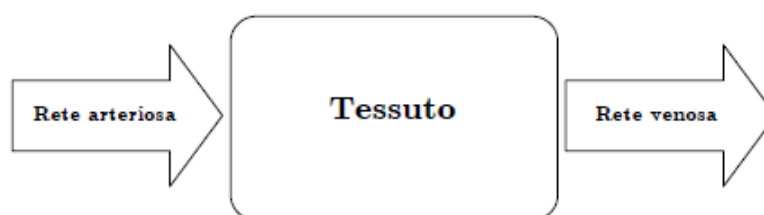


Figura 3.1: Schema a blocchi del modello mono-compartmentale

Il modello cinetico mono-compartmentale (o metodo della pendenza massima) è stato inizialmente descritto per le microsfere, colorate o radiomarcate. Iniettando le microsfere all'interno delle arterie, queste si distribuiscono nella rete arteriosa proporzionalmente al flusso sanguigno

che vi scorre. Raggiungendo la rete capillare, le microsfere restano intrappolate e si accumulano all'interno dei microvasi. Il numero totale di microsfere che si accumulano in una determinata area è proporzionale alla perfusione di quel determinato distretto, e la velocità di accumulo delle stesse è proporzionale alla pendenza della curva di accumulo delle microsfere stesse [31]. Dal punto di vista matematico il numero di microsfere estratte in una rete capillare può essere descritto dalla legge di Fick. Il modello schematizza dunque la rete vascolare con un unico compartimento (in Figura 3.1 viene riportato lo schema a blocchi del modello) [3]. Il sangue giunge al tessuto tramite la rete delle arteriole, perfonde immediatamente e lascia il tessuto attraverso le venule. Tale modello permette il calcolo dei parametri perfusionali durante la fase del *first pass*, dovendo quindi effettuare delle scansioni di breve durata che consentono di effettuare l'esame a respiro sospeso, limitando gli artefatti da movimento. Per calcolare la perfusione si assume al tempo  $t$ ,  $a(t)$  la concentrazione del MdC dell'aorta,  $c(t)$  concentrazione all'interno di un singolo voxel di tessuto,  $a^*(t)$  concentrazione all'interno delle arteriole e  $v^*(t)$  la concentrazione all'interno delle venule. Indicando con  $V$  il volume del voxel e con  $F$  il flusso al suo interno, la perfusione media del voxel è definita come  $F/V$  e può essere espressa in ml/100 ml/minuto o in ml/100 g di tessuto/minuto. Si assume che  $a(t)$  sia uguale ad  $a^*(t)$  traslata di una quantità di tempo finita (ossia il tempo che impiega il MdC per passare dall'aorta alle arteriole). Ciò implica che il picco nelle due curve assume lo stesso valore:

$$a(t)_{max} = a^*(t)_{max} \quad (3.1)$$

La quantità di MdC che arriva al voxel in un tempo  $\delta t$  è uguale alla variazione della quantità di MdC nel voxel

$$\delta[c(t) \cdot V] = V \cdot \delta[c(t)] = F \cdot \delta t \cdot [a^*(t) - v^*(t)] \quad (3.2)$$

Applicando l'operazione di limite e riordinando la 3.2 si ottiene:

$$Perfusione = \frac{F}{V} = \frac{\frac{d}{dt}(c(t))}{a^*(t) - v^*(t)} \quad (3.3)$$

L'equazione 3.3 deve essere calcolata nell'istante di tempo in cui la derivata al numeratore assume il valore massimo, potendo così trascurare il flusso nelle venule (in quanto in tale istante di tempo il valore che assume

$v^*(t)$  è trascurabile). Si ottiene quindi:

$$Perfusione = \frac{F}{V} = \frac{\frac{d}{dt}(c(t))_{max}}{a(t)_{max}} \quad (3.4)$$

ossia la perfusione è data dal rapporto tra il valore massimo del gra-

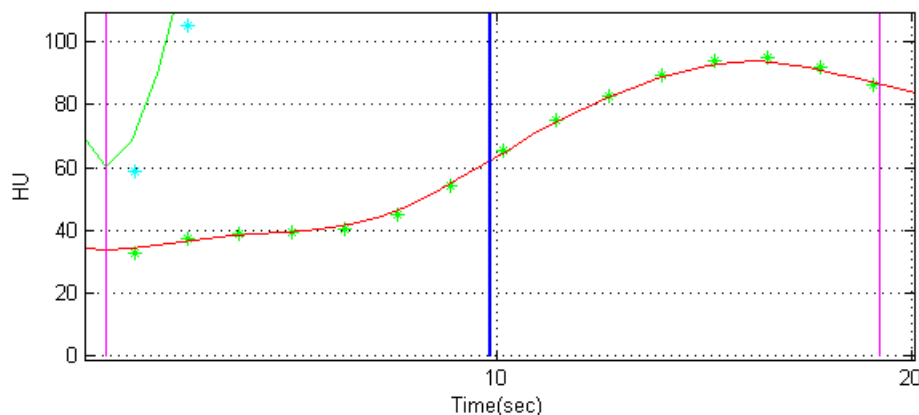


Figura 3.2: TCC nella quale la barra in blu indica il punto di pendenza massima della curva

diente della curva tissutale e il picco di densità della curva aortica. In Figura 3.2 viene riportato un esempio di curva tissutale con indicato il punto di pendenza massima. Questa relazione deriva dalla linearità tra la concentrazione del MdC e il valore di HU del voxel. Tramite questo modello si può inoltre calcolare il tempo per il picco, ossia il tempo che intercorre tra l'arrivo del MdC nell'input arterioso e il picco di densità del tessuto. Affinchè si possa applicare tale modello il flusso sanguigno deve essere minimamente perturbato dal MdC e l'incremento massimo della curva tissutale deve avvenire prima della fuoriuscita del MdC nel sistema venoso. Il MdC deve quindi essere iniettato con alta velocità di iniezione e in modo da avere un bolo breve [5]. Il protocollo di scansione deve prevedere una risoluzione temporale di 3-5 s (fino a 45-60 s dopo l'inizio della somministrazione del Mdc). Il vantaggio che si ha nell'utilizzare questo modello è principalmente quello di poter calcolare la perfusione con scansioni di breve durata, in quanto la curva densità/tempo del tessuto raggiunge la sua massima pendenza assai prima del suo picco di densità. Le scansioni di breve durata sono definite in modo da includere solo il primo passaggio del MdC nel volume in analisi, per evitare che il ricircolo del sangue possa influire con la quantificazione della

perfusion; inoltre l'acquisizione può essere effettuata a respiro sospeso, limitando la possibilità di avere artefatti da movimento. Di contro la risoluzione temporale richiesta è alta, causando un'elevata dose di radiazioni al paziente. Inoltre tale modello è per natura assai sensibile al rumore presente nelle immagini acquisite, in quanto l'operazione di derivata amplifica gli errori presenti nelle immagini che si riflettono nell'andamento delle TCC estratte dalle immagini stesse. La presenza di rumore può quindi inficiare la quantificazione della perfusione. Tale modello è implementato nei software Siemens (Erlangen, Germania), Philips (Best, Olanda) e nell'interfaccia sviluppata dal Computer Vision Group utilizzata in questo studio per il calcolo della perfusione. È stato scelto tale modello in quanto compatibile con il protocollo di scansione utilizzato nell'U.O. di Diagnostica per Immagini dell'IRST di Meldola (FC), dove sono stati eseguiti gli esami analizzati in questo lavoro. Tale protocollo offre il vantaggio di eseguire le acquisizioni a respiro sospeso. Inoltre in letteratura sono stati confrontati i risultati ottenuti con i diversi modelli e il modello mono-compartimentale evidenzia una buona stima dei parametri a fronte di una limitata complessità di implementazione dovuta alla semplicità del modello stesso. L'interfaccia utilizzata, impiega due differenti metodi per processare le TCC al fine di calcolare il parametro di perfusione. Il primo si basa sull'interpolazione tramite funzione Spline Naturale Cubica dei punti delle TCC. Questo metodo non parametrico preserva l'andamento locale delle curve e la funzione risultante è differenziata in maniera analitica per identificare l'intervallo del first pass e la pendenza massima del segnale. Il secondo metodo approssima, attraverso i minimi quadrati, le TCC filtrate tramite un modello autoregressivo, con una funzione sigmoideale descritta dall'equazione di Hill riportata in 3.5:

$$E(m) = E_0 + \frac{E_{max} - E_0}{1 + \left(\frac{EC_{50}}{m}\right)^\alpha} \quad (3.5)$$

dove  $E_0$  è il valore iniziale della curva,  $E_{max}$  il valore massimo raggiunto,  $EC_{50}$  la metà del valore massimo e  $\alpha$  il coefficiente di Hill. La pendenza massima è calcolata in maniera analitica dalla sigmoide risultante. Tale modello si basa sull'ipotesi che le TCC presentano tipicamente un intervallo iniziale dove hanno un valore costante, una fase di salita dovuta all'arrivo del MdC nei tessuti, seguita da una lenta fase decrescente dovuta al deflusso del MdC.

## 3.2 Modello cinetico bi-compartmentale

Il modello cinetico a due compartimento (o modello di Patlak) descrive il trasferimento del MdC dallo spazio intravascolare allo spazio extracellulare [17]. Per tutti gli istanti di tempo, la concentrazione del MdC nel tessuto è equivalente alla somma della concentrazione del MdC intravascolare e extracellulare:

$$C(t) = rbv \cdot b(t) + k \cdot \int b(t) dt \quad (3.6)$$

Nell'equazione 3.6  $C(t)$  è la concentrazione del MdC nel tessuto,  $rbv$  il volume di sangue relativo del tessuto,  $K$  la permeabilità o costante di trasferimento. Dividendo 3.6 per  $b(t)$  si ha l'equazione lineare:

$$\frac{C(t)}{b(t)} = rbv + K \cdot \int b(t) dt / b(t) \quad (3.7)$$

Graficando l'equazione 3.7, la permeabilità  $K$ , espressa in ml/100 ml/minuto, si ottiene dal gradiente della pendenza della curva e il volume di sangue relativo, espresso in ml/100 ml, dall'intercetta con l'asse y.  $K$  misura la frazione di MdC presente nelle estremità capillari arteriose con il potenziale di diffondere nello spazio extracellulare, che viene effettivamente trasferita dal sangue allo spazio interstiziale durante un singolo passaggio di sangue dall'estremità arteriosa a quella venosa dei capillari di un tumore. Il volume di sangue relativo misura il volume di sangue che fluisce nel tessuto in esame.

## 3.3 Modello deconvoluzionale

Il modello deconvoluzionale si basa sulla teoria dei sistemi lineari tempo invarianti. Tale metodo modella la funzione di risposta all'impulso del tessuto (FRI), che è la curva di concentrazione del tessuto che si ha in risposta ad un'ideale iniezione istantanea di un'unità di MdC. La funzione di risposta ad un bolo ideale può essere utilizzata per determinare la risposta a più input complessi se il sistema è lineare tempo invariante e se vale la sovrapposizione degli effetti. L'input complesso si può considerare come la sommatoria di diversi input ideali, scalati e traslati nel



tempo, così come la risposta che ne deriva può essere vista come la sommatoria di una serie di funzioni di risposta scalate e traslate nel tempo. Matematicamente ciò si ottiene con la convoluzione:

$$output = input \otimes FRI(t) \quad (3.8)$$

Indicando con  $c(t)$  la curva di concentrazione del tessuto e con  $a(t)$  quella arteriosa si ha:

$$c(t) = \frac{F}{V} \cdot a(t) \otimes FRI(t) \quad (3.9)$$

Riordinando l'equazione 3.9 si ottiene:

$$c(t) = a(t) \otimes \frac{F}{V} \cdot FRI(t) \quad (3.10)$$

dove la perfusione del tessuto  $F/V$  può essere considerato come il fattore di scala per la FRI. Misurando  $c(t)$  e  $a(t)$  dalle immagini TC, si ottiene la funzione di risposta scalata  $F/V \cdot FRI(t)$  tramite la deconvoluzione.  $F/V$  si ottiene dall'altezza del plateau della curva  $F/V \cdot FRI(t)$ , essendo  $R(t) = 1$  per  $t = 0$ . Il tempo di transito medio (MTT), espresso in secondi, si ottiene dall'area sottesa dalla curva  $R(t)$  divisa per l'altezza del plateau della curva stessa (essendo però l'altezza di  $R(t)$  normalizzata a 1, l'area sotto la curva identifica il MTT). Il volume di sangue (BV), espresso in ml/100 g di tessuto è dato da:

$$BV = MTT \cdot \frac{F}{V} \quad (3.11)$$

# Capitolo 4

## Indici di affidabilità

Come già accennato nel paragrafo 2.4, in letteratura manca una valutazione quantitativa del grado di consistenza dei dati processati, e una valutazione di questo genere risulterebbe di fondamentale importanza per i radiologi in sede di refertazione. In questo lavoro vengono proposti a tale scopo degli indicatori per cercare di effettuare una stima della qualità dei valori calcolati tramite le TCC per ciascun pixel della ROI, da fornire ai radiologi come indici della bontà delle stime perfusionali ottenute. Tale stima deve tener conto delle varie fonti di errore che possono portare ad un errato calcolo dei parametri perfusionali. Come già scritto, maggiore sarà l'entità dell'artefatto che affligge l'immagine, maggiore sarà l'errore che si commette nel calcolo dei parametri perfusionali. Oltre al rumore intrinseco del segnale delle immagini TC, che può inficiare pesantemente sulla qualità delle immagini stesse (in immagini con scarsa qualità si nota un evidente rumore *sale e pepe* e le TCC che se ne ricavano mostrano andamenti non fisiologici) si hanno artefatti dovuti al movimento o da *beam hardening*. Gli artefatti da movimento (dovuti principalmente agli atti respiratori compiuti dal paziente in fase di acquisizione delle immagini) sono critici quando si utilizza, come in questo studio, una ROI fissa per identificare la lesione in tutte le immagini della serie. È quindi importante riuscire a stimare se è presente del movimento, valutarne l'entità e soprattutto l'influenza sui parametri perfusionali misurati. Infatti se la lesione subisce delle traslazioni le TCC campioneranno dei valori di HU che potranno essere molto differenti da quelli del tessuto in esame (aria, tessuto osseo, vasi sanguigni), oppure il singolo pixel si potrà trovare a seguito del movimento ancora all'interno della lesione ma su un volume

di tessuto diverso da quello di partenza, andando così a campionare caratteristiche (in termini di densità, perfusione) differenti da quelle che avrebbe campionato sul pixel originale. La TCC sarà dunque deviata dal suo andamento tipico e di conseguenza i valori perfusionali calcolati saranno poco affidabili. Gli artefatti da *beam hardening* invece possono portare ad un rapido, intermittente e discontinuo incremento dei valori di HU del tessuto, soprattutto in prossimità di grossi vasi sanguigni, la cui eccessiva luminosità dovuta all'arrivo del MdC, si va a sovrapporre ai tessuti vicini, causandone l'aumento dei valori di HU. Valutando l'andamento delle TCC si riesce di solito a distinguere tale variazione di HU da quella causata dalla perfusione, che da luogo invece ad un aumento delle pendenza della TCC più continuo e regolare. Quindi degli indici che valutino solamente la rumorosità intrinseca delle immagini TC (come il semplice rapporto Segnale/Rumore) restano comunque utili ma devono essere accompagnati da altri indicatori. Nel caso di artefatti da movimento o da *beam hardening* il segnale potrà anche non essere rumoroso, avere un buon rapporto Segnale/Rumore e i punti delle TCC ben interpolati, in quanto i valori che vengono campionati sono effettivamente parte del segnale, ma le TCC avranno andamenti atipici che porteranno a valori perfusionali non attendibili (si vedano ad esempio le TCC riportate in 4.1 e 4.2). Tutti gli indici calcolati sono rappresentati attraverso l'u-

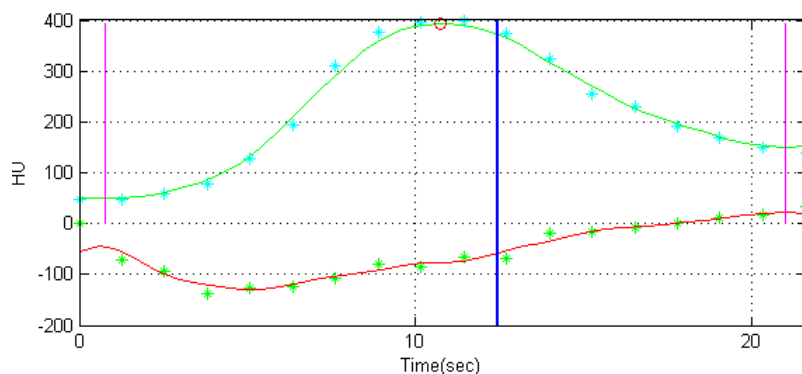


Figura 4.1: TCC affetta da artefatti

tilizzo di mappe colorimetriche. Tali strumenti consentono di effettuare un'analisi qualitativa dei parametri di affidabilità stimati. Nelle mappe a ciascun pixel viene assegnato un colore diverso che rappresenta il valore numerico del determinato indice calcolato per quel pixel, secondo una scala predefinita (blu per i valori bassi, rosso per valori elevati).La

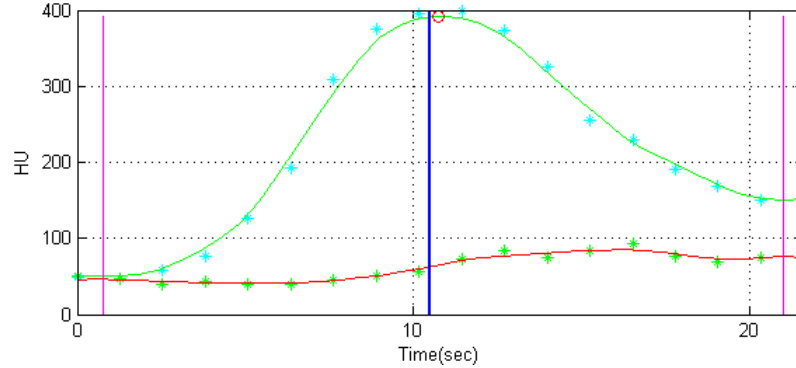


Figura 4.2: TCC con andamento tipico della perfusione

mappe colorimetriche consentono di visualizzare immediatamente la distribuzione spaziale dei vari indicatori all'interno della ROI e di avere una rappresentazione dei vari livelli dell'indice rappresentato. Di seguito vengono elencati gli indici proposti divisi tra gli indicatori che valutano l'andamento temporale dei dati e quelli che stimano le caratteristiche spaziali della ROI.

- Indici relativi all'andamento temporale:

- **Deviazione standard del segnale (SSD)**: sia  $P(i, j)$  il pixel dell'immagine con coordinate  $i, j$ ; l'andamento temporale dei valori di HU che assume il pixel è dato da  $P(i, j, t)$  con  $t$  discreto che avrà  $N$  valori, con  $N$  pari al numero di immagini della serie.  $SSD(i, j)$  di  $P(i, j, t)$  sarà quindi:

$$SSD(i, j) = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (P(i, j, k) - \bar{P})^2}{N}} \quad (4.1)$$

con  $\bar{P}$  uguale al valor medio nel tempo di  $P(i, j, t)$ . Per ciascun pixel della ROI viene calcolata la deviazione standard dei valori di HU dei campioni che andranno a comporre la TCC. Questo indice fornisce una stima dell'ampiezza del range di valori di HU che assume il pixel nel tempo. Le zone indicate con valori elevati di tale indice, sono dunque soggette ad un'ampia variazione di valori di HU nel tempo e ci si aspetta quindi che tali zone vengano evidenziate anche dalle mappe perfusionali. La variazione di HU nel tempo è data sia dal

rumore che dal segnale. Se c'è correlazione tra questo indice e le mappe perfusionali vuol dire che dall'insieme segnale più rumore è possibile estrarre il segnale .

- **Media del valore assoluto dei residui (MAR):** sia  $P(i, j, t)^*$  il valore di  $P(i, j, t)$  a seguito del filtraggio a media mobile sulla TCC.  $MAR(i, j)$  sarà quindi:

$$MAR(i, j) = \frac{\sum_{k=1}^N (|P(i, j, k) - P(i, j, k)^*|)}{N} \quad (4.2)$$

Le TCC che si ottengono per ciascun pixel, prima di essere interpolate, vengono filtrate con un filtro a media mobile su una finestra di 3 campioni. Per ogni TCC viene quindi calcolata la media dei residui, ossia la media della differenza tra il valore effettivamente campionato e il valore a seguito del filtraggio. Tale indice fornisce una stima della regolarità e della quantità di rumore che affligge la TCC. Dove si avranno valori elevati di tale indice l'interpolazione dei punti della TCC sarà peggiore, sarà maggiore la rumorosità della TCC, in quanto maggiore sarà l'effetto del filtraggio a media mobile e maggiore sarà il valore dei residui.

- **Media del valore assoluto dei residui ridotta (MARr):**

$$MARr(i, j) = \frac{MAR(i, j)}{SSD(i, j)} \quad (4.3)$$

In questo modo si ha una stima della percentuale di rumore sulla variazione dei valori di HU del pixel nel tempo. Tale indice è fortemente correlato per definizione all'indice R-quadro, ossia il coefficiente di correlazione calcolato tra il segnale originale e il segnale filtrato. I due indici forniscono quindi le medesime informazioni.

- Indici relativi alle caratteristiche spaziali:

- **Deviazione standard della deviazione standard spaziale (SS):** sia  $STD(i, j, k)$  la deviazione standard calcolata in una finestra 5 x 5 centrata nel pixel  $P(i, j)$  nella k-esima immagine della serie.  $STD(i, j, t)$  rappresenta l'andamento di

tale segnale in tutte le  $N$  immagini della serie.  $SS(i, j)$  sarà dato da:

$$SS(i, j) = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (STD(i, j, k) - \bar{STD})^2}{N}} \quad (4.4)$$

con  $\bar{STD}$  uguale al valor medio nel tempo di  $STD(i, j, t)$ . Per ciascuna immagine delle serie viene calcolata la deviazione standard dei valori di HU in una finestra di  $5 \times 5$  pixel centrata in ciascun pixel della ROI. Si otterrà quindi per il singolo pixel l'andamento della deviazione standard spaziale nel tempo. Di tale segnale viene valutata la deviazione standard. Questo indice misura la dispersione temporale della dispersione attorno al valor medio di HU locale. Se ha valori bassi, la dispersione rimane stabile durante la sequenza, e quindi la distribuzione di valori di HU nella finestra rispetto al valor medio. Nell'ipotesi che il mezzo di contrasto provochi nel tempo delle variazioni lineari dei valori di HU, ovvero che venga preservata la differenza di disomogeneità, si ha che un basso/alto valore di SS indica omogeneità/disomogeneità temporale.

- **Media della deviazione standard spaziale (MS):**

$$MS(i, j) = \frac{\sum_{k=1}^N (STD(i, j, k))}{N} \quad (4.5)$$

A differenza dell'SS viene calcolato il valor medio dell'andamento nel tempo della deviazione standard spaziale. Assumendo sempre che il mezzo di contrasto provochi nel tempo delle variazioni lineari di HU, un valore alto/basso di MS indica regioni omogenee/disomogenee spazialmente.

Gli indici relativi all'andamento temporale sono utili per stimare il rumore intrinseco delle immagini TC, mentre gli indici relativi alle caratteristiche spaziali riescono a fornire informazioni inerenti gli artefatti presenti nell'immagine. In particolare SS e MS indicando le regioni più (o meno) omogenee temporalmente e spazialmente possono indicare con valori maggiori le zone che sono interessate da perfusione in quanto l'arrivo del MdC causa un incremento del contrasto dell'immagine, l'istogramma dell'immagine si distribuisce su un più ampio range di HU, e quindi tali

indici avranno valori maggiori rispetto a zone meno soggette a perfusione. Valori invece troppo elevati di questi indici possono indicare le zone maggiormente affette da artefatti da movimento o da *beam hardening*. Di contro valori bassi di questi indici, indicando le zone più omogenee, possono identificare regioni di necrosi o ipossiche della lesione.

Oltre a questi indicatori di affidabilità si è reso necessario il calcolo di un ulteriore indice per confrontare i valori perfusionali ottenuti interpolando i punti delle TCC con funzioni spline o approssimandone i punti tramite funzioni sigmoidali.

- **Cross Correlazione Normalizzata (NCC)**: sia  $P_{spline}(i, j)$  una finestra di 5 x 5 pixel della mappa colorimetrica perfusionale ricavata con interpolazione spline, centrata nel pixel  $i, j$ ; sia  $P_{sigmoide}(i, j)$  l'equivalente per la mappa colorimetrica ottenuta tramite approssimazione con sigmoidi.

$$NCC = \frac{1}{n-1} \sum_{k=t=1}^5 \frac{(P_{spline}(k, t) - \bar{P}_{spline})(P_{sigmoide}(k, t) - \bar{P}_{sigmoide})}{\sigma_{spline}\sigma_{sigmoide}} \quad (4.6)$$

dove  $n$  è il numero di pixel della finestra,  $\bar{P}_{spline}$  e  $\bar{P}_{sigmoide}$  sono i rispettivi valor medi nella finestra,  $\sigma_{spline}$  e  $\sigma_{sigmoide}$  le rispettive deviazioni standard.  $NCC$  assumerà quindi valori compresi tra -1 e 1. Tramite questo indice si ha quindi la correlazione tra patch corrispondenti delle due mappe colorimetriche, in modo da indicare le zone della ROI che mostrando andamenti dei valori perfusionali più (valori prossimi a 1) o meno (valori prossimi a -1) simili tra le due mappe.

# Capitolo 5

## Risultati

### 5.1 Protocollo di acquisizione dei dati

Tutti gli esami di TCp sono stati eseguiti presso l'U.O. di Diagnostica per Immagini dell'IRST di Meldola (FC), tramite il tomografo Philips Brilliance iCT in modalità assiale. Per poter essere inclusi nello studio i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:

- deve essere stato confermato istologicamente la presenza di cancro non a piccole cellule al polmone;
- devono sottoporsi agli esami di scansioni TC prima di aver iniziato ogni trattamento;
- devono avere lesioni misurabili con dimensione dell'asse maggiore superiore a 20 mm;
- non devono avere controindicazioni al MdC iodato;
- devono essere maggiori di 18 anni;
- devono essere capaci di intendere e di volere per firmare i documenti sul consenso informato.

I parametri di acquisizione utilizzati sono riportati in Tabella 5.1. Le proprietà delle immagini acquisite sono riportate nella Tabella 5.2. Il protocollo di acquisizione prevede i seguenti step:





Figura 5.1: Il tomografo Philips Brilliance iCT utilizzato per le acquisizioni

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Tensione tubo radiogeno     | 180 kV    |
| Corrente tubo radiogeno     | 250 mA    |
| Esposizione                 | 100 mAs   |
| Collimazione                | 64*1.5 mm |
| Massimo volume indagabile   | 55 mm     |
| Campo di visualizzazione    | 363 mm    |
| Spessore slice              | 5 mm      |
| Durata rotazione del gantry | 0.40 s    |
| Durata ciclo                | 1.20 s    |
| Tempo di scansione          | 0.40 s    |
| volCTDI                     | 1.9 mGy   |

Tabella 5.1: Parametri di acquisizione

- si effettua l'accesso venoso con ago da 16 G o 18 G in modo da avere una portata del MdC di 5 ml/s;
- il paziente viene posizionato sul lettino della TC in modalità *supino feet first*;

|                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| Larghezza            | 350 mm (512 pixel) |
| Altezza              | 350 mm (512 pixel) |
| Risoluzione          | 1.463 pixel/mm     |
| Dimensioni dei pixel | 0.68*0.68 mm       |

Tabella 5.2: Caratteristiche delle immagini TC

- si istruisce il paziente su come dovrà effettuare la respirazione durante l'acquisizione;
- si esegue uno scanogramma comprendente l'intera regione da esaminare;
- si esegue una scansione a vuoto per localizzare la lesione da indagare;
- si identifica la posizione del lettino in corrispondenza della slice superiore alla lesione. Tale misura viene riportata come *start position* delle acquisizioni;
- si setta l'iniettore del MdC con il protocollo perfusionale: portata 5 ml/s, volume 50 ml, senza iniezione di soluzione fisiologica finale;
- si esegue una prima acquisizione della durata di 25 s dopo circa 5 s dall'inizio dell'immissione del MdC, con il paziente in stato di apnea; vengono acquisite 20 scansioni della durata di 1.25 s l'una, ad ogni scansione si acquisiscono 11 slice di 5 mm, per un totale di 220 immagini e coprendo un volume di 55.4 mm (l'eccesso di 0.4 mm è causato dallo spazio che separa i detettori). Al termine il paziente può tornare a respirare;
- si esegue una seconda acquisizione nella quale si eseguono solo 2 scansioni, a 25 s una dall'altra, con sempre 11 slice per scansione. In totale quindi ogni esame conterà 242 immagini. Alcuni esami contano invece 220 immagini in quanto per ogni scansione vengono ricostruite 10 slice invece di 11. Questo è dovuto allo spostamento dell'isocentro effettuato nella fase di accentramento del riquadro della lesione: se supera le dimensioni del fascio, provoca una diminuzione del volume esaminato, quindi necessita di un numero minore di slice per coprire il volume esaminato.

Per procedere al calcolo dei parametri perfusionali un radiologo esperto identifica tra le 11(o 10) slice del volume, quella d'interesse sulla quale eseguire lo studio perfusionale. È stato sviluppato un algoritmo in ambiente Matlab, attraverso il quale, dandogli in input l'intera sequenza di immagini TC e la posizione della slice scelta dal radiologo, si estraggono dalla serie i 20 frame corrispondenti a tale posizione del lettino. Vengono scartate le immagini della seconda acquisizione in quanto si vuole indagare la perfusione solo durante la fase del *first pass*, e verranno eliminate dalla serie le immagini maggiormente affette da artefatti da movimento dovuti alla respirazione del paziente. Le immagini saranno date in input, insieme a due file contenenti le ROI tracciate per identificare la lesione e l'aorta, all'interfaccia sviluppata dal Computer Vision Group, per ottenere le mappe perfusionali e degli indici di errore.

Il data-set dei pazienti di cui sono state calcolate le mappe colorimetriche perfusionali e gli indici di errore è riportato in Tabella 5.3. Il data-set comprende 23 pazienti compresi tra 36 e 81 anni d'età, di cui 5 di sesso femminile e 18 di sesso maschile. Gli esami perfusionali sono stati eseguiti dal 11 febbraio 2011 al 2 marzo 2012.

| ID | Sesso | Età<br>(Anni) | Baseline TC | 1° Follow-up TC | 2° Follow-up TC | 3° Follow-up TC | 4° Follow-up TC |
|----|-------|---------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1  | M     | 78            | 23/02/2012  |                 |                 |                 |                 |
| 2  | M     | 69            | 08/04/2011  | 24/05/2011      | 01/09/2011      | 13/11/2011      | 01/02/2012      |
| 3  | M     | 62            | 03/05/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 4  | F     | 47            | 24/02/2012  |                 |                 |                 |                 |
| 5  | M     | 72            | 19/01/2012  |                 |                 |                 |                 |
| 6  | F     | 48            | 09/03/2011  | 28/04/2011      | 06/06/2011      |                 |                 |
| 7  | M     | 75            | 04/05/2011  | 26/07/2011      |                 |                 |                 |
| 8  | F     | 76            | 12/01/2012  |                 |                 |                 |                 |
| 9  | M     | 69            | 25/03/2011  | 24/05/2011      | 16/09/2011      |                 |                 |
| 10 | M     | 62            | 11/02/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 11 | M     | 42            | 20/09/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 12 | M     | 62            | 17/05/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 13 | M     | 74            | 02/03/2012  |                 |                 |                 |                 |
| 14 | M     | 44            | 29/11/2011  | 23/01/2012      |                 |                 |                 |
| 15 | M     | 61            | 07/04/2011  | 25/05/2011      | 24/08/2011      |                 |                 |
| 16 | M     | 80            | 03/03/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 17 | M     | 36            | 29/09/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 18 | F     | 81            | 25/08/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 19 | F     | 65            | 10/01/2012  |                 |                 |                 |                 |
| 20 | M     | 69            | 01/12/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 21 | M     | 53            | 16/06/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 22 | M     | 63            | 18/07/2011  |                 |                 |                 |                 |
| 23 | M     | 66            | 22/11/2011  |                 |                 |                 |                 |

Tabella 5.3: Data-set pazienti

## 5.2 Determinazione euristica dei valori di soglia per gli indici MS e SS

Dall'analisi delle TCC si sono stabiliti in maniera euristica dei valori di soglia per gli indici MS e SS. Per ottenere tale risultato si sono seguiti i seguenti step:

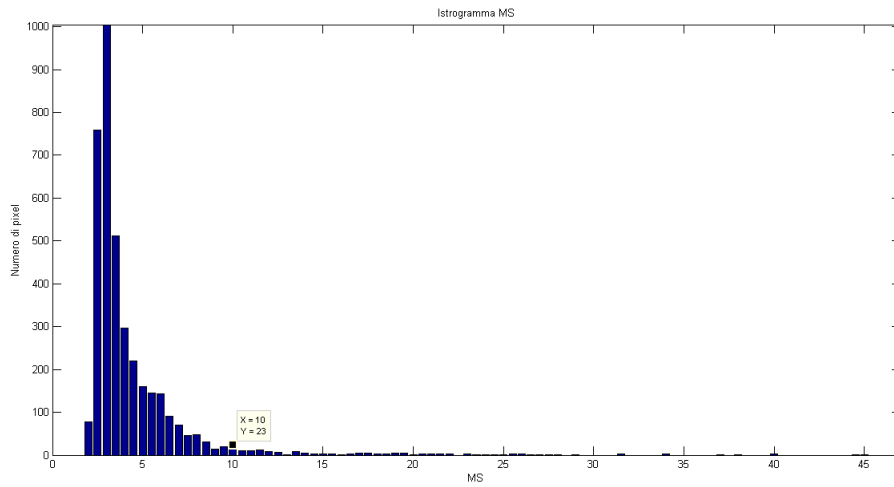
- Si è identificato tra gli esami a disposizione quello migliore per qualità delle immagini TC e per presenza limitata di artefatti da movimento. Il caso scelto è l'ID 4.
- Si sono creati degli istogrammi dei valori degli indici MS e SS all'interno della ROI comprendente l'intera lesione. Nei grafici degli istogrammi si ha in ascissa il valore degli indici divisi in intervalli di 0.5. In ordinata si ha invece il numero di pixel che rientrano in ciascun intervallo di valori. I grafici ottenuti sono visualizzati in Figura 5.2.
- Nelle Figure 5.2 sono indicate le soglie dei valori in ascissa, scelte in modo da escludere la coda destra degli istogrammi (ossia dove gli istogrammi diventano quasi piatti): per MS il valore di soglia identificato è pari a 5, per SS 10.
- Si è creato un grafico plottando, per ciascun pixel della ROI, in ascissa il valore dell'indice MS e in ordinata SS, ottenendo la Figura 5.3.
- Si sono valutate singolarmente le TCC di 21 pixel della ROI (indicati in Figura 5.4). Di questi 21 pixel, 11 hanno valori di MS e SS sotto soglia e mostrano TCC con andamenti indicanti effettiva perfusione (le TCC sono mostrate in Figura 5.5), i rimanenti 10 pixel mostrano invece TCC con valori e andamenti atipici (manca la fase di plateau iniziale o capionano valori di  $HU < 0$ ) (le TCC sono mostrate in Figura 5.6). I 21 pixel sono stati evidenziati nel grafico in Figura 5.3. I valori dei pixel sotto soglia sono riportati in Tabella 5.4, mentre i valori dei pixel oltre la soglia sono riportati in Tabella 5.5
- Circa il 95% dei pixel della ROI ha valori di MS e SS sotto soglia.

| <b>x</b> | <b>y</b> | <b>Perfusione<br/>[ml/min/100g]</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------|----------|-------------------------------------|-----------|-----------|
| 123      | 284      | 170                                 | 6.97      | 4.10      |
| 113      | 239      | 154                                 | 5.74      | 2.93      |
| 90       | 282      | 141                                 | 5.92      | 3.06      |
| 126      | 286      | 108                                 | 7.29      | 3.67      |
| 121      | 284      | 127                                 | 8.63      | 5.08      |
| 122      | 285      | 157                                 | 6.47      | 4.46      |
| 113      | 240      | 146                                 | 4.40      | 1.64      |
| 123      | 285      | 163                                 | 5.81      | 3.34      |
| 101      | 228      | 127                                 | 6.82      | 2.51      |
| 119      | 292      | 148                                 | 4.17      | 2.17      |
| 140      | 281      | 147                                 | 8.25      | 2.82      |

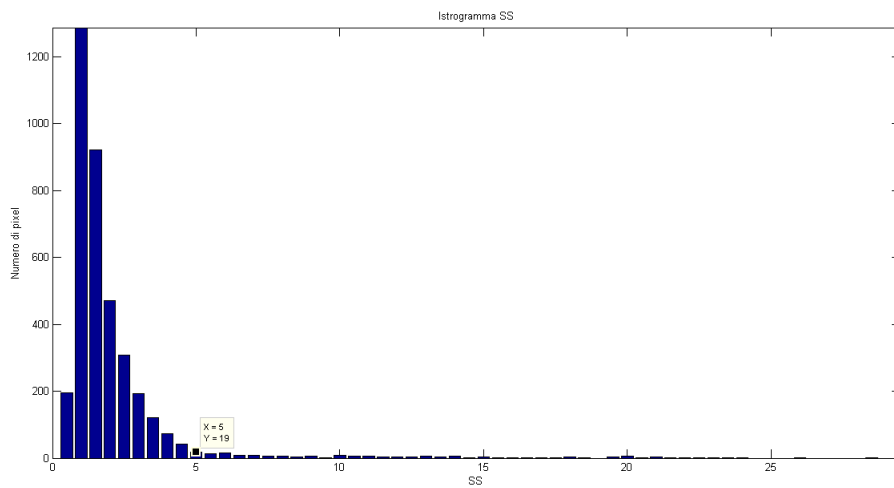
Tabella 5.4: Valori pixel sotto soglia

| <b>x</b> | <b>y</b> | <b>Perfusione<br/>[ml/min/100g]</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------|----------|-------------------------------------|-----------|-----------|
| 112      | 296      | 186                                 | 19.77     | 20.57     |
| 123      | 294      | 178                                 | 25.65     | 7.71      |
| 113      | 296      | 177                                 | 25.27     | 28.74     |
| 114      | 296      | 171                                 | 27.02     | 29.98     |
| 124      | 294      | 165                                 | 31.66     | 11.28     |
| 111      | 296      | 158                                 | 21.43     | 21.35     |
| 123      | 293      | 158                                 | 19.06     | 6.83      |
| 126      | 291      | 156                                 | 13.90     | 10.05     |
| 99       | 225      | 227                                 | 27.85     | 22.60     |
| 125      | 225      | 112                                 | 40.10     | 19.97     |

Tabella 5.5: Valori pixel sopra soglia



(a) Istogramma MS



(b) Istogramma SS

Figura 5.2: Istogrammi

- Estendendo le medesime considerazioni agli altri casi in esame (ID 1, ID 2, ID 3, ID 5, ID 7, ID 9, ID 23), valutando gli andamenti delle TCC, si sono riscontrati i medesimi valori di soglia.

Al variare dei valori di MS e SS si possono distinguere tre casi:

- MS e SS bassi: indicano omogeneità sia spaziale che temporale, ossia i pixel nella patch 5 x 5 hanno valori di HU poco dispersi

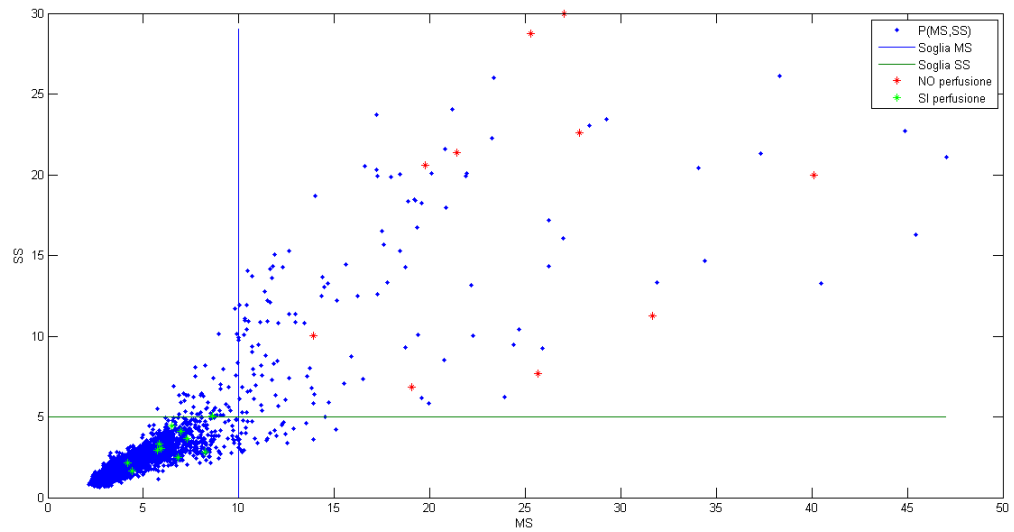


Figura 5.3: Plot MS - SS

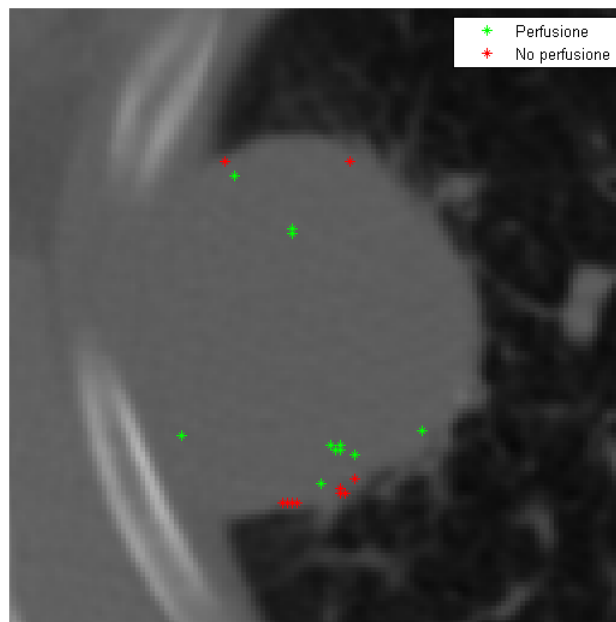


Figura 5.4: Lesione con evidenziati i pixel selezionati

intorno al loro valor medio e nel tempo non sono interessati da perfusione o da movimento.



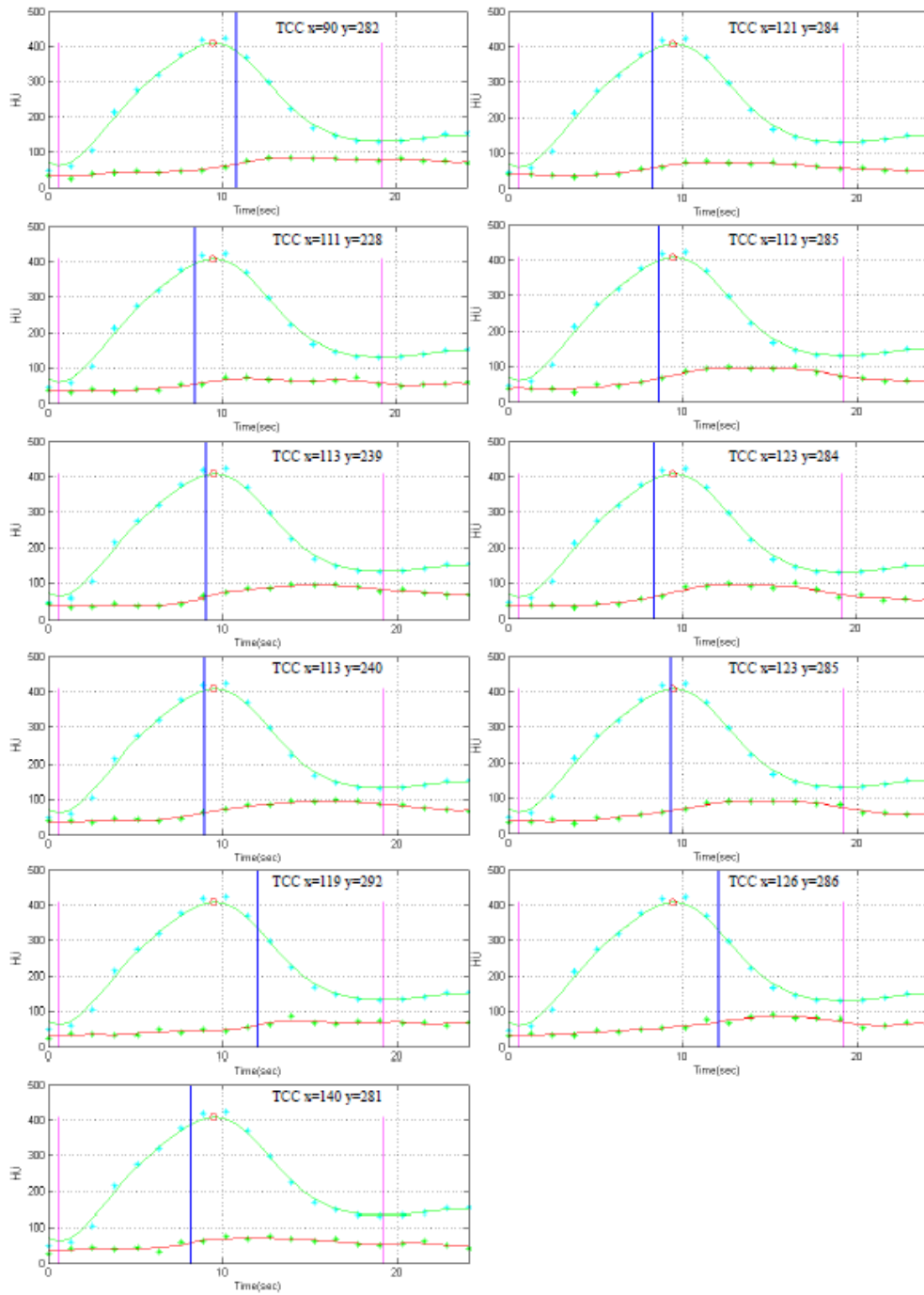


Figura 5.5: TCC pixel sotto soglia

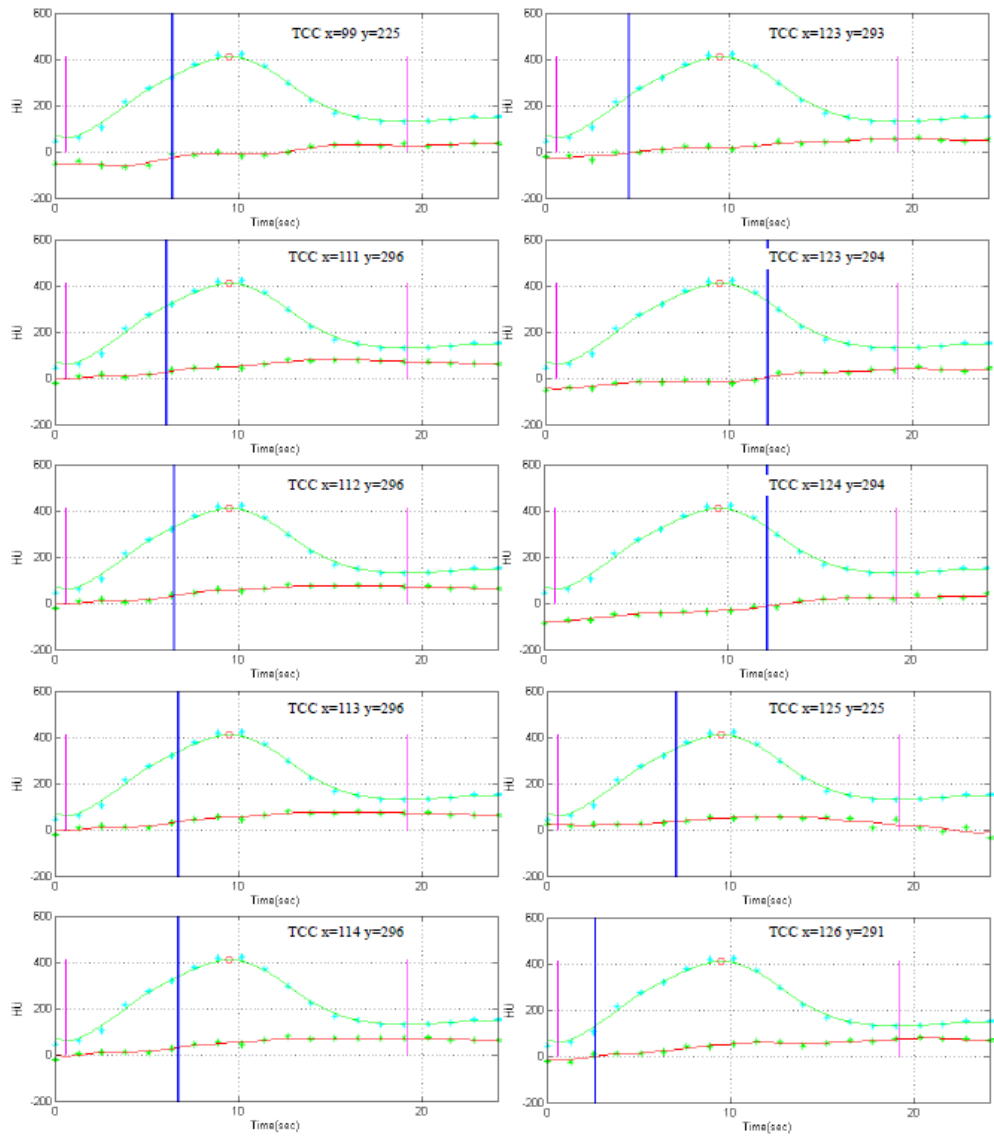


Figura 5.6: TCC pixel sopra soglia

- MS e SS alti: indicano una regione disomogenea sia spazialmente che temporalmente. La disomogeneità spaziale può essere dovuta ad alcuni pixel che trovandosi al di fuori della lesione campionano valori di HU molto differenti da quelli presenti nella lesione. La disomogeneità temporale si può presentare quando alcuni pixel della ROI sono interessati da perfusione e quindi incrementano i loro

valori di HU, oppure a causa del movimento si vengono a trovare oltre il tessuto tumorale e quindi vengono campionati valori di HU di altri tessuti.

- MS alto e SS basso: la regione è disomogenea spazialmente, ma nel tempo i valori di HU dei pixel non subiscono variazioni.

Non si può presentare il caso di MS basso e SS alto: anche se una regione è omogenea spazialmente, l'arrivo del MdC, oltre ad incrementare il valore di SS, causa anche un aumento di MS, in quanto si ha un aumento del contrasto dell'immagine della regione, che causa una maggiore disomogeneità spaziale dei valori di HU. I valori indicati come soglie sono al momento indicativi. Si necessitano ulteriori studi per definire soglie più precise e per avere indicazioni su sensibilità e specificità di tali soglie.

## 5.3 Mappe perfusionali e indici di errore

Di seguito vengono riportate le descrizioni di alcuni esami significativi.

### 5.3.1 Paziente ID 1

Nelle Figure 5.7(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali per il paziente ID 1 maschio di 78 anni relative all'indagine perfusionale svolta in data 23 febbraio 2012. Il soggetto presenta un adenocarcinoma. In Figura 5.7(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.6 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.7 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.8 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.8 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.9 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Dall'analisi visiva delle mappe perfusionali si nota che non è evidenziata nessuna zona della lesione, ma la perfusione è distribuita in maniera omogenea nella ROI. Si nota che le due mappe colorimetriche perfusionali, ottenute con

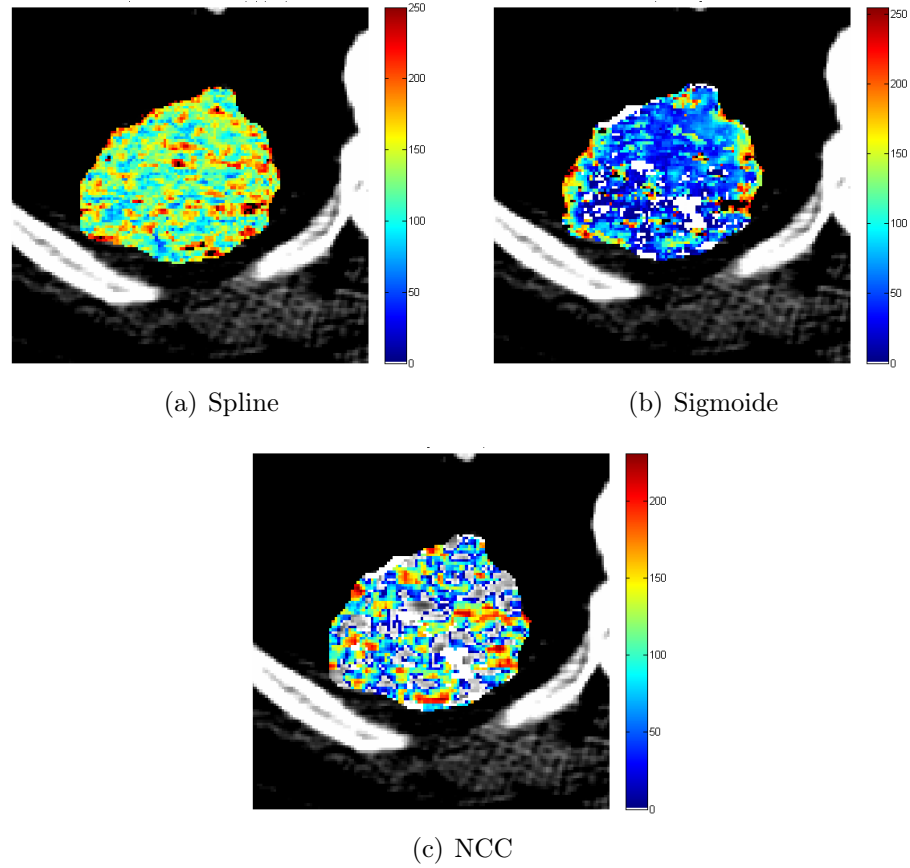


Figura 5.7: Mappe ID 1

|                 | Perfusione totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel tra media±dS |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------|----|---|----------------------|
| <b>Spline</b>   | 371823                             | 134                               | 38 | 880   | 69                   |
| <b>Sigmoide</b> | 195938                             | 75                                | 67 | 954   | 79                   |

Tabella 5.6: Valori di perfusione ID 1

interpolazione tramite spline e con approssimazione tramite funzioni sigmoidali, sono scarsamente correlate tra loro (la Figura 5.7(c) e gli indici di correlazione in Tabella 5.8 lo confermano). La mappa perfusionale ottenuta con il metodo spline risulta maggiormente correlata all'indice SSD, e i suoi valori massimi si hanno maggiormente nella porzione destra della ROI. Il metodo di approssimazione tramite funzioni sigmoidali

| Area<br>lesione<br>[mm <sup>2</sup> ] | Area<br>WHO<br>[mm <sup>2</sup> ] | Asse<br>maggiore<br>[mm] | Asse<br>minore<br>[mm] |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1537                                  | 1987                              | 50                       | 40                     |

Tabella 5.7: Dimensioni lesione ID 1

| R        | Spline | Sigmoide | SSD    |
|----------|--------|----------|--------|
| Spline   | 1      | 0.3585   | 0.6157 |
| Sigmoide | 0.3585 | 1        | 0.5491 |
| SSD      | 0.6157 | 0.5491   | 1      |

Tabella 5.8: Indici di correlazione ID 1

|                | SSD   | MAR  | MARr | MS   | SS   |
|----------------|-------|------|------|------|------|
| <b>Media</b>   | 12.40 | 6.31 | 0.54 | 8.52 | 3.65 |
| <b>Mediano</b> | 11.54 | 6.13 | 0.54 | 6.17 | 2.87 |

Tabella 5.9: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 1

produce valori perfusionali troppo elevati, assolutamente non compatibili con il fenomeno della perfusione. La scarsa qualità dell'immagine, come si vede in Figura 5.9, compromette in maniera vistosa l'approssimazione delle TCC tramite sigmoidi. In particolare i pixel bianchi hanno valor medio dell'indice MARr pari a 0.59. mentre gli altri pixel della ROI 0.53. Confrontando gli indici MAR e MARr con gli altri esami si nota che assumono valori maggiori (in particolare MAR). Anche visivamente si nota che le immagini di tale esame mostrano una qualità peggiore. I valori dell'indice MAR non evidenziano zone particolari della lesione, mentre MARr mostra i valori minimi nella zona superiore destra della mappa colorimetrica. Entrambi gli indici MS e SS indicano la zona inferiore della mappa come quella meno omogenea.

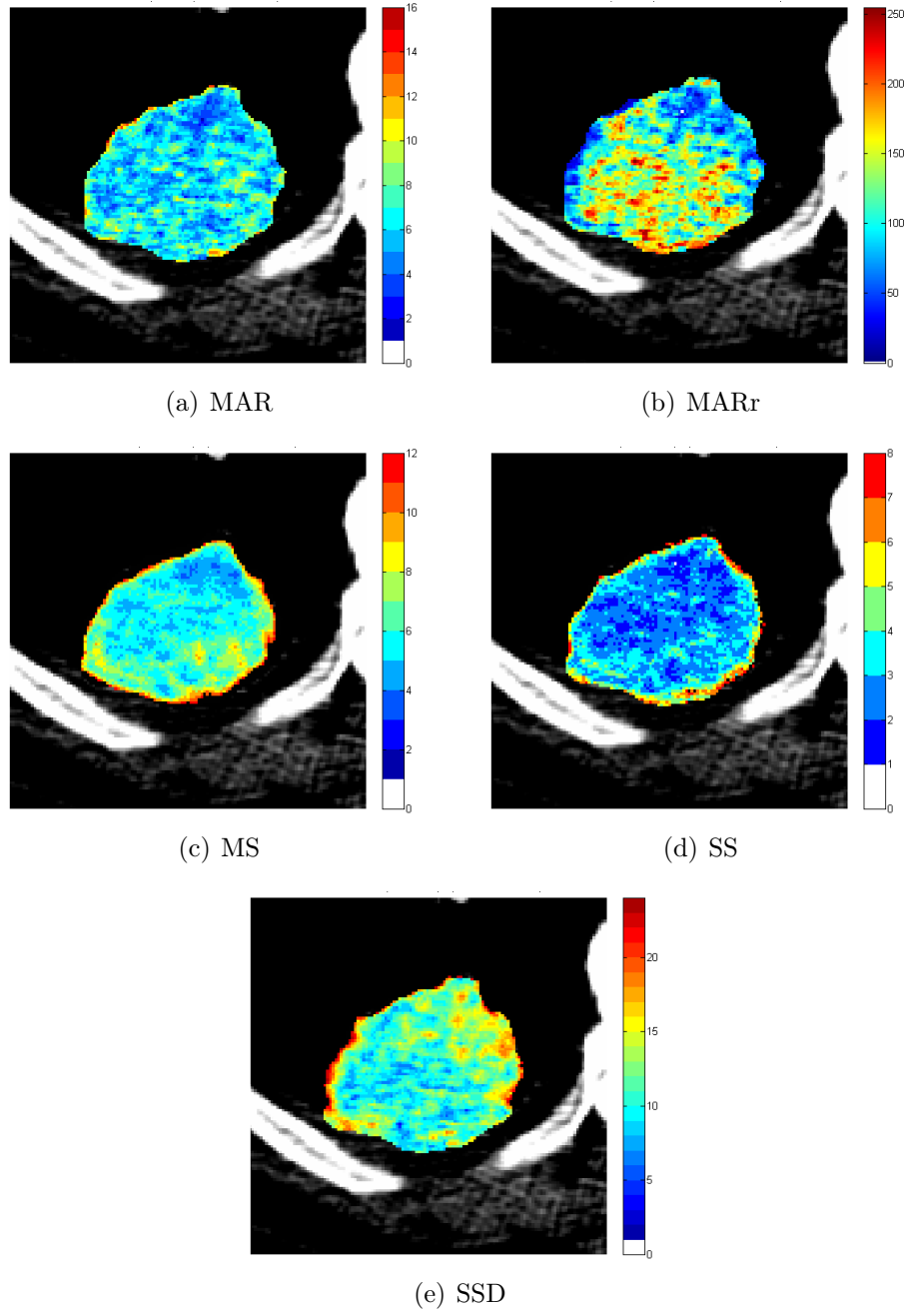


Figura 5.8: Indici ID 1

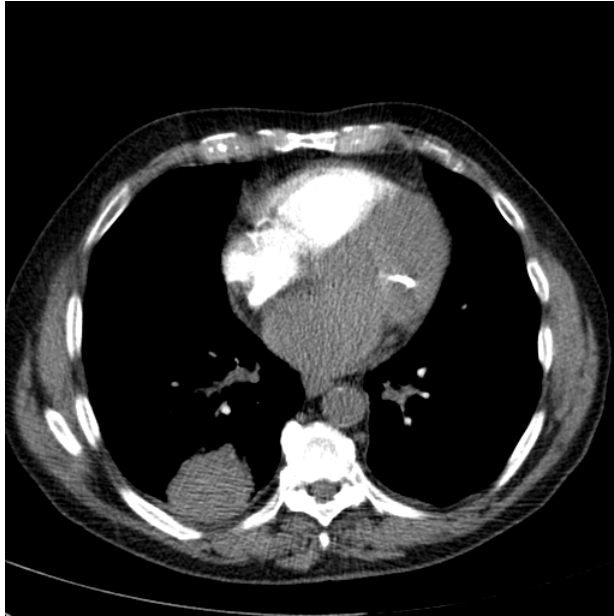


Figura 5.9: Immagine TC ID 1

### 5.3.2 Paziente ID 2

Nelle Figure 5.10(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali per il paziente ID 2, maschio di 69 anni, relative alla prima indagine perfusionale svolta in data 8 aprile 2011. Il paziente presenta un carcinoma squamocellulare. In Figura 5.10(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.10 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.11 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.12 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.11 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.13 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Osservando le due mappe perfusionali si nota che i valori elevati di perfusione si trovano nelle medesime zone e anche i valori indicati sono simili. Nella mappa ottenuta con l'approssimazione tramite funzione sigmoideale si ha però una più netta differenza di valori tra tali zone e il resto della ROI. Ciò si può riscontrare anche osservando la mappa della NCC, dove si nota che le zone maggiormente correlate tra le due mappe sono appunto quelle indicate con valori maggiori di perfusione,

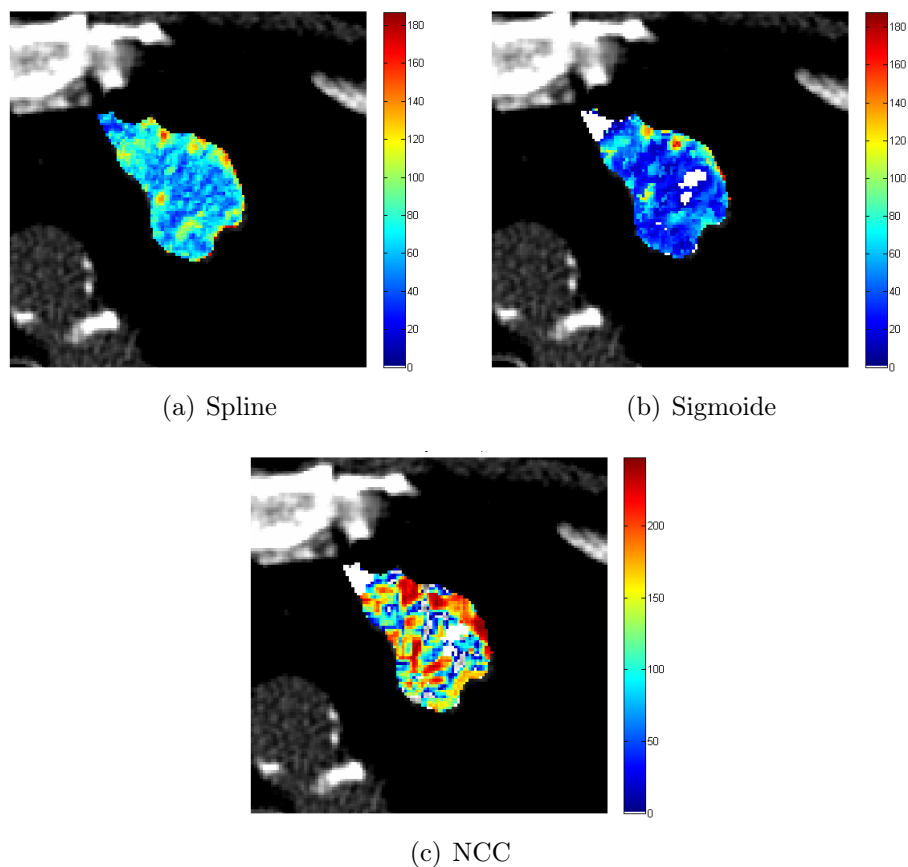


Figura 5.10: Mappe ID 2

|                 | Perfusione<br>totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione<br>media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione<br>tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel<br>tra<br>media±dS |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----|--|----------------------------|
| <b>Spline</b>   | 88320                                 | 66                                   | 21 | 436  | 71                         |
| <b>Sigmoide</b> | 50578                                 | 41                                   | 25 | 439  | 76                         |

Tabella 5.10: Valori di perfusione ID 2

e dai coefficienti di correlazione riportati in Tabella 5.12. Nella mappa riportata in Figura 5.10(b) si notano delle aree con pixel bianchi, corrispondenti cioè al valore di perfusione pari a zero. In realtà in tali aree la funzione sigmoide non riesce a fittare le TCC in maniera adeguata: si ottengono funzioni sigmoideali con pendenza negativa (come riportato in Figura 5.12), che darebbero valori di perfusione negativi. Tali zone



| Area lesione [mm <sup>2</sup> ] | Area WHO [mm <sup>2</sup> ] | Asse maggiore [mm] | Asse minore [mm] |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|------------------|
| 722                             | 1019                        | 41                 | 25               |

Tabella 5.11: Dimensioni lesione ID 2

| R        | Spline | Sigmoide | SSD    |
|----------|--------|----------|--------|
| Spline   | 1      | 0.7167   | 0.7757 |
| Sigmoide | 0.7167 | 1        | 0.7855 |
| SSD      | 0.7757 | 0.7855   | 1      |

Tabella 5.12: Indici di correlazione ID 2

|         | SSD  | MAR  | MARr | MS   | SS   |
|---------|------|------|------|------|------|
| Media   | 7.85 | 3.75 | 0.49 | 8.31 | 2.92 |
| Mediano | 7.51 | 3.65 | 0.48 | 5.29 | 2.16 |

Tabella 5.13: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2

si hanno dove l'indice MARr assume i valori maggiori. L'indice MAR assume valori contenuti su tutta la ROI, non evidenziando zone particolari. L'indice MARr assume quindi valori massimi nei pixel che hanno una minore variazione di HU nel tempo (che coincidono con i pixel con valori minori di perfusione). Quindi nelle zone della ROI a minor perfusione il rumore incide in maniera significativa sull'andamento delle TCC, tale da non consentire un adeguato fitting. Come già accennato, le zone della ROI che evidenziano maggiore perfusione, vengono anche indicate con valori elevati nella mappa dell'indice SSD. Ciò sta ad indicare che le variazioni di HU che subiscono i pixel nel tempo sono dovute all'effetto della perfusione. Nelle zone maggiormente perfuse, gli indici MS SS variano in un range di circa 3-10 e 1-5 rispettivamente. Con valori maggiori vengono indicati i pixel che si trovano lungo i confini della ROI che mostrano TCC con andamenti non fisiologici. Da tali considerazioni si può supporre che le zone maggiormente interessate da perfusione sono quelle evidenziate in Figura 5.13. Il radiologo ha riscontrato corrispondenza tra ciò che si osserva nella serie delle immagini TC e la mappa perfusionale, identificando come possibile zona con maggiore aumento di

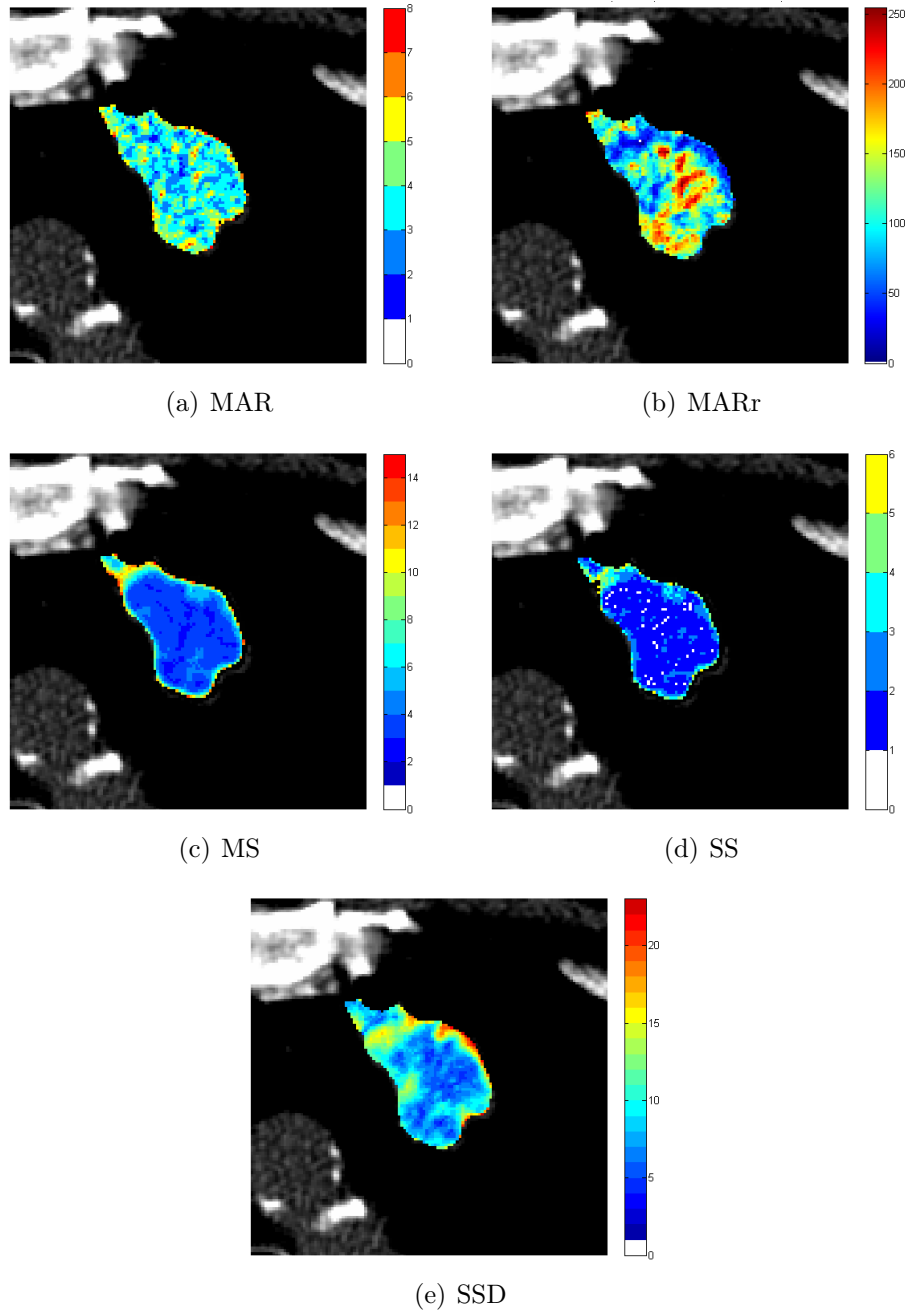


Figura 5.11: Indici ID 2

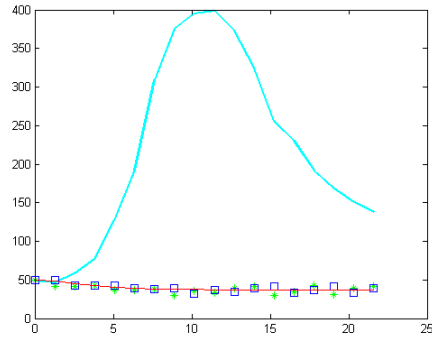


Figura 5.12: Esempio di fitting errato tramite funzione sigmoidale

densità a livello capillare solo quella indicata con il numero 1.

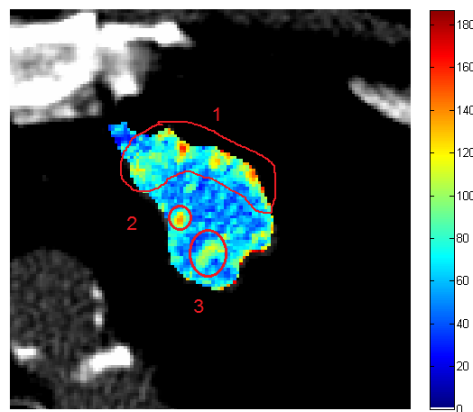


Figura 5.13: Mappa perfusionale con evidenziate le zone maggiormente perfuse

### 5.3.3 Primo follow-up ID 2

Nelle Figure 5.14(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali del primo follow-up eseguito in data 24 maggio 2011. In Figura 5.14(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.14 sono riportati i valori

perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.15 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.16 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.15 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.17 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Le mappe perfusionali

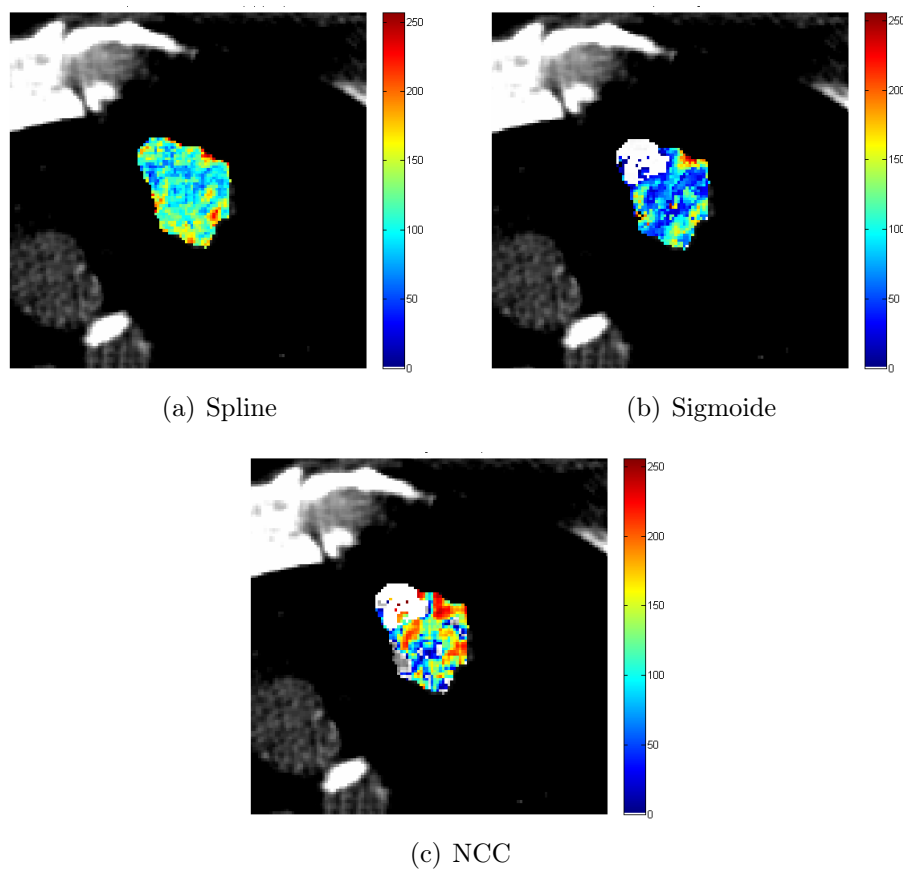


Figura 5.14: Mappe ID 2 1° follow-up

evidenziano circa le medesime zone della lesione che si hanno nell'esame basale. Appare essersi estesa la perfusione nell'area inferiore della ROI. La mappa colorimetrica della sigmoide mostra maggiore differenza tra le zone più e meno perfuse. I valori perfusionali calcolati con i due metodi di interpolazione non mostrano un'elevata correlazione e la mappa ottenuta tramite interpolazione spline è quella maggiormente correlata con l'indi-

|                 | Perfusione<br>totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione<br>media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione<br>tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel<br>tra<br>media±dS |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----|--|----------------------------|
| <b>Spline</b>   | 76112                                 | 112                                  | 32 | 215  | 69                         |
| <b>Sigmoide</b> | 46144                                 | 79                                   | 44 | 182  | 68                         |

Tabella 5.14: Valori di perfusione 1° follow-up ID 2

| Area<br>lesione<br>[mm <sup>2</sup> ] | Area<br>WHO<br>[mm <sup>2</sup> ] | Asse<br>maggiore<br>[mm] | Asse<br>minore<br>[mm] |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 430                                   | 572                               | 28                       | 20                     |

Tabella 5.15: Dimensioni lesione 1° follow-up ID 2

| <b>R</b>        | <b>Spline</b> | <b>Sigmoide</b> | <b>SSD</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Spline</b>   | 1             | 0.4870          | 0.6278     |
| <b>Sigmoide</b> | 0.4870        | 1               | 0.4514     |
| <b>SSD</b>      | 0.4514        | 0.4514          | 1          |

Tabella 5.16: Indici di correlazione ID 2 1° follow-up

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MAR<sub>r</sub></b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|------------------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 9.38       | 3.81       | 0.45                   | 7.48      | 3.10      |
| <b>Mediano</b> | 8.36       | 3.67       | 0.44                   | 3.81      | 1.75      |

Tabella 5.17: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 32403 1° follow-up

ce SSD. La mappa ottenuta tramite approssimazione sigmoidale mostra dei pixel bianchi dove il fitting non risulta adeguato. In tale zona della ROI i valori dell'indice MAR<sub>r</sub> sono massimi (il valor medio dell'indice MAR<sub>r</sub> in tale porzione della ROI è 0.52. contro il valor medio di 0.44 per i rimanenti pixel). Gli indici MS e SS evidenziano la zona superiore e il bordo sinistro della ROI e hanno andamento decrescente muovendosi verso il centro della lesione. Il radiologo ha rilevato ancora corrispondenza tra la mappa perfusionale e ciò che si osserva dalle immagini TC, che descrivono una distribuzione omogenea della perfusione nella lesione con spot perfusionali concentrati nella periferia.

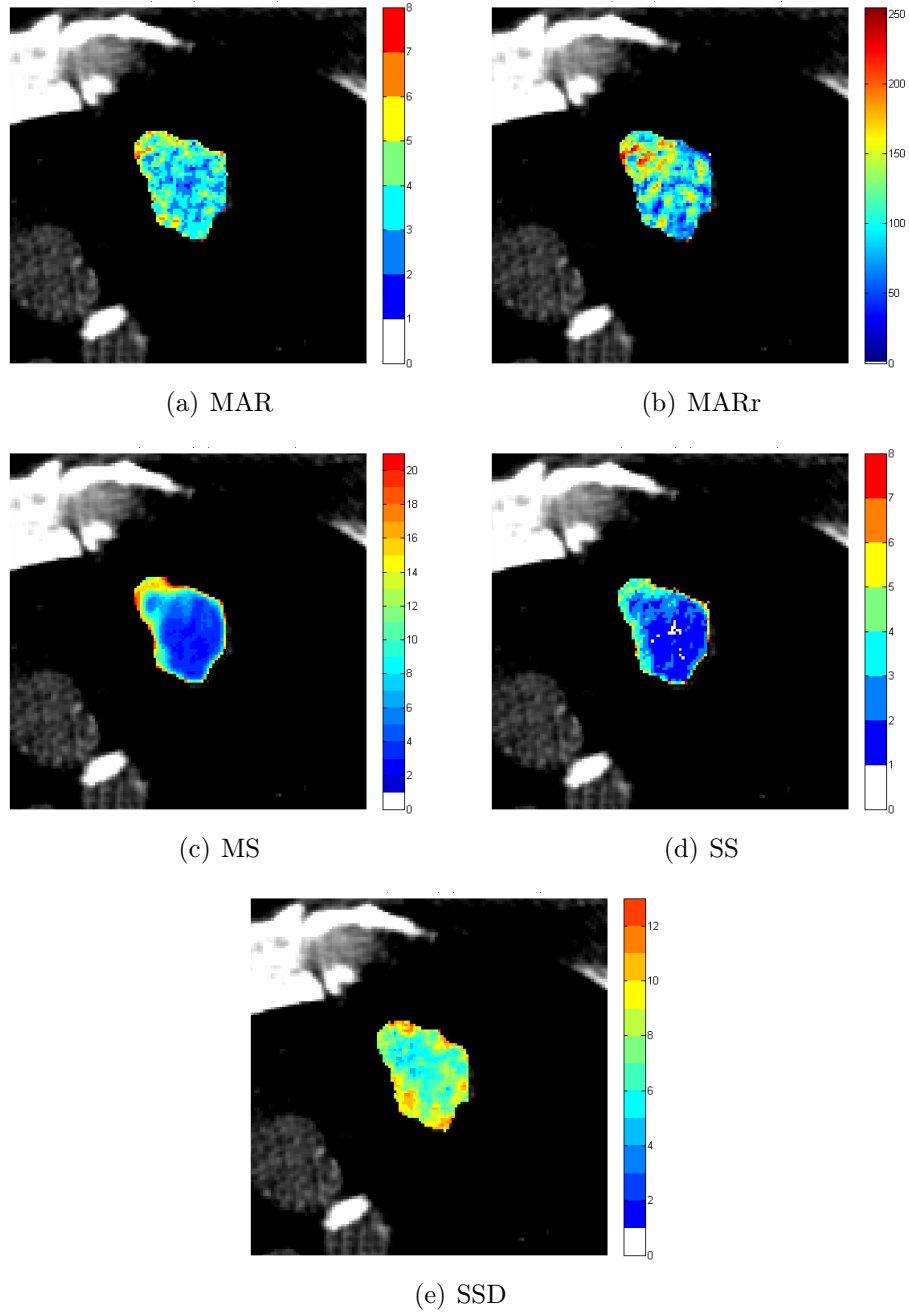


Figura 5.15: Indici ID 2 1° follow-up

### 5.3.4 Secondo follow-up ID 2

Nelle Figure 5.16(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali del secondo follow-up eseguito in data 1 settembre 2011. In Figura 5.16(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all’NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.18 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.19 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.20 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.17 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.21 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Le

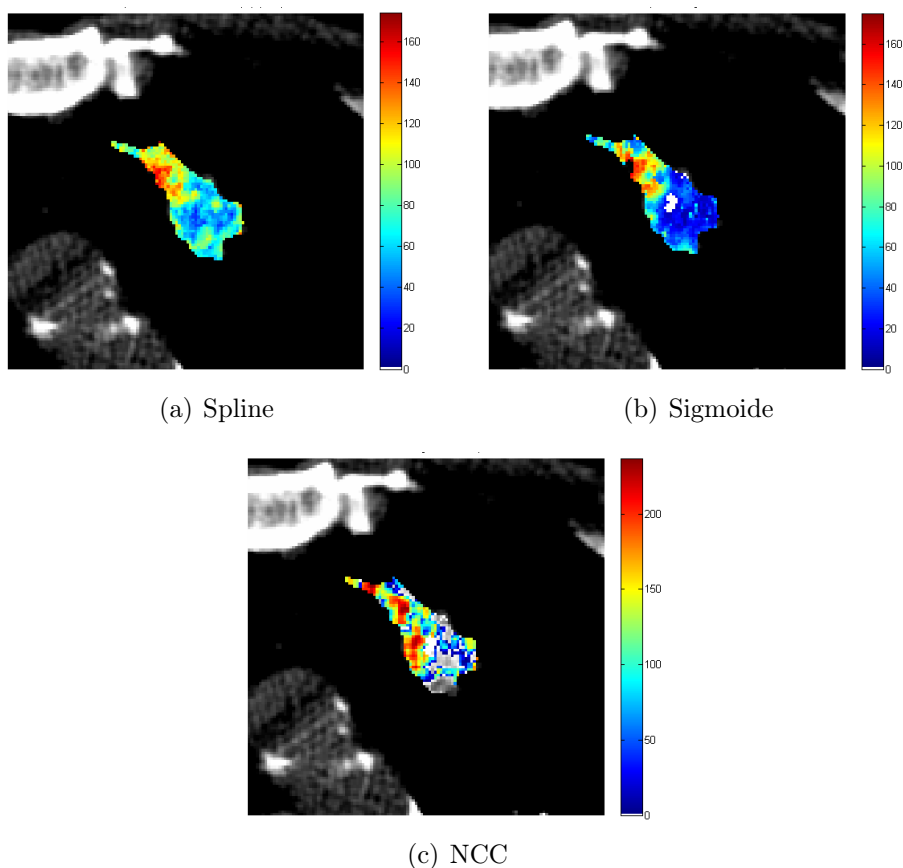


Figura 5.16: Mappe ID 2 2° follow-up

|          | <b>Perfusione totale</b><br>[ml/min/100g] | <b>Perfusione media</b><br>[ml/min/100g] | <b>dS</b> | <b>Area lesione tra media±dS</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>% pixel tra media±dS</b> |
|----------|---|--|-----------|--|-----------------------------|
| Spline   | 45112                                     | 76                                       | 27        | 184  | 67                          |
| Sigmoide | 31013                                     | 54                                       | 40        | 189  | 72                          |

Tabella 5.18: Valori di perfusione ID 2 2° follow-up

| <b>Area lesione</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>Area WHO</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>Asse maggiore</b><br>[mm] | <b>Asse minore</b><br>[mm] |
|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 352                                       | 536                                   | 36                           | 15                         |

Tabella 5.19: Dimensioni lesione ID 2 2° follow-up

| <b>R</b>        | <b>Spline</b> | <b>Sigmoide</b> | <b>SSD</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Spline</b>   | 1             | 0.7730          | 0.8343     |
| <b>Sigmoide</b> | 0.7730        | 1               | 0.8580     |
| <b>SSD</b>      | 0.8343        | 0.8580          | 1          |

Tabella 5.20: Indici di correlazione ID 2 2° follow-up

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MARr</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 12.62      | 4.21       | 0.40        | 8.09      | 3.06      |
| <b>Mediano</b> | 10.57      | 3.95       | 0.39        | 4.73      | 2.35      |

Tabella 5.21: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 2° follow-up

mappe perfusionali ottenute con i due differenti metodi di fitting evidenziano entrambe l'apice superiore della ROI. La mappa perfusionale ricavata tramite interpolazione spline evidenzia (ma con valori minori) anche due spot perfusionali nella parte inferiore della ROI. I valori perfusionali appaiono molto correlati tra le due mappe (come si nota dalla Tabella 5.20 e dalla Figura 5.16(c)). Entrambe mostrano inoltre un'alta correlazione con l'indice SSD. La mappa ricavata dall'approssimazione sigmoide mostra dei pixel bianchi, dove il fitting produce curve con andamento decrescente, a causa dell'eccessivo rapporto MAR/SSD (il valor medio dell'indice MARr in tale porzione della ROI è 0.56. contro il valor medio di 0.39 per i rimanenti pixel). L'indice MAR concentra i suoi



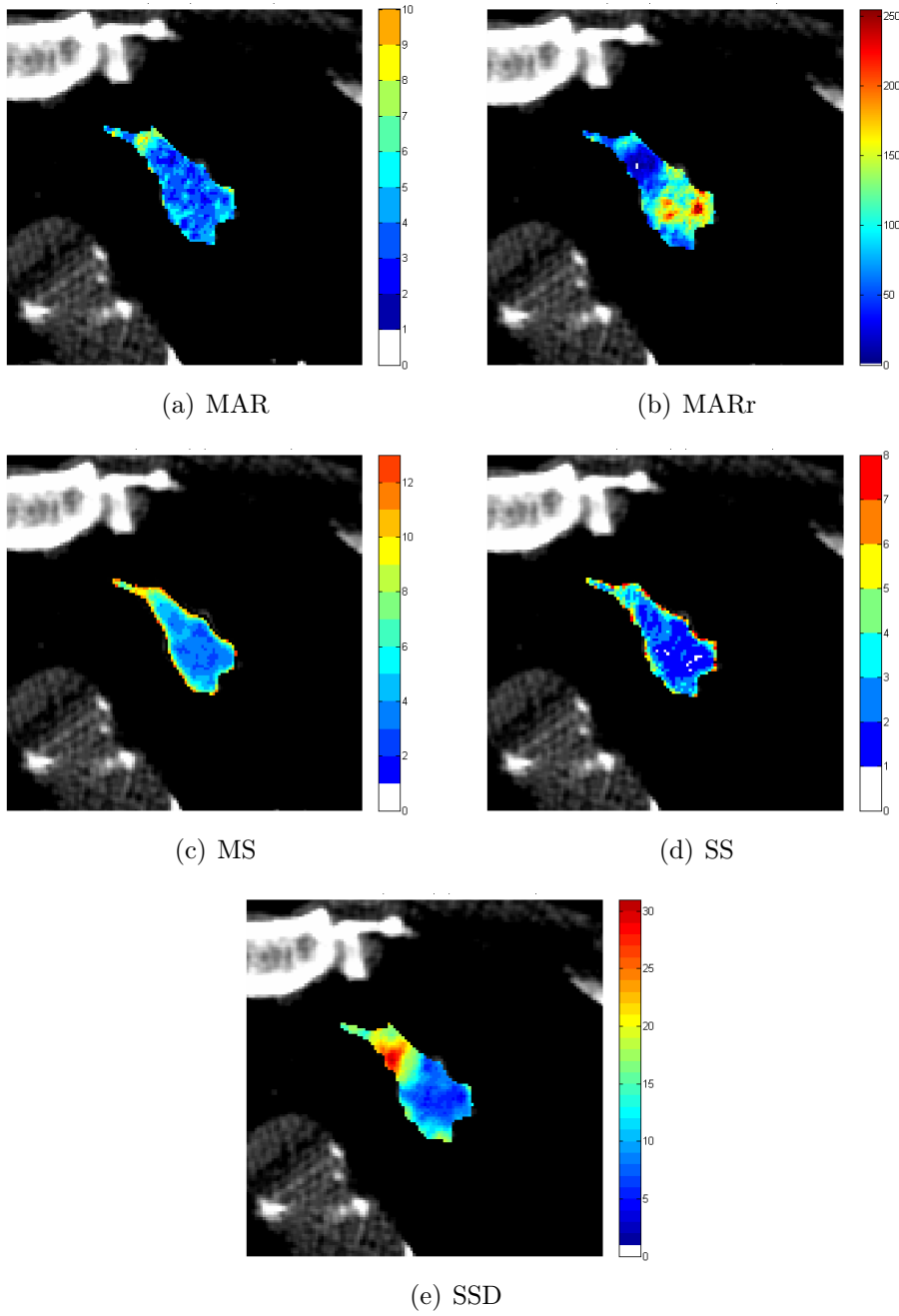


Figura 5.17: Indici ID 2 2° follow-up

valori massimi nell'apice della lesione. I valori massimi degli indici MS e SS circoscrivono la zona della ROI caratterizzata da maggior perfusione. L'indice MAR ha valori minimi nelle zone indicate con valori elevati di perfusione. Il radiologo dall'analisi delle immagini TC ha riscontrato una lieve diminuzione delle dimensioni della lesione e una perfusione distribuita in maniera omogenea, leggermente maggiore nella regione periferica in alto a destra, considerando la mappa perfusionale congruente.

### 5.3.5 Terzo follow-up ID 2

Nelle Figure 5.18(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali del terzo follow-up eseguito in data 13 ottobre 2011. In Figura 5.18(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.22 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.23 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.24 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.19 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.25 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Entrambe le

|                 | Perfusione totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel tra media±dS |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------|----|---|----------------------|
| <b>Spline</b>   | 69845                              | 91                                | 32 | 234   | 66                   |
| <b>Sigmoide</b> | 26188                              | 41                                | 32 | 203   | 69                   |

Tabella 5.22: Valori di perfusione ID 2 3° follow-up

| Area lesione<br>[mm <sup>2</sup> ] | Area WHO<br>[mm <sup>2</sup> ] | Asse maggiore<br>[mm] | Asse minore<br>[mm] |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------|
| 456                                | 664                            | 36                    | 18                  |

Tabella 5.23: Dimensioni lesione ID 2 3° follow-up

mappe colorimetriche perfusionali indicano la zona superiore della ROI come quella maggiormente perfusa. Soprattutto nella mappa del metodo

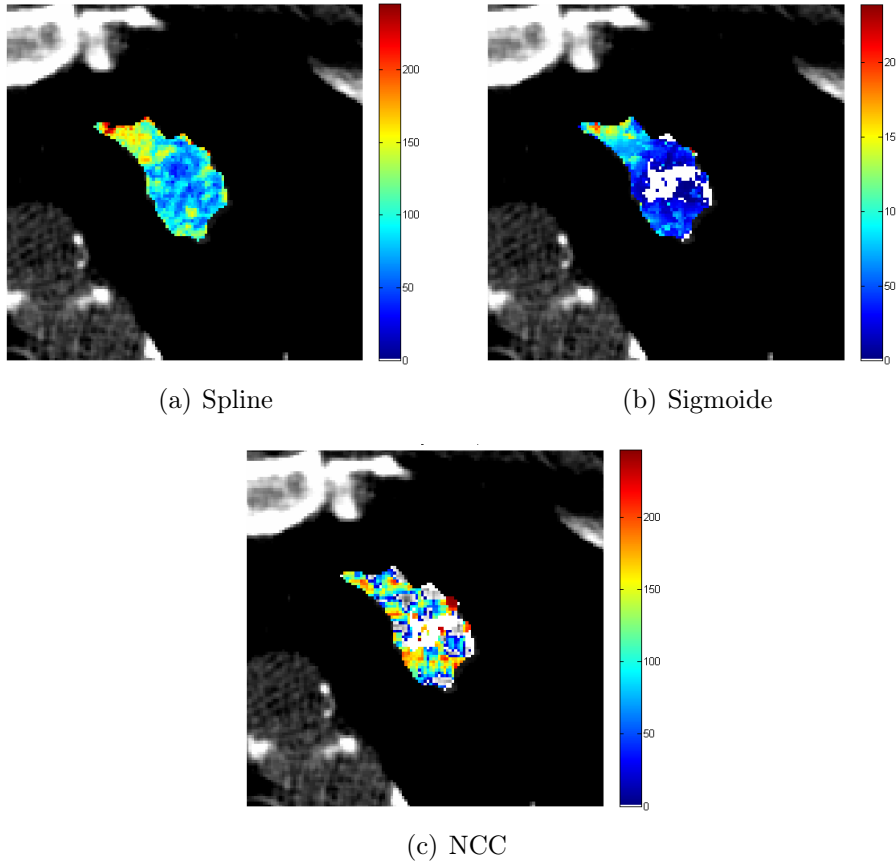
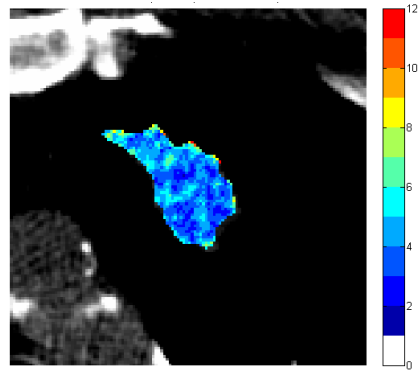


Figura 5.18: Mappe ID 2 3° follow-up

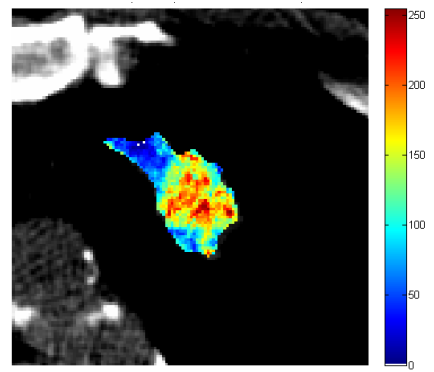
| R        | Spline | Sigmoide | SSD    |
|----------|--------|----------|--------|
| Spline   | 1      | 0.7337   | 0.8172 |
| Sigmoide | 0.7337 | 1        | 0.8542 |
| SSD      | 0.8172 | 0.8542   | 1      |

Tabella 5.24: Indici di correlazione ID 2 3° follow-up

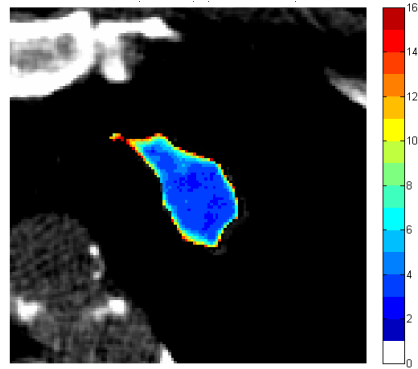
di interpolazione spline si nota anche uno spot perfusionale vicino il bordo inferiore della lesione. Nella mappa del metodo di approssimazione tramite funzioni sigmoidali compaiono ancora dei pixel bianchi: anche in questo caso si trovano nella porzione della ROI con valori maggiori di  $MAR_r$  (il valor medio dell'indice  $MAR_r$  in tale porzione della ROI è 0.64, contro il valor medio di 0.48 per i rimanenti pixel). Si riscontra una mag-



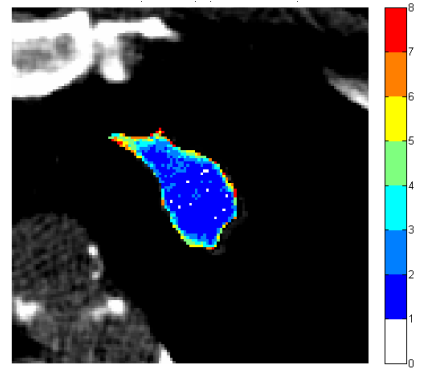
(a) MAR



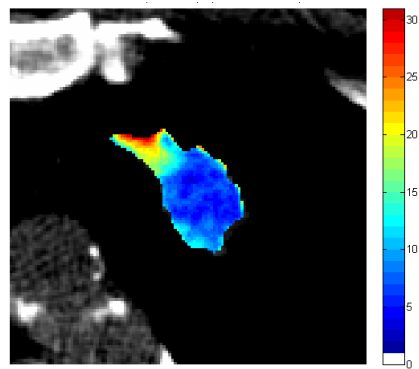
(b) MARr



(c) MS



(d) SS



(e) SSD

Figura 5.19: Indici ID 2 3° follow-up

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MARr</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 9.92       | 4.22       | 0.51        | 8.92      | 3.22      |
| <b>Mediano</b> | 7.63       | 4.05       | 0.53        | 4.03      | 1.86      |

Tabella 5.25: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 3° follow-up

gior differenza tra le aree più e meno perfuse della lesione nella mappa del metodo sigmoidale. Entrambe le mappe mostrano un'ottima correlazione con l'indice SSD. L'indice MAR non evidenzia zone particolari della ROI, i suoi valori sono distribuiti uniformemente. L'indice MARr assume i valori minimi nelle aree della ROI maggiormente perfuse. Gli indici MS e SS evidenziano la zona superiore della ROI e assumono i valori massimi lungo i bordi della lesione, decrescendo rapidamente spostandosi verso il centro. Il radiologo dall'analisi delle immagini TC riscontra un leggero aumento delle dimensioni della lesione (che potrebbe rispecchiare un aumento della perfusione), una perfusione omogenea, lievemente maggiore nella zona marginale e la mappe perfusionali rispecchiano tali caratteristiche.

### 5.3.6 Quarto follow-up ID 2

Nelle Figure 5.20(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali del quarto follow-up eseguito in data 1 febbraio 2012. In Figura 5.20(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.26 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.27 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.28 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.21 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.29 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Le mappe perfusionali ottenute con i metodi di approssimazione tramite spline e sigmoide evidenziano la zona superiore della ROI, in accordo con l'indice SSD. Nella rimanente parte della ROI la mappa ottenuta con funzioni sigmoidali è prevalentemente composta da pixel bianchi (il valor medio dell'indice MARr in tale porzione della ROI è 0.61. contro il valor medio di 0.57

|                 | Perfusione<br>totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione<br>media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione<br>tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel<br>tra<br>media±dS |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----|--|----------------------------|
| <b>Spline</b>   | 155288                                | 83                                   | 28 | 623  | 72                         |
| <b>Sigmoide</b> | 58869                                 | 45                                   | 44 | 525  | 86                         |

Tabella 5.26: Valori di perfusione ID 2 4° follow-up

| Area<br>lesione<br>[mm <sup>2</sup> ] | Area<br>WHO<br>[mm <sup>2</sup> ] | Asse<br>maggiore<br>[mm] | Asse<br>minore<br>[mm] |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 996                                   | 1388                              | 46                       | 30                     |

Tabella 5.27: Dimensioni lesione ID 2 4° follow-up

| <b>R</b>        | <b>Spline</b> | <b>Sigmoide</b> | <b>SSD</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Spline</b>   | 1             | 0.3668          | 0.7379     |
| <b>Sigmoide</b> | 0.3668        | 1               | 0.4822     |
| <b>SSD</b>      | 0.7379        | 0.4822          | 1          |

Tabella 5.28: Indici di correlazione ID 2 4° follow-up

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MARr</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 6.68       | 3.71       | 0.59        | 6.04      | 2.39      |
| <b>Mediano</b> | 5.97       | 3.61       | 0.60        | 3.69      | 1.64      |

Tabella 5.29: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 2 4° follow-up

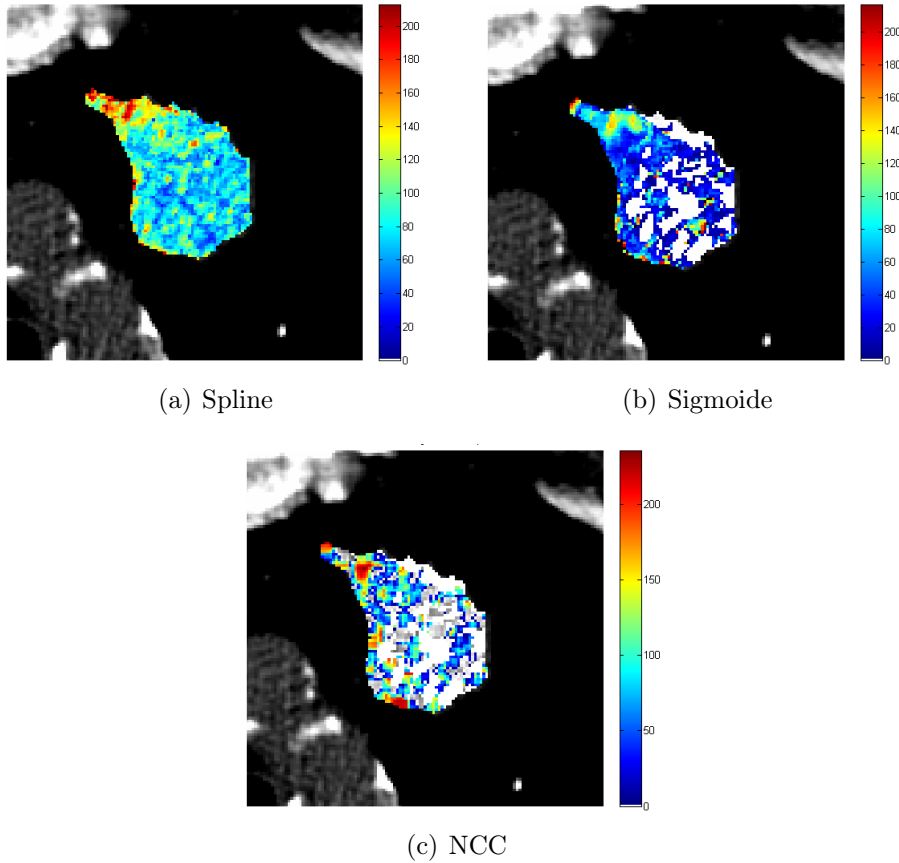


Figura 5.20: Mappe ID 2 4° follow-up

per i rimanenti pixel). I valori perfusionali calcolati interpolando tramite spline le TCC risultano molto più correlati con l'indice SSD rispetto i valori calcolati con approssimazione sigmoideale. Gli indici MS e SS assumo valori contenuti nella ROI (escludendo i pixel di confine) ed MS identifica un striscia di pixel nella porzione inferiore della ROI. L'indice MAR ha valori bassi e uniformemente distribuiti all'interno della ROI. MARr evidenzia i suoi valori minimi nelle zone maggiormente perfuse della ROI. Dall'analisi delle immagini TC il radiologo ha rilevato un aumento delle dimensioni della lesione e una perfusione omogenea ottenendo riscontro con la mappa perfusionale.

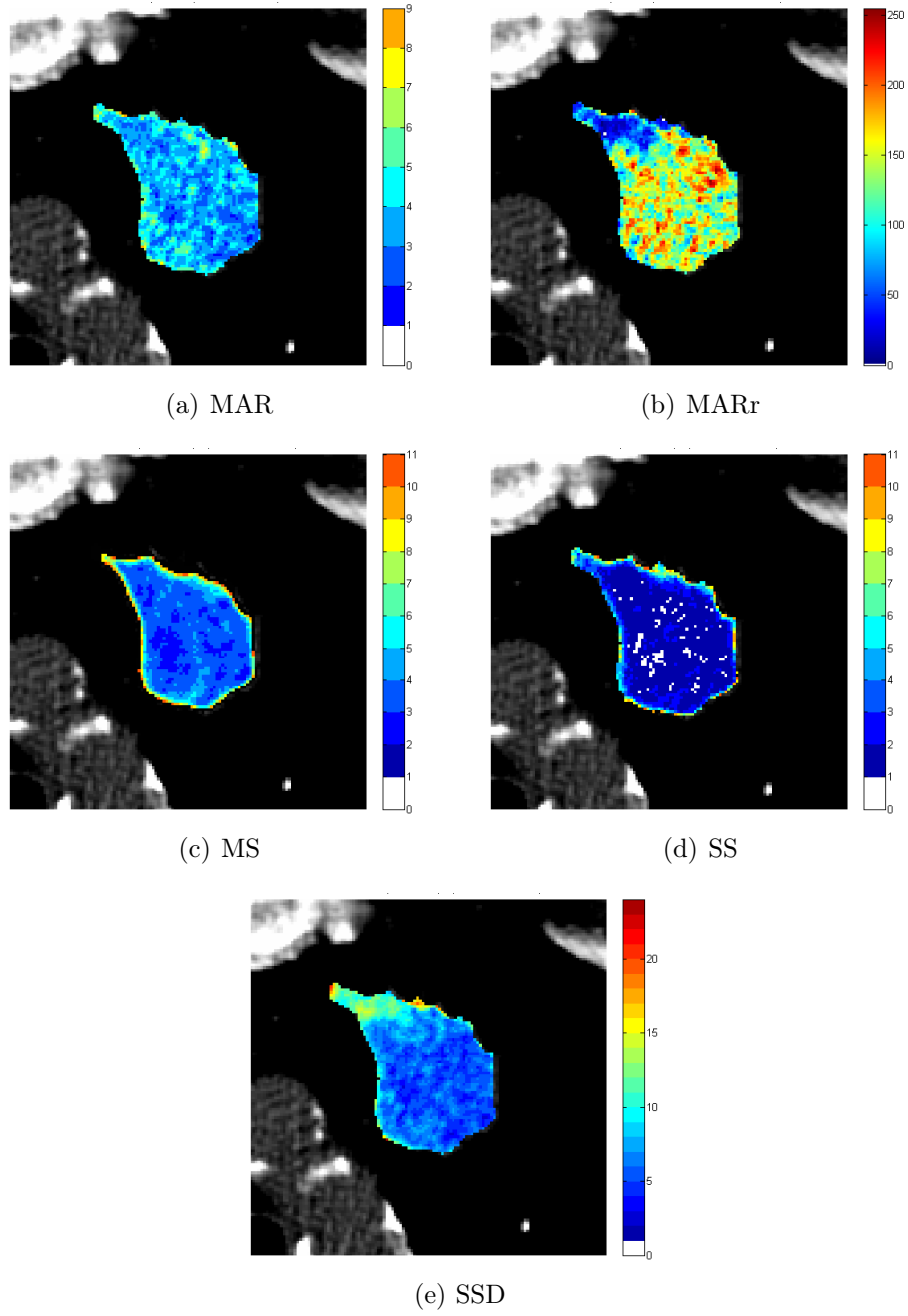


Figura 5.21: Indici ID 2 4° follow-up



### 5.3.7 Confronto variazioni dimensionali e perfusionali nei follow-up

In Tabella 5.30 vengono riportati i valori dimensionali e perfusionali relativi agli esami del paziente ID 2. Attualmente presso l'IRST, mancando

|              | Perfusione totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione<br>[mm <sup>2</sup> ] | Area WHO<br>[mm <sup>2</sup> ] | Asse maggiore<br>[mm] |
|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|----|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Baseline     | 88320                              | 66                                | 21 | 722                                | 1019                           | 41                    |
| 1° follow-up | 76112                              | 112                               | 32 | 430                                | 572                            | 28                    |
| 2° follow-up | 45112                              | 76                                | 27 | 352                                | 536                            | 36                    |
| 3° follow-up | 69845                              | 91                                | 32 | 456                                | 664                            | 36                    |
| 4° follow-up | 155288                             | 83                                | 28 | 996                                | 1388                           | 46                    |

Tabella 5.30: Valori perfusionali e dimensionali

un software adeguato per l'analisi perfusionale, le valutazioni dei follow-up vengono eseguite basandosi sulle variazioni dimensionali che subiscono le lesioni. Le dimensioni delle lesioni vengono riportate nei referti dei radiologi come misura dell'asse maggiore e minore. Ad oggi, la maggior parte dei trial clinici che valutano in maniera oggettiva la risposta ai trattamenti, utilizzano lo standard RECIST il quale misura le variazioni di dimensioni subite dall'asse maggiore della lesione. In questo caso, le informazioni derivanti dall'analisi perfusionale potevano rivelarsi utili da un punto di vista clinico, in particolare nella valutazione del secondo follow-up, in quanto l'asse maggiore subisce un incremento di circa il 22% rispetto al primo follow-up, mentre sia la perfusione totale che quella media diminuiscono (rispettivamente del 69% e del 47%). Basandosi solo sulle dimensioni dell'asse maggiore si poteva valutare la terapia inefficiente e quindi sospenderla, mentre i dati perfusionali potrebbero indicare il contrario. Tra il secondo e il terzo follow-up invece l'asse maggiore resta stabile, ma sia la perfusione totale che media aumentano (del 35% e del 16%), trend che sembra essere confermato dal quarto follow-up in cui si ha un incremento sia dell'asse maggiore che dei valori perfusionali. In questo caso la perfusione poteva indicare precocemente rispetto alle variazioni dimensionali, un peggioramento della lesione, prevedendone l'accrescimento. Ovviamente bisognerebbe ampliare la casistica per ottenere informazioni significative ma il radiologo ha confermato che in questo caso le informazioni perfusionali potevano tornare utili. Sarebbe

interessante sottoporre tali informazioni agli oncologi che hanno valutato il paziente per ottenere ulteriori riscontri.

### 5.3.8 Paziente ID 3

Nelle Figure 5.22(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali per il paziente ID 3, maschio di 62 anni, relative all'indagine perfusionale svolta in data 3 maggio 2011. Il paziente presenta un carcinoma squamocellulare allo stadio IIIB. In Figura 5.22(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.31 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.32 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.33 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.23 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.34 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Analizzando le mappe perfusionali si

|                 | <b>Perfusione totale</b><br>[ml/min/100g] | <b>Perfusione media</b><br>[ml/min/100g] | <b>dS</b> | <b>Area lesione tra media±dS</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>% pixel tra media±dS</b> |
|-----------------|---|--|-----------|--|-----------------------------|
| <b>Spline</b>   | 211483                                    | 62                                       | 35        | 1067   | 68                          |
| <b>Sigmoide</b> | 235633                                    | 77                                       | 77        | 1125   | 80                          |

Tabella 5.31: Valori di perfusione ID 3

| <b>Area lesione</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>Area WHO</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>Asse maggiore</b><br>[mm] | <b>Asse minore</b><br>[mm] |
|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1603                                      | 2121                                  | 57                           | 37                         |

Tabella 5.32: Dimensioni lesione ID 3

nota che la perfusione è maggiore nella zona superiore della lesione. Le mappe colorimetriche ottenute con i due diversi metodi di interpolazione evidenziano zone in comune, ma i valori perfusionali indicati sono notevolmente diversi. In particolare, la mappa colorimetrica relativa alla sigmoide mostra valori che arrivano fino a 400 ml/min/100 g. Valori di

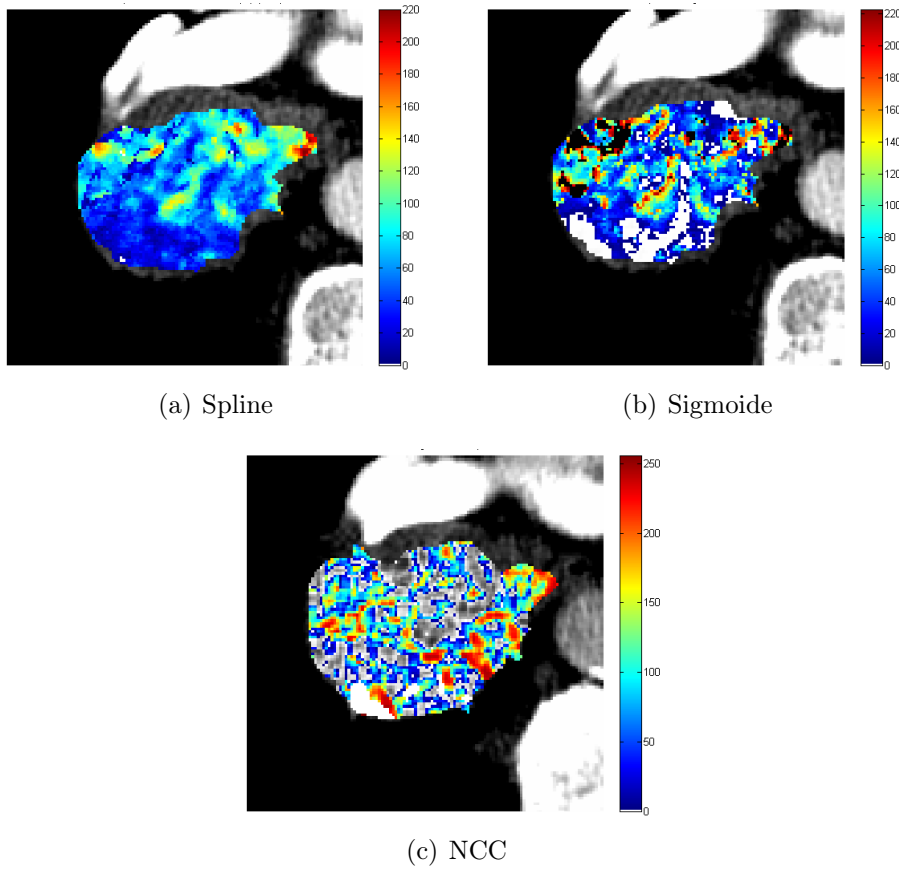


Figura 5.22: Mappe ID 3

| R        | Spline | Sigmoide | SSD    |
|----------|--------|----------|--------|
| Spline   | 1      | 0.4701   | 0.7770 |
| Sigmoide | 0.4701 | 1        | 0.4507 |
| SSD      | 0.7770 | 0.4507   | 1      |

Tabella 5.33: Indici di correlazione ID 3

perfusioni così elevati non sono sicuramente ammissibili: infatti visualizzando le TCC si vede che la funzione sigmoide non è in grado di fittare i punti delle curve in maniera adeguata, in quanto raggiunto il picco, le TCC tendono a decrescere, mentre la sigmoide prevede un plateau. Dalla Figura 5.22(c) e dalla Tabella 5.33 si evidenzia come le due mappe perfusionali siano scarsamente correlate tra loro. Anche in questo caso

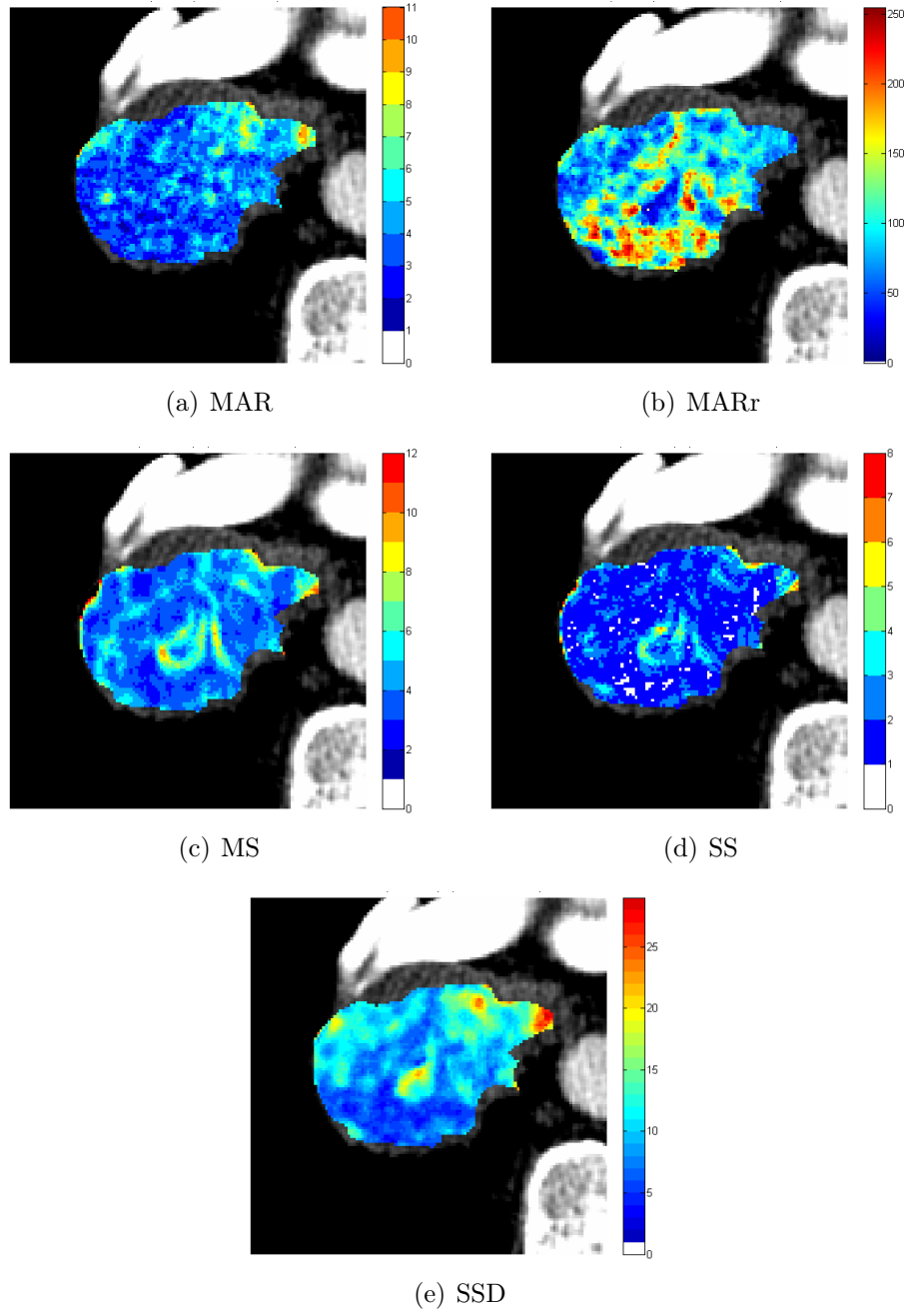


Figura 5.23: Indici ID 3

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MARr</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 10.00      | 4.01       | 0.43        | 4.43      | 2.00      |
| <b>Mediano</b> | 9.55       | 3.79       | 0.41        | 4.00      | 1.77      |

Tabella 5.34: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 3

sono presenti pixel bianchi nella mappa relativa alla sigmoide. Tali pixel ancora una volta si trovano nella porzione della ROI dove l'indice MARr assume i valori massimi (zona inferiore della lesione). L'andamento non fisiologico che assumono le sigmoidi in tale regione è quindi da imputare all'eccessivo rapporto rumorosità/variazione di HU nel tempo. Le zone maggiormente perfuse sono evidenziate anche nelle mappe colorimetriche degli indici MS, SS e SSD. In particolare, la mappa relativa all'interpolazione spline risulta maggiormente correlata con l'indice SSD rispetto alla mappa relativa alla sigmoide (vd. Tabella 5.33). Ciò indica quindi la maggior bontà dell'interpolazione tramite spline rispetto all'approssimazione tramite funzioni sigmoidali. L'indice MAR assume valori contenuti su tutta la ROI. I valori maggiori degli indici MS e SS sono localizzati lungo i bordi della ROI (indicano i pixel affetti da movimento). Dall'analisi delle immagini TC il radiologo ha rilevato una leggera disomogeneità di perfusione della lesione. Dalle mappe colorimetriche sopra descritte si vede infatti che solo una piccola porzione della ROI non è interessata da perfusione.

### 5.3.9 Paziente ID 4

Nelle Figure 5.24(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali per il paziente ID 4, donna di 47 anni, relative all'indagine perfusionale svolta in data 24 febbraio 2012. La paziente presenta un cancro non a piccole cellule. In Figura 5.24(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.35 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.36 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.37 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.25 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di

errore. In Tabella 5.38 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Osservando le due mappe colorimetriche dei valori perfusio-

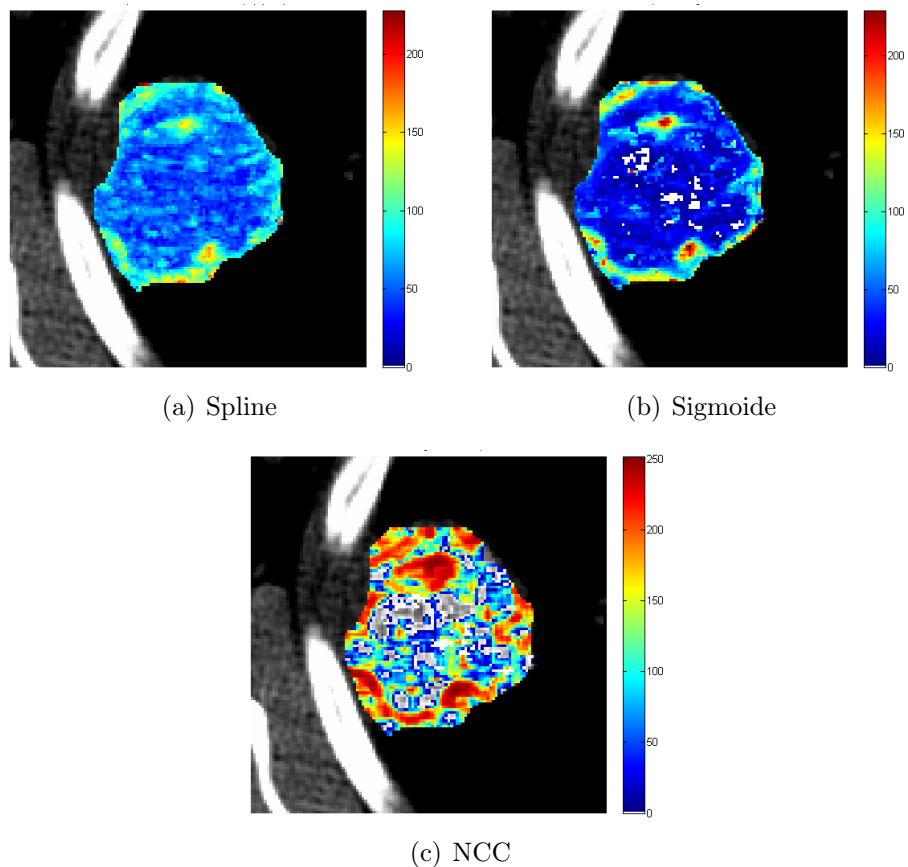


Figura 5.24: Mappe ID 4

|                 | Perfusione totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel tra media±dS |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------|----|---|----------------------|
| <b>Spline</b>   | 223401                             | 62                                | 24 | 1205  | 73                   |
| <b>Sigmoide</b> | 147519                             | 42                                | 37 | 1324  | 82                   |

Tabella 5.35: Valori di perfusione ID 4

nali ottenuti con i due differenti metodi di interpolazione delle TCC si nota che vengono indicati con valori maggiori di perfusione le medesime aree della lesione. Le stesse aree mostrano alti valori nella mappa della

| <b>Area<br/>lesione<br/>[mm<sup>2</sup>]</b> | <b>Area<br/>WHO<br/>[mm<sup>2</sup>]</b> | <b>Asse<br/>maggiore<br/>[mm]</b> | <b>Asse<br/>minore<br/>[mm]</b> |
|--|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1752   | 2282                                     | 51                                | 45                              |

Tabella 5.36: Dimensioni lesione ID 4

| <b>R</b>        | <b>Spline</b> | <b>Sigmoide</b> | <b>SSD</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Spline</b>   | 1             | 0.7725          | 0.7821     |
| <b>Sigmoide</b> | 0.7725        | 1               | 0.7821     |
| <b>SSD</b>      | 0.7821        | 0.7821          | 1          |

Tabella 5.37: Indici di correlazione ID 4

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MARr</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 9.09       | 3.60       | 0.46        | 4.58      | 1.67      |
| <b>Mediano</b> | 7.53       | 3.52       | 0.46        | 3.54      | 1.67      |

Tabella 5.38: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 4

NCC confermando appunto la correlazione tra le stesse zone della ROI. Un'ulteriore conferma si ha dal valore del coefficiente di correlazione R calcolato tra i valori perfusionali ottenuti con i due diversi metodi, pari a 0.772. come riportato in Tabella 5.37. Osservando anche le mappe colorimetriche degli indici di errore si nota che ancora le stesse zone della ROI assumono i valori maggiori negli indici SSD, SS e MS. Dalla correlazione con l'indice SSD si può ipotizzare che le caratteristiche delle immagini di questo esame sono tali da permettere il calcolo dei valori perfusionali con un buon grado di affidabilità, in quanto è possibile estrarre il segnale effettivo (osservando direttamente le immagini TC si nota l'ottima qualità delle immagini stesse). Le zone a maggior perfusione correlate con gli indici MS e SS indicano, come ipotizzato, che valori elevati di tali indici (all'interno delle soglie indicate) possono identificare le zone maggiormente perfuse. In tali zone i valori di MS e SS oscillano da 5 a 8 e da 3 a 5 rispettivamente. In questo esame i pixel che assumo valori superiori di MS e SS indicati si trovano al confine della ROI e le TCC hanno andamenti non fisiologici dovuti ad artefatti da movimento. L'indice MAR assume valori limitati su tutta la ROI e dalla mappa

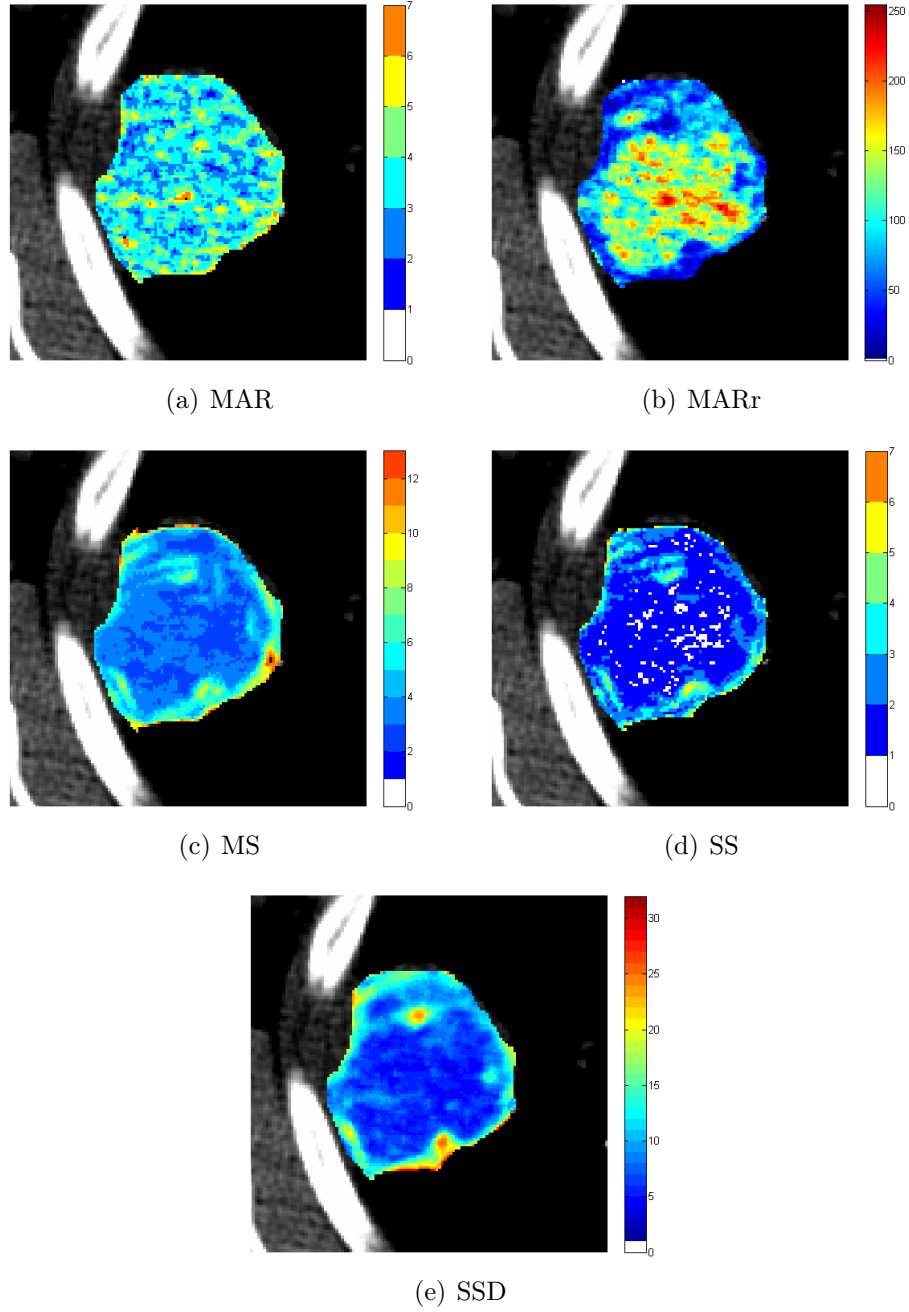


Figura 5.25: Indici ID 4



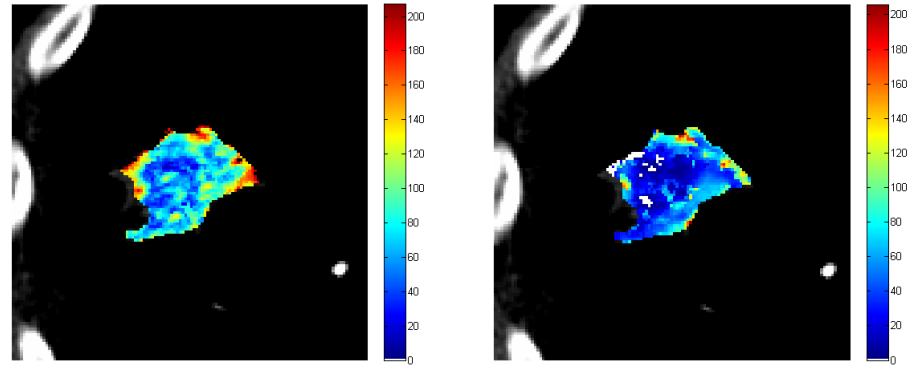
colorimetrica di tale indice non vengono evidenziate particolari zone (il suo valore massimo è di 8.5). L'indice MARr evidenzia quindi in questo caso le regioni della ROI a minor perfusione, in quanto in tali zone si ha un valore minore di SSD, rendendo quindi maggiore la percentuale di rumore sulla variazione di HU che subiscono i pixel nel tempo. Anche in tali zone comunque, guardando le TCC, la qualità dell'interpolazione è buona e gli errori commessi non sembrano compromettere i parametri calcolati. Anche se le mappe colorimetriche ottenute con i due differenti metodi di interpolazione evidenziano le medesime regioni, ci sono delle differenze nei valori perfusionali calcolati. Questi possono essere dovuti al fitting non ottimale da parte del modello sigmoidale, in quanto la TCC originale presenta una fase di discesa dopo aver raggiunto il picco, a differenza della sigmoide che prevede invece un plateau. In questo caso si ritiene migliore e più affidabile l'interpolazione effettuata tramite spline.

### 5.3.10 Paziente ID 9

Nelle Figure 5.26(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali per il paziente ID 9, maschio di 69 anni, relative all'indagine perfusionale svolta in data 25 marzo 2011. Il soggetto presenta un carcinoma squamocellulare. In Figura 5.26(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.39 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.40 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.41 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.27 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.42 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Osservando le mappe perfusionali si nota che i valori maggiori di per-

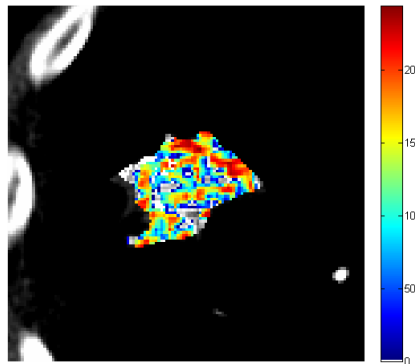
|                 | Perfusione<br>totale<br>[ml/min/100g] | Perfusione<br>media<br>[ml/min/100g] | dS | Area lesione<br>tra media±dS<br>[mm <sup>2</sup> ] | % pixel<br>tra<br>media±dS |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----|--|----------------------------|
| <b>Spline</b>   | 80040                                 | 77                                   | 33 | 340  | 71                         |
| <b>Sigmoide</b> | 43608                                 | 43                                   | 32 | 345  | 74                         |

Tabella 5.39: Valori di perfusione ID 9



(a) Spline

(b) Sigmoide



(c) NCC

Figura 5.26: Mappe ID 9

| Area<br>lesione<br>[mm <sup>2</sup> ] | Area<br>WHO<br>[mm <sup>2</sup> ] | Asse<br>maggiore<br>[mm] | Asse<br>minore<br>[mm] |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 550                                   | 773                               | 32                       | 24                     |

Tabella 5.40: Dimensioni lesione ID 9

fusione si hanno lungo i margini della ROI. Ciò è in accordo con l'indice SSD, nella cui mappa colorimetrica si nota che la zona centrale della ROI subisce minori variazioni di HU nel tempo. Nella mappa perfusionale ottenuta approssimando i punti delle TCC tramite funzione sigmoide, si osserva una differenza più netta di perfusione tra la zona centrale e i bordi della lesione. Inoltre, come si vede dalla Tabella 5.41 tale mappa risulta

| <b>R</b>        | <b>Spline</b> | <b>Sigmoide</b> | <b>SSD</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Spline</b>   | 1             | 0.6201          | 0.6827     |
| <b>Sigmoide</b> | 0.6201        | 1               | 0.7252     |
| <b>SSD</b>      | 0.6827        | 0.7252          | 1          |

Tabella 5.41: Indici di correlazione ID 9

|                | <b>SSD</b> | <b>MAR</b> | <b>MARr</b> | <b>MS</b> | <b>SS</b> |
|----------------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Media</b>   | 9.54       | 3.41       | 0.41        | 5.74      | 2.35      |
| <b>Mediano</b> | 8.41       | 3.16       | 0.38        | 3.51      | 1.63      |

Tabella 5.42: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 9

maggiormente correlata con l'indice SSD rispetto alla mappa che utilizza il metodo di interpolazione spline. Anche in questo caso, nella mappa colorimetrica della sigmoide compaiono dei pixel bianchi, nei quali non è stato possibile effettuare il fitting delle TCC in maniera adeguata. In tali punti si osserva che gli indici MAR e MARr hanno i loro valori massimi. Quindi l'eccessiva rumorosità di tali zone è la causa del fallimento del fitting tramite funzione sigmoidale. Gli indici MAR e MARr evidenziano delle zone dove entrambi assumono valori elevati, lungo i confini della ROI. Escludendo tali pixel, l'indice MAR assume valori bassi nelle zone indicate a maggior perfusione. Si osserva anche in questo caso che i pixel a maggior perfusione sono individuati da valori elevati dagli indici MS e SS. Le mappe di questi indici mostrano ancora un andamento crescente dei valori passando dal centro ai bordi della ROI. Dall'analisi delle immagini TC, il radiologo ha ipotizzato un'ampia perfusione su tutta la superficie della lesione, che si riscontra maggiormente nella mappa colorimetrica ottenuta tramite l'interpolazione con funzioni spline.

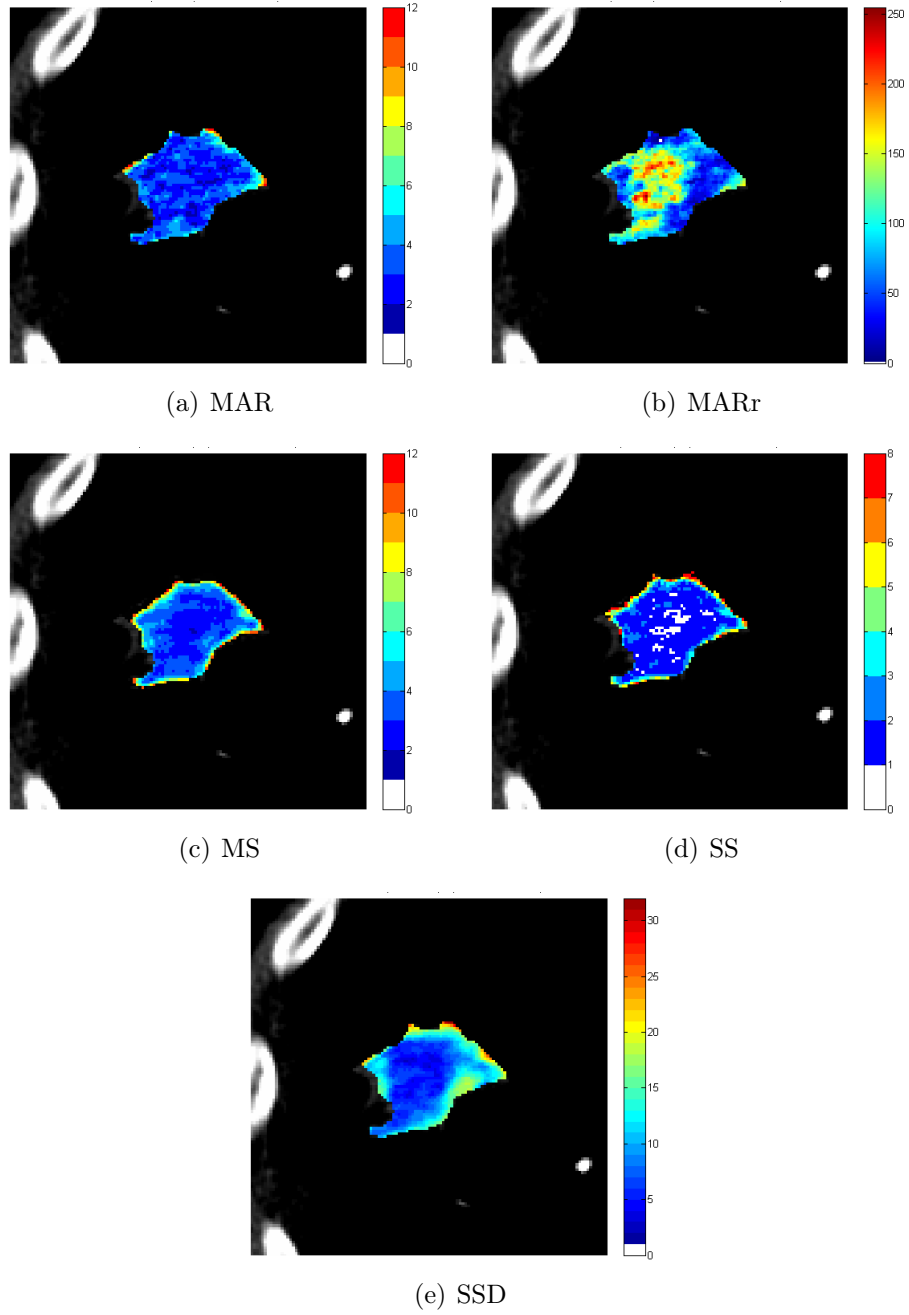


Figura 5.27: Indici ID 9

### 5.3.11 Paziente ID 23

Nelle Figure 5.28(a) e (b) sono riportate le mappe colorimetriche dei valori perfusionali per il paziente ID 23, maschio di 66 anni, relative all'indagine perfusionale svolta in data 22 novembre 2011. Il paziente presenta un carcinoma squamocellulare. In Figura 5.28(c) è rappresentata la mappa colorimetrica relativa all'NCC tra le due mappe perfusionali. In Tabella 5.43 sono riportati i valori perfusionali espressi in ml/min/100 g di tessuto calcolati tra i pixel della ROI che hanno gli indici MS e SS minori di 10 e 5 rispettivamente. In Tabella 5.44 sono riportate le dimensioni della lesione. In Tabella 5.45 sono riportati gli indici di correlazione. Nelle Figure 5.29 sono riportate le mappe colorimetriche degli indici di errore. In Tabella 5.46 sono riportati valor medio e mediano degli indici di errore. Visualizzando le mappe colorimetriche dei valori perfusiona-

|                 | <b>Perfusione totale</b><br>[ml/min/100g] | <b>Perfusione media</b><br>[ml/min/100g] | <b>dS</b> | <b>Area lesione tra media±dS</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>% pixel tra media±dS</b> |
|-----------------|---|--|-----------|--|-----------------------------|
| <b>Spline</b>   | 259011                                    | 76                                       | 25        | 1082   | 69                          |
| <b>Sigmoide</b> | 100287                                    | 36                                       | 25        | 929  | 73                          |

Tabella 5.43: Valori di perfusione ID 23

| <b>Area lesione</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>Area WHO</b><br>[mm <sup>2</sup> ] | <b>Asse maggiore</b><br>[mm] | <b>Asse minore</b><br>[mm] |
|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1709                                      | 2270                                  | 54                           | 42                         |

Tabella 5.44: Dimensioni lesione ID 23

| <b>R</b>        | <b>Spline</b> | <b>Sigmoide</b> | <b>SSD</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Spline</b>   | 1             | 0.5868          | 0.6988     |
| <b>Sigmoide</b> | 0.5868        | 1               | 0.5966     |
| <b>SSD</b>      | 0.6988        | 0.5966          | 1          |

Tabella 5.45: Indici di correlazione ID 23

li ottenuti con i due differenti metodi di interpolazione si notano poche zone in comune. Come si vede dalla Figura 5.28 (c) e dalla Tabella 5.45

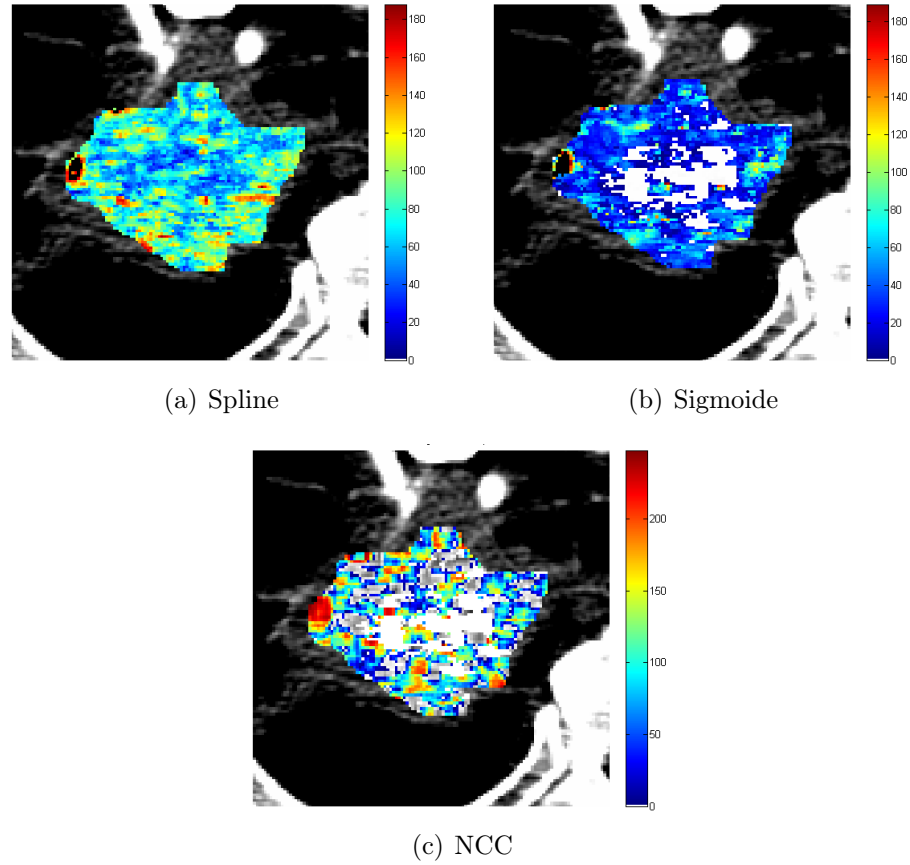


Figura 5.28: Mappe ID 23

|                | SSD   | MAR  | MARr | MS   | SS   |
|----------------|-------|------|------|------|------|
| <b>Media</b>   | 13.20 | 7.25 | 0.56 | 7.07 | 3.40 |
| <b>Mediano</b> | 12.68 | 7.10 | 0.57 | 6.79 | 3.17 |

Tabella 5.46: Valor medio e mediano degli indici di errore ID 23

i valori calcolati sono poco correlati. La mappa ottenute tramite interpolazione spline risulta maggiormente correlata con l'indice SSD rispetto a quella ricavata fittando le TCC con funzioni sigmoidali. Nell'estremo sinistro delle mappe perfusionali si nota un zona con valori molto elevati dovuti alla presenza di un vaso sanguigno. I valori perfusionali maggiori si trovano lungo la corona della ROI, in particolare nella zona inferiore.

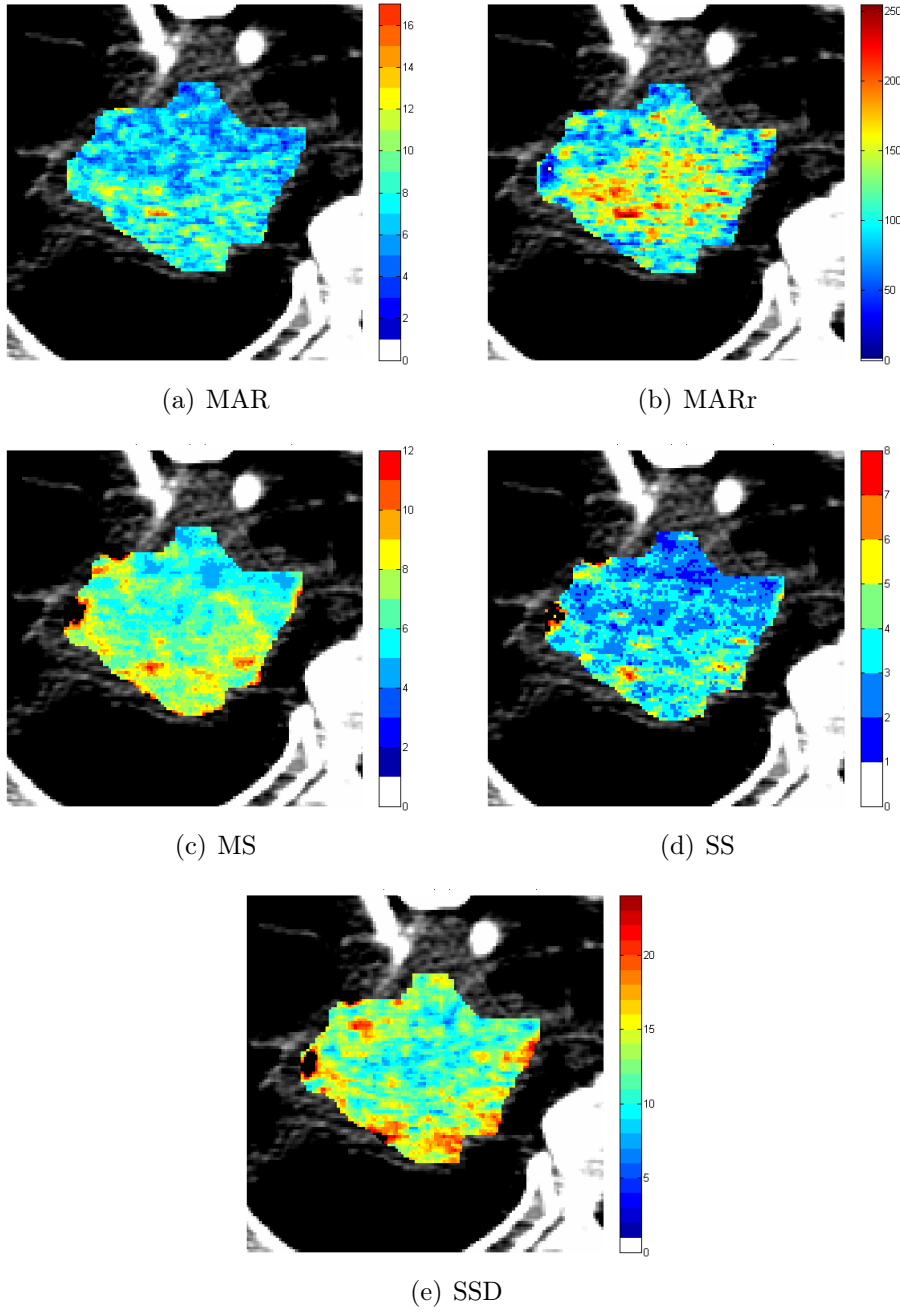


Figura 5.29: Indici ID 23

I pixel bianchi della mappa del metodo sigmoidale mostrano un valor medio dell'indice MARr di 0.66. i restanti pixel 0.54. L'indice MAR evidenzia una piccola zona nella metà sinistra della lesione con valori elevati. L'indice MARr evidenzia i valori minori in corrispondenza delle aree maggiormente perfuse. MS e SS indicano la metà inferiore della ROI come zona maggiormente disomogenea spazialmente e temporalmente. Anche in questo caso gli indici MAR e MARr assumono valori relativamente elevati e ciò portebbe essere la causa del fitting insoddisfacente che si ha tramite le sigmoidi (visualizzando l'immagine TC in Figura 5.30 si nota la qualità inferiore delle stesse).

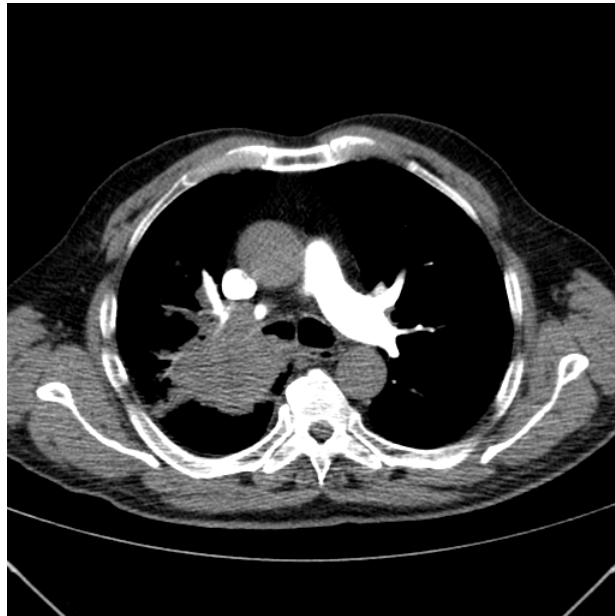


Figura 5.30: Immagine TC ID 23





# Capitolo 6

## Confronto tra PET e TCp

### 6.1 Tomografia ad Emissione di Positroni

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di imaging di medicina nucleare utilizzata per ottenere informazioni sul grado attività dei tessuti in esame. La tecnica si basa sulla rilevazione della coppia di raggi  $\gamma$  emessi a seguito del decadimento di un isotopo radioattivo (definito *radiotracciante*), legato ad una molecola con determinate proprietà biologiche, iniettato nel soggetto. L'isotopo radioattivo  ${}^A_Z N$ , dalla breve emivita (circa 100 min), subisce un decadimento  $\beta^+$ , nel quale un protone viene convertito in un neutrino  $n$  e un positrone  $e^+$  (come descritto in 6.1).



Il positrone emesso viaggia per una breve distanza (tipicamente minore di 1 mm) prima di annichilirsi a seguito dell'incontro con un elettrone. L'annichilazione produce due fotoni  $\gamma$  ad alta energia (511 keV) che si propagano lungo la medesima direzione ma in verso opposto (Figura 6.1). I fotoni vengono rilevati dai cristalli a scintillazione posti in un anello che circonda il soggetto, che colpiti dai fotoni generano luce nel campo del visibile tramite assorbimento fotoelettrico. I raggi luminosi emessi vengono rilevati dal tubo fotomoltiplicatore che li converte in segnale elettrico, tramite un fotocatodo, e amplifica il segnale stesso. Il conteggio degli eventi radioattivi si basa sulla detezione di due fotoni che colpiscono simultaneamente (con una tolleranza di 10 ns) due rilevatori posti a  $180^\circ$ . I due rilevatori identificano una *linea di risposta*. Le linee

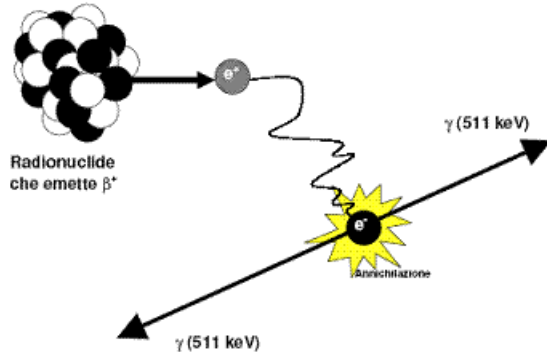


Figura 6.1: Fotoni generati dall'annichilazione

di risposta passanti per le regioni radioattive conterranno un numero di eventi maggiore. L'attività rilevata dalla PET viene espressa in *Standard Uptake Value* e rappresentata in immagini. Il SUV viene calcolato pixel per pixel ed è dato da:

$$SUV = \frac{c_{PET}(t)[Bq/min]}{DI[Bq]/M[g]} \quad (6.2)$$

con  $c_{PET}(t)$  che esprime la concentrazione della radiazione nel tessuto,  $DI$  la dose iniettata e  $M$  la massa del paziente [11]. Nei tomografi moderni, la PET acquisisce anche una TC del tessuto indagato, in modo da sovrapporre la mappa di SUV all'immagini TC, per affiancare le informazioni morfologiche che si ottengono dalla TC a quelle funzionali della PET. In oncologia viene utilizzata la PET per misurare l'attività del tumore relativa al metabolismo del glucosio. È stato infatti osservato che il glucosio può essere metabolizzato in combinazione con l'ossigeno o tramite la glicolisi, che il metabolismo delle cellule cancerogene sfrutta una forma di glicolisi meno energeticamente favorevole rispetto la fosforilazione ossidativa anche in presenza di un adeguato supporto di ossigeno e che il tasso di glicolisi è correlato con la crescita del tumore (tali scoperte valsero il Premio Nobel per la Medicina ad Otto Warburg nel 1931 [19]). Le cellule del tumore mostrano quindi un incremento della glicolisi [7]. Per poter osservare tale fenomeno viene utilizzato come radiotracciante il fluorodesossiglucosio (FDG), un analogo del glucosio, reso in grado di emettere positroni, portandolo nella forma  $^{18}\text{F}$ -FDG sostituendo l'ossidrile in posizione 2' della molecola con l'isotopo radioattivo fluoro-18. Mancando il gruppo ossidrile la molecola non può essere metabolizzata

dalla glicolisi e resta intrappolata nelle cellule ad alto utilizzo di glucosio fino al suo decadimento. La distribuzione del  $^{18}\text{F}$ -FDG rivelata dalla PET a seguito del decadimento è un buon indice della distribuzione dell'assorbimento del glucosio da parte delle cellule. La rilevazione tramite la PET del grado di metabolismo del glucosio viene utilizzata per l'individuazione e la caratterizzazione dei tumori. Tuttavia la PET mostra delle limitazioni: la risoluzione delle immagini è relativamente bassa; la tecnica è costosa e prevede l'installazione di un ciclotrone per la produzione dei radiotraccianti nei pressi del luogo dove viene eseguito l'esame.

## 6.2 Relazione tra TCp e PET

È stata ipotizzata una correlazione tra l'incremento dell'attività del metabolismo del glucosio e l'angiogenesi delle cellule tumorali in quanto nel 1991 Gregg Semenza ha identificato nelle cellule tumorali l'*Hypoxia Inducible Factor 1* (HIF-1) il quale determina l'incremento del metabolismo del glucosio e la produzione dei fattori di crescita vascolari che stimolano la formazione di nuovi vasi e l'aumento del flusso sanguigno del tumore (entrambi questi effetti promuovono la crescita e la sopravvivenza del tumore). Ci si aspetta dunque che lesioni che esibiscono alti valori di attività metabolica siano anche indicate da alti valori perfusionali (come conseguenza dell'angiogenesi). Esistono vari studi in letteratura che hanno indagato questo aspetto. Nel lavoro in [32] viene dimostrata una correlazione significativa tra i valori di SUV ottenuti dalla PET e il volume di sangue calcolato tramite TCp in pazienti con tumore ai polmoni. In [26] viene evidenziata un'alta correlazione tra i parametri perfusionali medi nel volume del tumore e i valori di SUV medi in particolari in soggetti affetti da adenocarcinomi. In [15] è indicata una correlazione statisticamente significativa tra il SUV medio e massimo e flusso di sangue ricavato tramite TCp nei tessuti tumorali. Questa relazione tra i due fenomeni indica la condizione nella quale le cellule tumorali, anche con un supporto adeguato di sangue, e quindi ossigeno, mostrano un elevato metabolismo del glucosio. Secondo invece lo studio in [12] la relazione tra la perfusione e il metabolismo del glucosio nei tumori polmonari a non piccole cellule, dipende dalle dimensioni del tumore. Viene mostrata una correlazione significativa tra SUV e parametri perfusionali per i tumori con area inferiore a  $4.5 \text{ cm}^2$  mentre non vi è correlazione nei tumori

con dimensioni maggiori. Si è visto in studi successivi che la presenza o meno di correlazione tra grado di attività del metabolismo del glucosio e la perfusione del tumore può indicare fasi differenti dell'evoluzione del tumore. Se la crescita delle dimensioni del tumore non è accompagnata da un adeguato incremento del supporto di sangue, si verifica l'ipossia dei tessuti. In queste situazioni il fattore HIF-1 assicura l'adattamento del tumore all'ambiente ipossico portando un ulteriore aumento del metabolismo del glucosio. Quindi un elevato tasso di metabolismo con un parallelo aumento della vascolarizzazione rappresenta uno stato biologico differente del tumore rispetto a quello che si ha con un alto metabolismo accompagnato da una scarsa vascolarizzazione (che indica l'adattamento alle condizioni di ipossia). Bassi livelli di metabolismo e di vascolarizzazione indicano il fallimento della risposta adattativa all'ipossia [15]. Avere quindi informazioni derivanti sia dalla PET che dalla CTp può portare a diagnosi migliori e ad una più completa e adeguata valutazione della risposta alle terapie. Una diminuzione sia del metabolismo che della vascolarizzazione è probabilmente la situazione in cui si ha un buon risultato della terapia. Se invece gli effetti della terapia incidono in maniera predominante su uno o l'altro aspetto si ha la possibilità di modulare la risposta del tumore adattando la terapia individualmente a ciascun paziente [15]. In questo lavoro ci si è limitati ad comparare visivamente le mappe perfusionali con le immagini delle PET dei pazienti che hanno eseguito l'indagine PET entro 30 giorni dal primo esame di TCp. I pazienti identificati sono riportati in Tabella 6.1. Gli esami sono stati eseguiti presso l'Unità Operativa di Medicina Nucleare Diagnostica dell'IRST di Meldola (FC) tramite la PET GE Discovery LS 2002 secondo il seguente protocollo:

- si esegue una prima scansione Scout a 80 kV e 10 mA;
- viene scelto lo scanogramma;
- lo scanogramma viene suddiviso in PET FOV, rappresentante ognuno una sezione di scansione PET (per ogni PET FOV si esegue un'acquisizione della durata di circa 3 min 30 s);
- vengono inseriti i dati inerenti il radiofarmaco: ora di assemblaggio, attività radioattiva prima dell'iniezione, ora dell'iniezione, attività radioattiva dopo l'iniezione (per determinare il tracciante residuo in siringa).

| ID | PET        |
|----|------------|
| 1  | 12/01/2012 |
| 2  | 24/04/2011 |
| 4  | 21/02/2012 |
| 6  | 04/03/2011 |
| 11 | 27/09/2011 |
| 12 | 19/05/2011 |
| 13 | 03/02/2012 |
| 17 | 30/09/2011 |
| 21 | 06/05/2011 |
| 22 | 27/07/2011 |

Tabella 6.1: Data esecuzione PET

La macchina acquisisce anche le rispettive immagini TC del volume indagato. I parametri utilizzati dalla macchina sono riportati in Tabella 6.2. Le proprietà delle immagini PET e TC acquisite sono riportate in Tabella 6.3 e 6.4 rispettivamente. Dall'analisi visiva abbiamo riscontrato casi in

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Tensione tubo radiogeno          | 120 KV   |
| Corrente tubo radiogeno          | 80 mA    |
| Spessore fetta                   | 5 mm     |
| Pitch                            | 1.5 : 1  |
| Avanzamento lettino              | 3 mm     |
| Durata esame (tempo esposizione) | 25.2 sec |
| CTDI                             | 3.61 mGy |
| DLP                              | 340.63   |

Tabella 6.2: Parametri di acquisizione PET

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Larghezza        | 679.26 mm (128 pixel) |
| Altezza          | 679.26 mm (128 pixel) |
| Risoluzione      | 0.188 pixel/mm        |
| Dimensioni voxel | 5.31*5.31*3.38 mm     |

Tabella 6.3: Caratteristiche immagini PET

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| Larghezza        | 500 mm (512 pixel) |
| Altezza          | 500 mm (512 pixel) |
| Risoluzione      | 1.024 pixel/mm     |
| Dimensioni voxel | 0.98*0.98*3.4 mm   |

Tabella 6.4: Caratteristiche immagini TC

cui le mappe perfusionali e le immagini PET evidenziano le stesse aree della lesione, casi un cui la sovrapposizione è solo parziale, e casi dove le mappe perfusionali e le immagini PET indicano aree differenti della lesione. Di seguito vengono riportati i casi di un paziente per il quale le informazioni dei due esami coincidono e di un paziente per il quale i due esami forniscono informazioni differenti. In Figura 6.2 sono riportate la

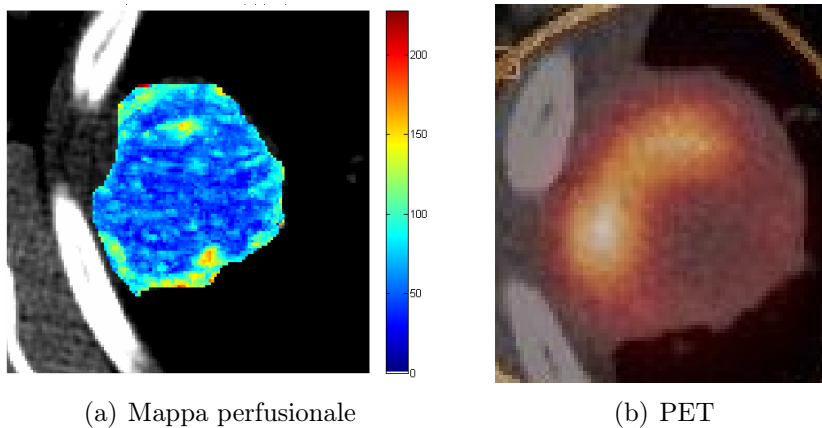
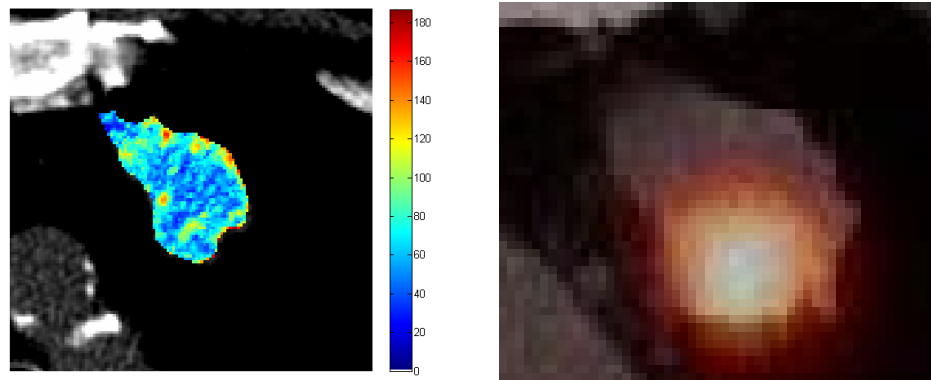


Figura 6.2: Confronto TCp-PET ID 4

mappa perfusionale e la PET per il paziente ID 4. Si vede che anche nella PET è indicata con valori maggiori di SUV la corona della lesione, con picchi in corrispondenza degli spot perfusionali. In Figura 6.3 sono riportate la mappa perfusionale e la PET per il paziente ID 2. In questo caso la mappa perfusionale evidenzia la zona periferica superiore destra della lesione, mentre la PET indica con valori maggiori di SUV esclusivamente la zona inferiore della lesione. I radiologi hanno confermato che dal confronto tra mappe perfusionali e PET si possono trarre utili informazioni cliniche sull'evoluzione della lesione tumorale. Sarebbe dunque interessante sottoporre questo confronto agli oncologi per ottenere i loro pareri a tal proposito.



(a) Mappa perfusionale

(b) PET

Figura 6.3: Confronto TCp-PET ID 2





# Capitolo 7

## Conclusioni

La TCp si è largamente diffusa in campo oncologico come tecnica di imaging per la diagnosi e la valutazione delle risposte alle terapie antianzionetiche. I problemi aperti di tale tecnica riguardano in particolare la mancanza di protocolli standard per l'acquisizione e l'elaborazione delle immagini. A ciò si aggiunge anche la mancanza di stime sull'affidabilità dei parametri perfusionali che vengono calcolati tramite l'utilizzo di software. Si è quindi svolta un'analisi su diversi **indici di affidabilità** da utilizzare per tale scopo e si è visto che tali indicatori riescono ad identificare la presenza o meno di artefatti che possono compromettere il calcolo del valore di perfusione. In particolare per due indici, tramite un metodo euristico, si sono evidenziati dei valori di soglia che discriminano la bontà o meno dei dati calcolati. Tali considerazioni hanno permesso di analizzare le mappe colorimetriche perfusionali e in particolare di confrontare i dati ottenuti in un caso di follow-up. I radiologi valutando tali mappe colorimetriche hanno confermato la consistenza tra i pattern perfusionali attesi e le mappe stesse. Anche il confronto tra le mappe perfusionali e le immagini PET ha riscosso particolare interesse nei radiologi che in definitiva e hanno evidenziato come l'analisi perfusionale possa essere utile in abito clinico.

Questo lavoro vuole essere un punto di partenza per la definizione e lo studio degli indici di affidabilità. In particolare bisogna affinare le soglie ottenute e fare uno studio sulla loro sensibilità e specificità. Osservando i diversi indici, si possono studiare degli insiemi di due, tre o più indicatori dai quali discriminare la presenza o meno di determinati fenomeni o individuare caratteristiche cliniche (ad esempio, bassi valori di perfusio-

ne, insieme a bassi valori di MS e SS potrebbero indicare aree di necrosi nella lesione). Sarebbe utile e necessario, far convergere le informazioni ottenute da tutti gli indici calcolati in un unico indice complessivo che quantifichi l'affidabilità dei valori perfusionali ottenuti su tutti i pixel della ROI. Si possono poi estendere le elaborazioni effettuate ad un campione di pazienti più numeroso e proporre i risultati ottenuti agli oncologi per indagare come tali informazioni possono influire sulle diverse diagnosi.

# Bibliografia

- [1] T. R. Bader, F. Grabenwoger, R. W. Prokesch, and W. Krause. Measurement of hepatic perfusion with dynamic computed tomography: assessment of normal values and comparison of two methods to compensate for motion artifacts. *Invest Radiol*, 35(9):539–547, Sep 2000.
- [2] M. Bellomi, S. Viotti, L. Preda, G. D’Andrea, L. Bonello, and G. Petralia. Perfusion CT in solid body-tumours. Part II: Clinical applications and future development. *Radiol Med*, 115(6):858–874, Sep 2010.
- [3] M. J. Blomley, R. Coulden, P. Dawson, M. Korman, P. Donlan, C. Bufkin, and M. J. Lipton. Liver perfusion studied with ultrafast CT. *J Comput Assist Tomogr*, 19(3):424–433, 1995.
- [4] M. D’Anto, M. Cesarelli, P. Bifulco, M. Romano, V. Cerciello, F. Fiore, and A. Vecchione. Study of different time attenuation curve processing in liver ct perfusion. In *Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB), 2010 10th IEEE International Conference on*, pages 1 –4, nov. 2010.
- [5] P. Dugdale and K. Miles. Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography. *European Journal of Radiology*, 30(3):206 – 213, 1999.
- [6] F. Fraioli, M. Anzidei, F. Zaccagna, M. L. Mennini, G. Serra, B. Gori, F. Longo, C. Catalano, and R. Passariello. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. *Radiology*, 259(2):574–582, May 2011.

- [7] K. Garber. Energy boost: The warburg effect returns in a new theory of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(24):1805–1806, 2004.
- [8] C. Lamberti. Dispense corso di Ingegneria Clinica LT, II Facoltà di Ingegneria, sede di Cesena, Università di Bologna, 2009.
- [9] K. S. Lazanyi, A. Abramyuk, G. Wolf, S. Tokalov, K. Zophel, S. Appold, T. Herrmann, M. Baumann, and N. Abolmaali. *Lung Cancer*, 70(3):280–285, Dec 2010.
- [10] J. S. Lind, M. R. Meijerink, A. M. Dingemans, C. van Kuijk, M. C. Ollers, D. de Ruysscher, P. E. Postmus, and E. F. Smit. Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol*, 20(12):2890–2898, Dec 2010.
- [11] E. Magosso. Dispense corso di Strumentazione Biomedica LM, II Facoltà di Ingegneria, sede di Cesena, Università di Bologna, 2010.
- [12] K. Miles, M. Griffiths, and C. Keith. Blood flowâmetabolic relationships are dependent on tumour size in non-small cell lung cancer: a study using quantitative contrast-enhanced computer tomography and positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33:22–28, 2006. 10.1007/s00259-005-1932-7.
- [13] K. A. Miles and M. R. Griffiths. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol*, 76(904):220–231, Apr 2003.
- [14] K. A. Miles, T. Y. Lee, V. Goh, E. Klotz, C. Cuenod, S. Bisdas, A. M. Groves, M. P. Hayball, R. Alonzi, and T. Brunner. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*, 22(7):1430–1441, Jul 2012.
- [15] K. A. Miles and R. E. Williams. Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging*, 8:81–86, 2008.
- [16] C. S. Ng, A. G. Chandler, W. Wei, E. F. Anderson, D. H. Herron, C. Charmsangavej, and R. Kurzrock. Reproducibility of perfusion

- parameters obtained from perfusion CT in lung tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 197(1):113–121, Jul 2011.
- [17] Q. S. Ng, V. Goh, H. Fichte, E. Klotz, P. Fernie, M. I. Saunders, P. J. Hoskin, and A. R. Padhani. Lung cancer perfusion at multi-detector row CT: reproducibility of whole tumor quantitative measurements. *Radiology*, 239(2):547–553, May 2006.
- [18] Q. S. Ng, V. Goh, E. Klotz, H. Fichte, M. I. Saunders, P. J. Hoskin, and A. R. Padhani. Quantitative assessment of lung cancer perfusion using MDCT: does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage? *AJR Am J Roentgenol*, 187(4):1079–1084, Oct 2006.
- [19] Nobelprize.org. The nobel prize in physiology or medicine 1931, 2012. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1931/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1931/).
- [20] Nobelprize.org. The nobel prize in physiology or medicine 1979, 2012. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1979/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1979/).
- [21] Y. Ohno, H. Koyama, K. Matsumoto, Y. Onishi, D. Takenaka, Y. Fujisawa, T. Yoshikawa, M. Konishi, Y. Maniwa, Y. Nishimura, T. Ito, and K. Sugimura. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology*, 258(2):599–609, Feb 2011.
- [22] W. H. Organization. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. World Health Organization ; sold by WHO Publications Centre USA], Geneva : [Albany, N.Y. :, 1979.
- [23] G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti, L. Preda, G. d’Andrea, and M. Bellomi. CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging*, 10:8–19, 2010.
- [24] G. Petralia, L. Preda, G. D’Andrea, S. Viotti, L. Bonello, R. De Filippi, and M. Bellomi. CT perfusion in solid-body tumours. Part I: Technical issues. *Radiol Med*, 115(6):843–857, Sep 2010.

- [25] M. Prokop and M. Galanski. *Tomografia computerizzata. Spirale e multistrato*. Elsevier, 2006.
- [26] A. W. Sauter, S. Winterstein, D. Spira, J. Hetzel, M. Schulze, M. Mueller, C. Pfannenber, C. D. Claussen, E. Klotz, C. Hann von Weyhern, and M. S. Horger. Multifunctional profiling of non-small cell lung cancer using 18f-fdg pet/ct and volume perfusion ct. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(4):521–529, 2012.
- [27] I. Sitartchouk, H. C. Roberts, A. M. Pereira, H. Bayanati, T. Waddell, and T. P. Roberts. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. *Invest Radiol*, 43(6):349–358, Jun 2008.
- [28] C. Suzuki, H. Jacobsson, T. Hatschek, M. R. Torkzad, K. Boden, Y. Eriksson-Alm, E. Berg, H. Fujii, A. Kubo, and L. Blomqvist. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics*, 28(2):329–344, 2008.
- [29] N. Tacelli, M. Remy-Jardin, M. C. Copin, A. Scherpereel, E. Mensier, S. Jaillard, J. J. Lafitte, E. Klotz, A. Duhamel, and J. Remy. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology*, 257(3):863–871, Dec 2010.
- [30] P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer, J. Wanders, R. S. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A. T. van Oosterom, M. C. Christian, and S. G. Gwyther. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.*, 92(3):205–216, Feb 2000.
- [31] M. Wintermark, P. Maeder, J. P. Thiran, P. Schnyder, and R. Meuli. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol*, 11(7):1220–1230, 2001.
- [32] N. Xing, Z.-l. Cai, S.-h. Zhao, L. Yang, B.-x. Xu, and F.-l. Wang. The use of ct perfusion to determine microvessel density in lung cancer: Comparison with fdg-pet and pathology. *Chinese Journal of Cancer Research*, 23:118–122, 2011. 10.1007/s11670-011-0118-z.

# Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il Prof. Alessandro Bevilacqua per avermi dato l'opportunità di lavorare a questo progetto e che insieme al Dott. Ing Ludovico Carozza, mi ha seguito con pazienza durante tutto il mio lavoro.

Ringrazio sentitamente il Prof. Giampaolo Gavelli, il Dott. Domenico Barone e tutto il personale l'U.O. di Diagnostica per Immagini dell'IRST di Meldola per avermi accolto nel loro reparto e per essersi dimostrati sempre professionali e disponibili nell'aiutarmi nello svolgimento di questo progetto.

Un grazie ENORME va a Mattia Gardini e Josè Falla, che non si sono mai tirati indietro ogni volta che ho richiesto il loro supporto e che, oltre ad ottimi collaboratori, si sono rivelati degli ottimi amici.

Grazie a Mamma e Papà che mi hanno permesso di vivere questi stupendi sei anni da universitario fuori sede.

Grazie ai vecchi amici che sono ancora con me e grazie agli amici che sono entrati nella mia vita in questi sei anni a Cesena.