

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

***STUDIO DELLE APPLICAZIONI METODOLOGICHE
DI ANALISI DI IMMAGINI IN TC PERFUSIONALI***

Elaborato in
Reti Logiche LA

Relatore:

Prof. ALESSANDRO BEVILACQUA

Presentata da:

MATTIA GARDINI

Co-relatori:

Prof. GIAMPAOLO GAVELLI
Dott. DOMENICO BARONE
Ing. SILVIA MALAVASI

Sessione II

Anno Accademico 2012/2013

Un giorno ci rivedremo,

ma non ancora.....

non ancora.....

Indice

INTRODUZIONE.....	1
--------------------------	----------

CAPITOLO 1: TC perfusionale in ambito oncologico.....	5
--------------------------------------------------------------	----------

1.1. La tomografia computerizzata (TC).....	5
1.2. La TC perfusionale (TCp).....	8
1.3. Il mezzo di contrasto (MdC).....	10
1.4. Le Hounsfield Unit (HU).....	12
1.5. I parametri di acquisizione della TCp.....	14
1.6. Il modello monocompartimentale.....	17
1.7. Le ROI.....	18
1.8. Le mappe colorimetriche.....	19

CAPITOLO 2: Problematiche dello studio perfusionale e relative risoluzioni.....	21
----------------------------------------------------------------------------------------	-----------

2.1. Evoluzione e sviluppo della tecnologia TC.....	21
2.2. Problematiche relative alla fase di acquisizione dati.....	22
2.3. Problematiche relative alla fase di elaborazione dati.....	23
2.4. Problematiche incontrate nel progetto di ricerca in IRST-IRCCS.....	24
2.5. Risoluzione dei problemi.....	25
2.5.1. Il protocollo di ricerca istituito da IRST.....	25
2.5.2. Procedura d'acquisizione.....	26
2.5.3. Archiviazione delle immagini TCp.....	29
2.5.4. Gestione dei pazienti inseriti nel protocollo TCp.....	29
2.5.5. Studio delle lesioni e segmentazione della ROI.....	30
2.5.6. Preparazione dei dati.....	31
2.5.7. Elaborazione dei risultati.....	33
2.5.8. Verifica dei risultati.....	34

2.6.	I programmi utilizzati per la gestione e l'elaborazione delle immagini TCp e dei dati.....	34
CAPITOLO 3: Elaborazione e gestione dei dati.....		39
3.1.	Archiviazione esami pazienti.....	39
3.2.	Interfacciamento col medico.....	41
3.2.1.	Classificazione delle lesioni.....	42
3.2.2.	Scelta della SdR e segmentazione della ROI....	47
3.3.	Creazione delle sequenze di ROI.....	49
3.4.	Creazione dei file di batch.....	54
CAPITOLO 4: Risultati.....		56
4.1.	Organizzazione del lavoro.....	56
4.2.	Affidabilità e riproducibilità dei risultati.....	57
4.3.	Protocolli per l'acquisizione delle immagini e dei dati del paziente.....	58
4.3.1.	Preparazione del paziente.....	58
4.3.2.	I parametri tecnici della macchina TC.....	59
4.3.3.	Acquisizione delle immagini TCp.....	60
4.4.	Procedura di organizzazione ed archiviazione delle immagini TCp.....	61
4.5.	Protocollo per il primo interfacciamento col medico radiologo e l'acquisizione delle prime informazioni sulla lesione.....	61
4.6.	Procedura di preparazione dei dati.....	62
4.7.	Protocollo per il secondo interfacciamento col medico radiologo e analisi dei risultati.....	63
4.8.	Ricaduta clinica.....	67
Conclusioni e lavori futuri.....		69
Bibliografia.....		71
Ringraziamenti		72

INTRODUZIONE

Premessa: la Perfusionazione con Tomografia Computerizzata

La Tomografia Computerizzata perfusionale (TCp) è una tecnica diffusa che permette di effettuare studi funzionali di natura emodinamica dei tessuti ispezionati, misurandone la perfusione attraverso l'analisi temporale della diffusione del mezzo di contrasto. Ricerche recenti indicano come alcuni parametri (ad esempio, il *blood flow*) della perfusione ematica dell'organo interessato siano in grado di fornire importanti indici correlabili al grado di neoangiogenesi, rappresentando quindi un valido strumento per la valutazione dell'efficacia delle terapie anti-angiogenetiche. Valutazione che, potendo avvenire già in fase precoce, senza attendere i più tardivi cambiamenti dimensionali, consente un eventuale adeguamento, altrettanto precoce, della terapia in caso di risultati parziali o di insuccesso. Tuttavia diversi problemi, tra cui la difficoltà ad ottenere misure riproducibili, dovuta alla estrema variabilità delle cause di errore, costituiscono un ostacolo alla standardizzazione e, conseguentemente, alla trasposizione in clinica della TCp.

Il progetto “PERFECT”

A ottobre del 2010 è stato siglato un accordo tra l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST-IRCCS) Melodola (FC) e l'Università di Bologna per l'avvio di attività di ricerca traslazionale, con lo scopo di trasferire in clinica il risultato delle collaborazioni tra medici, ingegneri e biologi. Questa tesi si svolge nel contesto di uno di questi progetti, il progetto PERFECT, che ha come obiettivo lo sviluppo di metodologia e software per lo studio quantitativo e automatico dei parametri di perfusione epatica e polmonare. Grazie alla collaborazione fra:

- esperti radiologi afferenti all'Unità Operativa di diagnostica per immagini dell'IRST (responsabili: Prof. Giampaolo Gavelli e Dott. Domenico Barone);
- Assegnisti, dottorandi e dottori di ricerca del Computer Vision Group (CVG) del Dipartimento di Informatica della Scuola di ingegneria e architettura (responsabile: Prof. Alessandro Bevilacqua);
- tirocinanti, tesisti e volontari del corso di Bioingegneria della Scuola di ingegneria e architettura, presso la sede di Cesena;

sono stati fatti enormi progressi che hanno consentito di raggiungere alcuni degli obiettivi che il gruppo si era posto. Il lavoro di questa tesi ha fornito un importante contributo, anche metodologico, per far sì che ciò potesse accadere.

La Tesi

Uno degli scopi principali di questa tesi è stato quello di creare, all'interno della struttura oncologica di ricerca e cura dei tumori, una figura che fungesse da "collettore" fra i radiologi di IRST-IRCCS e gli ingegneri dell'Università di Bologna. In questo modo è stato possibile standardizzare le procedure di esecuzione degli esami perfusionali e implementare, attraverso l'interfacciamento tra il personale medico ed i componenti del CVG, i protocolli per la gestione ed il trattamento dei dati acquisiti.

L'elaborato che ho scritto è stato suddiviso in quattro parti:

- Capitolo 1: vengono esposti i concetti base del progetto con un breve riferimento allo stato dell'arte;
- Capitolo 2: vengono esposte tutte le problematiche e le difficoltà incontrate, sia nella fase di archiviazione che in quella di elaborazione dei dati, con particolare attenzione ai problemi generati dalla mancanza di protocolli standardizzati;
- Capitolo 3: vengono illustrate le fasi e le procedure di gestione ed elaborazione dei dati sviluppate, sottolineando

l'importanza dell'interfacciamento e della cooperazione fra le figure del medico e dell'ingegnere;

- Capitolo 4: è dedicato ai risultati raggiunti, ovvero a tutti i protocolli e le metodologie che sono stati creati e che sono attualmente in uso nella struttura; inoltre vengono esposti i risultati clinici ottenuti, attualmente in fase di pubblicazione.

Capitolo 1

TC Perfusionale in ambito oncologico

1.1. La tomografia computerizzata (TC)

In radiologia la tomografia computerizzata (TC o, in inglese, *Computer Tomography*) è una metodica diagnostica per immagini, che sfruttando delle radiazioni ionizzanti (i raggi X) consente la riproduzione di sezioni e strati corporei del paziente esaminato. L'acquisizione delle immagini TC, effettuata misurando la differenza fra i raggi X assorbiti dai tessuti del corpo rispetto e quelli emessi, è realizzabile secondo due modalità: l'assiale (in Figura 1, a sinistra) o la spirale (o volumetrica, in Figura 1 a destra).

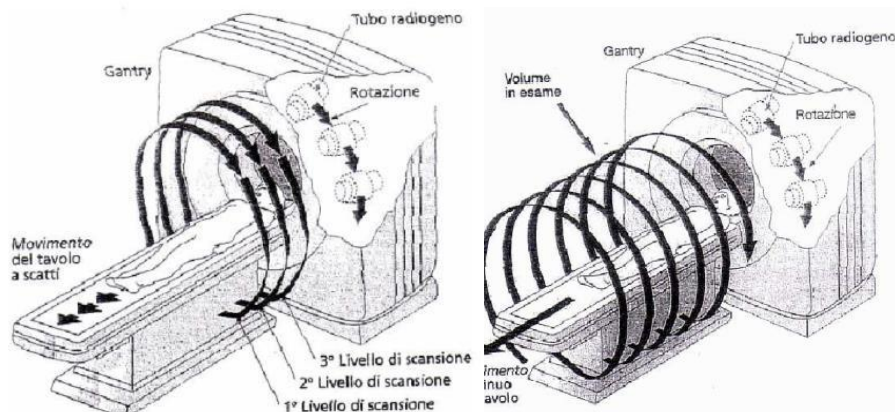


Figura 1: Tecniche di acquisizione in assiale (sinistra) e volumetrica (destra)

Il principio di funzionamento della TC consiste nell'irradiare il corpo del paziente con un fascio di raggi X (RX) che vengono dosati in base alle esigenze d'indagine e alle caratteristiche del paziente. I RX vengono emessi dal "Tubo radiogeno" (Figura 2) e, dopo aver attraversato il corpo del paziente, ciò che rimane di loro (ovvero un fascio di RX a energia minore, in quanto si è attenuato in seguito al passaggio nei tessuti) viene raccolto da una schiera di *detettori* in grado di acquisire la radiazione impattata su di essi.

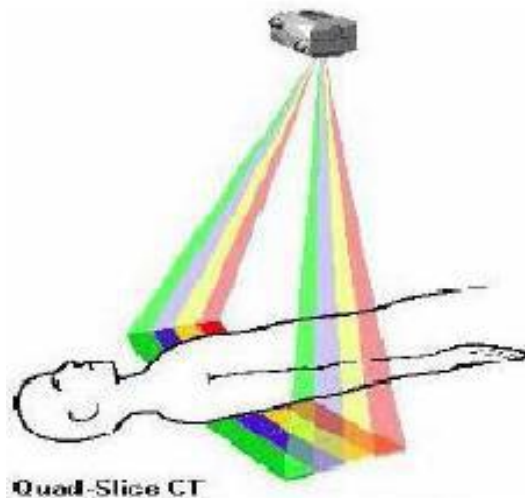


Figura 2: Emissione di RX dal Tubo Radiogeno

Ciò che distingue le due modalità di scansione è lo spostamento verticale (ovvero in direzione dell'asse z) del *lettino porta paziente*.

In caso di scansione assiale il lettino si muove ad intervalli di tempo regolari: durante l'acquisizione (e quindi la rotazione del gantry) rimane fermo, mentre una volta terminata la scansione di una fetta (*slice*, una sezione del volume che si sta esaminando), il lettino si sposta sulla *slice* successiva. I dati ottenuti riguardano quindi una serie di singole *slice*, che possono essere confinanti o sovrapposte (a seconda del passo di avanzamento del lettino, avremo una diversa distanza fra una slice e la successiva) e che vengono rilevate a distanza di un certo periodo di tempo che corrisponde a quello impiegato dal lettino per spostarsi.

Nel caso della scansione a spirale, invece, il lettino si muove a velocità costante e l'acquisizione dei dati viene

effettuata in modo continuo. Il complesso tubo radiogeno-detettori disegna una sorta di spirale intorno al paziente e acquisisce i dati relativi all'intero volume senza discontinuità spazio-temporali [1].

Indipendentemente dalla modalità di scansione utilizzata, l'attenuazione subita dai raggi X varia in modo proporzionale alla densità elettronica dei tessuti attraversati: tanto più il tessuto attraversato dalla radiazione è denso, tanto più si oppone al suo passaggio. Di conseguenza, mentre i tessuti ossei che hanno elevata densità attenuano molto la radiazione, gli organi ricchi d'aria come i polmoni la lasceranno passare più inalterata. La misura dell'intensità della radiazione (quindi dell'attenuazione causata dai tessuti) avviene in Unità Hounsfield (UH, o in inglese *Hounsfield Unit* - HU), la cui scala comprende 2001 diverse tonalità di grigio, che vanno dal nero (per rappresentare tessuti a bassa densità, come l'aria) al bianco (per rappresentare tessuti ad elevata densità, come l'osso).

Attraverso complessi algoritmi matematici e tecniche di ricostruzione delle immagini, dai parametri d'attenuazione rilevati è possibile generare immagini delle sezioni esaminate. Poiché le immagini prodotte sono di tipo digitale, il tessuto studiato viene suddiviso in una serie discreta di elementi di volume (voxel), ai quali corrisponde un unico elemento d'immagine (pixel), visualizzato in opportune scale di grigio in base all'attenuazione sopra menzionata. Le dimensioni di una singola immagine sono normalmente di 512×512 pixel, per una profondità di 16 bit/pixel (in Figura 3).

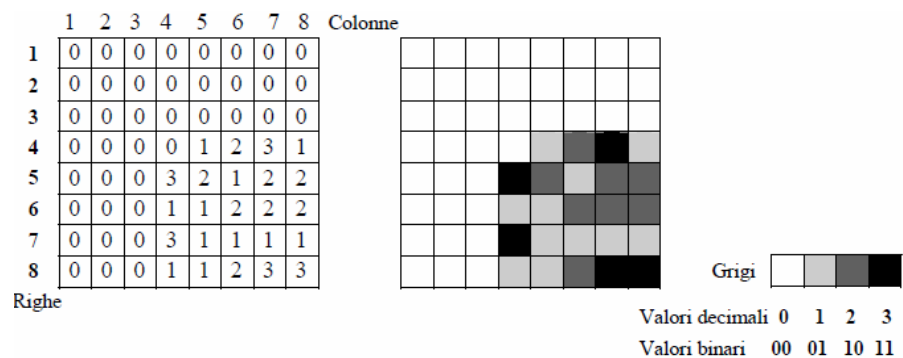


Figura 3: esempio di matrice 8x8

Queste immagini vengono successivamente visualizzate a monitor, permettendo al personale medico di analizzare i tessuti del paziente in modo non invasivo.

Per maggior approfondimenti sulla specifiche tecniche della TC Philips 256 utilizzata in IRST, sui pregi e difetti della TC e sulle sue componentistiche, si faccia riferimento all'elaborato di fine tirocinio (svolto presso IRST) dal sottoscritto Mattia Gardini[7].

1.2. La TC perfusionale (TCp)

La perfusione è definita come il flusso ematico (flusso) che attraversa in un tempo medio un volume di tessuto ($P = \text{flusso}/V$). La perfusione può essere quantificata per mezzo dei seguenti parametri:

- flusso sanguigno (**BF**, espresso in ml/100 g di tessuto/minuto): rappresenta il flusso di sangue che attraversa i condotti vascolari del tumore; maggiore è il flusso sanguigno in una determinata zona di tessuto, maggiore è la probabilità di avere un numero elevato di shunt artero-venosi, quindi di una massa tumorale;
- il volume sanguigno (**BV**, espresso in ml/100 g di tessuto): misura il volume di sangue che “fluisce” nel tessuto in esame. L'aumento del valore di volume sanguigno potrebbe indicare l'aumento della micro vascolarizzazione di una determinata zona tissutale e, in relazione al processo di angiogenesi, indicarci la presenza di una lesione;
- tempo di transito medio (**MTT**, espresso in secondi): rappresenta il tempo medio impiegato dal sangue per attraversare le strutture micro vascolari dall'estremità arteriosa a quella venosa. Dato che l'aumento del BF provoca diminuzione del MTT, in presenza di valori bassi di MTT è possibile trovarsi in presenza di una massa tumorale;
- la superficie di permeabilità (**PS**, espressa in ml/100 o/minuto): misura la frazione di contrasto che è

effettivamente trasferito dal sangue allo spazio interstiziale.

Tali parametri sono messi in relazione tra loro dal principio del volume centrale secondo la seguente equazione:

$$BF = BV/MTT$$

Al fine di avere informazioni funzionali sul tessuto, è possibile effettuare l'esame TC in concomitanza all'iniezione di un bolo di mezzo di contrasto (MdC) per via endovenosa (solitamente è una soluzione iodata che ha lo scopo di rendere maggiormente visibile tessuti che sono a densità basse o simili fra loro).

Tale tipologia di esame viene indicato col nome di tomografia computerizzata perfusionale (TCp), che viene utilizzato per misurare la perfusione analizzando le variazioni di densità che il tessuto osservato subisce nel tempo col passaggio del MdC in una determinata regione di interesse (ROI, dall'inglese *region of interest*), secondo una relazione direttamente proporzionale alla concentrazione del MdC stesso (*enhancement*); il rapporto tra le due variabili è descritto quindi graficamente come curva densità tempo, specifica per ogni regione d'interesse. Attraverso l'utilizzo dei vari modelli cinetici conosciuti, è possibile calcolare dei parametri di perfusione che quantificano la perfusione del tessuto in analisi, in quanto misura solo la differenza di densità prodotta dall'apporto di MdC, potendo così acquisire in modo non invasivo informazioni emodinamiche (funzionali) a livello dei microvasi capillari dell'organo o sul tessuto oggetto di studio, monitorando la neovascolarizzazione dei tumori prima che venga stravolta la morfologia del tessuto ove si sviluppano; inoltre, una TCp eseguita prima dell'inizio della terapia potrebbe identificare tumori eventualmente ipovascolarizzati, candidati ad una cattiva risposta chemio-radio terapeutica, potendoli così indirizzare a trattamenti alternativi [2,3,5].

La TCp si basa su due requisiti tecnici indispensabili:

- l'acquisizione ripetuta nel tempo del medesimo volume d'interesse: in questo modo è possibile studiare le variazioni di densità nel tempo in base

- alla quantità di MdC presente all'interno dei vasi e nello spazio extra-vascolare;
- la selezione di un input arterioso di riferimento: il posizionamento della ROI su un vaso che alimenta il tessuto analizzato è indispensabile per calcolare i parametri.

Lo studio perfusionale rappresenta quindi un valido strumento per la valutazione dell'efficacia delle terapie dirette a bloccare la vascolarizzazione tipica delle lesioni tumorali; questo consentirebbe di valutare già in fase precoce (dopo il primo ciclo di terapia) se la neoangiogenesi tumorale si riduce, senza attendere i cambiamenti dimensionali, che avvengono più tardivamente [2,3,5].

1.3. Il mezzo di contrasto

Il mezzo di contrasto è una soluzione iodata che ha assunto un ruolo importante nel campo della Diagnostica Radiologica, nella Risonanza Magnetica dinamica (DCE-MR) e nell'Ecografia (DCE-US).

Gli MdC che sono stati messi a punto sono delle sostanze in grado di aumentare o diminuire l'attenuazione dei raggi X.

Andando ad alterare il contrasto dell'organo-lesione in esame, si evidenziano dettagli e particolari che rimarrebbero altrimenti insignificanti (si riesce ad ottenere distinzione del sangue contenuto nei vasi capillari-vene-arterie in esame rispetto agli altri) [2, 5].

In base la:

- concentrazione di iodio [I];
- volume con cui è iniettato nel condotto venoso;
- portata con cui si inietta (prestando attenzione alla pressione, misurata in psi, che si va ad esercitare nel condotto):

si cerca di ottenere la massimizzazione di enhancement (presa di contrasto da parte dei tessuti), in modo tale da ottenere i massimi benefici nella quantificazione della qualità dell'immagine.

Negli studi TCp, di solito è preferibile utilizzare concentrazioni elevate perché si ha un'attenuazione della portata, particolare molto importante nel caso di pazienti con condotti venosi di bassa qualità (che non supportano elevate portate, con massimi di 2.5-2.7 ml/sec) [1,2,6].

In fisica **psi** è l'acronimo di *pound per square inch*, locuzione inglese che significa *libbre per pollice quadrato*

- 1 psi = 1 lb/in² = 6 894 N/m² = 6 894 Pa = 0,06894 bar = 1.7149 mmHg

Per la somministrazione del MdC si deve scegliere un accesso venoso adeguato che garantisca la portata dell'iniezione.

È possibile regolare l'alto quantitativo di grammatura di odio in 2 modi:

- diminuendo la concentrazione, e aumentando la portata;
- aumentando la concentrazione, e mantenendo costante la portata.

Più è alta la concentrazione, minore sarà la portata con cui viene iniettato (Es: 1.2grammi iodio/sec, possono usare [300] a 4 ml/sec oppure [600] a 3ml/sec).

Al variare della tipologia di esame da effettuare, si ha un utilizzo del MdC a diverso/a:

- concentrazione, che provoca una variazione:
 - dell'enhancement del tessuto;
 - del carico di dose assorbita.
- volume/portata (che dipendono anche dalla massa corporea del paziente e dalla tipologia di esame che si deve eseguire):
 - per TCp: MdC a [400], volume 50 ml/sec, con portata di 5-7 ml/sec;
 - per TC addominali/toraciche/encefalica: MdC a [350], volume 80-140 ml/sec, con portate di 2-3 ml/sec.

1.4. Le Hounsfield Unit (HU)

L' HU è l'unità di misura di alcune grandezze come “Radiodensità” e “Radioopacità”. Per “Radiodensità” si intende l'incapacità delle radiazioni (in tal caso di raggi X) di attraversare un corpo o tessuto (nota come attenuazione). È possibile dividere i tessuti irradiati in due gruppi: tessuti “radio densi”, che si oppongono maggiormente al passaggio della radiazione; tessuti “radio trasparenti”, che invece non mostrano grande opposizione al passaggio delle radiazioni.

Le HU prendono il nome dall'ingegnere Godfrey Newbold Hounsfield, inventore e realizzatore della metodica circolare alla base della TC. Secondo una scala lineare, si rappresentano i coefficienti di attenuazione dei tessuti a seconda della diversa radiodensità/radioopacità. Come valori di riferimento si hanno quello dell'acqua distillata (0 HU) e quello dell'aria alle medesime condizioni (-1000 HU), a pressione e temperatura standard 16. La scala è quindi composta da 2000 valori di HU (o tonalità di grigio), che vanno dal nero dei tessuti a bassa densità (quale l'aria, -1000) al bianco per i tessuti ad alta densità (come l'osso, +1000) (in Figura 4 è rappresentata la scala di grigi, mentre in Figura 5 c'è un esempio di scala delle densità in numeri HU).

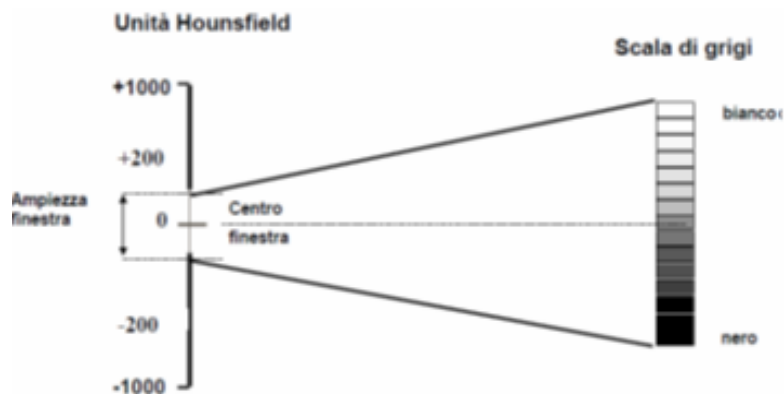


Figura 4: rappresentazione in scala di grigi

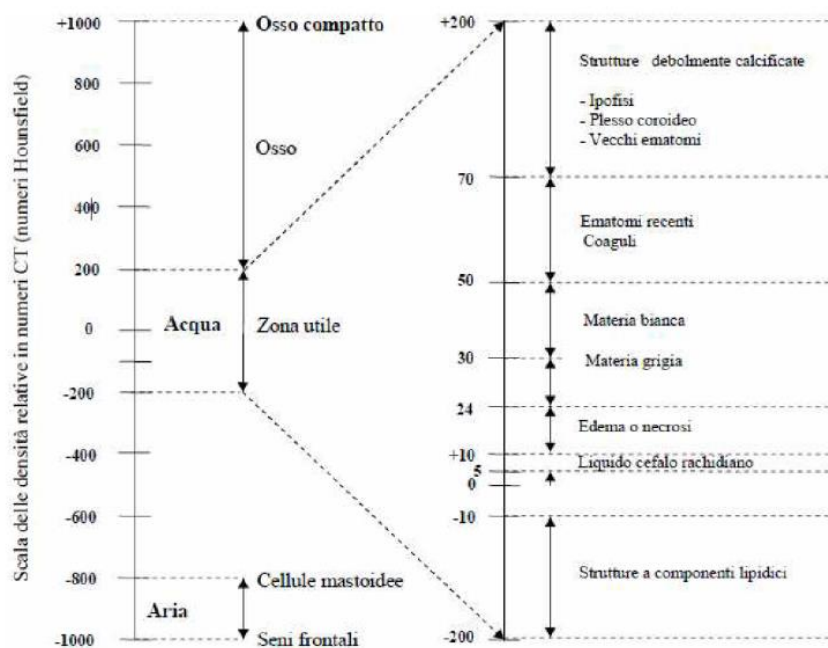


Figura 5: scala delle densità in unità HU

I relativi coefficienti di attenuazione vengono indicati con μ_{acqua} e μ_{aria} . Per calcolare il corrispondente valore in HU di un qualsivoglia materiale X, noto il relativo coefficiente di attenuazione μ_X , è sufficiente far riferimento alla relazione seguente:

$$HU = \frac{\mu_X - \mu_{water}}{\mu_{water} - \mu_{air}} \times 1000$$

Nella Tabella 1 vengono riportati alcuni valori di radiodensità, espressi in HU, per i tessuti e le sostanze più comuni nelle indagini TC e TCp. I loro valori (ad eccezione per i riferimenti di aria e acqua) non sono fissi, ma dipendono dai parametri energetici (come kV, mAs) del fascio radiante e dalla concentrazione del bolo di MDC iniettato.

Sostanza	HU
Aria	-1000
Grasso	-120
Acqua	0
Sangue	30-45
Muscolo	40
Contrasto	130
Osso	400 o più

Tabella 1: valori di radiodensità dei principali tessuti

1.5. I parametri d'acquisizione della TCp

Con la TCp si va ad esaminare solo il volume corporeo in cui è presente la lesione di interesse (invece, ad esempio, dell'intera sezione addome o torace degli esami standard TC), andando in tal modo ad eseguire una prima riduzione delle quantità di radiazioni somministrate al paziente; per far questo, è necessario acquisire uno scanogramma iniziale, a basso voltaggio-amperaggio e senza uso del MdC, con lo scopo di localizzare con precisione l'area interessata. L'area massima esaminabile per lo studio TCp è limitata lungo l'asse Z dal numero di detettori presenti sulla TC utilizzata (volume massimo di 80mm con 128detettori, 4mm con 64 detettori, 2mm con 16 detettori). Con la TC Philips presente in IRST-IRCCS, è possibile eseguire scansioni di 80mm per le lesioni epatiche e di 55mm per lesioni polmonari. Nel caso in cui il tumore abbia volume maggiore rispetto a quello che la scansione perfusionale è in grado di analizzare, il medico radiologo dovrà identificare la sezione nella quale l'area del tumore visualizzata è maggiore e utilizzare quella *slice* come centro volumetrico dello studio di perfusione [2,10].

L'acquisizione dell'esame consiste nello scansionare ripetutamente nel tempo il volume corporeo precedentemente selezionato. Il protocollo utilizzato in IRST per l'esame TCp prevede l'utilizzo di scansioni assiali con

lettino porta paziente in posizione stazionaria. Il MdC viene somministrato al paziente tramite la tecnica dello *short sharp bolus* (bolo breve e concentrato), iniettandone una quantità ridotta (40-50 ml) ad alta velocità (4-6 ml/s) e viene eventualmente seguito da 20-40 ml di soluzione fisiologica iniettata con medesima velocità di flusso, in modo da mantenere più costante la concentrazione intravascolare del MdC. Il tracciante, trasportato dal flusso sanguigno, comincia ad entrare ed uscire dai tessuti in cui circola. Il periodo di tempo che va dall'iniezione del MdC all'istante in cui si verifica il ricircolo nel tessuto è denominato "fase di first pass", mentre il periodo successivo è denominato "fase interstiziale", dove il sangue comincia a passare nuovamente nei tessuti esaminati (in Figura 6 è visibile un esempio di curva tempo concentrazione che evidenzia gli andamenti distinti delle due fasi) [10].

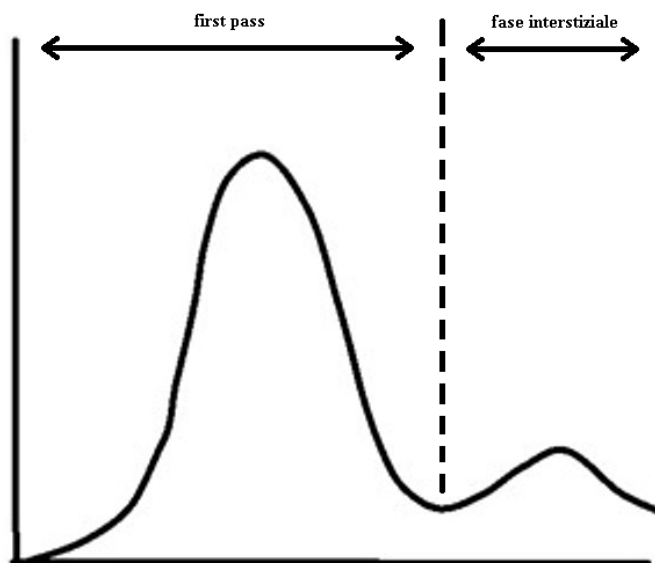


Figura 6: grafico di una curva tempo concentrazione con andamento della fase di first pass e interstiziale.

Le scansioni effettuate durante il *first pass* richiedono un'elevata risoluzione temporale, variabile in base al modello cinetico scelto per l'analisi perfusionale; ad esempio, vanno da 1 s per il metodo di deconvoluzione a 3-5 s per il modello cinetico bicompartimentale. In questa fase dell'esame TCp vengono estratti i dati che ci

serviranno per calcolare la maggior parte dei parametri perfusionali come il BF, il BV e il MTT.

Nella fase interstiziale dell'esame TCp vengono, invece, calcolati altri parametri perfusionali, come la PS. La durata della scansione durante questa fase di analisi, che va dal primo al decimo minuto dopo l'iniezione del mezzo di contrasto (a seconda della tipologia di TCp eseguita) rende elevato la quantità di radiazione somministrata al paziente. Tale dose però rimane contenuta grazie alla risoluzione temporale delle scansioni che può essere decisamente inferiore rispetto a quella necessaria durante il *first pass*.

Data l'elevata quantità di radiazioni somministrate al paziente durante l'esame, vari studi hanno dimostrato che per ridurre le dosi di radiazione e incrementare l'attenuazione di iodio è consigliabile mantenere livelli di voltaggio e di amperaggio piuttosto bassi, con valori di tensione di 80-100 kV-p e di corrente di 120-200 mA. Tuttavia, in presenza di regioni del corpo molto larghe o pazienti con alta quantità di massa grassa, l'uso di una bassa tensione (al fine di analizzare superfici più ampie senza eccedere la dose di radiazioni) comporterebbe un elevato aumento del rumore dell'immagine, con il rischio di renderla inutilizzabile. La tensione del tubo radiogeno dovrebbe, per tanto, essere aggiustata per le differenti regioni e dimensioni corporee per garantire un'elevata qualità dell'immagine.

Per mantenere bassa la dose di radiazioni, altri studi hanno invece dimostrato che mantenendo la spessore della immagine acquisita uguale o maggiore a 5 mm è possibile ottenere un buon equilibrio tra la risoluzione spaziale e il rapporto segnale-rumore delle scansioni perfusionali [10].

Al fine di migliorare la qualità dell'esame, è necessario limitare il più possibile il movimento dei tessuti in analisi durante le scansioni. Per fare ciò è necessario effettuare le acquisizioni a respiro sospeso e istruire il paziente circa la sensazione di caldo causata dall'iniezione del MdC per evitare la deglutizione ed eventuali spasmi improvvisi [2,7].

1.6. Il modello monocompartimentale

Attraverso l'analisi e l'elaborazione di sequenze di immagini derivanti da TCp assiale e utilizzando uno dei modelli cinetici conosciuti (monocompartimentale, bi-compartimentale, deconvoluzionale), è possibile calcolare dei parametri di perfusione (come BV, BF, MMT, PS) che quantificano la perfusione del tessuto.

Il modello **bi-compartimentale** (noto come modello di Patlak) quantifica gli scambi tra il compartimento vascolare e quello extravascolare (l'interstizio). Questo modello consente di calcolare il BV e la permeabilità capillare.

Il modello **deconvoluzionale**, attraverso operazioni matematiche di deconvoluzione, paragona le curve densità/tempo dell'input arterioso con quelle del tessuto in analisi. Descrivendo il tessuto per mezzo di un singolo compartimento, consente di ricavare una curva teorica "concentrazione MdC nel tessuto/tempo", e consente così di calcolare le mappe parametriche di BF, BV e MTT.

Il modello **monocompartimentale** (o del *maximum slope*) fa uso dei dati rilevati durante la fase di first pass della scansione, col vantaggio di avere scansioni di breve durata e a respiro sospeso, limitando la possibilità di riscontrare artefatti da movimento.

La perfusione, in tal caso, viene calcolata come il rapporto fra la massima pendenza (gradiente) della curva densità-tempo e il picco di densità raggiunto dall'input arterioso selezionato. Tuttavia, questo metodo è molto sensibile al rumore sulla singola immagine, in quanto utilizza solo quattro immagini acquisite in modo discontinuo: basale, picco densità aortico e le due successive [2,8].

Per maggiori informazioni sui modelli cinetici utilizzati in IRST IRCCS, con approfondimenti sul modello monocompartimentale e deconvoluzione, si faccia riferimento all'elaborato di Tesi dell'Ing. Silvia Malavasi [9].

1.7. Le ROI

La ROI è quella regione di interesse che si traccia nell'immagine per effettuare rilevamenti, misurazioni e/o per eseguire analisi dati al suo interno; è delimitata da un indicatore visivo che può essere di vario tipo: poligonale, circolare, ellittico o a mano libera (in Figura 7 alcuni esempi).

Il “tracciamento” della ROI può avvenire in diverse modalità: la più usata attualmente è la manuale. Essa avviene tramite l'interazione dell'utente medico col mouse che traccia punto per punto il perimetro della ROI; alternativamente, è possibile fornire al software le coordinate dell'area a cui siamo interessati. Di recente, sono stati implementati software che eseguono il tracciamento automatico della ROI sulla regione prescelta, in base alle informazioni date sulla tipologia di area che si desidera delimitare (ad esempio, la regione contenente la lesione tumorale da segmentare, come illustrato nelle immagini sovrastanti).

La ROI consente di ridurre gli sforzi di tipo *osservativo e computazionali* a una specifica area, tralasciando la restante parte dell'immagine e aumentando la velocità d'esecuzione dei calcoli.

Il tracciamento semiautomatico ed automatico delle ROI è uno degli aspetti dell'attività svolta nel contesto del progetto PERFECT.

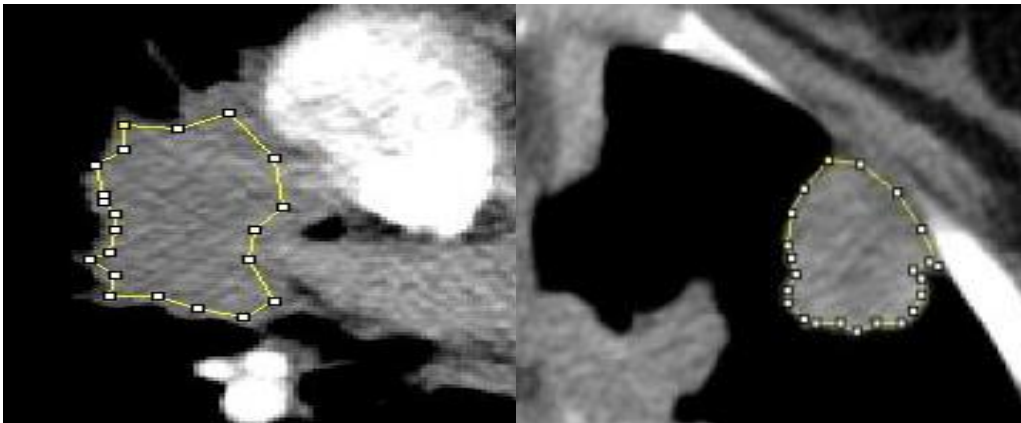


Figura 7: a sinistra, indicatore visivo poligonale; a destra, indicatore visivo ellittico

1.8. Le mappe colorimetriche

Le mappe colorimetriche (in inglese *ColorMap*) sono divenute uno strumento fondamentale per il personale medico; consentono di eseguire prognosi e diagnosi sulle lesione esaminata, aiutandoli nella disposizioni delle terapie da sottoporre ai pazienti.

Le ColorMap sono create da software specifici a seconda dell'analisi che si desidera eseguire. Per gli esami perfusionali, attribuiscono ad ogni pixel dell'immagine TCp un colore che rappresenta il valore numerico del parametro perfusionale calcolato per tale pixel (BF, BV, PS, MTT); la scala dei colori può essere modificata dall'operatore, con lo scopo di massimizzare le differenze tra le aree a diversa perfusione (in Figura 8 un esempio di ColorMap di una lesione con scala dei colori modificata, a sinistra, e non modificata, a destra).

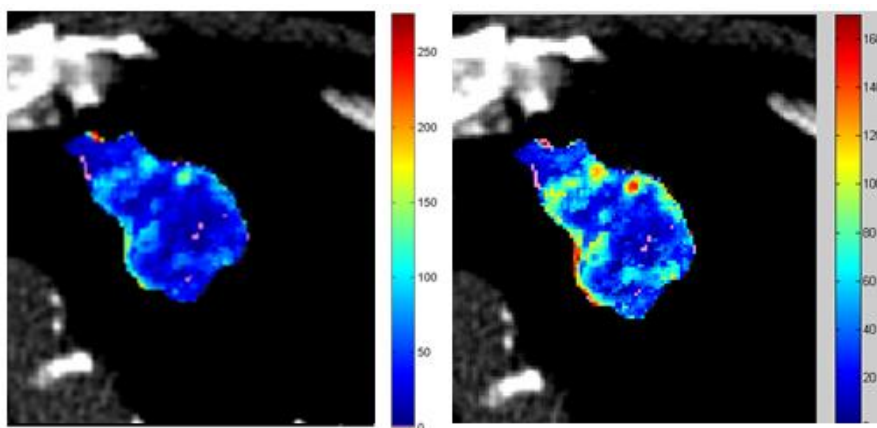


Figura 8: a sinistra, ColorMap con scala dei colori non modificata; a destra, ColorMap con scala dei colori modificata.

Sulle ColorMap è possibile eseguire un *analisi qualitativa* dei parametri di perfusione che consentono di visualizzare la distribuzione della perfusione all'interno di tutto il volume studiato (se necessario, delimitato da ROI) e evidenziare la presenza di possibili *spots angiogenetici* (le aree più perfuse del tumore) e di aree di possibile necrosi o ipossia (le aree meno perfuse del tumore). Inoltre, la maggior parte dei software commercializzati permette di sovrapporre la ColorMap con l'immagine TCp nativa, così da essere d'aiuto all'identificazione dei margini del tumore

in presenza di un'anatomia complessa della lesione o dopo l'esecuzione della terapia (chemio- o radio-) [2, 3].

In Figura 9 troviamo un esempio di mappe colorimetriche indicanti BF – BV – MTT – PS generate su una *slice* dell'addome di un esame TCp; le frecce indicano la posizione di una lesione al retto.

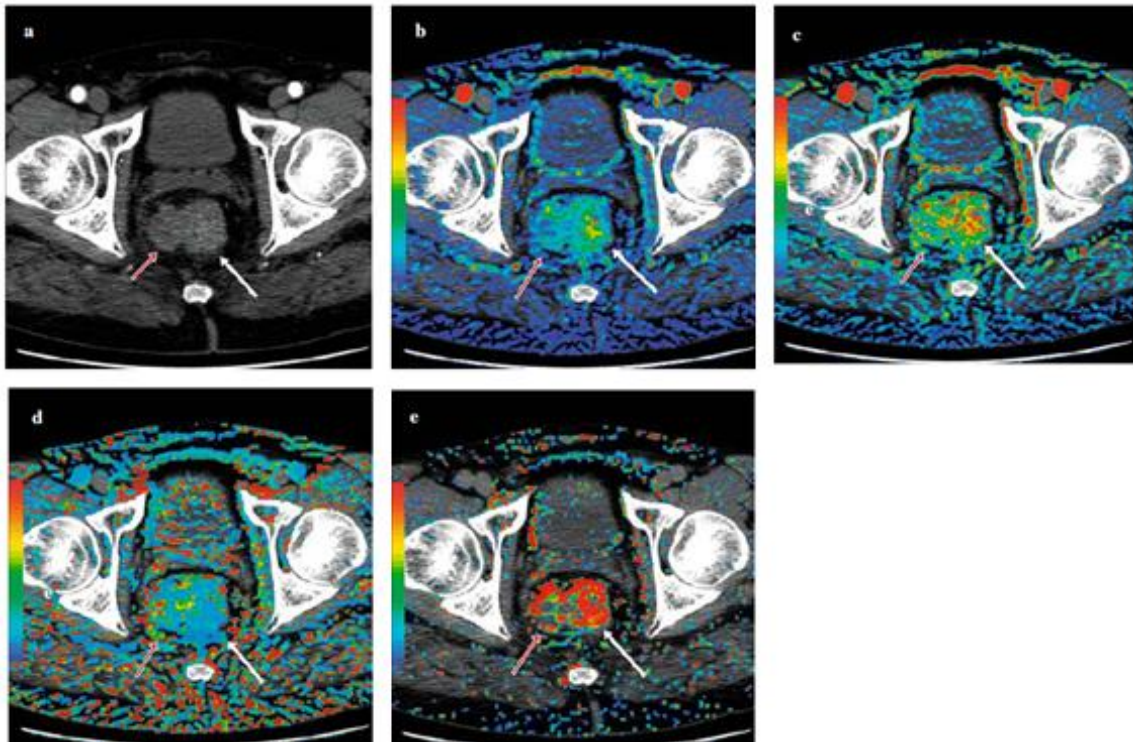


Figura 9: a partire da sinistra - sezione grezza della slice (a), ColorMap del BF(b), BV(c), MTT(d) e PS(e).

Capitolo 2

Problematiche dello studio perfusionale e relative risoluzioni

2.1. Evoluzione e sviluppo della tecnologia TC

La misurazione della perfusione tissutale attraverso l'utilizzo della TC e di MdC iodato fu proposto per la prima volta da Axel nel 1980. Successivamente, la prima descrizione dell'utilizzo della TC *multi-slice* per la misurazione della perfusione del tumore fu fatta da Miles nel 1993 [5].

Nonostante le tecniche base utilizzate per le fasi di acquisizione della TC siano rimaste le stesse, recenti sviluppi tecnologici hanno incrementato l'applicabilità di questa tecnica in campo clinico. Tra i più rilevanti, abbiamo:

- l'incremento del numero dei detettori, che ha consentito di indagare aree corporee più ampie e ridurre lo spessore delle singole *slice* migliorando così la risoluzione spaziale della TC, ovvero la qualità delle immagini e informazioni ottenute;
- l'aumento della frequenza di rotazione del complesso tubo radiogeno-detettori che ha consentito di incrementare la risoluzione temporale della TC e di ridurre la durata della scansione,

- consentendo così di eseguire l'esame a respiro sospeso e ridurre gli artefatti legati alla respirazione del paziente;
- l'installazione sulla macchina di nuovi filtri per l'attenuazione del rumore e l'utilizzo di appositi software per la correzione dei movimenti del paziente, che ha consentito di attenuare notevolmente gli artefatti da respirazione e ridurre del 30-50% la dose di radiazioni somministrata al paziente mantenendo elevata la qualità delle immagini;
 - lo sviluppo di nuovi software di elaborazione delle immagini che ha permesso di calcolare dei parametri perfusionali e di generare delle *ColorMap* relative ad ogni pixel di tessuto analizzato [5].

Purtroppo, nonostante tutte queste innovazioni e miglioramenti, vi sono numerose problematiche ancora aperte, sia in fase di acquisizione che di elaborazione dei dati.

2.2. Problematiche relative alla fase di acquisizione dati

I recenti sviluppi tecnologici, insieme alla creazione e alla standardizzazione di protocolli esecutivi, hanno consolidato notevolmente la procedura della fase di acquisizione delle immagini TC. Tuttavia, la presenza di errori casuali e sistematici dovuti ai pazienti e agli operatori sono di difficile controllo e rendono ostico il raggiungimento dell'affidabilità della procedura, ovvero la riproducibilità dei dati [3]. Infatti, anche se alcune misure e alcuni parametri possono essere considerati riproducibili, non esiste uno studio che lo confermi e che dica quanto questi errori influenzino i risultati. In particolare, mancano studi che indichino quanto la diversa sensibilità al MdC fra sistemi TC e la presenza di fattori incontrollabili possano influenzare l'attendibilità dei risultati [5]; ad esempio, considerando il paziente, l'incompatibilità dell'accesso venoso, un'allergia del MdC o la variabilità di peso e massa corporea.

Nonostante sia stata ridotta la durata dell'esame e il quantitativo di raggi X emessi durante un esame TC, le dosi di radiazioni somministrate al paziente restano elevate. Per questo motivo non è possibile ripetere più volte le misurazioni effettuate e risulta quindi difficile creare un protocollo affidabile che garantisca la riproducibilità dei risultati [3,8].

2.3. Problematiche relative alla fase di elaborazione dati

Nonostante le tecniche di elaborazione di immagini da TC siano notevolmente migliorate negli anni, le problematiche ancora aperte sono molte.

Per quanto riguarda l'interpretazione clinica, mancano indicazioni su quali parametri perfusionali siano necessari per valutare variazioni vascolari in risposta a specifici trattamenti [5] e quanto queste misure siano affidabili [5].

Inoltre vi è la necessità di sviluppare protocolli per la costruzione delle ROI e se i parametri quantitativi delle ROI devono derivare dal calcolo dell'attenuazione del tempo invece che dal valore del singolo pixel [5,8]. Anche la scelta dell'input arterioso è una questione che rimane pungente, in particolar modo per quanto riguarda le lesioni del polmone che sono irrorate da entrambe le circolazioni sistemiche e da quella vascolare [5,8].

Come riportato da Miles in [5], rimane di fondamentale importanza lo sviluppo di metodi che consentano di confrontare tra loro i risultati ottenuti con metodi analitici diversi. I software commerciali che sono stati sviluppati per l'analisi e l'elaborazione dei dati TC utilizzano dei differenti protocolli e metodologie che influenzano i valori dei parametri perfusionali: infatti, l'utilizzo di software diversi che non applicano lo stesso modello cinetico ha prodotto per il medesimo caso di studio una differenza fra i valori dei parametri del 46% [8]. Finché non verranno effettuati studi comparativi tra i vari metodi non sarà quindi possibile confrontarne direttamente i risultati.

Un altro importante problema tutt'ora aperto è legato alla capacità che i parametri ottenuti con tecniche di *imaging*

TC e TCp possano essere di supporto e rilevanza per i dati preclinici [3,5].

2.4. Problematiche incontrate nel progetto di ricerca in IRST-IRCCS

Grazie all'attività di Tirocinio svolta nel periodo ottobre-dicembre 2011, ho potuto collaborare al progetto di ricerca PERFECT (in collaborazione fra il *Computer Vision Group* dell'Università di Bologna e l'Unità Operativa di Radiologia dell'IRST-IRCCS), la cui collaborazione continua tutt'ora.

A causa della assenza di cooperazione fra la struttura e la casa commerciale che ha fornito la macchina TC e il software di elaborazione delle immagini, abbiamo incontrato diversi problemi e ostacoli nello svolgimento della ricerca.

Principalmente, non c'era un protocollo esecutivo predefinito dell'esame perfusionale che illustrasse passo per passo lo svolgimento delle singole fasi e che spiegasse come queste venivano eseguite. Infatti, mancavano informazioni dettagliate sulla procedura di acquisizione delle immagini perfusionali e venivano tralasciate quelle sui parametri tecnici della macchina, del mezzo di contrasto e sui pazienti. Queste informazioni venivano perse: solo i dati tecnici della macchina potevano essere recuperati.

Inoltre, fino a poco fa, era assente un protocollo di archiviazione che consentisse di ottimizzare la gestione e l'elaborazione dei pazienti e dei loro dati, i quali venivano esclusivamente salvati nei server della struttura. Nel caso di un blocco dei server, venivano persi tutti i dati e le informazioni, rendendo le immagini inaccessibili e provocando cospicui rallentamenti della fase di studio del caso.

In aggiunta, sulla macchina *iTC Brilliance* della Philips in dotazione in IRST era presente un software per l'elaborazione dei dati perfusionali che non era in grado di

ottenere risultati soddisfacenti, tant'è vero che è stato ritirato dalla casa costruttrice.

2.5. **Risoluzione dei problemi**

Gli esami TCp acquisiti per il progetto di ricerca sono stati eseguiti presso l'unità operativa di Diagnostica per Immagini del reparto di radiologia dell'IRST-IRCCS utilizzando una macchina TC a 256 *slice*: la *iTC Brilliance* Philips.

A causa dello scarso supporto da parte del personale Philips al gruppo di ricercatori che lavorano al progetto ISRT-UNIBO è stato necessario riorganizzare tutta la procedura della fase di acquisizione, di gestione e di elaborazione delle immagini e dei dati TCp.

2.5.1. **Il protocollo di ricerca istituito da IRST**

Tutti i pazienti sottoposti ad esame perfusionale hanno seguito il protocollo 162.04 istituito da IRST-IRCCS [11]. I pazienti sono selezionati da una commissione di medici oncologi e devono soddisfare determinati requisiti per poter essere idonei. Questi requisiti fungono da sbarramento, infatti, il loro mancato superamento comporta l'esclusione del caso di studio dal progetto.

Una volta inserito nel protocollo, al paziente viene programmata la prima seduta perfusionale (detta "*baseline*") con la quale si verifica lo stato della lesione prima dell'inizio dei cicli terapeutici; successivamente, attraverso le sedute di controllo (dette *follow-up*) effettuate dai due ai sei mesi successivi all'ultima seduta effettuata (in base al tipo di terapia utilizzata), si controlla se la lesione ha subito variazioni morfologiche ed emodinamiche. In questo modo, in base alle informazioni ottenute, il medico oncologo potrà decidere se

continuare con la stessa terapia o se modificarla, al fine di ottenere la miglior risposta del sistema.

2.5.2. La procedura di acquisizione delle immagini TCp

Insieme al personale tecnico della radiologia è stata standardizzata la fase d'esecuzione e d'acquisizione degli esami TCp, in modo tale da rendere tale procedura uguale per tutti i pazienti, rispettando le tempistiche esecutive ed i parametri tecnici della macchina emessi dal costruttore.

L'esame TCp consiste nell'indagare il medesimo volume corporeo più volte nel tempo ed è svolto in due fasi della durata di 25s l'una, con il paziente in uno stato di apnea:

- prima fase: dopo aver atteso cinque secondi dall'inizio dell'iniezione del MdC, vengono eseguite venti scansioni della durata di 1.25s l'una. In ogni scansione vengono acquisite undici slice dello spessore di 5mm l'una, per un totale di 220 immagini ed un volume esaminato di 55.4mm (in teoria, il volume dovrebbe essere di 55mm, dato che abbiamo undici *slice* di 5mm, ma quell'eccesso di 0.4mm è causato dallo spazio che separa i detettori gli uni dagli altri).
- seconda fase: vengono eseguite due scansioni, a 25s di distanza l'una dall'altra e dopo la prima fase (sempre con undici *slice* per scansione), per un totale di 22 immagini.

In tal modo, si effettuano 22 scansioni ottenendo complessivamente 242 immagini del medesimo volume in un tempo medio di 60s.

In Figura 10 è visibile la sequenza delle undici immagini che compongono il volume esaminato; in Figura 11, invece, è mostrata lo *stack* (ovvero la serie) delle ventidue immagini di una singola *slice* riferita alla stessa posizione del lettino.

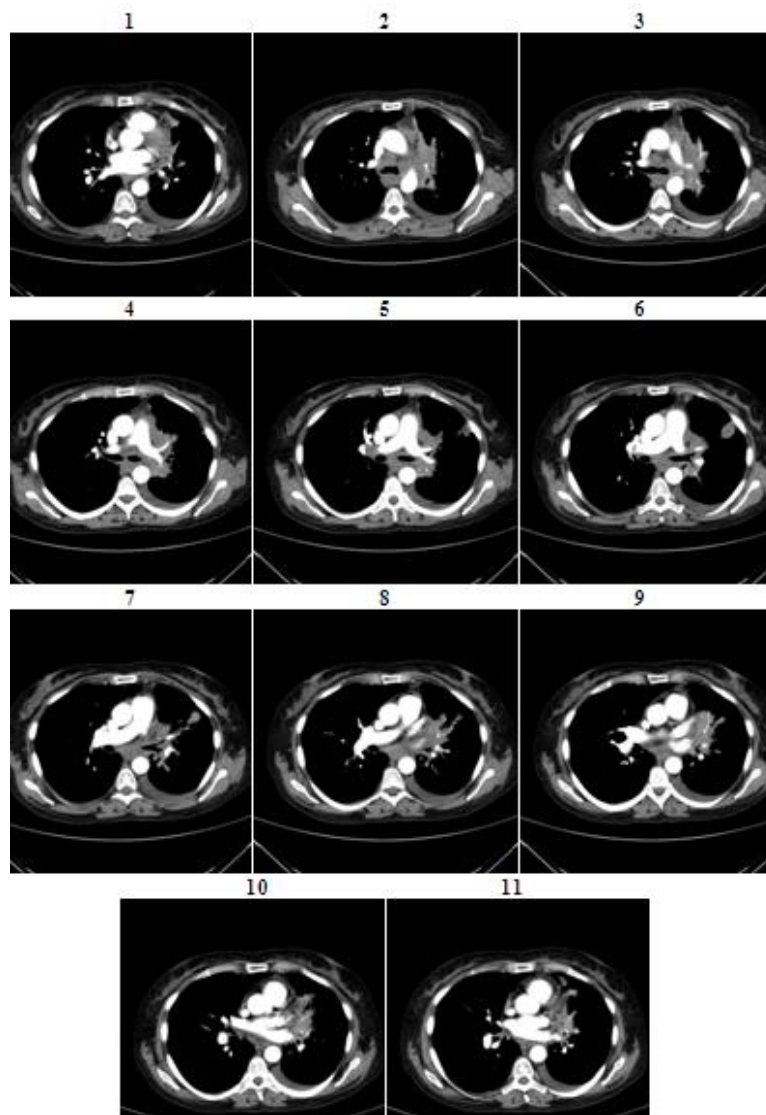
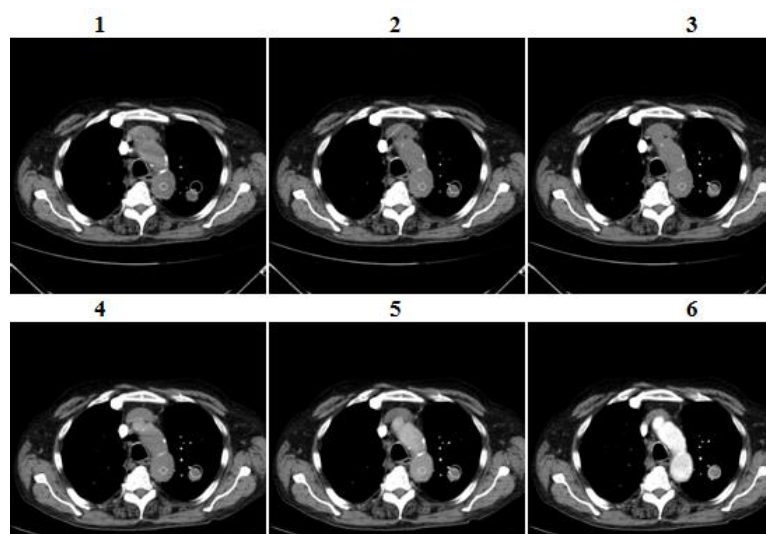


Figura 10: sequenza delle undici *slice* del volume esaminato



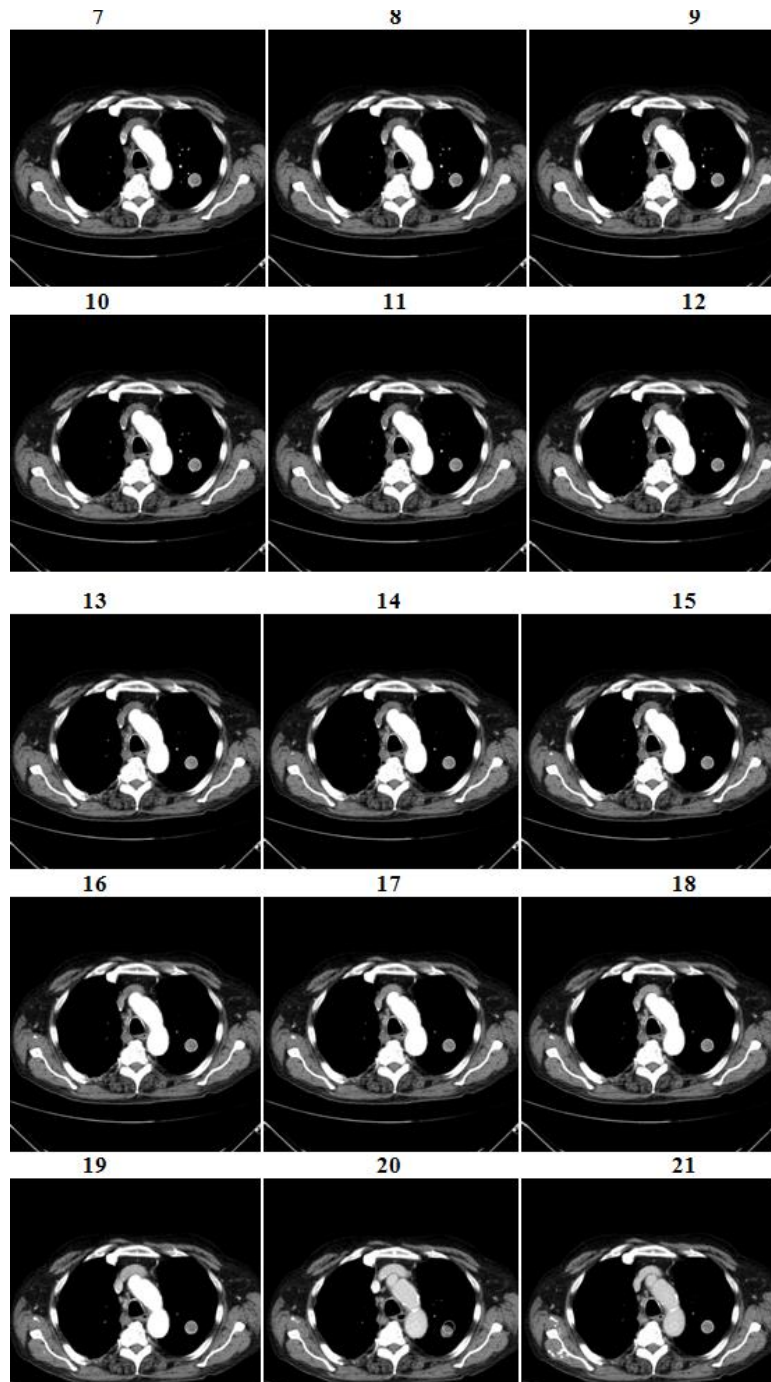


Figura 11: sequenza delle ventidue immagini di una *slice* del volume, corrispondenti alla medesima posizione acquisita nel tempo.

A questa regola fanno però eccezione alcuni esami con lesione di piccola-media dimensione nei quali vengono acquisite solo 198 o 220 immagini (con volume esaminato di 53.2mm o 54.3mm che corrispondono a 9 o 10 *slice per scansione*) anziché 242. Tale variazione dei dati acquisiti è provocata

dallo spostamento dell'isocentro (ovvero del punto dove passa l'asse centrale del fascio di RX durante la rotazione del *gantry*) nella fase di accentramento della lesione. Infatti, se la lesione risulta essere di piccola-media dimensione, l'isocentro si riduce e viene ridotta a sua volta la larghezza del fascio d'irraggiamento; questo comporta una riduzione del numero di *slice* del volume esaminato, in quanto il fascio ricopre una sezione corporea più piccola.

2.5.3. Archiviazione delle immagini TCp

Nel periodo di tirocinio presso IRST-IRCSS, mi sono anche occupato dell'estrapolazione e del salvataggio delle immagini TCp dagli *hard disk* della macchina TC ai nostri *hard disk*. Purtroppo, data l'incapacità del software Philips di fornire valori perfusionali corretti e l'impossibilità di accedere ai dati grezzi degli esami (ovvero ai dati relativi ai singoli pixel di ogni *slice* acquisita prima che la macchina ne esegua il filtraggio e la ricostruzione dell'immagine finale), risultava impossibile elaborare le immagini utilizzando software commerciali. Per questo motivo si è reso necessario il trasferimento dei dati su un pc dove fosse possibile elaborare i dati ed ottenere informazioni perfusionali attendibili. In questo modo, abbiamo anche potuto creare un archivio con tutte le immagini e i dati di ogni paziente, catalogati in modo tale da averli facilmente e velocemente a disposizione per la fase di elaborazione dei risultati.

2.5.4. Gestione dei pazienti inseriti nel protocollo TCp

Per permettere al personale tecnico e medico di gestire facilmente l'inserimento e l'aggiornamento

dei pazienti che si sottopongono a esame TCp, è stato necessario introdurre un archivio, ovvero un *database* degli esami perfusionali nel quale vengono raccolti tutti gli esami TCp svolti. Inoltre, nel *database* vengono anche riportate tutte le informazioni inerenti alle fasi di preparazione del paziente e di acquisizione delle immagini TCp (come quelle riferite al MdC, alla posizione dell'accesso venoso ed alle tempistiche d'esecuzione), che sono di rilevante importanza per la riproducibilità dell'esame. Questi dati vengono infatti utilizzati ogni qualvolta il paziente debba essere nuovamente sottoposto ad esame TCp.

Per maggiori specifiche e dettagli, è possibile fare riferimento all'elaborato di tirocinio del sottoscritto Mattia Gardini [7].

2.5.5. Studio delle lesioni e segmentazione della ROI

Una volta archiviati, gli esami dei vari pazienti sono stati visionati e studiati dal medico radiologo che, andando ad esaminare in dettaglio la lesione ci ha fornito quante più informazioni possibili in merito al comportamento vascolare del tessuto nel tempo. In contemporanea, il radiologo ha effettuato la segmentazione delle ROI sulla lesione.

Inoltre, in base alle difficoltà incontrate per l'identificazione e la segmentazione di alcune lesioni, è stato creato un criterio di classificazione (facile, media e difficile) che ha permesso al team di identificare velocemente la complessità dell'esame al fine di applicare la procedura corretta per la preparazione dei dati.

2.5.6. Preparazione dei dati

Utilizzando la ROI tracciata dal medico, ho creato tutti i restanti dati, quali le sequenze di ROI ed i *file di batch*, che sono dei *file* di testo contenenti l'*array* che associa ogni ROI ad una specifica immagine DICOME dell'esame TCp.

In questa fase ci siamo imbattuti in un grosso problema: lo spostamento della lesione provocato dalla respirazione del paziente durante l'acquisizione delle immagini TCp. Infatti, può succedere che il paziente respiri a causa delle condizioni di salute e/o emotive, contraendo o rilassando i muscoli del torace e dell'addome; questo provoca un movimento degli organi interni con conseguente spostamento della lesione lungo gli assi X, Y e Z (vedi Figura 12, dove X e Y sono gli assi relativi al piano dell'immagine e Z è l'asse del lettino porta paziente), modificando anche la posizione originaria della SdR.

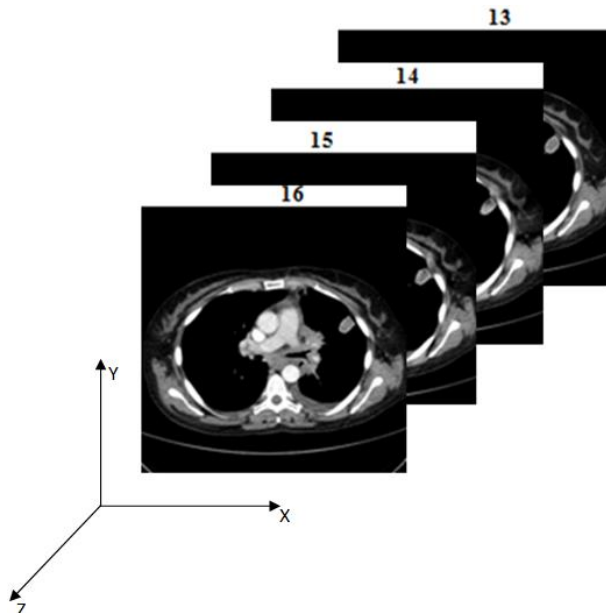


Figura 12: rappresentazione dell'acquisizione delle slice con possibile traslazione lungo l'asse X,Y e Z.

Se la lesione si sposta lungo gli assi X e Y, la ROI si sovrappone solo parzialmente alla lesione,

andando a coprire anche zone di tessuto sano, come accade ad esempio in Figura 13. Quando invece la lesione si muove lungo l'asse Z, cambia anche la SdR e la ROI racchiuderà o una sezione diversa della lesione oppure del tessuto sano come possiamo vedere in Figura 14.

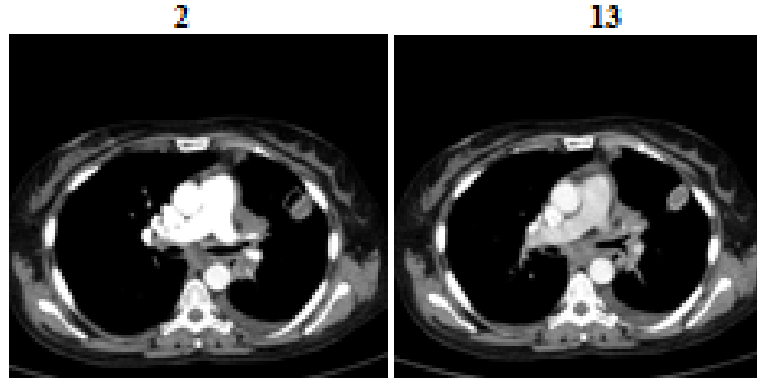


Figura 13: immagini dello *stack* di una lesione polmonare. Nell'immagine a sinistra (2), è possibile notare come la lesione abbia traslato sul piano X e Y e come la ROI racchiuda tessuto sano; nell'immagine a destra (13), invece, la ROI racchiude perfettamente il tessuto neoplastico della lesione in quanto la lesione non si è spostata.

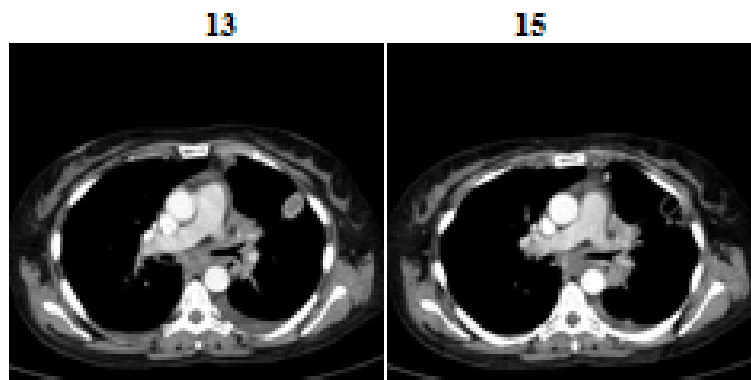


Figura 14: immagini dello *stack* della lesione visibile in Figura 11. Come si può notare nell'immagine di destra (15), la lesione è scomparsa in quanto si è spostata lungo l'asse Z, variando la sua collocazione rispetto a quella originaria.

Per fronteggiare questa problematica, abbiamo seguito lo spostamento della lesione lungo i tre assi, spostandoci quando necessario nelle *slice* adiacente alla posizione della SdR (sull'asse Z) e traslando manualmente la ROI sul piano XY. In questo modo, abbiamo mantenuto la medesima sezione della lesione per tutte le immagini,

aumentando l'affidabilità e la qualità dei dati e dei risultati ottenuti.

Per confermare questa teoria, abbiamo eseguito l'analisi dei dati con quattro diverse metodiche:

- *Fixed* (F): mantenendo la ROI fissa sullo *stack*;
- *Manual* (M): traslando la ROI sul piano XY di ogni immagine dello *stack*;
- *Best* (B): traslando la ROI sia sul piano XY che sull'asse Z su *slice* adiacenti alla posizione della SdR;
- *1D* (1D): traslando la ROI lungo l'asse Z ma mantenendo fissa la ROI sullo *stack*.

Tra i vari tipi di tracciamento, la *best* rappresenta il metodo migliore, in quanto seguendo la lesione passo per passo lungo i tre assi consente di ridurre gli errori e aumentare la veridicità e l'affidabilità della mappa colorimetrica. Contrariamente, la *fixed* rappresenta il metodo peggiore assoluto, dato che, a causa della staticità della posizione della ROI e senza le traslazioni nelle *slice* adiacenti (se necessario), spesso vengono considerate aree di tessuto sano o aria che vanno a condizionare i risultati stravolgendoli e aumentandone notevolmente l'inaffidabilità. La *manual* e la *1D* rappresentano una via di mezzo, nelle quali sono stati adottati solo parziali miglioramenti.

Solo per i casi in cui la lesione si sposta anche lungo l'asse Z vale questa classificazione. Per i restanti casi dove la lesione ha subito solo spostamenti sul piano XY, non essendoci stata la necessità di eseguire anche la *Best* e la *1D*, la *manual* rappresenta il metodo migliore (essendo avvenuta la traslazione delle ROI sul piano XY).

2.5.7. Elaborazione dei risultati

Parallelamente i ricercatori del CVG si sono occupati di implementare il software per

l'elaborazione dei risultati perfusionali, cercando di renderlo quanto più possibile funzionale e semplice nell'utilizzo.

In questo modo, è stato possibile generare mappe colorimetriche che consentono di visualizzare la distribuzione della perfusione all'interno di tutto il volume studiato. Per verificare quale metodo usato sia migliore, sono state create le corrispettive mappe colorimetriche e fatte visionare ai radiologi.

2.5.8. Verifica dei risultati

Ottenuti i risultati, è stato effettuato un secondo interfacciamento coi radiologi che esaminando le mappe ottenute con le differenti metodiche, hanno indicato quale rispecchiasse maggiormente la loro idea di perfusione che si erano fatti durante il primo interfacciamento. Inoltre, abbiamo verificato l'efficienza del software e la veridicità dei risultati creati.

2.6. I programmi usati per la gestione ed elaborazione dei dati

Durante lo svolgimento del progetto, ho dovuto interfacciarmi ed imparare ad utilizzare diversi programmi commerciali e non che mi consentissero di:

- ricercare le informazioni cliniche inerenti alla lesione, alle tipologie di esami effettuate dal paziente ed alle refertazioni oncologiche per acquisire nozioni sulla sua storia clinica;
- prelevare le immagini TCp (o di qualsiasi altro esame utile, come la PET) dalla macchina Philips;
- interfacciarmi coi radiologi, cercando di far mantenere ai medici quel comfort che giornalmente

incontrano lavorando coi loro software per lo studio degli esami TC;

- creare, salvare ed archiviare in modo veloce e semplice le elaborazioni eseguite sulle singole immagini TCp per la creazione della ROI e dei batch file.

Per soddisfare i requisiti del punto 1, è stato necessario interfacciarsi con due programmi: Impax e Log80.

Impax è un programma che consente accedere alle immagini di tutti gli esami (TC, PET, RM, ECO, RX) che il paziente ha effettuato nelle strutture ospedaliere di Forlì e Meldola (in Figura 15 l'interfaccia esecutiva del programma).

The screenshot shows the Impax software interface. At the top, there are several search filters: 'Data dello studio' (Study Date), 'Modalità' (Modality), 'Stato' (Status), 'Parole chiave' (Keywords), 'ID paziente' (Patient ID), 'Descrizione contiene' (Description contains), 'Medico curante' (Attending Physician), and 'Cognome, nome paziente' (Surname, patient name). Below these filters is a table listing the exams performed. The table has columns for 'Data dello...', 'Ora d...', 'Modalità', 'Immagini', 'Descrizione studio', 'Stato studio', 'HIS/RIS verificato', 'Col...', and 'Data d...'. The table contains 10 rows of exam data.

Data dello...	Ora d...	Modalità	Immagini	Descrizione studio	Stato studio	HIS/RIS verificato	Col...	Data d...
17/06/2013	14.35	DX	3	RX SCHELETRO COSTALE MONOLATERALE dx -	Nuovo	Mai verificato		11
28/04/2013	6.33	CR	1	RX TORACE -	Nuovo	Mai verificato		11
08/04/2013	18.39	DX	3	RX COLONNA LOMBOSACRALE -	Nuovo	Mai verificato		11
29/09/2012	9.07	CT	431	TC TORACE CON MDC - TC ADDOME COMPL. CON MDC -	Approvato	Mai verificato		08
24/09/2012	10.01	CR	5	RX PIEDE sn - RX GAMBA sn -	Nuovo	Mai verificato		28
08/09/2012	21.56	CT	287	TC RACHIDE E SPECO VERTEBRALE dorsale -	Approvato	Mai verificato		21
31/07/2012	8.36	CT	637	ANGIO TC TORACE circolo polmonare - TC TORACE AD ALTA RISOLU...	Approvato	Mai verificato		11
10/07/2012	17.17	MR	87	RM POLSO E MANO polso sn -	Approvato	Mai verificato		14
07/03/2012	13.43	MR	618	RM ADD. SUP. CON MDC -	Approvato	Mai verificato		11

Figura 15: interfaccia del software Impax. Nel riquadro in alto sono presenti i possibili campi da inserire; nella tabella sottostante l'elenco degli esami effettuati.

Se l'esame desiderato è già presente nei server della struttura, è possibile visionare le immagini immediatamente; se invece non sono più presenti in quanto è scaduto il limite di tempo consentito, il software le richiama automaticamente copiandole nei server della struttura della console che si sta utilizzando. Questo passaggio automatico è molto utile in quanto ha permesso di ridurre i tempi di attesa quando c'è stata la necessità di scaricare nuovamente delle immagini TCp remote o delle immagini PET.

Log80, invece, è un programma online che permette di accedere alla cartella clinica virtuale del paziente, contenente le refertazioni dello storico clinico e terapeutico. Con questo software è stato possibile scoprire le nozioni necessarie e utili in merito a:

- la lesione del paziente in esame, quali tipologia, stadiazione, dimensioni;
- il decorso della/e lesione/i nel tempo;
- i cicli terapeutici utilizzati.

Nei casi in cui ho avuto la necessità di spiegazioni più dettagliate, mi sono rivolto direttamente al medico oncologo.

Per poter copiare ed anonimizzare le immagini TCp dai server della struttura (punto 2) è stato necessario utilizzare il “*Philips brilliance workspace portal*” (riferimento Figura 16). Come Impax, *Philips brilliance workspace portal* consente di accedere a tutti gli esami effettuati dal paziente, ma non esegue il richiamo automatico delle immagini che non sono più presenti nei server della struttura (questa procedura, con questo software, andrebbe eseguita manualmente dai tecnici della radiologia).

ID paziente	Ora	Procedura	N. serie	N. im...	Data di nascita
P 172839 1	Jul 12, 2013 09:19	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	1	242	
P 172839 1	May 14, 2013 13:59	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	1	242	
P 172839	May 14, 2013 13:59	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	4	1056	Jul 28, 1939
A 388645	Dec 19, 2012 13:49	TC CUORE MULTISTRATO con MDC -	4	1792	Jun 6, 1955
D 384945	Nov 16, 2012 15:07	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	1	242	Feb 9, 1933
R 206448	Nov 12, 2012 11:37	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC TORA	1	242	May 2, 1938
P 386890	Nov 6, 2012 13:33	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	14	3048	Jun 17, 1938
S 363731 1	Oct 29, 2012 11:22		1	242	
S 363731	Oct 29, 2012 11:22		1	242	May 26, 1932
N 105104	Oct 11, 2012 08:34	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC RACH	1	242	Aug 16, 1950
D 369976	Oct 2, 2012 14:25	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC TORA	1	242	Jan 23, 1956
M 379005 1	Sep 21, 2012 12:01	TC TORACE CON MDC - TC CRANIOENCE	1	242	
C 381145 1	Sep 20, 2012 11:14	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	1	242	
A 355171 1	Aug 31, 2012 09:23	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC CRAN	1	242	
R 379482	Jun 13, 2012 08:34	TC ADDOME COMPL. CON MDC - TC TORA	8	1697	Jul 17, 1944
G 354149	Jun 13, 2012 08:03	TC TORACE -	5	691	Mar 30, 1967
B 59604	May 31, 2012 07:57	TC TORACE -	1	35	Jan 28, 1964
L 85906	May 29, 2012 18:32	TC TORACE -	1	45	Mar 14, 1925
L 120335 1	Dec 30, 2011 08:31	TC TORACE CON MDC - TC ADDOME COM	1	220	
P 97418	Jun 7, 2011 11:10	TC CRANIOENCEFALO CON MDC - TC AD	10	1541	Apr 3, 1937

N. serie	N. immagini	Modalità	Tipo	Descrizione	Tipo di scansione
5	242	CT	ORIGINAL	Merged	Body

Figura 16: interfaccia del software *Philips brilliance workspace portal*. La tabella centrale contiene l’elenco degli esami effettuati dal singolo paziente (o l’elenco di pazienti ricercati con uno specifico campo, ad esempio la data d’esecuzione dell’esame). Nel riquadro sottostante, invece, sono indicate le varie tipologie di scansione a cui è stato sottoposto, come ad esempio: MARGERD(esame perfusionale), addome, encefalo con MdC, encefalo senza MdC, ed altri.....).

In aggiunta, è possibile usufruire di programmi incorporati per la visione ed elaborazione delle immagini attraverso

l'utilizzo di semplici comandi, molti dei quali implementabili col solo utilizzo del mouse. Ad esempio, visionando le immagini è possibile applicare opportune variazioni dei parametri di "Windows and Level" (W&L) per modificarne il contrasto in base alla sezione corporea o fisiologica che si vuole esaminare; è anche possibile effettuare misurazioni densitometriche di specifiche zone, delimitandole con una ROI.

Durante la fase di interfacciamento col medico e di elaborazione sulle immagini TCp (in riferimento ai punti 3 e 4), mi sono affidato a due programmi: *Dviewer* ed *ImageJ*.

Il primo è un programma esecutivo (.exe) Philips (in Figura 17 un esempio dell'interfaccia del programma) ed è stato utilizzato solo come supporto visivo per i medici radiologi, in quanto la maggior parte dei comandi (quali modifiche dei valori di W&L, applicazione di filtri, misurazioni di diametri e dei valori densitometrici) sono gli stessi o molto simile a quelli che quotidianamente utilizzano nel loro lavoro, ottimizzando così il loro contributo.

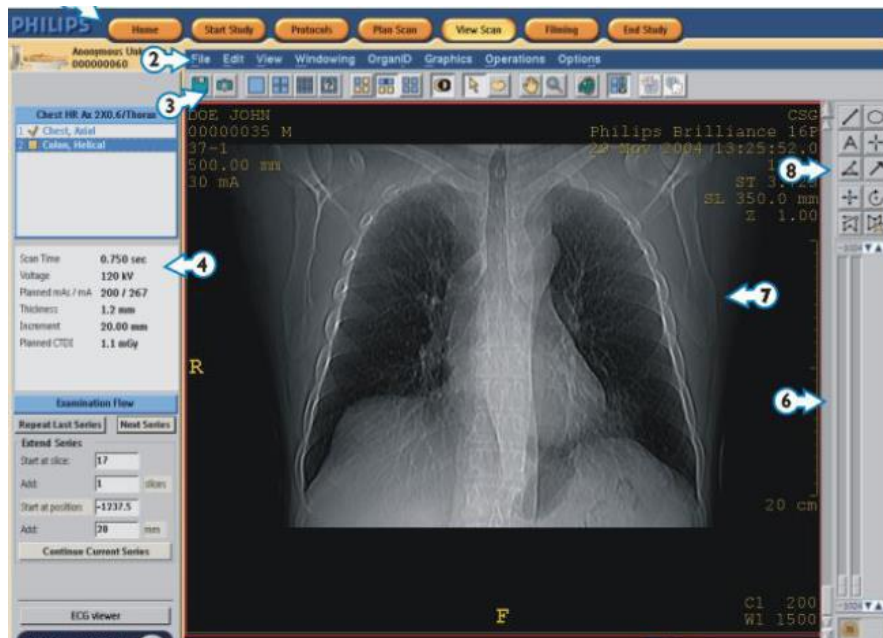


Figura 17: interfaccia del software Philips Dicom Viewer per la visione delle immagini.

Il secondo programma, oltre ad eseguire tutte le funzioni del *Dviewer*, offre un semplice ma valido supporto per il

tracciamento, il salvataggio e la modifica delle ROI che si segmentano sulla regione interessata. Infatti, come è visibile dalla Figura 18, attraverso la finestra di lavoro “*ROI Manager*” è possibile aggiungere alla lista la ROI appena tracciata e rinominarla secondo il protocollo da noi adottato, per essere così infine salvata; attraverso il salvataggio, il programma memorizza le coordinate XY di ogni punto del contorno della ROI tracciata; in questo modo. Con il tasto “*Measure*” il medico ha la possibilità di verificare alcuni parametri della ROI segmentata come il valore dell’area, del perimetro e le misure della densità media-minima-massima dell’area racchiusa. Rispetto a tutti gli altri programmi, *ImageJ* è stato il programma commerciale gratuito più funzionale ed utilizzato per la preparazione dei dati; grazie alla sua semplicità d’uso e alle sue molteplici funzioni, è stato possibile ottimizzare il lavoro di entrambi le parti.

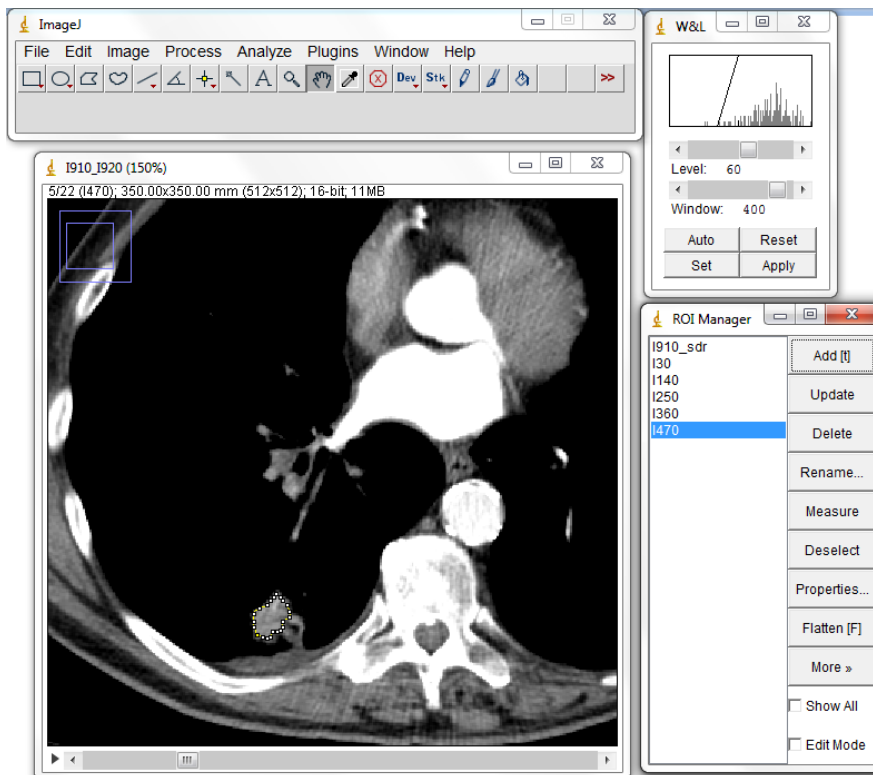


Figura 18: piano di lavoro del software ImageJ. In alto è presente la barra dei comandi, mentre nel centro lo stack delle immagini TCp inerenti alla SdR scelta dal medico. A destra sono presenti due finestre di lavoro: la W&L (per variazioni del contrasto dell’immagine) e la ROI Manager (per la gestione delle ROI segmentate).

Capitolo 3

Elaborazione e gestione dei dati

Per poter ottenere tutte le informazioni e il materiale necessario alla creazione dei risultati perfusionali (nonché delle mappe colorimetriche), è stata necessaria una forte cooperazione fra lo staff ingegneristico e quello medico radiologico dell'IRST.

In questo capitolo verranno descritte le principali procedure effettuate per la preparazione del materiale per la successiva creazione dei risultati attraverso la GUI (*Graphical User Interface*) implementato dal CVG.

3.1. Archiviazione esami paziente

Normalmente, l'esame perfusionale è svolto durante una seduta convenzionale TC ed è quindi presente come voce nel "foglio delle richieste" del paziente (ovvero nella lista degli esami TC a cui deve essere sottoposto).

Una volta inoltrata la richiesta in sala TC, mentre il paziente viene preparato ed istruito per l'esecuzione dell'esame, gli operatori tecnici radiologi aggiornano il *database* degli esami TCp con tutti i dati e i parametri necessari.

Successivamente, si procede con l'avvio della scansione. Le immagini acquisite vengono automaticamente filtrate, ricostruite e salvate dalla macchina negli *hard disk* dei server della struttura.

Per motivi di privacy, prima di essere esportate attraverso la masterizzazione su un unità temporanea CD-DVDrom, le immagini TCp vengono rese anonime e prive dei dati personali del paziente attraverso l'utilizzo del programma *Philips brilliance workspace portal*. Una volta salvate le immagini, si prosegue con la procedura di archiviazione.

L'archiviazione degli esami TCp viene effettuata in base al protocollo da noi stabilito: per ogni paziente viene creata una cartella, nominata con l'ID (*identification number*) del paziente, contenente tante sottocartelle quanti sono gli esami TCp a cui è stato sottoposto. Ogni sottocartella viene nominata con la sigla *TCn_date* (un esempio in tabella 2), dove: “*n*” indica il numero di indagine svolta dal paziente (per $n=0$ l'esame è di *baseline*, mentre per $n \geq 1$ sono i follow-up); “*date*” indica la data del giorno in cui l'esame è stato eseguito.

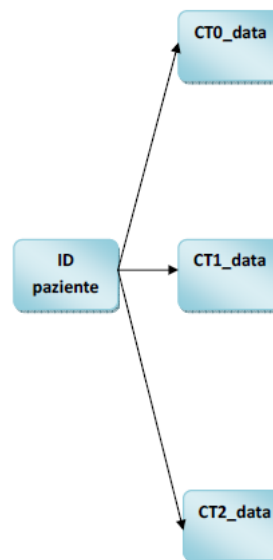


Tabella 2: modalità d'archiviazione degli esami TCp dei pazienti.

Parallelamente a tutto questo, viene aggiornato il “*database perfusioni*” (di cui un esempio in tabella 3), che contiene:

- Nella prima colonna, il numero totale dei pazienti subentrati al protocollo di ricerca per le perfusioni;
- Nella seconda colonna, l'ID dei pazienti ordinato in modo crescente;
- Nella terza colonna, la difficoltà dell'esame (concetto che verrà approfondito nel paragrafo 3.2.2);
- Dalla quarta colonna in poi, vengono riportate le date degli esami perfusionali svolti, partendo dalla *baseline* (TC0) e proseguendo coi corrispettivi *follow up* (TC_1 come 1° follow up, TC_2 come 2° follow up);
- Il tipo della lesione;
- Lo stadio della neoplasia (se presente, altrimenti sarà indicata la sigla NP di non pervenuto).

	ID	Difficoltà	Baseline	1° FollowUp	2° FollowUp	3° FollowUp	4° FollowUp	5° FollowUp	tipo lesione	Stadio neoplasia
1	xxxxx	F	23/02/2012						adk	NP
2	xxxxxx	F	24/05/2011	08/06/2011	01/09/2011	13/10/2011	01/02/2012	24/05/2012	ca. squamo cellulare G3	NP
3	xxxxx	D	30/11/2010	25/01/2011	18/03/2011	29/04/2011	13/06/2011			
4	xxxxxx	F	09/05/2013						adk G1 polmonare	NP
5	xxxxxx	F	11/11/2011						adk	IIIB

Tabella 3: esempio del Database perfusioni polmonari

Il *database*, oltre a fornire un elenco dettagliato degli esami TCp archiviati ed alcune nozioni utili sulla lesione, permette anche di effettuare una veloce e selettiva ricerca di pazienti in base alle specifiche richieste.

La tabella viene continuamente aggiornata con l'arrivo di nuovi casi e ampliata attraverso l'aggiunta di nuovi campi ogni qualvolta lo sia ritenuto necessario.

3.2. Interfacciamento col medico

Mentre lo staff ingegneristico si occupa della gestione del materiale di *Imaging* e dell'implementazione di *software*

che consentono di aiutare i medici radiologi ad esaminare gli studi perfusionali e a creare le mappe colorimetriche, lo staff medico radiologo si occupa di fornire tutte le informazioni inerenti alle neoplasie dei pazienti esaminati. Grazie alla loro esperienza professionale, estraggono le informazioni dalle immagini TCp, pronosticano il comportamento perfusionale della lesione e la risposta del tessuto ai trattamenti terapeutici.

Considerando che il radiologo non ha mai esaminato le immagini TCp del paziente, durante la prima visualizzazione effettuata col software *Dviewer Philips*, il medico effettua uno studio approfondito della lesione utilizzando le 242 immagini TCp. In base alle variazioni densitometriche ed emodinamiche che la lesione mostra prima, durante e dopo il passaggio del MdC, il medico:

- fornisce una descrizione dettagliata della lesione;
- classifica la neoplasia in base alla semplicità d'identificazione e della successiva segmentazione della ROI;
- indica il comportamento emodinamico nel tempo;
- identifica la SdR, ovvero l'immagine sulla quale eseguire lo studio perfusionale e segmentare la ROI.

3.2.1. Classificazione delle lesioni

Per molti componenti del team (specie per gli ingegneri), avendo poca dimestichezza con le metodiche di diagnostica per immagine, la classificazione delle lesioni è stata un utile sostegno per orientarsi nella morfologia del torace e dell'addome in campo TC.

Con l'aiuto del Dott. Barone, sono stati creati tre livelli per indicare la difficoltà nell'identificazione e segmentazione delle lesioni polmonari: facile, media e difficile.

- Facile

Come è ben visibile in Figura 19, la massa patologica è situata nel mezzo del parenchima o vicino alla pleura della regione costale.

Con lesioni di questo tipo, data la netta differenza fra il tessuto della lesione (grigia) e il polmone (nero), risulta piuttosto semplice tracciarne il contorno.

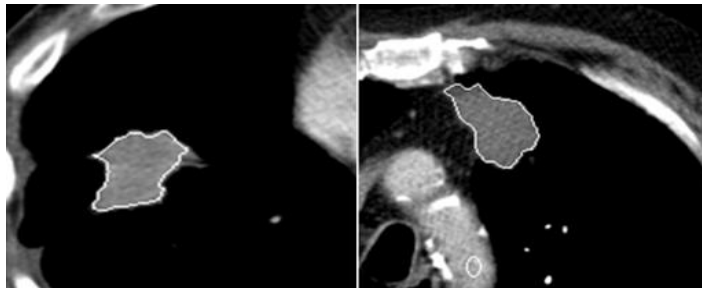


Figura 19: a sinistra, una neoplasia del polmone destro situata nel mezzo del parenchima polmonare; a destra, una neoplasia del polmone sinistro situato nella porzione superiore del polmone, adiacente alla parete costale e cardiaca.

- Media

Il riconoscimento della lesione si complica quando:

- è situata nell'ilo polmonare;
- confina con la parete cardiaca;
- confina con lesioni secondarie.

L'ilo polmonare è quella regione del polmone dove si ramificano i bronchi e vi passano le arterie e vene polmonari. Se si sviluppa una patologia in questa regione, diventa difficile riuscire a delimitare la lesione escludendo le vie bronchiali e i vasi sanguigni, come è visibile nell'esempio di Figura 20. In queste situazioni, spesso il tessuto polmonare tende ad infiammarsi ed a confondersi con la lesione; bisogna aspettare l'arrivo del MdC per poter identificare e delimitare con maggior precisione i margini della lesione.

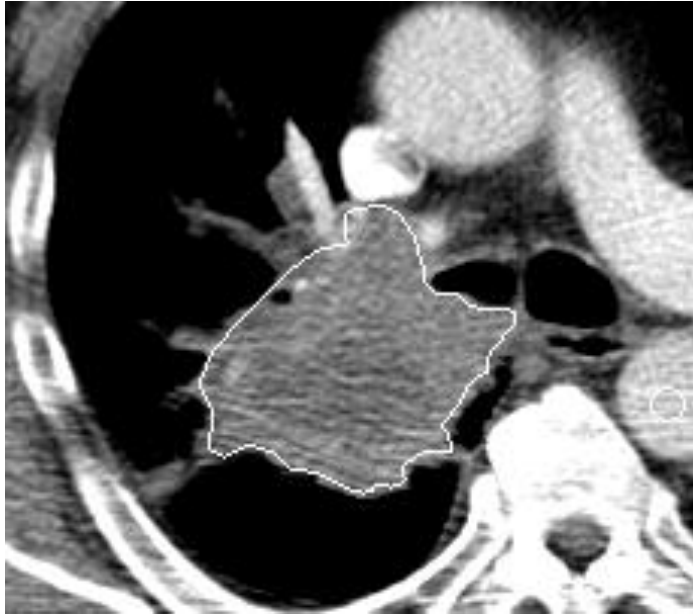


Figura 20: rappresentazione di una neoplasia polmonare adiacente a vasi sanguigni e condotti bronchiali. È possibile notare come alcuni vasi e bronchi siano intersecati nella lesione.

Anche nel caso in cui la lesione confini con la parete cardiaca (di cui un esempio in Figura 21), bisogna attendere l'arrivo del MdC per riuscire a delimitarne il perimetro con precisione ed accuratezza, in quanto il tessuto

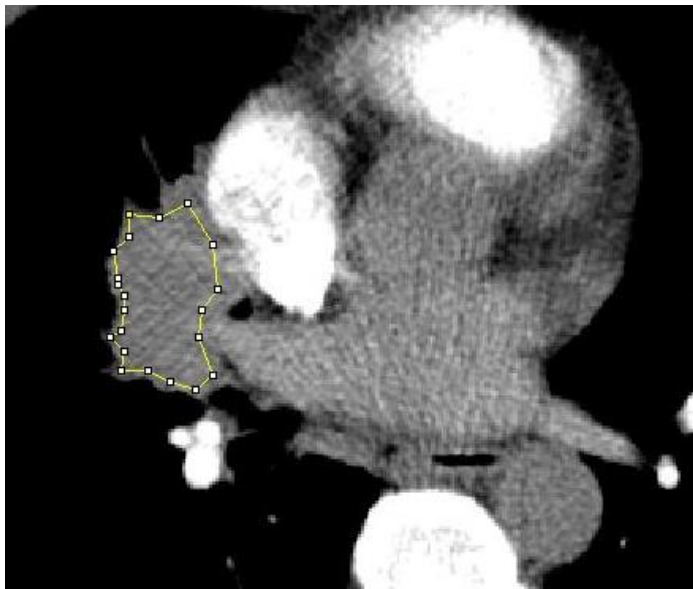


Figura 21: rappresentazione di una neoplasia adiacente alla parete cardiaca. È possibile notare come sia difficile identificare il margine esatto della lesione in assenza di MdC che evidenzia i vasi sanguigni e gli atri e ventricoli del cuore.

cardiaco tende ad illuminarsi maggiormente all'arrivo del MdC dovuto al riempimento dei vasi sanguigni e degli scompartimenti atriali e ventricolari.

Ulteriori complicazioni si hanno quando la lesione primaria confina con lesioni secondarie (riferimento Figura 22); in questo caso, l'arrivo del MdC potrebbe non aiutare a identificare e delimitare la lesione.

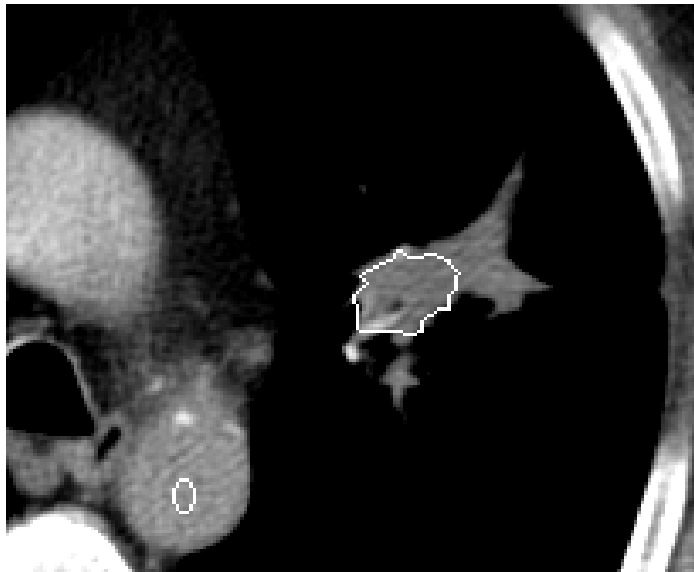


Figura 22: neoplasia polmonare del polmone sinistro (segmentato in Figura) confinante con tessuto infiammato. Notare come le densità delle due regioni si assomiglino, quasi a rendere impossibile delimitare con accuratezza il perimetro della lesione.

- **Difficile**

È possibile trovare lesioni che siano molto difficili da identificare anche per il radiologo. Le lesioni più complesse riscontrate risultano essere:

- quelle che si sovrappongono con gli organi (per le lesioni polmonari, la sovrapposizione con il fegato è la più comune); in questi casi, scorrendo da un'immagine alla successiva non si riesce a capire se si stia guardando

ancora la lesione o se si è passati all'organo;

- per lesioni polmonari, quelle che sono circondate da tessuto polmonare infiammato che rendono molto difficile l'identificazione e la segmentazione del solo tessuto patologico (riferimento alle Figure 23 e 24).

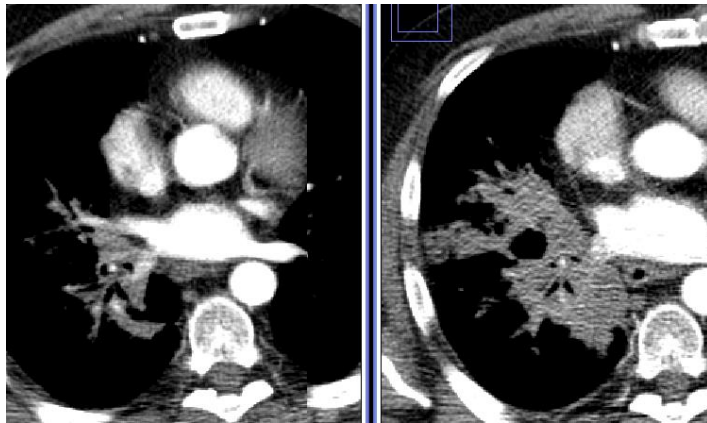


Figura 23: rappresentazione della medesima lesione nella medesima posizione acquisite in due momenti temporali differenti. A sinistra, è presente il terzo follow-up, mentre a destra è presente il quarto follow-up (eseguito alcuni mesi dopo il terzo), che mostra un netto peggioramento della lesione. Notare come, a causa della presenza di bronchi - vasi sanguigni - tessuto infiammato, risulti veramente difficile se non impossibile identificare e segmentare la lesione primaria.



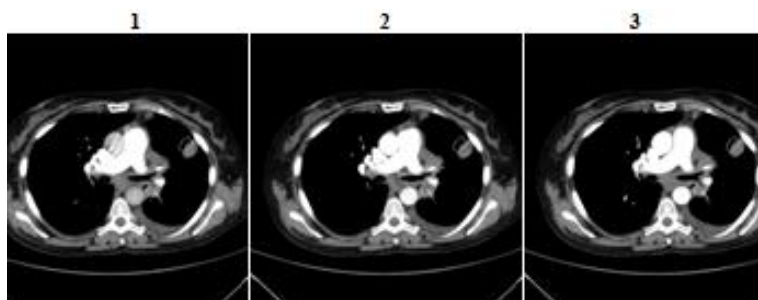
Figura 24: rappresentazione di una neoplasia del polmone destro completamente circondata da tessuto infiammato che si ricollega

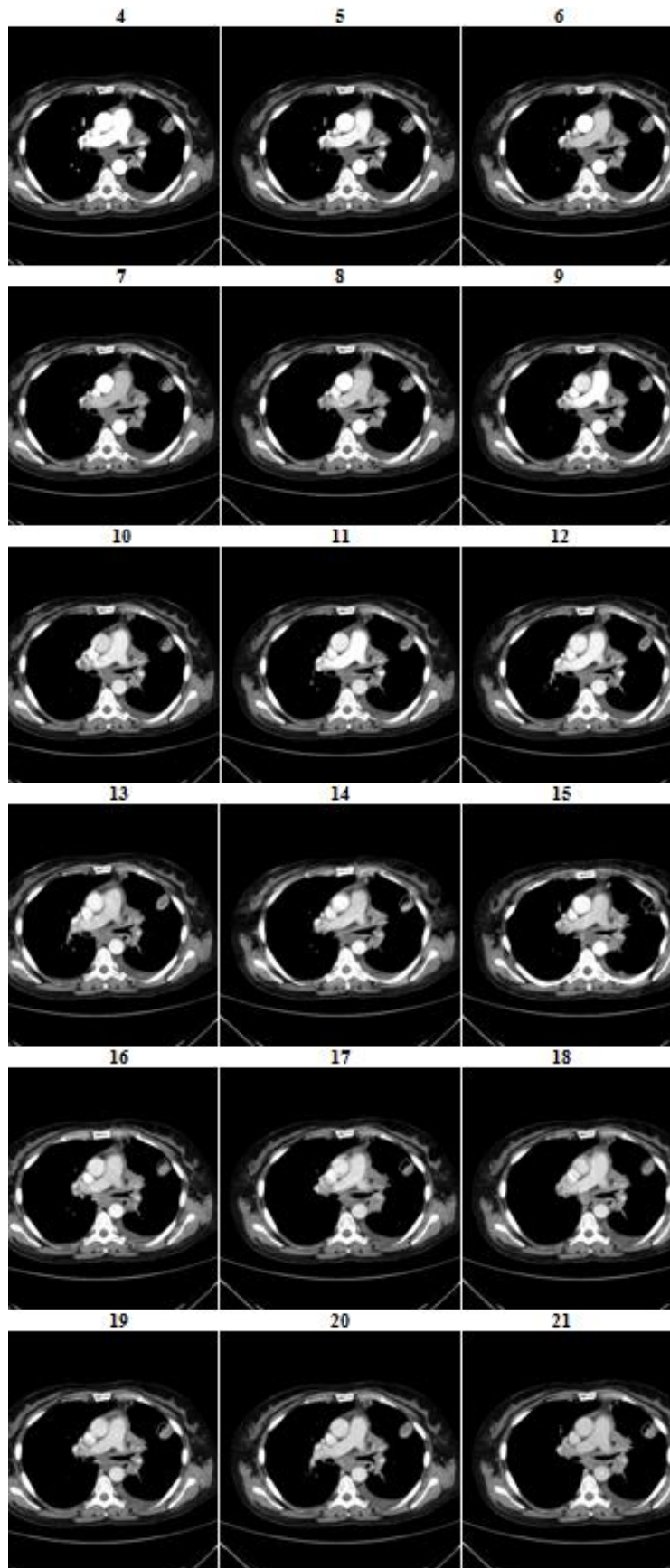
con la parete cardiaca. Anche per il medico questa conformazione risulta molto difficile da identificare per poter delimitare la ROI.

Tutte le nozioni acquisite sulla lesione e sull'esame del paziente sono state archiviate su un *report* (ovvero un file di testo) nominato con l'ID del paziente. In questo modo, informazioni come l'immagine della lesione, descrizione-comportamento-cambiamenti della lesione nell'esame di *baseline* e *follow up* (se presenti), riferimento alla scelta della SdR e possibile selezioni delle *slice* adiacenti sono tutte contenute e facilmente rintracciabili all'interno di questo file. Oggi viene utilizzata una versione aggiornata del *report* creata dalla laureanda Alessia Bene.

3.2.2. Scelta della SdR e segmentazione della ROI

A seconda delle dimensioni, ricordando che un esame TCp esplora un volume massimo di 55mm acquisendo undici *slice* per scansione, la lesione è solitamente visibile su due o più *slice*. Per questo motivo, dopo aver esaminato le immagini TCp ed acquisito le informazioni necessarie, il radiologo seleziona la SdR, ovvero l'immagine dove è presente la sezione migliore della lesione sulla quale effettuare lo studio perfusionale. Attraverso l'uso del software *ImageJ*, come mostrato in Figura 25, viene creato uno *stack* contenente le 22 immagini inerenti alla medesima posizione della SdR (ovvero riferite alle stessa posizione Z del lettino porta paziente).





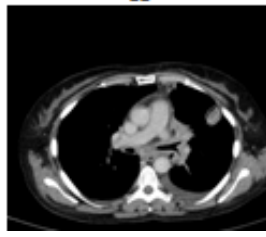


Figura 25: *stack* di una neoplasia del polmone sinistro, confinante con la parete cardiaca; rappresenta la sequenza delle immagini riferite alle stessa slice (stessa Z) acquisite nel tempo.

In questo modo, è possibile visionare il comportamento nel tempo della singola sezione della lesione al passaggio del MdC.

Sulla SdR appena scelta, il radiologo delimita i bordi della lesione segmentandone una ROI, nota come *ROI_sdr* rappresentata in Figura 26 e salvandola nella cartella del paziente.

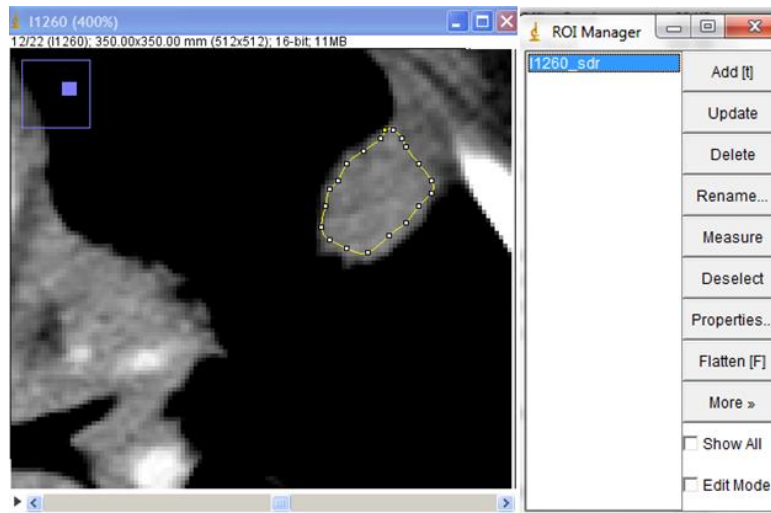


Figura 26: esempio di come il radiologo effettua la segmentazione e rinomina la *ROI_sdr* sull'immagine riferita alla SdR.

3.3. Creazione delle sequenze di ROI

Dopo che il radiologo ha segmentato e salvato la *ROI_sdr* sulla sezione della lesione, il passo successivo è quello di traslarla su ogni immagine dello *stack* per creare la sequenza di ROI.

A seconda della difficoltà della lesione in esame, per questo passaggio è stato necessario o meno l'intervento del radiologo; di solito, per lesioni "facili" non ne è stata richiesta la presenza, in quanto in questi casi la ROI si sovrappone esattamente alla lesione che è di facile identificazione. Contrariamente, per lesioni "medie e difficili" è stata indispensabile l'esperienza e la manualità del radiologo per distinguere il tessuto neoplastico da quello sano, garantendo una qualità e affidabilità superiore. Ogni qualvolta la ROI veniva tralata sulla successiva immagine, prima di salvarla è stata rinominata col nome dell'immagine sulla quale si trovava; in tal modo, ogni ROI è stata associata ad una specifica immagine dello *stack* (come visibile nell'esempio rappresentato in Figura 27), ottenendo una sequenza con 22 ROI.

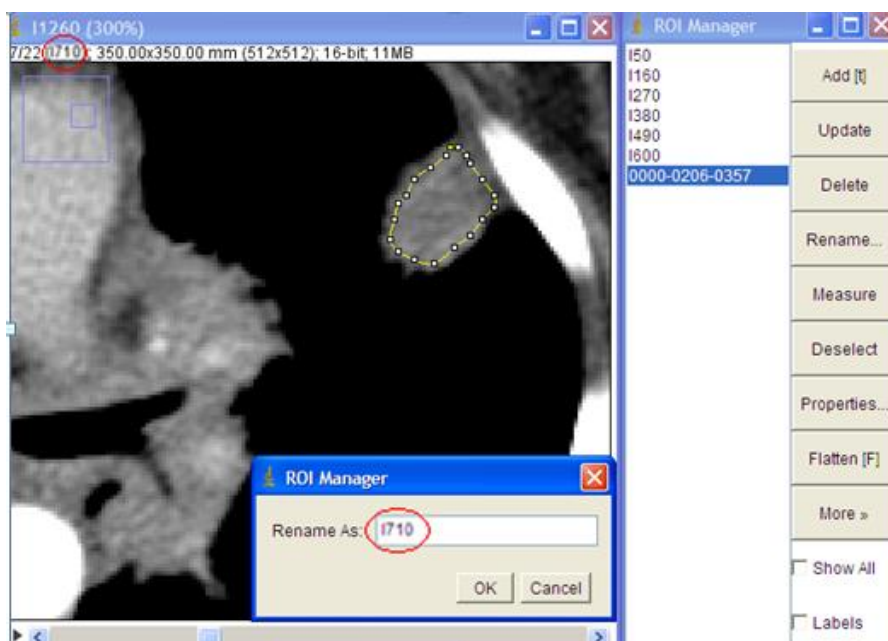


Figura 27: esempio della procedura eseguita per il posizionamento e la rinomina della ROI su ogni immagine dello *stack*.

Per determinare quali sequenze di ROI creare per i metodi da usare sulla lesione in esame, dovevamo capire se il paziente avesse respirato o meno durante la fase di acquisizione delle immagini TCp provocando lo spostamento della lesione. Questo controllo è stato possibile effettuarlo con velocità e semplicità grazie allo

stack; infatti, come è visibile nella Figura 26, nell'immagine 15 la sezione della lesione non è più presente in quanto a causa della respirazione si è spostata lungo l'asse Z, mentre nelle immagini 1-4 ha subito traslazioni lungo gli assi X ed Y.

In base ai numerosi pazienti che abbiamo esaminato, abbiamo constatato che nonostante il paziente abbia mantenuto uno stato di apnea per tutta la durata della acquisizioni delle immagini, a causa dei rilassamenti o delle contrazioni inconsce muscolari la lesione tende sempre a muoversi sul piano XY, anche se solo per pochi millimetri. Per ogni esame è stato necessario effettuare il tracciamento delle ROI secondo i metodi *fixed* e *manual* mentre per quei casi in cui la lesione si spostava lungo l'asse Z oltre che nel piano XY, sono state tracciate anche le ROI per le sequenze Best e 1D.

Per ogni metodo è stata effettuata una diversa procedura per la creazione della sequenza di ROI:

- Metodo *Fixed*: una volta caricata la *ROI_sdr*, è stato sufficiente scorrere le immagini dello stack col cursore del mouse e per ogni immagine aggiungere la ROI alla lista rinominandola col nome dell'immagine (vedi esempio in Figura 28);

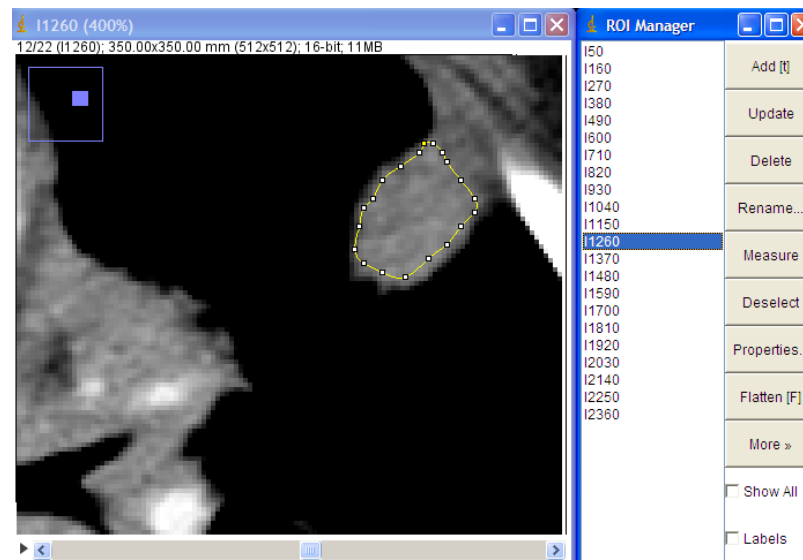


Figura 28: esempio della procedura per creazione della sequenza di ROI per il metodo *fixed*.

- Metodo *Manual*: dove è stato necessario, per ogni immagine dello stack la *ROI_sdr* è stata traslata sul piano XY per essere ricentrata sulla lesione. Come è illustrato in Figura 29, mostrando tutte le ROI riposizionate si può notare come e di quanto la lesione si sia spostata nel tempo durante la fase di acquisizione rispetto alla ROI tracciata sulla SdR. Confrontando questa Figura con la Figura 28 della *Fixed* è possibile dedurre che per la *Fixed* un 30-40% dei dati racchiudono tessuto sano o aria, compromettendo il calcolo dei risultati perfusionali.

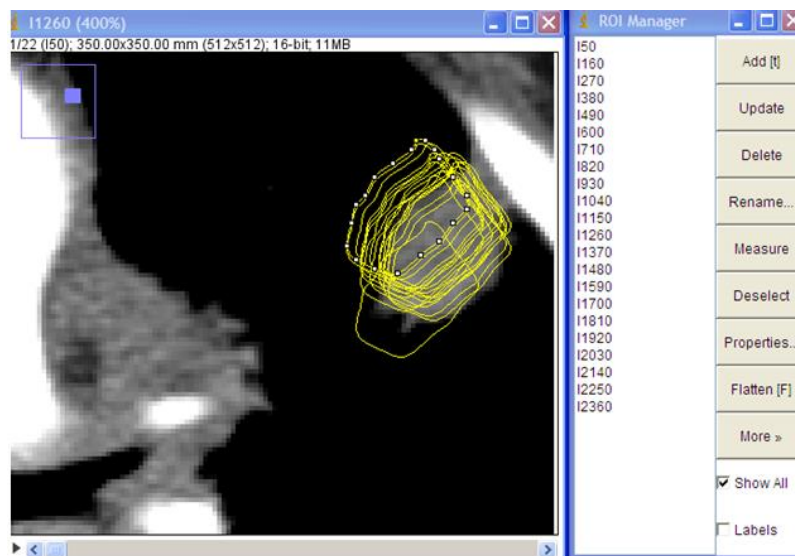


Figura 29: esempio della procedura di creazione della sequenza di ROI per il metodo *manual*.

- Metodo *Best* (B): per questo caso non possiamo utilizzare le sole immagine dello *stack*, in quanto dato che la lesione si è spostata anche lungo l'asse Z è stato indispensabile ricercare la sezione della lesione in esame nelle *slice* adiacenti alla posizione della SdR. Considerando come Z la posizione della SdR, le *slice* adiacenti alla SdR si trovano in posizione Z-n per le precedenti e Z+n per le successive alla posizione della SdR (con n pari al numero di *slice* da traslare). In Figura 30 è rappresentato un semplice esempio di quanto appena descritto.

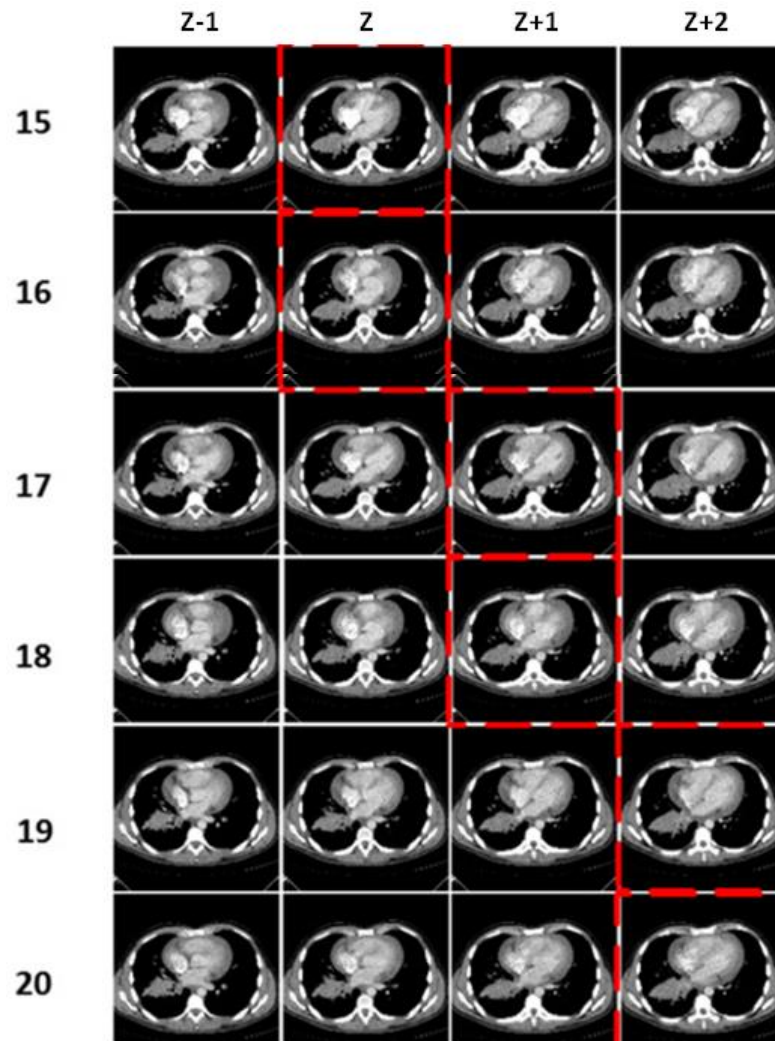


Figura 30: esempio della procedura per la creazione della sequenza di ROI per il metodo *best*. La cornice rossa indica la *slice* scelta per seguire la lesione nelle *slice* adiacenti alla Z di riferimento.

Una volta trovata la nuova sequenza di immagini, su ognuna è stata traslata la ROI sul piano XY per garantire il miglior accentramento sulla lesione.

Per determinare con precisione e accuratezza la nuova sequenza di immagini è stato richiesto l'intervento del radiologo; il suo aiuto è stato fondamentale soprattutto con lesioni molto grandi, dove nelle varie Z le sezioni della lesione erano simili a quella della SdR sia per dimensioni che per concentrazione.

- Metodo *ID*: in questo caso è stata utilizzata la nuova sequenza di immagini usata precedentemente per la

Best, ma non è stata effettuata nessuna traslazione sul piano XY delle immagini, mantenendo fissa la posizione della ROI.

Ogni sequenza di ROI creata è stata salvata col seguente nome: “metodo_track” (un esempio: *best_track*) in modo tale che sia facilmente rintracciabile. Successivamente sono state archiviate nella cartella del paziente “ROI di riferimento”.

3.4. Creazione dei file di batch

Durante la fase di preparazione dei dati, ci siamo accorti che per archiviare tutti i dati necessari per l’elaborazione dei risultati serviva molta memoria. I dati che maggiormente occupano spazio sono le immagini; infatti, per un esame TCp in media servono 130Mb di memoria su un *hard disk*.

Inizialmente, per ogni sequenza di ROI salvata andavamo a creare una nuova sequenza di immagini, la quale conteneva le sole immagine dello *stack* (ovvero della posizione dove la ROI era stata salvata). Questo provocava un incremento della memoria necessaria superando i 200Mb.

Per ridurre la memoria usata per l’archiviazione dei dati e diminuire i tempi necessari alla preparazione degli *stack*, dato che le immagini dello *stack* sono presenti nelle 242 immagini dell’esame TCp è stato creato un file (il *file di batch*) che associa ogni ROI alla rispettiva immagine sulla quale era stata tracciata.

I *file di batch* sono dei *file* testo contenenti l’array con i nomi delle ROI archiviate (un esempio del file è in Figura 31). Dato che ogni ROI è stata salvata col nome dell’immagine sulla quale si trovava rendendola univoca per l’esame specifico, è stato possibile associare in modo univoco le due cose.

```
best_seq - Blocco note
File Modifica Formato Visualizza ?
#image_base_name
!image_base_name=I
#vector_select_frame: vector
vector_select_frame=[4 15 26 37 48 58 69 80 91 102 113 124 135 146 157 168 179 201 213 224 235 191];
#image_end_name
!image_end_name=0
```

Figura 31: esempio di un *batch_best*, ovvero di un *batch file* che serve per l'esecuzione dei metodi *best* e *1D*. nella stringa centrale, l'*array* contenete i nomi delle ROI riferite alle immagini su cui sono state salvate.

Inizialmente, questo file veniva creato manualmente; questo aumentava notevolmente gli errori umani nella fase di trascrizione dei nomi delle ROI, causando un aumento dell'inaffidabilità dei risultati finali.

Questo problema è stato risolto grazie ad un semplice programma implementato in java e creato dal Ing. Josè Silvio Falla, tesista al progetto in dicembre 2012 e tutt'ora collaboratore. Il software, dopo aver inserito la posizione della cartella con la sequenza di ROI ed il nome con cui salvare il file, automaticamente generava il file di testo. Oggi il file può essere creato in modo più semplice anche utilizzando la GUI creata dal CVG.

I *batch file* necessari per poter sviluppare tutti i metodi sono due: il *batch_std* e il *batch_best*. Il primo serve per poter associare la *fixed_track* e la *manual_track* con le immagini dello *stack* (senza spostamenti nelle *slice* adiacenti lungo l'asse *Z*) per poter seguire i metodi *fixed* e *manual*; invece, il secondo associa la *best_track* e la *fixed_track* con le immagini del nuovo *stack* (con spostamenti nelle adiacenti *slice*) per poter eseguire i metodi *best* e *1D*.

Capitolo 4

Risultati

Grazie al lavoro di cooperazione fra il team medico radiologo e quello ingegneristico UNIBO del CVG, è stato possibile raggiungere una standardizzazione per la procedura di svolgimento dell'esame perfusionale, a partire dalla preparazione del paziente fino allo studio dei risultati elaborati.

Di seguito, sono elencate le fasi in serie che per ogni esame TCp devono essere eseguite per un corretto svolgimento.

4.1. Organizzazione del lavoro

Al fine di poter effettuare gli studi perfusionali è stato necessario creare i protocolli e le procedure per il corretto trattamento e gestione dei dati, che riguardano tutte le fasi dello studio, a partire dall'esecuzione dell'esame fino ad arrivare all'analisi dei risultati ottenuti. I nuovi elementi sviluppati sono i seguenti:

- protocollo per l'acquisizione delle immagini e dei dati del paziente, svolto insieme agli operatori tecnici radiologi del reparto;

- procedura di organizzazione ed archiviazione del materiale necessario all'elaborazione dati degli esami perfusionali;
- protocollo per il primo interfacciamento col medico radiologo in merito all'acquisizione delle informazioni sulle lesioni dei vari studi perfusionali, la scelta della SdR e la segmentazione della ROI;
- procedura di preparazione dei dati: sono stati organizzati tutti i dati necessari per la generazione dei risultati finali;
- protocollo per il secondo interfacciamento col medico radiologo in merito all'analisi dei risultati creati coi diversi metodi e alla determinazione di quello più veritiero ed affidabile che maggiormente rispecchiasse le aspettative del radiologo.

4.2. Affidabilità e riproducibilità dei dati e dei risultati

Ancora oggi, sia per la fase di acquisizione che per quella di elaborazione dei dati, risulta difficile creare dei protocolli affidabili che garantiscano la riproducibilità dei risultati [3,8]; con il nostro lavoro abbiamo cercato di realizzarli.

Nonostante lo svolgimento dei follow up risulti essere a bassa riproducibilità in quanto gli esami vengono effettuati in momenti temporali diversi e sono fortemente influenzati dalle condizioni fisiche ed emotive del paziente, grazie alle informazioni sugli esami perfusionali precedentemente annotate nel *database* abbiamo cercato di ricreare il più possibile le stesse condizioni in cui era stato effettuato l'esame, riducendone la variabilità.

Inoltre, grazie alla standardizzazione delle procedure di:

- acquisizione delle informazioni degli elementi della lesione in esame,
- preparazione dei dati e organizzazione del materiale;

è stato possibile rendere affidabili e veritieri i dati acquisiti ed elaborati per la creazione dei risultati perfusionali e di ridurre al minimo gli errori umani in fase di interpretazione e trascrizione dei valori.

4.3. Protocolli per l'acquisizione delle immagini e dei dati del paziente

Per quanto riguarda la fase di acquisizione delle immagini e dei dati del paziente è stato creato un protocollo per la preparazione del paziente, i parametri tecnici da dare in ingresso alla macchina e lo svolgimento vero e proprio dell'esame che vengono descritti qui di seguito.

4.3.1. Preparazione del paziente

Tutti i pazienti vengono selezionati da una commissione di medici oncologi e rientrano nel protocollo 162.04 istituito da IRST-IRCCS. Normalmente, l'esame perfusionale è svolto nello stesso giorno e durante una seduta convenzionale TC e deve essere presente come voce nel "foglio delle richieste" del paziente.

Prima di effettuare l'esame, il paziente viene preparato ed istruito dal personale infermieristico e tecnico sulla procedura che dovrà seguire durante le varie fasi dell'esame e sulle possibili sensazioni (bruciore e fastidio) provocate dall'immissione del MdC. Normalmente, al paziente viene applicato un accesso venoso da 16/18 *Gauche* che consente una portata del MdC fino a 5-7 ml/sec. Nel caso in cui il paziente abbia già effettuato un primo studio perfusionale, il personale infermieristico e/o tecnico guardando il *database* di archiviazione deve (se possibile) collocare l'accesso venoso nello stesso braccio e vena dello studio precedente ed applicare gli stessi parametri utilizzati; in caso ciò non sia possibile, i dati devono essere riportati nel *database*. Successivamente, il paziente viene fatto accomodare sul lettino porta paziente della TC in modalità 'supino

feet first' (con la pancia rivolta verso l'alto) per l'esecuzione dell'esame perfusionale.

4.3.2. I parametri tecnici della macchina TC

In base al tipo di tessuto che si necessita analizzare per l'esame perfusionale in esame possono variare alcuni dei parametri tecnici inseriti nella macchina prima di effettuare l'esame.

In IRST sono solo due le sezioni corporee utilizzate per le indagini mediante studio TCp: il torace (per quanto riguarda il tessuto polmonare) e l'addome (per quanto riguarda il tessuto epatico).

Rispettando i valori forniti dal costruttore per la fase di acquisizione delle immagini, sono stati standardizzati i parametri tecnici da utilizzare per esaminare i differenti tessuti.

Per quanto riguarda le lesioni polmonari:

- Scansione = assiale
- KV: 80
- mA: 100
- collimazione: 64*1.25 mm (volume massimo indagabile **55 mm**)
- campo di visualizzazione: 363 mm
- spessore *slice*: 5mm
- numero immagini totali: 242 (11 *slice* a scansione)
- level: 60
- window: 400
- x-ray tube current: 250 mA
- durata rotazione tubo: 0.40sec
- durata ciclo: 1.20 sec
- tempo di scansione: 0.40sec
- volTCDI: 1.9mGy

Invece, per le lesioni epatiche:

- scansione: assiale
- KV: 100
- mA: 70
- collimazione: 128*0.625 mm (volume massimo indagabile di 88 mm)
- campo di visualizzazione: 363 mm
- spessore *slice*: 5mm
- numero immagini totali: 352 (16 *slice* a scansione)
- level: 60
- window: 400
- x-ray tube current: 250 mA
- durata rotazione tubo: 0.40sec
- durata ciclo: 1.20 sec
- tempo di scansione:
- volTCDI: 1.9mGy

4.3.3. Acquisizione delle immagini TCp

Le immagini TCp vengono acquisite in due fasi della durata di 25sec l'una, con il paziente in uno stato di apnea in entrambe le fasi, secondo la procedura standard indicata di seguito:

- 1) viene eseguito uno scanogramma comprendente l'intera sezione del corpo interessata per l'indagine;
- 2) viene eseguita una scansione a vuoto per localizzare la posizione della lesione da studiare;
- 3) viene selezionata la posizione del lettino porta paziente inerente alla *slice* superiore alla massa della lesione; tale misura viene riportata come "*start position*" nella fase di acquisizione delle immagini;

- 4) il tecnico programma l'iniettore del MdC con il protocollo perfusionale (prevede una portata di 5ml/sec, con volume iniettato pari a 50ml, senza la spinta finale di fisiologica);
- 5) dopo un attesa di 5sec dall'inizio d'immissione del MdC (con il paziente in stato di apnea) si procede con l'acquisizione delle immagini con la prima fase di scansione;
- 6) finita la prima fase, il paziente può tornare a respirare normalmente. Appena possibile, il tecnico procede con l'acquisizione successiva, anch'essa della durata di 25sec e con il paziente che torna in stato di apnea;

4.4. Procedura di organizzazione ed archiviazione delle immagini TCp

Data l'impossibilità di utilizzare le immagini TCp direttamente dagli *hard disk* della macchina TC, è stato necessario creare la procedura di archiviazione dei dati descritta nel paragrafo 2.5.3 al fine di poterli analizzare ed elaborare.

4.5. Protocollo per il primo interfacciamento col medico radiologo e l'acquisizione delle prime informazioni sulla lesione

Dopo aver acquisito le immagini TCp, avviene il primo interfacciamento col il medico radiologo: qui tutte le nozioni inerenti alla lesione ed al suo comportamento emodinamico nel tempo vengono dettagliatamente annotate ed archiviate nel *file* del paziente in esame; insieme alla SdR scelta dal medico e alle informazioni inerenti al movimento della lesione.

Abbiamo così raggiunto una standardizzazione della procedure di analisi della lesione e acquisizione delle nozioni e dei dati. Attraverso l'uso di *Dviewer*, al medico

viene mostrata l'intera sequenza dell'esame TCp. Modificando i parametri di W&L dell'immagine in base al tipo di tessuto indagato, il radiologo ci fornisce le informazioni sulla lesione e sul suo comportamento emodinamico nel tempo, che vengono annotate nel *database* del paziente. Successivamente viene identificata la SdR da utilizzare per l'analisi perfusionale. Utilizzando il software *ImageJ*, il medico segmenta la ROI_sdr sulla SdR precedentemente scelta. Successivamente, in base alla difficoltà della lesione e alla presenza o meno di movimento della lesione, il medico assiste nella creazione della sequenza di ROI aiutandoci a rintracciare la sezione in esame lungo l'asse Z nelle *slice* adiacenti alla SdR e a riposizionare correttamente la ROI sul piano XY. Una volta segmentate, tutte le ROI vengono rinominate col nome dell'immagine sulla quale sono state traslate e salvate nell'apposito archivio.

4.6. Procedure di preparazione dei dati

Ad oggi, avendo a disposizione circa cento casi e considerando che diverse persone del team di ricerca devono poter usufruire facilmente e velocemente dei dati, è stato creato un protocollo d'archiviazione del materiale per l'elaborazione dei risultati perfusionali.

Tutti i dati vengono archiviati all'interno della cartella "esami perfusionali", al cui interno vi sono due sottocartelle:

- La cartella "Report sistemati": che contiene i report dei singoli pazienti;
- La cartella "SVOLTI": che presenta tante cartelle quanti i pazienti esaminati fino a questo momento, ognuna chiamata con l'ID del paziente, contenente i dati acquisiti (immagini TCp, ROI e *batch file*).

Ogni cartella del paziente contiene "l'archivio ROI" (dove sono presenti una copia di tutte le ROI create per quel paziente) e tante cartelle quanti sono gli esami eseguiti dal paziente (le TCn_date, come ad esempio TC0_date,

TC1_date). In ogni TCn_date sono presenti quattro sottocartelle:

- I SdR: dove SdR indica il nome dell'immagine riferita alla slice scelta da medico, contiene le immagini TCp in esame;
- ROI di riferimento: contiene le sequenze delle ROI create per l'esecuzione dei vari metodi;
- *File di batch*: contiene i file di testo creati per l'esecuzione dei rispettivi metodi;
- Risultati: contiene i risultati perfusionali elaborati.

In Figura 32 è stata brevemente schematizzata l'organizzazione delle cartelle nell'archivio.

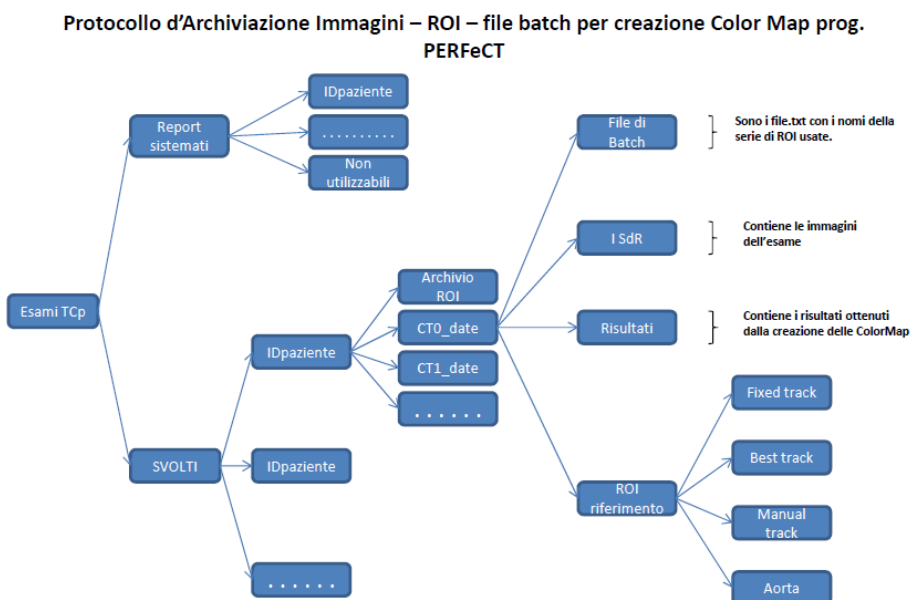


Figura 32: schema a blocchi dell'organizzazione delle cartelle contenente i dati perfusionali delle lesioni dei pazienti in esame.

4.7. Protocollo per il secondo interfacciamento col medico radiologo e analisi dei risultati

Grazie al *software GUI* implementato dal CVG è stato possibile elaborare per ogni metodo di tracciamento delle ROI i risultati perfusionali di ciascun esame e generarne le mappe colorimetriche. Nelle Figure 33-35 sono raffigurate

esempi delle sequenze di ROI dei vari metodi con le relative mappe colorimetriche.

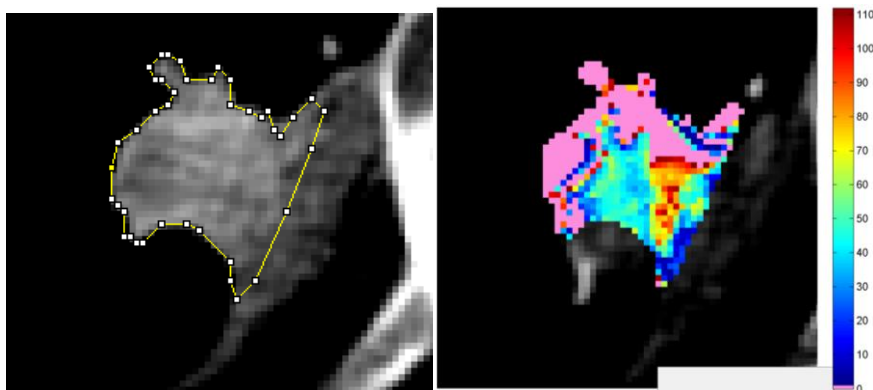


Figura 33: elaborazione del metodo *fixed_track* con rispettiva mappa colorimetrica. A sinistra è visibile la ROI_sdr usata, mentre a destra la mappa colorimetrica ottenuta.

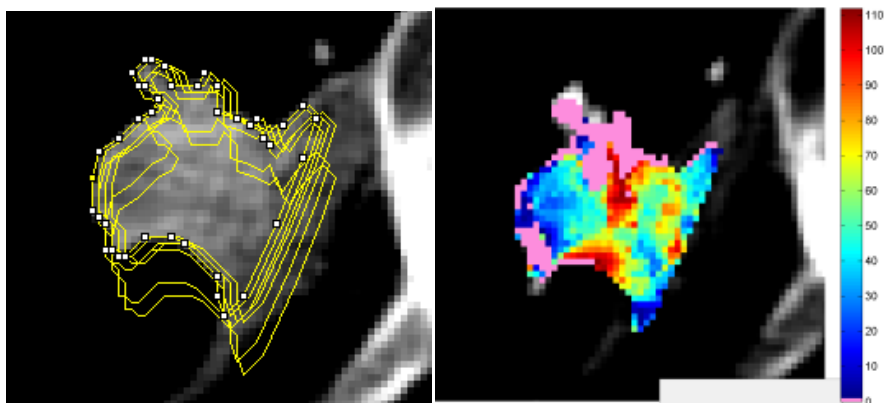


Figura 34: elaborazione del metodo *manual* con rispettiva mappa colorimetrica. A sinistra è visibile l'insieme delle ROI della *manual_track* traslate sul piano XY, mentre a destra la mappa colorimetrica ottenuta.

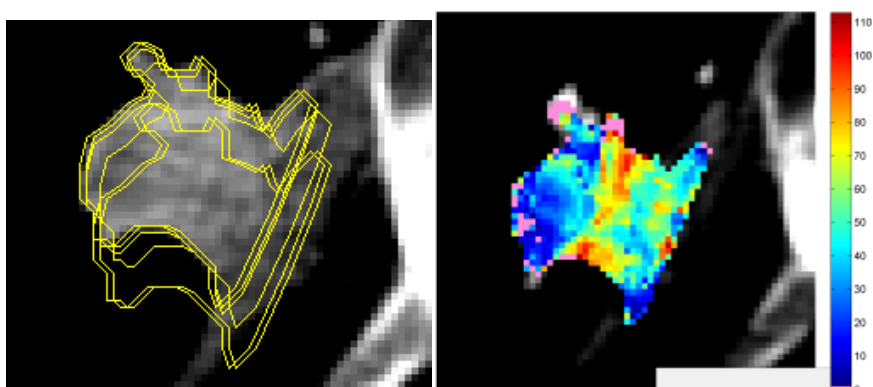


Figura 35: elaborazione del metodo *Best* con rispettiva mappa colorimetrica. A destra è visibile l'insieme delle ROI della *best_track* traslate sul piano XY e lungo l'asse Z, mentre a sinistra la mappa colorimetrica ottenuta.

Fronteggiare il problema dello spostamento della lesione inseguendola lungo i tre assi per mantenere la medesima sezione della lesione su ogni immagine dello *stack* è stato fondamentale. In questo modo, è stato evitato (o per quanto possibile ridotto) che regioni di tessuto sano, aria o aree di lesioni appartenenti ad un'altra *slice* (quindi ad un'altra posizione lungo l'asse Z) venissero inserite nel calcolo dei risultati perfusionali modificandone l'affidabilità e la qualità. Infatti, abbiamo constatato che sezioni adiacenti della stessa lesione possono avere un comportamento emodinamico diverso e, nei casi peggiori opposto (come visibile nell'esempio di Figura 36) al punto che sezioni diverse della stessa lesione potrebbero essere trattate come lesioni diverse fra loro.

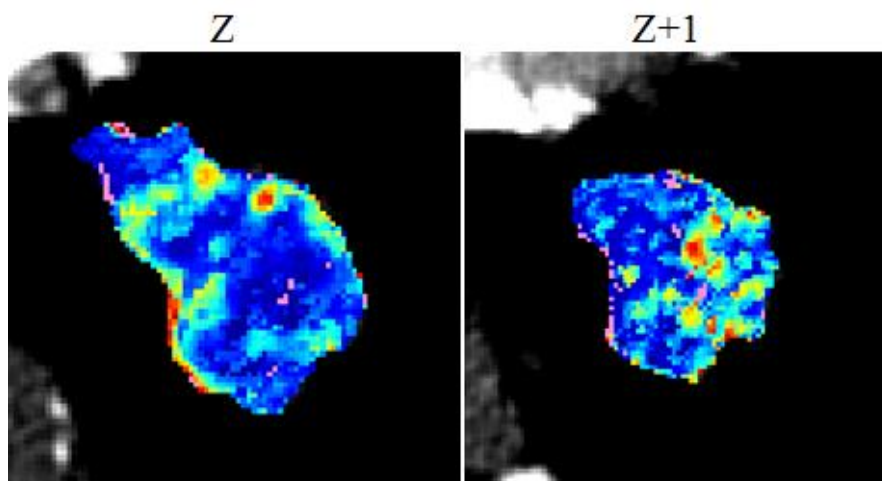


Figura 36: mappe colorimetriche eseguite col metodo *best* inerenti a due sezioni adiacenti (Z e Z+1) della stessa lesione. È possibile notare come le regioni a più alta perfusione (rosse e gialle) sono distribuite diversamente sulla regione, quasi opposte le une rispetto le altre; infatti, nell'immagine di sinistra la zona maggiormente perfusa risulta essere la fascia perimetrale alta e quelle laterali, con in centro una vasta zona ipodensa (a bassa perfusione). Nell'immagine di destra, invece, le zone a più maggior perfusione sono quella centrale e la fascia perimetrale bassa (zone opposte a quelle della *slice* adiacente).

Le mappe perfusionali ottenute sono state esaminate coi radiologi in un secondo interfacciamento. Questa fase è stata molto importante perché ci ha consentito di verificare anche l'efficienza del software. Innanzitutto, i radiologi, attraverso la visione delle mappe colorimetriche create coi differenti metodi di elaborazione, hanno potuto verificare quale mappa rispecchiasse maggiormente la prognosi che avevano precedentemente stimato, rafforzando o meno le

loro considerazioni sulla lesione in esame. Inoltre, in base alle informazioni che ci hanno fornito su ogni mappa, abbiamo potuto verificare e confermare le nostre teorie sul metodo *best* che è il più affidabile e veritiero.

Per effettuare la verifica dei risultati, è stata creata una procedura che viene tutt'ora utilizzata in struttura. Ai radiologi sono state mostrate le mappe colorimetriche in ordine casuale senza indicargli il metodo col quale erano state create per impedire che le loro affermazioni venissero influenzate da questa informazione (ovvero per evitare che indicassero come migliore la *best* e come peggiore la *fixed* a prescindere da quello che realmente pensavano). In Figura 37 vediamo un esempio di come le mappe sono state rinominate e mostrate ai radiologi.

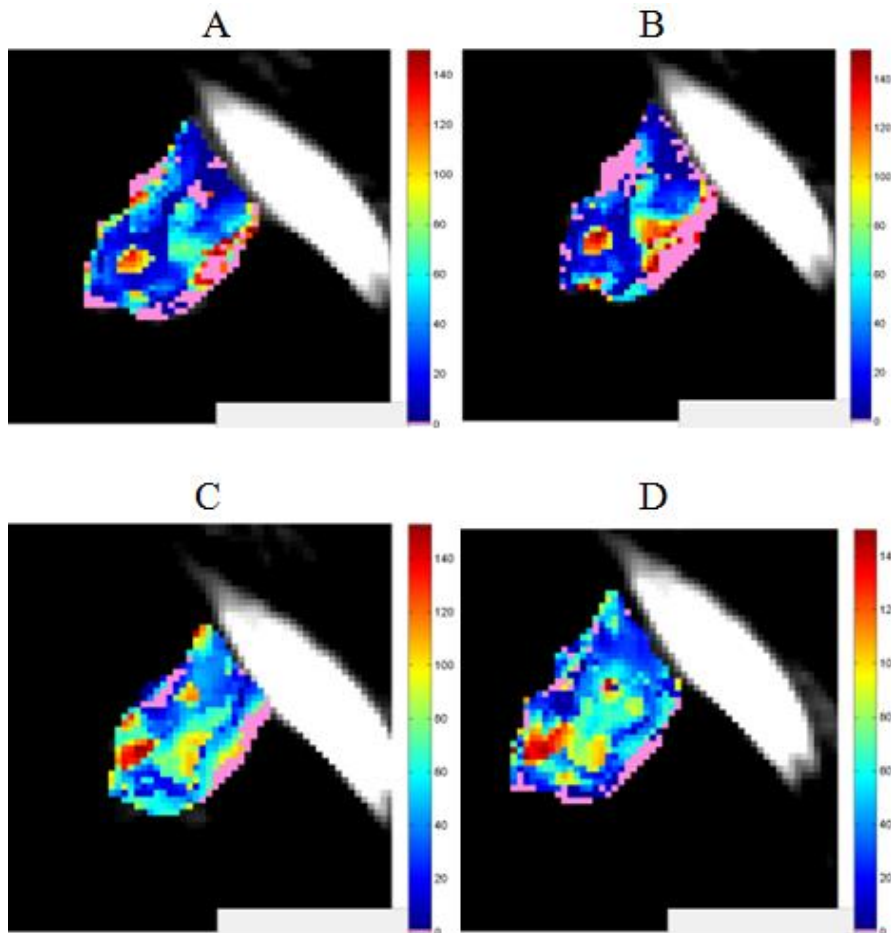


Figura 37: esempio di presentazione ai radiologi delle mappe colorimetriche perfusionali create coi quattro metodi: A) metodo *fixed*; B) metodo *manual*; C) metodo *best*; D) metodo *ID*.

Dopo averle esaminate, i radiologi hanno classificato le mappe con un ordine crescente di gradimento in modo tale da metterle in ordine dalla migliore alla peggiore (dal 1° che coincide con la migliore fino al 4° che corrisponde alla peggiore).

Nel caso in cui i radiologi ritenevano che le mappe contenessero le stesse informazioni, tali mappe venivano considerate allo stesso livello.

Questa operazione di classificazione delle mappe è stata fatta fare più volte ad ogni radiologo a distanza di alcune settimane l'una dall'altra. Le prime due volte i radiologi hanno analizzato le mappe singolarmente in cieco, mentre la terza volta le hanno visionate insieme. Attraverso questa procedura abbiamo potuto:

- verificare la riproducibilità dell'esame;
- constatare quanto incide il grado di concentrazione del radiologo per l'interpretazione dei dati e dei risultati;
- verificare qualitativamente la validità dei risultati ottenuti.

4.8. Ricaduta clinica

Il lavoro di ricerca che in questi anni è stato svolto nella U.O. di diagnostica per l'immagine di IRST, partendo dalla mia attività di tirocinio con l'inizio del progetto (dove mi preoccupavo di gestire i pazienti inseriti nel protocollo perfusionale) fino ad oggi (con l'ottenimento dei risultati perfusionali e delle mappe colorimetriche) ha permesso di standardizzare una valida e corretta procedura di esecuzione e di analisi per lo studio di esami polmonari ed epatici TCp. Grazie a tutto questo, oggi i radiologi dell'IRST hanno a disposizione tutti i protocolli esecutivi e le strumentazioni necessarie per effettuare gli studi TCp ed ottenere soddisfacenti risultati perfusionali. Per poter raggiungere questo risultato, abbiamo dovuto riorganizzare e ottimizzare le fasi e le procedure che precedono lo sviluppo dei risultati, ovvero quelle di esecuzione dell'esame e quelle di preparazione e gestione dei dati e

delle immagini TCp, in modo tale che fossero quanto più conformi alle loro richieste. Inoltre, per cercare di rendere sia i dati che i risultati finali quanto più affidabili e riproducibili, è stata standardizzata e protocollata:

- la procedura di svolgimento dell'esame TCp, in cui è stata prestata particolare attenzione al paziente;
- la procedura di creazione degli elementi per l'analisi delle immagini TCp, attraverso l'interfacciamento col radiologo;
- il procedimento di archiviazione e gestione dei dati e delle immagini TCp, garantendo un archivio contenente tutto il materiale perfusionale in esame.

In questo modo, il contributo del mio lavoro non è servito solamente al personale tecnico e radiologico dell'IRST, ma anche al team del CVG che ha potuto ricevere in modo semplice e veloce il materiale e le informazioni necessarie per l'elaborazione dei risultati e l'implementazione del *software* GUI per la creazione delle mappe colorimetriche.

Conclusioni e lavori futuri

Negli ultimi anni la TCp ha dimostrato di poter essere un valido strumento per il monitoraggio funzionale di lesioni trattate con i nuovi farmaci anti-angiogenetici. Purtroppo, però, la scarsa riproducibilità dei risultati dovuta a innumerevoli sorgenti di variabilità ne ostacola il suo impiego clinico a livello routinario. Il lavoro di tesi ha avuto come obiettivo quello di identificare le principali sorgenti di errore in tutto il processo di preparazione dell'esame, generazione e archiviazione dei dati TCp al fine di:

- fornire a IRST-IRCCS un protocollo perfusionale che consente di tenere sotto controllo tutti i parametri relativi alla somministrazione del mezzo di contrasto e alla fase di acquisizione delle immagini;
- creare un catalogo di esami perfusionali, completo di mappe colorimetriche, facilmente consultabile sia dal personale medico sia da quello ingegneristico;
- fornire ai ricercatori del CVG tutto il materiale necessario per lo sviluppo e la messa a punto dell'algoritmo di calcolo degli indici perfusionali;
- fornire il supporto, sia ai medici sia agli ingegneri, per la messa a punto di un metodo di validazione visiva dei risultati ottenuti.

Per prima cosa ho lavorato alla standardizzazione del protocollo per lo svolgimento dell'esame TCp, in modo tale da renderlo il più possibile ripetibile per tutti i pazienti. Successivamente, ho creato la procedura di archiviazione dei dati relativi a ciascun esame perfusionale, a partire dai dati tecnici della macchina, fino ad arrivare alle informazioni relative al paziente e al MdC utilizzato. Raccogliendo queste informazioni all'interno del

database degli esami perfusionali, abbiamo così potuto rendere queste informazioni facilmente reperibili, sia dal personale medico sia dai ricercatori del CVG. Successivamente, mi sono occupato di standardizzare la procedura di archiviazione delle informazioni relative alla lesione, al suo comportamento vascolare, alla scelta della *slice* di riferimento ed al tracciamento delle ROI sulle varie *slice*. Al fine di poter gestire agevolmente questo grande quantitativo di dati ho sviluppato una procedura di archiviazione dei dati per poter fornire al CVG il materiale necessario alla creazione dei risultati e delle mappe perfusionali. L'ultimo passo riguarda il protocollo di analisi degli indici perfusionali che ho sviluppato appositamente per il secondo interfacciamento coi radiologi. Durante questa fase, è stato possibile verificare l'affidabilità dei risultati perfusionali ottenuti con la GUI sviluppata dal CVG confrontandoli con l'immagine della mappa perfusione che i medici si erano mentalmente costruita durante la prima analisi dei dati.

Grazie a questa serie di protocolli e procedure che ho contribuito a sviluppare, sono state gettate le basi per:

- poter effettuare uno studio sulla riproducibilità dei risultati intra- ed inter-paziente;
- eseguire studi statistici sui vari casi perfusionali;
- procedere con l'esecuzione di uno studio retrospettivo degli esami finora effettuati, con una valutazione della capacità della TCp di predire l'efficacia e, suggerire la scelta, di un ciclo terapeutico che viene somministrato al paziente.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Prokop, M. Galanski, “Tomografia computerizzata. Spirale e multistrato”, Elsevier, 2006
- [2] M. Bellomi, S. Viotti, L. Preda, G. D'Andrea, L. Bonello, G. Petralia, “Perfusion TC in solid-body tumours. Part I: technical issues”, *Radiol Med* (2010), 115(6):843-57,
- [3] M. Bellomi, S. Viotti, L. Preda, G. D'Andrea, L. Bonello, G. Petralia, “Perfusion TC in solid-body tumours. Part II: clinical applications and future development”, *Radiol Med* (2010), 115(6):858-874
- [4] A. Bevilacqua, D. Barone, S. Malavasi, G. Gavelli, “Quantitative assessment of effects of motion compensation for liver and lung tumors in CT perfusion”, *sottomesso a Academic Radiology*, 2013
- [5] K. A. Miles, T.Y. Lee, “Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography”, *European Society of Radiology*, 2012
- [6] K. A. Miles, “Perfusion CT for the assessment of tumor vascularity: which protocol?” *Br J Radiol* (2003) 76, S36-S42
- [7] Gardini M., “Analisi automatica dei parametri PERFusione Epatica attraverso la ricostruzione di immagini CT-4D”, *relazione di Tirocinio Curriculare*, 2010
- [8] Garcia R., “CT perfusion in Oncologic imaging: a useful tool?”, *AJR* (2013) 200:8-19
- [9] Malavasi S., “Studio e sviluppo di algoritmi di elaborazione di immagini da TC per analisi perfusionali”, *Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica*, 2012
- [10] G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti, L. Preda, G. D'Andrea, M. Bellomi, “CT perfusion in oncology: how to do it”, *Cancer Imaging* (2010) 10:8-19
- [11] G. Gavelli, R. Polico, C. Milardo, G. Genestreti, “Observational study of the perfusional parameters by perfusion multi-detector computed tomography (256 slices) predicting the clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer”, *Protocol Code: IRST 162.04, Version 1.0 – 26 August 2010*

Ringraziamenti

Innanzitutto, desidero profondamente ringraziare il Prof. Alessandro Bevilacqua, che in questi tre anni mi ha dato la possibilità di collaborare in questo progetto di ricerca. Grazie per avermi fatto sentire parte di un team....grazie per avermi sempre spronato e motivato....grazie per avermi fatto sentire importante e utile....grazie!

Un grandissimo grazie lo devo all'Ing. Silvia Malavasi, che oltre ad averla avuta come relatrice, ho anche avuto la fortuna di averla come collega di lavoro e soprattutto come amica, che mi ha sempre motivato e sostenuto in ogni occasione, facendomi sentire parte viva e importante del gruppo. Grazie!

Col cuore ringrazio il Prof. Giampaolo Gavelli e il Dott. Domenico Barone, insieme a tutti i radiologi-tecnici radiologi-infermiere-anestesiste della U.O. diagnostica per l'immagine dell'IRST, che sono sempre stati disponibili e professionali durante il compimento di questo progetto. Ma soprattutto li ringrazio per avermi accolto come in una grande famiglia e per tutto il sostegno e gratitudine che mi hanno sempre mostrato.

Un grazie ai "colleghi" Ing. Josè Falla, Ing. Marco Prattichizzo e la laureanda Alessia Bene, che hanno permesso di rendere piacevole non solo il lavoro svolto, ma soprattutto il tempo trascorso assieme, facendo nascere amicizie che non ti aspettavi.

Un GRAZIE lo devo alla mia famiglia (mamma, babbo e sister) che facendo infiniti sacrifici mi hanno sempre permesso di proseguire lungo la strada che avevo scelto di fare, sostenendomi e spronandomi ad ogni muro incontrato..... GRAZIE per avermi insegnato i valori che oggi porto sempre me..... spero di non averli delusi e di riuscire a ripagarli per l'immensità che hanno fatto per me.

E un GRAZIE anche a Monica...per essermi stata sempre vicina in ogni momento...per avermi sempre sostenuto e sopportato...per esserci sempre tutti i giorni.....GRAZIE per essere semplicemente TE.

Infine, ma solo per ordine, un grazie agli amici e per esserci sempre stati..... Grazie a tutti coloro che mi hanno accompagnato ed aiutato in questa esperienza universitaria.....Grazie a tutti quelli che mi sono sempre stati vicini anche nei momenti più difficile e tristi.....Grazie a tutti quelli che mi hanno permesso di condividere avventure ed emozioni, litigate e risate, ma soprattutto le mangiate! Siete e sempre sarete parte della mia vita.

Un grandissimo SCUSA, invece, rivolgo a tutti, per non essere mai riuscito ad esprimere i miei veri pensieri quando era il momento.....ed in quelle occasioni aver preferito il silenzio o le frasi scritte, invece della parola.

