

POLITECNICO DI TORINO

Dipartimento di elettronica e telecomunicazioni  
Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Tesi di laurea magistrale



# Registrazione tra immagini MRI e istologiche della prostata

**Relatore e co-relatori:**

Prof. Filippo Molinari  
Ing. Bruno De Santi  
Ing. Massimo Salvi

**Candidato:**

Davide Bagnato

2018-2019



## Abstract

Tramite algoritmi di registrazione/allineamento delle immagini, per applicazioni biomediche, si è in grado di valutare informazioni derivanti da diverse tipologie di imaging per migliorare la diagnosi, terapia e la gestione clinica del cancro. In particolare, nella diagnosi del cancro alla prostata (CaP), estendere le informazioni spaziali del tumore nelle immagini istologiche ex vivo ottenute in seguito a prostatectomia radicale (whole - mount histology, WMH), alle immagini pre - operatorie in vivo di risonanza magnetica (MR) è importante per la costruzione di sistemi di diagnosi assistita da computer (CAD) per il rilevamento della malattia direttamente sulle immagini MR in vivo. Tuttavia, la registrazione tra queste tipologie di immagini risulta un compito difficile, data la loro diversità del metodo di acquisizione e le grandi deformazioni presenti nelle immagini istologiche, inoltre allo stato attuale esistono diverse soluzioni ma nessun confronto tra le varie scelte di strategie di allineamento. A tale scopo, è stato proposto un overview e un confronto tra 12 diversi tipi di registrazione WMH-MRI 2D implementati grazie al toolbox Elastix, valutati su 24 coppie di sezioni MRI WMH identificate come fette corrispondenti da medici esperti. Per il confronto si è valutato la Mutua Informazione (MI), il coefficiente di Cross-Correlazione Normalizzato (NCC), il coefficiente Dice, il Target Registration Error (TRE) e i tempi computazionali, utilizzando le segmentazioni manuali e automatiche della ghiandola prostatica nelle due tipologie di immagini. Utilizzando le segmentazioni manuali, l'algoritmo con trasformazione Affine + B - Spline e Quasi-Newton (QN) come metodo di ottimizzazione, è risultato il migliore in quanto presenta la media più alta di MI (0.74), NCC (0.72) un basso valore del TRE (2.05mm), con un tempo computazione medio tra coppia di immagini di 36.57s. Invece, con l'utilizzo delle segmentazioni automatiche, l'algoritmo più efficiente si è rilevato quello con trasformazione B-Spline e con metodo di ottimizzazione Discesa del Gradiente Stocastica Adattiva (GD), presentando valori medi di MI, NCC e TRE pari rispettivamente a 0.75, 0.73 e 3.19mm con un tempo medio di 20.21s. A partire dai risultati ottenuti si è infine proposto un algoritmo automatico di registrazione che, date due immagini 2D MRI e WMH corrispondenti, provvede alla segmentazione e all'allineamento della slice istologica sull'immagine MR. Si può concludere che, utilizzando il giusto algoritmo, con la giusta scelta di parametri, si è in grado di sviluppare un framework di registrazione, utilizzabile nella gestione clinica del cancro alla prostata

# Indice

<b>1</b>	<b>La ghiandola Prostatica</b>	<b>7</b>
1.1	Anatomia . . . . .	7
1.2	Funzioni . . . . .	9
1.3	Cancro della Prostata (PCa) . . . . .	9
1.3.1	Detection . . . . .	10
1.3.2	Biopsia della prostata . . . . .	11
1.4	Classificazione e stadiazione del PCa . . . . .	12
1.4.1	Classificazione di Gleason . . . . .	12
1.4.2	Stadiazione . . . . .	13
1.5	Tecniche di imaging . . . . .	15
1.5.1	Immagini ecografiche . . . . .	15
1.5.2	Immagini di risonanza magnetica . . . . .	17
1.5.3	Immagini nucleari . . . . .	19
1.5.4	Immagini istologiche . . . . .	19
1.5.5	Fusione di immagini . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Registrazione di immagini</b>	<b>24</b>
2.1	Framework di registrazione . . . . .	24
2.2	Misure di similarità . . . . .	25
2.3	Campionamento delle immagini . . . . .	27
2.4	Interpolazione . . . . .	28
2.5	Trasformazioni . . . . .	29
2.6	Ottimizzazione . . . . .	32
2.7	Registrazione immagini MRI/istologiche della prostata . . . . .	35
2.7.1	Problemi . . . . .	35
2.7.2	Stato dell'arte . . . . .	35
2.7.3	Considerazioni . . . . .	37
<b>3</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>38</b>
3.1	Descrizione Dataset . . . . .	38
3.2	Strategie di registrazione . . . . .	39
3.3	Metodi . . . . .	47
3.3.1	Pre - Processing . . . . .	48

<i>INDICE</i>	4
<b>4 Risultati</b>	<b>52</b>
<b>5 Conclusioni</b>	<b>58</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>60</b>

# Elenco delle figure

1.1	Figura 1.1: . . . . .	8
1.2	Figura 1.2: . . . . .	8
1.3	Figura 1.3: . . . . .	12
1.4	Figura 1.4: . . . . .	13
1.5	Figura 1.5: . . . . .	16
1.6	Figura 1.6: . . . . .	20
1.7	Figura 1.7: . . . . .	21
1.8	Figura 1.8: . . . . .	23
2.1	Figura 2.1: . . . . .	25
2.2	Figura 2.2: . . . . .	32
2.3	Figura 2.3: . . . . .	33
2.4	Figura 2.4: . . . . .	37
3.1	Visualizzazione delle diverse immagini utilizzate . . . . .	39
3.2	Multi-risoluzione, numero di livelli = 4 . . . . .	41
3.3	Calcolo delle immagini DoG . . . . .	44
3.4	Vicinato di un pixel di riferimento . . . . .	45
3.5	Punti chiave rilevati in una coppia MRI WMH . . . . .	46
3.6	Inlier delle coppie di punti chiave trovati con SIFT dopo rimozioni outlier . . . . .	47
3.7	Schema dell'algoritmo automatico proposto . . . . .	48
3.8	A) Istologica in scala di grigi, B) rilevamento bordi, C) operazioni morfologiche, D) Riempimento buchi per ottenere maschera finale . . . . .	49
3.9	A,D) Immagini in input all'algoritmo, MRI T2 (A) e WMH (D); B,E) Segmentazioni della ghiandola prostatica e normalizzazione; C) Crop dell'MRI F) Ridimensionamento istologica . . . . .	50
3.10	A) Immagini WMH deformata in uscita all'algoritmo, B) Sovrapposizione con la slice MRI corrispondente, C)Sovrapposizione prima della registrazione . . . . .	51

4.1	A) Segmentazione automatica di una slice istologica, in rosso sono indicati gli artefatti, che sono stati rimossi nella segmentazione manuale della stessa slice WMH (B) . . . . .	55
4.2	Esempio in cui i pochi punti interni corrispondenti trovati tra MRI (A) e WMH trasformata (B) è risultato insufficiente per ottenere una trasformazione TPS in grado di allineare correttamente le immagini . . . . .	56
4.3	Esempio in cui le false corrispondenze portano al non corretto allineamento delle strutture interne tra MRI (A) e WMH deformata (B) i . . . . .	56

# Capitolo 1

## La ghiandola Prostatica

In questa sezione viene presentata una panoramica sull'anatomia e fisiologia della prostata seguita dalla presentazione dei metodi di diagnosi del cancro alla prostata (PCa).

### 1.1 Anatomia

La prostata è una ghiandola maschile situata nel bacino, è coinvolta nel controllo del flusso urinario e del sistema riproduttivo. Ha una grande rilevanza oncologica in quanto è il tessuto non cutaneo con più alta incidenza di cancro. La prostata, o ghiandola prostatica, è un organo che si trova nel comparto sub peritoneale maschile, posta anteriormente al retto e tra vescica e pene (Fig. 1.1). La forma della ghiandola viene descritta in letteratura come simile ad una “castagna”, in condizioni non patologiche presenta un peso approssimativo di 20g ed è lunga 3cm, ha un diametro trasversale medio di 4cm e profonda 2cm [4]. Queste dimensioni possono variare con l'età o con diverse patologie. La ghiandola prostatica è composta da una base, un apice e dalle superfici laterali anteriore, posteriore e inferiore. La base è attaccata al collo della vescica e l'uretra prostatica entra nella ghiandola vicino alla superficie anteriore la quale è stretta e convessa. L'apice posa sulla superficie superiore del diaframma urogenitale ed è in contatto con la superficie mediale del muscolo elevatore dell'ano. La superficie posteriore posa sulla parete anteriore del retto e risulta triangolare e piatta. La superficie laterale inferiore si unisce alla superficie anteriore ed è posta sulla fascia muscolare dell'elevatore dell'ano sopra il diaframma urogenitale.

La prostata è composta da elementi stromali e ghiandolari strettamente fusi all'interno di una pseudo-capsula. Lo strato interno della capsula prostatica è composto da muscolatura liscia con uno strato di collagene come copertura esterna. L'intera lunghezza dell'uretra prostatica è circondata da

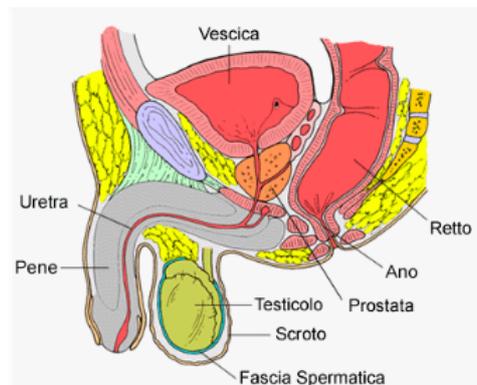


Figura 1.1: Vista sagittale del bacino maschile che mostra le posizioni relative degli organi riproduttivi maschili

muscoli sfinterici. L'uretra prossimale è circondata da muscolatura liscia che mantiene chiuso il canale durante l'eiaculazione prevenendo l'eiaculazione retrograda. Lo sfintere uretrale distale è composto da fibre muscolari striate, è a forma di ferro di cavallo e si trova in posizione distale dall'apice della prostata, i suoi fasci si ancorano alla superficie anteriore della zona periferica. La prostata è divisa in quattro zone le quali hanno diverse origini embriologiche, funzionalità biologiche e diversa suscettibilità verso determinate patologie. Queste zone, mostrate in figura 1.2, sono:

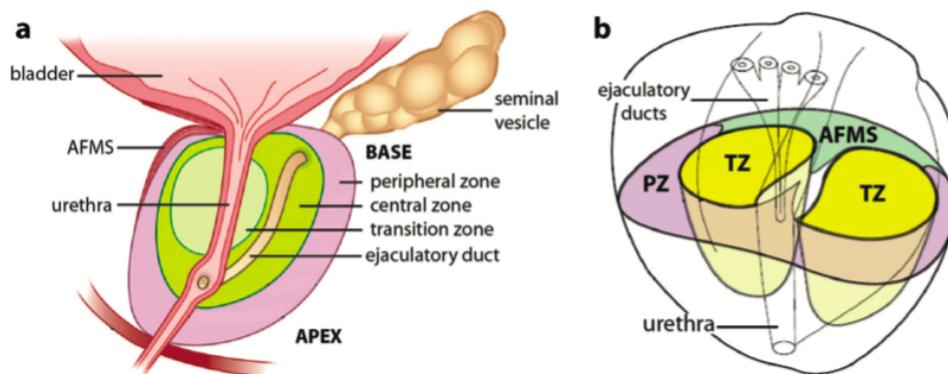


Figura 1.2: (a) Vista sagittale della ghiandola prostatica, caratteristiche anatomiche e zone anatomiche. (b) Vista assiale della prostata delle zone periferiche (PZ), di transizione (TZ) e lo stroma fibromuscolare anteriore non ghiandolare (AFMS)

**Zona periferica (PZ):** Questa è la zona più vicina al retto ed è la più estesa zona della prostata nei soggetti sani. La sua posizione rende possibile effettuare l'esame rettale digitale (DRE) che consiste nella palpazione dell'area da parte di un medico.

**Zona di transizione (TZ):** Questa zona è situata tra le altre due zone ed è attraversata dall'uretra, in quest'area insorge l'iperplasia prostatica benigna (BPH) causata dalla proliferazione di cellule muscolari che provocano un ingrossamento che porta al movimento della PZ verso il retto e alla compressione dell'uretra causando sintomi del basso tratto urinario (LUTS).

**Zona centrale (CZ):** Questa è la zona più distante dal retto ed è attraversata dai dotti eiaculatori. La sua posizione non rende possibile la sua palpazione durante un esame DRE.

**Stroma fibromuscolare anteriore non ghiandolare (AFMS):** Forma l'intera superficie anteriore della prostata. Di solito è priva di componenti ghiandolari ed è composta da tessuto muscolare fibroso.

## 1.2 Funzioni

La ghiandola prostatica prende parte nel sistema urinario e nel sistema riproduttivo maschile. La prostata è responsabile della secrezione della porzione fluida del volume dello sperma contenente proteine e zuccheri semplici che hanno la funzione di nutrire le cellule dello sperma. Il liquido seminale percorre il dotto eiaculatorio che attraversa CZ partendo dalle vescicole seminali, dopo di che va a finire nell'uretra da dove può lasciare il corpo durante l'orgasmo. La prostata è coinvolta anche nel controllo del flusso urinario, il tratto urinario inizia dalla vescica e attraversa la TZ prima di raggiungere il pene, i muscoli prostatici avvolgono questo canale e la loro contrazione regola il flusso all'interno dell'uretra.

## 1.3 Cancro della Prostata (PCa)

Il PCa è una crescita anormale di cellule nella prostata ed è il più comune cancro non cutaneo nell'uomo, le recenti statistiche disponibili per gli Stati Uniti d'America riportano 28,848 decessi di cancro alla prostata e 183,529 nuovi casi di PCa nel 2015 [45].

Il cancro alla prostata viene classificato come adenocarcinoma quando le cellule sane della ghiandola che secernano lo sperma si trasformano in cellule tumorali. Secondo statistiche il 70% di tumori derivano dalla PZ, il 25% dalla TZ e il restante 5% da CZ. Inoltre, con una percentuale che va da 60% al 90%, il PCa si sviluppa come tumore multifocale (si trova in diversi punti della ghiandola) il che rende difficile e complessa la prognosi e la terapia.

### 1.3.1 Detection

Per il trattamento del cancro in modo da avere i migliori risvolti per i pazienti lo screening e la detection precoce sono i punti fondamentali. Durante le prime fasi il PCa non causa alcun sintomo, ma durante la crescita del tumore, che porta all'ingrossamento della prostata, incorrono disturbi urinari e eiaculatori. Nelle fasi avanzate i pazienti possono manifestare diversi sintomi come dolore al bacino, nausea, perdita di peso e debolezza degli arti inferiori.

Lo screening precoce per il PCa coinvolge 2 principali esami: il PSA, il DRE:

1. DRE: Questo esame consiste nell'esplorazione rettale da parte di un medico tramite dito dentro al retto per controllare la dimensione della prostata. Questa tecnica permette al dottore di sentire la presenza di ingrossamenti anormali vicini al muro rettale in corrispondenza della porzione inferiore della ghiandola prostatica che è la regione più affetta da patologie. La crescita anormale è solitamente situata in PZ e eventualmente in TZ. La sensibilità dell'esame risulta del 37% mentre la specificità è del 91% [11]. La bassa sensibilità è dovuta dalla non possibile rivelazione di tumori molti piccoli o lontani dalla porzione inferiore della prostata.
2. PSA: L'antigene prostatico specifico (PSA) è un enzima secreto sia dalle cellule epiteliali della prostata che dalle cellule tumorali. Nei soggetti sani si può trovare nello sperma e in bassa quantità in altri fluidi come urina e sangue. Diversi studi sono stati condotti sul PSA per valutare la relazione tra PSA e PCa, nel 1994 il PSA test è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) come esame per la detection precoce di cancro alla prostata associato al DRE. Il test consiste nella misura di PSA nel sangue. La soglia standard è di 4 ng/ml con una sensibilità del 85% e una specificità del 33%. L'alta presenza di falsi positivi è dovuta dal fatto che i livelli di PSA possono fluttuare per molte ragioni, per esempio se si hanno infezioni del tratto urinario, inoltre variano tra la popolazione con diversa età e diversi gruppi etnici [31]. Lo screening standard di PCa viene eseguito tramite esame PSA in combinazione con il DRE.

Le tecniche presentate non sono 100% accurate, quindi al giorno d'oggi la biopsia risulta la via più accurata per valutare cellule sospette nella ghiandola prostatica. Per questa ragione i pazienti sospetti sui test PSA e/o DRE vengono sottoposti alla biopsia transrettale ecoguidata (TRUS), la quale è l'unica via per confermare la presenza di cancro e procedere con la terapia.

### 1.3.2 Biopsia della prostata

La biopsia è una procedura che consente di indagare sulla presenza di cellule cancerose in seguito ad un esame di screening sospetto. Viene utilizzato un ago cavo per prelevare campioni di tessuto della prostata del paziente grazie alla guida di tecniche di imaging. Un meccanismo a molla (biopsia a pistola) viene controllato dal chirurgo per ottenere una rapida estensione e ritrazione della porzione finale dell'ago in modo che un piccolo cilindro di tessuto (nucleo) venga trattenuto all'interno dell'ago. L'accesso alla prostata può essere ottenuto attraverso il retto o il perineo.

La prostata risulta l'unico organo in cui viene usata una tecnica diagnostica con campionamento random, questo significa che interi tumori possono non essere rilevati. Quindi una biopsia negativa non assicura l'assenza di PCa. Il numero di campioni e la modalità con cui vengono prelevati può variare a seconda del volume della prostata o dei livelli di PSA, ma l'obiettivo è quello di avere un equilibrio tra alta precisione e minor rischio e disagio per il paziente.

I protocolli standard più utilizzati sono i seguenti [16]:

- Protocollo a 6 nuclei: Proposto nel 1989 ed è il riferimento standard per gli altri metodi di biopsia, viene ancora usato anche se è stato dimostrato che questo protocollo ha perso tra il 10% e il 30% di cancri.
- Protocollo di biopsia estesa laterale PZ (10 – 12 nuclei): Estende il protocollo a 6 nuclei incrementando i campioni PZ aggiungendo 4 o 6 nuclei laterali rispetto al protocollo standard. I risultati di questa tecnica hanno mostrato un aumento del tasso di rivelazione ed è attualmente è il protocollo più usato.
- Protocollo di biopsia estesa laterale PZ e TZ (14-16-18 nuclei): Questo protocollo aggiunge 2 o 3 campioni TZ da ogni lato
- Protocollo di biopsia estesa laterale PZ, TZ e in mezzo a PZ (21 nuclei): In questa tecnica vengono aggiunti nuclei nel mezzo della zona PZ

La figura 1.3 mostra la disposizione spaziale dei nuclei di alcuni dei protocolli descritti.

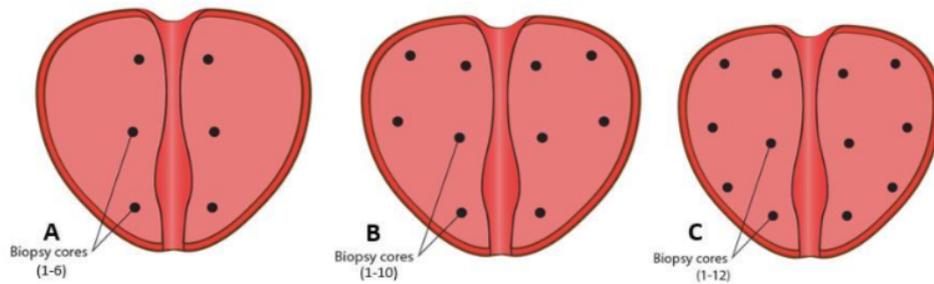


Figura 1.3: (a) Protocollo a 6 nuclei. (b) Protocollo a 10 nuclei. (c) Protocollo a 12 nuclei

## 1.4 Classificazione e stadiazione del PCa

### 1.4.1 Classificazione di Gleason

I campioni prelevati dalla biopsia vengono preparati tramite tecniche istologiche per essere analizzati al microscopio in modo da determinare la presenza di cellule cancerose e classificare il tumore in base alle dimensioni, posizione e rischio di metastasi.

Il sistema standard per la classificazione dei tumori alla prostata è la classificazione di Gleason, questa è usata sia per i campioni prelevati con biopsia e sia nei campioni ottenuti in seguito alla prostatectomia radicale. Il tessuto viene esaminato e le cellule cancerose vengono classificate in base all'aspetto istologico in diversi gradi di Gleason. I gradi hanno un range che va da 1 a 5, con 5 che sta ad indicare la prognosi peggiore. Per esempio, un grado di 1 è attribuito al tessuto canceroso che è molto simile al normale tessuto prostatico, mentre un grado 5 è attribuito ad un tessuto che non ha ghiandole ben riconoscibili. I diversi aspetti istologici dei gradi da 1 a 5 della classificazione di Gleason sono mostrati in figura 1.4

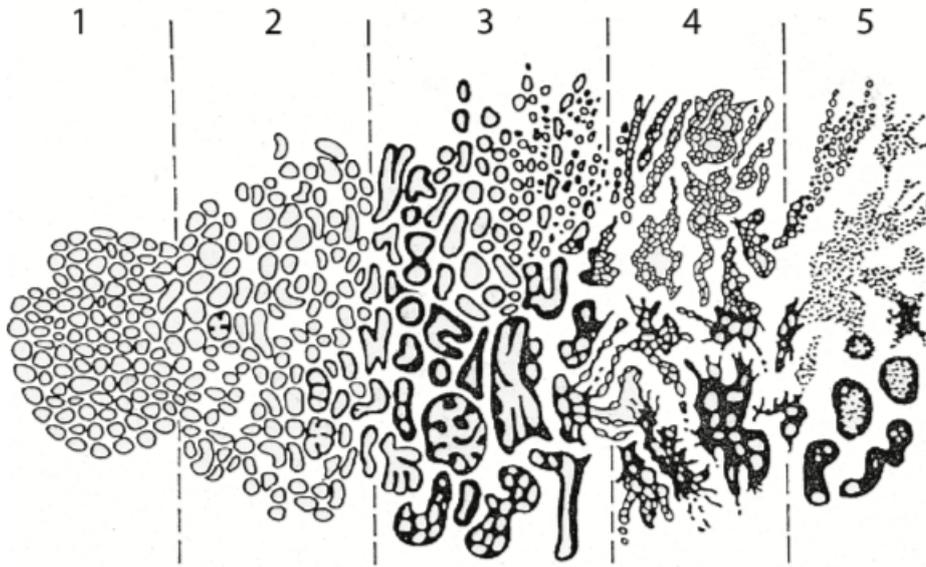


Figura 1.4: Gradazione di Gleason

Dato che il PCa risulta un tumore eterogeneo, Gleason ha scelto di incorporare sia una gradazione primaria che una secondaria [12]. Il grado primario è il pattern più diffuso del cancro, ovvero deve corrispondere almeno al 50% dei gradi presenti nel campione istologico. Il grado secondario è il successivo grado predominante e deve essere tra il 5% e il 50% del totale. Il grado finale è la somma di questi due gradi. Per esempio, in un caso specifico dove il grado primario è 3 e il grado secondario è 4, il grado totale di Gleason risulta di 7. Con questa classificazione un tumore viene considerato aggressivo se ha ottenuto un grado maggiore o uguale a 7.

### 1.4.2 Stadiazione

La stadiazione del PCa viene usata per classificare la quantità e la posizione del cancro e il rischio di metastasi. Il metodo più usato è il sistema TNM [10] gestito dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e dall'Unione Internazionale per il Controllo del Cancro (UICC). Il sistema TNM si basa sull'estensione del tumore primario (T), l'estensione ai linfonodi (N) e la presenza di metastasi (M). una volta determinati i valori TNM, questi vengono combinati e viene assegnato uno stadio globale al tumore (I, II, III o IV). Le tre diverse categorie della settima edizione sono dettagliate nella tabella 1.1, mentre per la determinazione dello stadio globale vedere tabelle 1.2

Tabella 1.1: Sistema TNM

---

**Estensione tumore primario (T)**  
 TX L'estensione non può essere valutata  
 T0 Nessuna evidenza di tumore  
 T1 Tumore non clinicamente rilevante  
 T1a Incidenze tumorali istologiche trovate meno del 5%  
 T1b Incidenze trovate più del 5%  
 T1c Tumore identificato attraverso la biopsia  
 T2 Il tumore è confinato rispetto alla prostata  
 T2a Il tumore è presente su meno di metà lobo  
 T2b Il tumore è presente su più di metà lobo ma non su entrambi  
 T2c Il tumore coinvolge entrambi i lobi  
 T3 Il tumore si estende attraverso la capsula prostatica  
 T3a Estensione extra capsulare (unilaterale o bilaterale)  
 T3b Il tumore ha invaso le vescicole seminali  
 T4 Il tumore è situato o invade altre strutture adiacenti alle vescicole seminali

---

**Estensione ai linfonodi (N)**  
 NX L'estensione ai linfonodi non può essere valutato  
 N0 Nessuna estensione ai linfonodi  
 N1 Presenza di metastasi nelle regioni dei linfonodi

---

**Presenza di Metastasi (M)**  
 M0 Nessuna metastasi  
 M1 Presenza di metastasi  
 M1a Fuori dalle regioni linfonodiche  
 M1b Ossa  
 M1c Altri siti con o senza malattie ossee

Tabella 1.2: Determinazione stadio globale del cancro alla prostata

Stadio	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	10 ≤ PSA < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	10 ≤ PSA < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Qualsiasi PSA	Qualsiasi Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Qualsiasi Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualsiasi PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Qualsiasi PSA	Qualsiasi Gleason
IV	T4	N0	M0	Qualsiasi PSA	Qualsiasi Gleason
	Qualsiasi T	N1	M0	Qualsiasi PSA	Qualsiasi Gleason
	qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	Qualsiasi PSA	Qualsiasi Gleason

## 1.5 Tecniche di imaging

I rapidi progressi tecnologici degli ultimi anni hanno permesso l'uso dell'imaging prostatico come scelta principale per la gestione clinica del PCa [35]. Modalità di imaging come l'ecografia multi parametrica (mpUS), la risonanza magnetica multi parametrica (mpMRI) e l'imaging nucleare (PET) sono usati per ogni aspetto del PCa, dalla diagnosi e localizzazione al trattamento, stadiazione, sorveglianza attiva e monitoraggio. La scelta della modalità di imaging è dettata dalle caratteristiche biologiche del tumore. Nel seguito viene fornita una sintesi delle varie modalità di imaging utilizzate per il PCa in termini di utilizzo clinico e vantaggi e svantaggi.

### 1.5.1 Immagini ecografiche

#### **B-mode US**

È la tecnica di imaging più usata per la detection del PCa. Permette la chiara delineazione della zona anatomica della prostata. Il tessuto canceroso con difetti di architettura cellulare appare meno ecogeno del tessuto normale (Fig 1.5). Combinata con ulteriore targeting delle lesioni ipoecogene, questa tecnica è stata il fondamento della biopsia prostatica casuale. Una delle maggiori limitazioni di questa tecnica di imaging è che l'aspetto ipoecogeno può essere attribuito anche a diverse condizioni non maligne come la prostatite, infiammazioni e BHP. Inoltre, il carcinoma in stadio precoce può apparire anche isoecogeno a causa della percentuale relativamente più alta di tessuto sano. Si è stimato statisticamente che il 60% delle lesioni morfologicamente sospette nelle immagini US sono benigne e che il 21% – 47% dei tumori non sono rilevati in una prima biopsia [21]. A queste limitazioni dovute alla tecnica di imaging, si aggiungono gli schemi di campionamento casuale eseguite per la biopsia, che possono portare al rilevamento accidentale di PCa clinicamente insignificante e al non rilevare l'aggressività del tumore attraverso ad un campionamento insufficiente.

#### **Color doppler US**

Il PCa è spesso caratterizzato da iper vascolarizzazione e angiogenesi, quindi sfruttando l'effetto Doppler per il quale quando le onde US generate da un trasduttore, colpiscono i globuli rossi presenti nel flusso sanguigno, si genera uno spostamento di frequenza delle onde riflettenti proporzionale alla velocità delle cellule. Questo spostamento viene visualizzato a colori sovrapposto alle immagini US in scala di grigi in modo da individuare le zone a maggiore perfusione come quelle caratterizzate da tumori. Uno studio ha mostrato che abbinando il color doppler alle immagini US si è riusciti a rilevare il 15.8% in più di tumori, ma lo stesso studio ha concluso che questa tecnica risulta comunque inefficace per lo screening PCa [21].



Figura 1.5: Immagine US-B raffigurante una lesione ipoecogena (ovale rosso)

### **US con mezzo di contrasto**

Il tessuto PCa è associato alla maggiore densità micro vascolare, questa può essere rilevata per mezzo degli US con mezzo di contrasto (contrast enhanced ultrasound CEUS). Nelle immagini CEUS si utilizzano micro bolle altamente riflettenti come mezzo di contrasto iniettato per via endovenosa durante la procedura di biopsia. Queste micro bolle hanno un diametro simile ai globuli rossi e quindi sono in grado di fluire facilmente nella vascolarizzazione del tumore. In questo modo si possono visualizzare i micro vasi dall'intenso segnale riflettente che producono le bolle. È stato dimostrato che l'uso di agenti di contrasto può migliorare significativamente il rilevamento di cancro con Color doppler US, la sensibilità ottenuta con le micro bolle è stata del 93% contro il 54% del color doppler tradizionale [33].

### **Elastografia**

L'elastografia è un'alternativa dell'imaging US che valuta l'elasticità di un tessuto. Il cancro prostatico è caratterizzato da una limitata elasticità e compressibilità in quanto l'aumento della cellularità, l'aumento della micro vascolarizzazione, la perdita dell'architettura ghiandolare, la riduzione dell'area acinosa e l'aumento della deposizione di collagene nello stroma circostante il tumore portano ad una maggiore rigidità del tessuto canceroso [13].

### 1.5.2 Immagini di risonanza magnetica

Le informazioni dell'MRI vengono usate per la detection e la caratterizzazione del PCa e per determinare le strategie del trattamento. In particolare, l'MRI è usata come guida nella biopsia e durante le fasi preoperatorie della prostatectomia radicale. Attualmente, gli scanner MRI lavorano tra 1.5 e 3 Tesla, e per ridurre il rumore può essere usata una bobina endorettale. A differenza delle tecniche a US, che di solito vengono usate indipendentemente l'una dall'altra, la detection tumorale con la risonanza magnetica segue un approccio multi parametrico. In questo approccio le sequenze RM pesate T2 sono combinate con almeno 2 sequenze MRI funzionali per visualizzare le differenti caratteristiche biologiche del tumore. In alcuni centri specializzati, inoltre, è possibile avere la spettroscopia RM come parte integrante del protocollo di acquisizione. Se utilizzate congiuntamente queste tecniche prendono il nome di mpMRI (multi parametric MRI) e aiutano a valutare simultaneamente vari aspetti del tumore. Di seguito vengono descritte le principali tecniche MRI, un confronto visivo viene presentato in figura 1.6:

#### **T1-Weighted Imaging (T1W1)**

Il contrasto ottenuto da questa tecnica è generalmente basso per la ghiandola prostatica. Questa tecnica trova applicazioni nel rilevare eventuali emorragie dovute alla biopsia.

#### **T2-Weighted Imaging (T2W2)**

Con questa tecnica si ottiene una buona risoluzione spaziale e un buon contrasto per la visualizzazione della zona PZ della prostata in quanto è un tessuto estremamente ricco d'acqua che le conferisce un segnale ad alta intensità nelle immagini RM pesate T2. I tumori risultano arrotondati o mal definiti presentando un segnale di bassa intensità circondato da segnale ad alta intensità della zona PZ. Questo tipo di segnale, però, può essere dato anche da patologie benigne, come la BHP, prostatite, emorragia e/o cicatrici post-biopsia. Con questa tecnica non si possono rilevare tumori al di fuori della zona periferica, in quanto nella TZ le caratteristiche del segnale corrispondente al tumore si fonde con il segnale del tessuto sano essendo una zona a basso contenuto d'acqua e componenti ghiandolari molto più sparsi risultando in un segnale scuro nelle immagini. I valori di sensibilità vanno dal 27% al 100%, la specificità è circa del 50%, per cui da sola non può raggiungere un'adeguata efficacia nella detection [37].

#### **Immagini pesate in diffusione (DWI)**

Questa tecnica misura la diffusione di acqua all'interno del tessuto. Il tessuto prostatico sano tende a consentire la diffusione di molecole d'acqua libere,

mentre i tumori, con le loro cellule densamente impacchettate, tendono avere una limitata diffusione d'acqua, questo si traduce in un segnale a bassa intensità rispetto al tessuto sano. Le sequenze DWI vengono acquisite utilizzando diversi valori di  $b$ , che vanno da  $0 - 2000s/mm^2$ , consentendo la generazione di mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC). I tumori presentano un basso ADC rispetto a regioni benigne. I tempi di acquisizione brevi rendono la tecnica molto efficiente in termini di tempo. Sono stati riportati diversi range di sensibilità e specificità ( $53\% - 93,33\%$  e  $57\% - 100\%$  rispettivamente) a seconda dei parametri di imaging, della tecnologia utilizzata, intensità di campo, selezione del paziente e metodi di convalida [2]. L'aggiunta delle mappe ADC alle immagini T2W2 può migliorare la detection del cancro, come è stato dimostrato da uno studio in cui utilizzando solo le immagini T2W2 per rilevare il cancro si è ottenuto dei valori di sensibilità, specificità e accuratezza del  $73\%$ ,  $54\%$  e  $64\%$  rispettivamente. Combinando le immagini T2W2 con le DWI si sono ottenuti dei valori che salivano al  $84\%$ ,  $85\%$  e  $84\%$  [41].

### **Dynamic Contrast-Enhanced Imaging (DCE)**

La risonanza magnetica a contrasto dinamico fornisce una serie di parametri cinetici che descrivono caratteristiche di permeabilità e flusso dei vasi all'interno di una lesione. La DCE MRI viene eseguita acquisendo una serie di immagini T1W1 prima, durante e dopo la rapida somministrazione di un agente di contrasto a basso peso molecolare (di solito gadolinio). I parametri selezionati per l'elaborazione sono di solito:  $K_{trans}$  (velocità di trasferimento dell'agente di contrasto tra sangue e tessuto),  $kep$  (velocità del flusso di ritorno dell'agente di contrasto),  $V_e$  (volume frazionario extra cellulare - extra vascolare). Questi dati possono essere analizzati visivamente (attraverso la creazione di color map) o quantitativamente attraverso i valori ottenuti. I tumori sono caratterizzati da un precoce e marcato aumento di contrasto rispetto al tessuto normale e un rapido wash - out. Tuttavia, si possono osservare caratteristiche simili anche nei noduli BHP. Inoltre, i tumori di piccole dimensioni e di basso grado non manifestano queste caratteristiche nelle immagini DCE MRI. Per la detection del tumore, la DCE MRI da sola ha un range di sensibilità e specificità rispettivamente del  $46\% - 96\%$  e del  $74\% - 96\%$ , questi valori dipendono molto dai pazienti, tecnica, criterio diagnostico [2]. La combinazione di DCE con le immagini DWI e T2W2 per la detection del PCa ha ottenuto valori del  $95\%$ ,  $74\%$  e  $86\%$  per la sensibilità, specificità e accuratezza rispettivamente [41].

### **Magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI)**

La spettroscopia RM è una tecnica che genera spettri di metaboliti sulla base delle diverse frequenze di risonanza protonica di un numero limitato di

metaboliti come la colina (Cho), la creatina (Cr) e il citrato (Cit). Il normale tessuto prostatico è ricco di citrato e presenta una bassa concentrazione di colina e creatina a differenza del tessuto canceroso. È stato dimostrato che il valore  $(\text{Cho} + \text{Cr}) / \text{Cit}$  in una lesione aumenta con l'aumentare del grado di Gleason. Questo implica che la sensibilità dell'MRSI per la detection del cancro dipende dal grado del tumore. Nelle lesioni con un grado di Gleason di  $3 + 3$  la sensibilità di detection è del 44,4%, questa sale all'89,5% in lesioni con un grado maggiore di 8 [50]. Altri studi hanno dimostrato che la sensibilità delle immagini MRSI è bassa [47] e che l'accuratezza di localizzazione del PCa con la combinazione delle immagini MRI – MRSI (0,54 – 0,61) è simile all'accuratezza delle sole MRI (0,57 – 0,63) [48]. In conclusione, la tecnica MRSI richiede tempi di acquisizione elevati e nella pratica non è molto usata.

### 1.5.3 Immagini nucleari

La PET è una tecnica di imaging non invasiva che calcola la distribuzione tridimensionale della radioattività in base al rilevamento di fotoni risultanti dall'annichilimento di positroni emessi dal farmaco radiotracciante iniettato nel paziente. La differenza delle immagini PET con le altre immagini e che vengono valutate le caratteristiche funzionali e metaboliche del tumore mentre le altre tecniche valutano principalmente le caratteristiche anatomiche o morfologiche (per esempio la densità, la forma, ecc.). Attualmente il radiofarmaco più utilizzato negli studi oncologici clinici è il  $^{18}\text{F}$ -fluorodeossiglucosio (FDG). Tuttavia, il  $^{18}\text{F}$ -FDG ha una bassa sensibilità per la detection del cancro alla prostata e non è molto efficace per la diagnosi o la valutazione del carcinoma di organi confinanti e estensioni extracapsulari [2]. Inoltre, è stato dimostrato che l'assorbimento di  $^{18}\text{F}$ -FDG del tumore è simile alla BHP [44]. Sono stati studiati traccianti con più alta sensibilità e specificità come alternativa al  $^{18}\text{F}$ -FDG, in particolare  $^{11}\text{C}$ -acetato,  $^{11}\text{C}$ -colina e  $^{18}\text{F}$ -fluorocolina hanno mostrato risultati promettenti [1].

### 1.5.4 Immagini istologiche

Le immagini istologiche possono essere ottenute dai campioni prelevati tramite biopsia o in seguito al processo chirurgico di prostatectomia radicale. In particolare, dopo l'intervento, il campione prostatico viene pesato e misurato per fini di documentazione. Successivamente l'intera superficie della prostata viene colorata utilizzando due diversi colori (generalmente rosso e verde) per identificare la parte destra e sinistra del campione e aiutare l'orientamento quando si ottengono le sezioni. Per fissare al meglio la prostata prima del sezionamento, al fine di ottenere sezioni più sottili e una migliore valutazione dei margini di resezione, si prosegue con un iniezione di formalina neutralizzata al 10%. L'iniezione avviene in modo sistematico, quindi

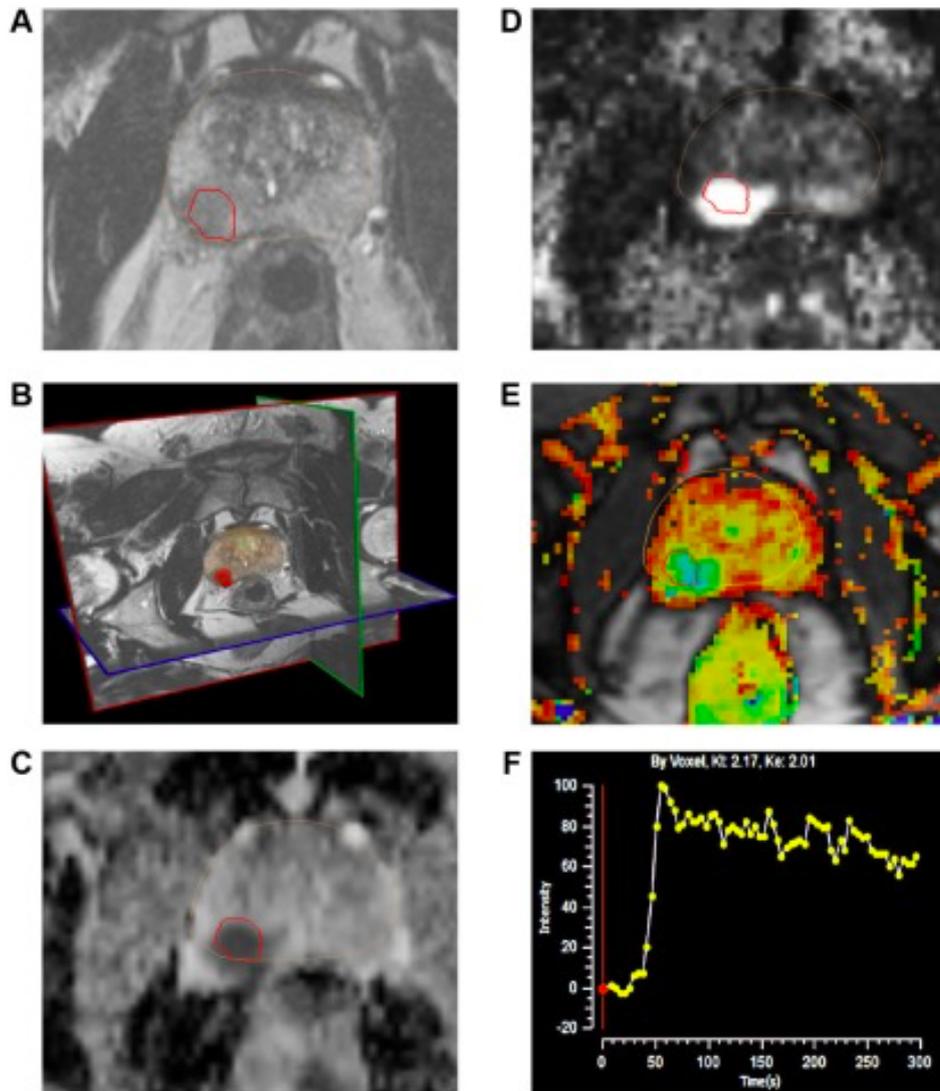


Figura 1.6: Rappresentazione di una lesione postero laterale destra nelle immagini mpMRI: (A) immagine T2 assiale con la lesione all'interno della linea rossa, (B) Vista 3D della prostata (in marrone) e della lesione (rosso), (C) Immagine ADC con la lesione in rosso, (D) Immagine con  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$  con lesione in rosso, (E) Mappa DCE farmaco cinetica con lesione nelle regioni rosse, (F) Grafico rappresentante la media dell'intensità nel tempo della lesione

in più siti del campione distanziati di circa 0,5cm su tutti i lati. In totale vengono iniettati 100ml di formalina. Infine per completare il fissaggio si immerge la prostata in un bagno di formalina (300 - 400ml) per 24h [28].

Successivamente avviene il sezionamento in cui le vescicole seminali vengono rimosse e vengono analizzate le sezione alla base, dove queste si uniscono con la ghiandola. Vengono rimosse anche la base e l'apice della prostata attraverso un taglio trasversale di 4mm rispettivamente dal margine prossimale e distale. Queste due parti vengono quindi tagliate parasagittalmente ad intervalli di 4mm e perpendicolarmente alla superficie. Il campione prostatico rimasto viene sezionato ad intervalli di 4mm perpendicolarmente all'asse lungo della ghiandola (step section) utilizzando una macchina affettatrice. Infine vengono prese una serie di sezioni coronali parallele alla sezione iniziale dell'apice. Le sezioni ottenute (spessori di circa  $5\mu\text{m}$ ) vengono disidratati in alcol graduati e chiarificati tramite xilene, successivamente vengono annegati in paraffina e esaminati istologicamente dopo averle colorate tramite eosina e eosintossilina (figura 1.7 di destra). La valutazione patologica fornisce informazioni cruciali per la prognosi e la successiva terapia adiuvante. Il tumore viene valutato in base alla sua posizione all'interno della prostata, il volume, il grado di differenziazione (valutato tramite la classificazione di Gleason), l'estensione nelle vescicole seminali (SVI) o oltre la prostata (EPE), ed esistenza del margine di resezione chirurgica (PSM). La prognosi del paziente è correlata al volume e ai gradi di Gleason osservati nel campione asportato oltre che l'SVI, EPE e PSM [14].

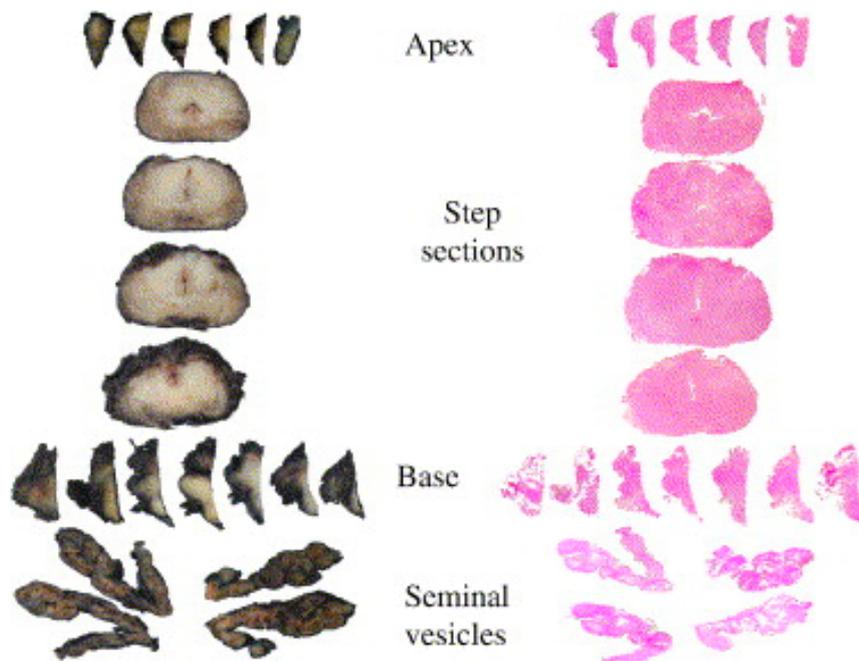


Figura 1.7: Sezioni coronali, centrali e delle vescicole seminali (sinistra), corrispondenti alle sezioni istologiche (destra), [27]

### 1.5.5 Fusione di immagini

Nessuna tecnica di imaging in vivo descritta è in grado di rilevare lo stadio del PCa, il suo volume e la sua posizione con sufficiente specificità e sensibilità. La fusione e la combinazione di differenti modalità di imaging è diventata, quindi, un'importante area di ricerca, in quanto ogni modalità può fornire informazioni complementari utili per la gestione clinica del cancro. In questo senso sono state intraprese ricerche per la registrazione di immagini ecografiche transrettali con immagini MRI della prostata in modo da indirizzare con più precisione la biopsia nelle regioni sospette di cancro [39], altri studi si sono concentrati sulla combinazione di immagini CT e MRI per indirizzare con più precisione il trattamento [26] ed infine ricerche sulla registrazione di immagini MRI e istologiche sono state condotte per migliorare la detection e la localizzazione del PCa.

In particolare, se l'estensione spaziale del PCa in immagini MRI multi-parametriche può essere accuratamente delineata, si possono determinare delle caratteristiche delle immagini con alto valore diagnostico per un'affidabile caratterizzazione del cancro nelle immagini radiologiche in vivo. La definizione di queste features, inoltre, può essere molto utile per sviluppare sistemi CAD (Computer Aided Detection) o costruire degli atlanti di estensione della malattia per scopi educativi. Tuttavia, l'annotazione diretta dell'estensione tumorale nelle immagini MRI è spesso dipendente dall'esperienza del radiologo. Quindi, per un'affidabile localizzazione è necessario utilizzare campioni *ex vivo*, le quali rappresentano il "ground truth" dell'estensione spaziale del PCa stabilita grazie ad ispezioni istopatologiche (figura 1.8). Questa correlazione spaziale delle regioni tumorali tra immagini istologiche e MRI può essere effettuata attraverso l'identificazione e il labelling di strutture corrispondenti tra le due modalità, o utilizzando una procedura automatica o semi automatica di registrazione tra immagini. Attraverso un'accurata tecnica di allineamento l'estensione del tumore può essere stabilita con alta accuratezza, efficienza e consistenza in confronto al labelling manuale [26].

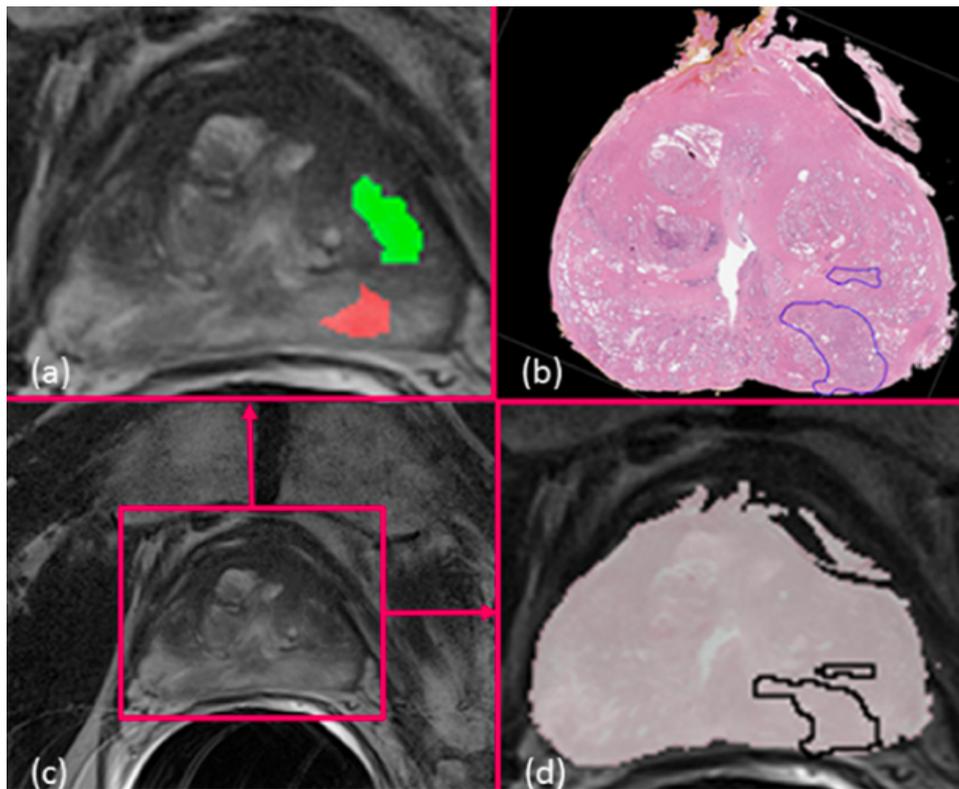


Figura 1.8: Visualizzazione di un immagine MRI in vivo (c) corrispondente ad un immagine istologica ex vivo (b). Nella figura (a) si vedono le regioni di cancro annotate da due radiologi (rosso e verde) le annotazioni divergenti, nonostante abbiano accesso all'immagine istologica, suggeriscono la necessità di un accurata co-registrazione. (d) Visualizzazione della sovrapposizione tra le due immagini dopo la registrazione. [23]

## Capitolo 2

# Registrazione di immagini

La registrazione o allineamento di immagini è un importante strumento nel campo dell' imaging medicale. In molte situazioni cliniche vengono acquisite diverse immagini, in modo da analizzare al meglio la condizione del paziente. La combinazione di questi dati, mono o multi modali, permette molto spesso di ottenere informazioni aggiuntive non evidenti nelle singole immagini. La registrazione permette, quindi, di trovare la trasformazione spaziale che applicata ad un'immagine la porta ad essere perfettamente allineata con un'altra immagine di riferimento.

Il capitolo che segue introduce i concetti teorici, le formule matematiche e un overview generale sulle diverse componenti che fanno parte di un generale algoritmo di allineamento. A seguire verrà descritto in particolare il problema della registrazione tra immagini MRI e istologiche con relativo stato dell'arte.

### 2.1 Framework di registrazione

Nel processo di allineamento sono coinvolte due immagini. Un'immagine, detta immagine mobile (moving image)  $I_M(x)$ , viene deformata per adattarsi all'altra immagine di riferimento, chiamata immagine fissa (fixed image)  $I_F(x)$ . L'immagine mobile e quella fissa sono della stessa dimensione  $d$  e sono definite nel loro dominio spaziale:  $\Omega_F \subset \mathbb{R}^d$  e  $\Omega_M \subset \mathbb{R}^d$ , rispettivamente. La registrazione è il problema di trovare uno spostamento  $u(x)$  che porta  $I_M(x + u(x))$  ad essere perfettamente allineata a  $I_F(x)$ . Una formulazione equivalente è dire che la registrazione è il problema di trovare una trasformazione  $T(x) = x + u(x)$  che porta  $I_M(T(x))$  ad essere spazialmente allineata ad  $I_F(x)$ . La trasformazione è definita come una mappatura dall'immagine fissa all'immagine mobile:  $T : \Omega_F \subset \mathbb{R}^d \rightarrow \Omega_M \subset \mathbb{R}^d$ . La qualità dell'allineamento è definita da una distanza o misura di similarità  $\mathcal{S}$ , come la somma delle differenze al quadrato (MSD), il coefficiente di correlazione o la mutua informazione (MI).

In generale, la registrazione è formulata come un problema di ottimizzazione dove una funzione di costo  $\mathcal{C}$  viene minimizzata rispetto a  $T$ :

$$T = \arg \min_T \mathcal{C}(T; I_F, I_M), \quad \text{con} \quad (2.1)$$

$$\mathcal{C}(T; I_F, I_M) = -\mathcal{S}(T; I_F, I_M) + \gamma \mathcal{P}(T), \quad (2.2)$$

Dove  $\mathcal{P}$  è un termine di penalità che introduce dei vincoli alla trasformazione. Per risolvere il precedente problema di ottimizzazione ci sono due approcci: parametrico e non parametrico. In questa tesi è stato utilizzato un approccio parametrico. In questo metodo, il numero di possibili trasformazioni è limitato in quanto si introduce una parametrizzazione (o modello) di una certa trasformazione. Il problema diventa quindi:

$$\hat{T}_\mu = \arg \min_{T_\mu} \mathcal{C}(T_\mu; I_F, I_M), \quad (2.3)$$

Il vettore  $\mu$  contiene i valori dei parametri della trasformazione. Si può riscrivere l'equazione (2.3) come:

$$\hat{\mu} = \arg \min_{\mu} \mathcal{C}(\mu; I_F, I_M). \quad (2.4)$$

Da questa equazione diventa chiaro come il problema originario (2.1) viene semplificato. Infatti invece di ottimizzare sullo spazio delle funzioni  $T$ , si ottimizza sugli elementi di  $\mu$ .

La figura 2.1 mostra i componenti generali di un algoritmo di registrazione parametrico che verranno spiegati in seguito.

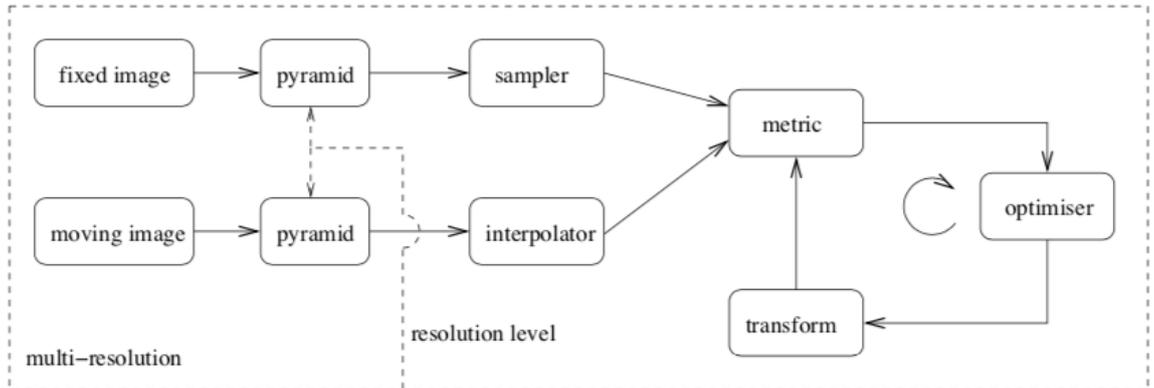


Figura 2.1: Componenti base della registrazione

## 2.2 Misure di similarità

In letteratura si trovano molte metriche per la misura della similarità tra le due immagini che vengono coinvolte nella registrazione. In seguito vengono descritte le scelte più comuni.

**Media della somma dei quadrati delle differenze di intensità (MSD):** l'MSD è definita come:

$$MSD(\mu; I_F, I_M) = \frac{1}{|\Omega_F|} \sum_{x_i \in \Omega_F} (I_F(x_i) - I_M(T_\mu(x_i)))^2, \quad (2.5)$$

con  $\Omega_F$  ad indicare il dominio dell'immagine fissa  $I_F$ , e  $|\Omega_F|$  il numero di pixel. Data una trasformazione  $T$ , questa metrica può essere implementata facilmente ciclando su i pixel dell'immagine fissa, prendendo  $I_F(x_i)$ , calcolando  $I_M(T_\mu(x_i))$  attraverso un'interpolazione e aggiungendo il quadrato della differenza alla somma. l'MSD è una misura che viene usata solo per immagini con una distribuzione di intensità uguale, quindi per immagini acquisite con la stessa modalità che differiscono solo per eventuale rumore gaussiano.

**Coefficiente di correlazione normalizzato (NCC):** l'NCC è definito come:

$$NCC(\mu, I_F, I_M) = \frac{\sum_{x_i \in \Omega_F} (I_F(x_i) - \overline{I_F})(I_M(T_\mu(x_i)) - \overline{I_M})}{\sqrt{\sum_{x_i \in \Omega_F} (I_F(x_i) - \overline{I_F})^2 \sum_{x_i \in \Omega_F} (I_M(T_\mu(x_i)) - \overline{I_M})^2}}, \quad (2.6)$$

con  $\overline{I_F} = \frac{1}{|\Omega_F|} \sum_{x_i \in \Omega_F} I_F(x_i)$  e  $\overline{I_M} = \frac{1}{|\Omega_F|} \sum_{x_i \in \Omega_F} I_M(T_\mu(x_i))$  le medie dei valori di grigio. l'NCC è meno restrittivo rispetto all' MSD, si assume che esista una relazione lineare tra i valori di intensità dell'immagine fissa e dell'immagine mobile.

**Mutua Informazione (MI):** Per la MI è stata usata la definizione di Thèvenaz e Unser [43]:

$$MI(\mu; I_F, I_M) = \sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(f, m; \mu) \log_2 \left( \frac{p(f, m; \mu)}{p_F(f)p_M(m; \mu)} \right), \quad (2.7)$$

dove  $L_F$  e  $L_M$  rappresentano gli istogrammi dell'immagine fissa e dell'immagine mobile rispettivamente,  $p$  è la funzione discreta di distribuzione di probabilità congiunta, e  $p_F$  e  $p_M$  sono le funzioni di distribuzione discrete di probabilità marginale dell'immagine fissa e dell'immagine mobile, ottenute sommando  $p$  su  $m$  ed  $f$  rispettivamente. La probabilità congiunta viene stimata usando una finestra B-spline Parzen:

$$p(f, m; \mu) = \frac{1}{|\Omega_F|} \sum_{x_i \in \Omega_F} w_F(f/\sigma_F - I_F(x_i)/\sigma_F) w_M(m/\sigma_M - I_M(T_\mu(x_i))/\sigma_M), \quad (2.8)$$

dove  $w_F$  e  $w_M$  rappresentano le finestre B-spline Parzen delle due immagini. I fattori di scala  $\sigma_F$  e  $\sigma_M$  devono essere uguali alla larghezza dei bin

di intensità definiti da  $L_F$  e  $L_M$ . Questi dipendono direttamente dai range di intensità di  $I_F$  e  $I_M$  e dal numero di bin  $|L_F|$  e  $|L_M|$  definiti dall'utente. l'MI è molto più generica rispetto alle prime due metriche, in quanto si assume solo una relazione tra le probabilità di distribuzione delle intensità dell'immagine fissa e l'immagine mobile. Per questo viene molto usata per la registrazione di immagini multi-modali. In pratica la mutua informazione è una misura di quanto bene un'immagine "spiega" un'altra immagine basandosi su un funzionale tra i valori di intensità di entrambe le immagini. Si hanno alti valori di MI quando si è ottenuta una buona registrazione.

**Mutua informazione normalizzata (NMI):** l'NMI è definita da  $NMI = (H(I_F) + H(I_M))/H(I_F, I_M)$ , con H ad indicare l'entropia. questa espressione può essere comparata alla definizione di MI in termini di H:  $MI = H(I_F) + H(I_M) - H(I_F, I_M)$ . Introducendo la definizione 2.8 della probabilità congiunta, l'NMI può essere riscritta come:

$$NMI(\mu; I_F, I_M) = \frac{\sum_{f \in L_F} p_F(f) \log_2 p_F(f) + \sum_{m \in L_M} p_M(m; \mu) \log_2 p_M(m; \mu)}{\sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(f, m; \mu) \log_2 p(f, m; \mu)} = \quad (2.9)$$

$$\frac{\sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(f, m; \mu) \log_2 (p_F(f) p_M(m; \mu))}{\sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(f, m; \mu) \log_2 p(f, m; \mu)} \quad (2.10)$$

l'NMI come l'MI è una metrica utilizzata sia nelle registrazioni mono modali che multi modali, i molti casi si ottengono risultati migliori rispetto al caso dell'MI come dimostrato da Studholme [40].

**Kappa statistica (KS):** KS è definita come:

$$KS(\mu; I_F, I_M) = \frac{2 \sum_{x_i \in \Omega_F} 1_{I_F(x_i)=f, I_M(T_\mu(x_i))=f}}{\sum_{x_i \in \Omega_F} 1_{I_F(x_i)=f} + 1_{I_M(T_\mu(x_i))=f}} \quad (2.11)$$

KS è una misura di sovrapposizione di maschere binarie di segmentazione, quindi viene usato principalmente per la registrazione di immagini binarie.

## 2.3 Campionamento delle immagini

Nelle equazioni (2.5-2.7) si osserva un loop sull'immagine fissa:  $\sum_{x_i \in \Omega_F}$ . In generale non è necessario considerare tutti i pixel, ma un subset di questi è sufficiente. Questo subset può essere selezionato in diversi modi:

**Totale:** Un campionamento totale semplicemente seleziona tutte le coordinate dei pixel  $x_i$  dell'immagine fissa.

**Griglia:** Il campionamento a griglia definisce una griglia di nodi regolarmente spaziatati sull'immagine fissa e seleziona le coordinate  $x_i$  della griglia.

Così facendo si va a sotto-campionare l'immagine fissa. la dimensione della griglia può essere definita dall'utente.

**Random:** Il campionamento casuale seleziona in modo random un numero di pixel specificato dall'utente dall'immagine fissa, di coordinate  $x_i$ . Ogni pixel ha la stessa probabilità di essere selezionato. Un campione non è necessariamente preso solo una volta.

**Coordinate Random:** Questo tipo di campionamento è simile al precedente. Seleziona in modo casuale un numero di coordinate  $x_i$ . Tuttavia, questo campionamento non è limitato alla posizione effettiva dei pixel. Possono essere selezionate anche coordinate tra pixel e il valore di intensità  $I_F(x)$  deve essere ottenuto tramite interpolazione.

Un campionamento totale può sembrare la scelta migliore, ma in pratica non viene mai usato, in quanto richiede tempi computazionali elevati. Il campionamento random è molto utile specialmente in combinazione con metodi di ottimizzazione stocastici [17]. L'uso di un campionamento random di coordinate porta la funzione di costo  $\mathcal{C}$  ad essere più agevole il che rende il problema di ottimizzazione 2.4 più facile da risolvere [42].

## 2.4 Interpolazione

Come detto precedentemente, durante l'ottimizzazione il valore  $I_M(T_\mu(x))$  viene valutato in posizioni non corrispondenti alla coordinate dei pixel, per questo motivo è necessaria un' interpolazione delle intensità. Esistono molti metodi di interpolazione che variano nella qualità del risultato alla velocità. Quelli più utilizzati sono:

**Nearest neighbour:** Questo metodo assegna un valore di intensità uguale al pixel più vicino. È il metodo più semplice e veloce ma è quello con qualità finale più bassa.

**Lineare:** Si assegna un valore d' intensità proporzionale alla media pesata delle intensità dei pixel vicini, con la distanza di ogni pixel presa come peso.

**B-spline di ordine n:** l'interpolazione spline è una forma di interpolazione dove la funzione interpolante è definita da funzioni polinomiali a tratti. Le Basis spline (B-spline) sono le funzioni spline più utilizzate. Si ottengono attraverso una serie di auto convoluzioni della funzione base [28:bsplines], definita come:

$$\beta^0(x) = \begin{cases} 1 & |x| < 1/2 \\ 1/2 & |x| = 1/2 \\ 0 & |x| > 1/2 \end{cases} \quad (2.12)$$

Se si vuole definire una B-spline di ordine  $n$  come  $\beta^n(x)$ , può essere espressa come:

$$\beta^n(x) = \underbrace{\beta^0 * \beta^0 * \dots * \beta^0(x)}_{n+1 \text{ volte}} = \sum_{k=0}^{n+1} \frac{(-1)^k (n+1)}{(n+1-k)!k!} \left(\frac{n+1}{2} + x - k\right)_+^n \quad (2.13)$$

Ovviamente, maggiore è l'ordine e migliore sarà la qualità dell'interpolazione, ma richiederà più tempo computazionale. Le B-splines di ordine 0 e 1 possono essere ricondotte rispettivamente alle interpolazioni nearest neighbour e lineare. Durante il processo di registrazione di solito si utilizza un'interpolazione di basso grado in quanto rappresenta un buon compromesso tra qualità e velocità. Per generare il risultato finale si utilizza un'interpolazione ad alto grado (in genere  $n = 3$ ).

## 2.5 Trasformazioni

Il modello di trasformazione determina quale tipo di deformazione tra immagine fissa e immagine mobile si vuole manipolare. In ordine crescente di flessibilità si ha la traslazione, la trasformazione rigida, trasformazione di similarità, l'affine, e le trasformazioni non rigide B-spline e Thin-Plate spline

### Traslazione:

La traslazione è definita come

$$T_\mu(x) = x + t, \quad (2.14)$$

con  $t$  ad indicare il vettore delle traslazioni. In questo caso il vettore dei parametri è semplicemente  $\mu = t$ .

### Rigida:

Una trasformazione rigida è definita come:

$$T_\mu(x) = R(x - c) + t + c, \quad (2.15)$$

Con  $R$  la matrice delle rotazioni,  $c$  il centro di rotazione e  $t$  il vettore delle traslazioni. L'immagine viene trattata come un corpo rigido che può ruotare e traslare ma non può essere scalata o schiacciata. La matrice di rotazione viene parametrizzata attraverso gli angoli di Eulero (uno nel caso 2D, tre nelle immagini 3D). Il vettore dei parametri  $\mu$  è composto da gli angoli di Eulero (in rad) e dal vettore delle traslazioni. Nel caso 2D si ha un vettore di lunghezza 3:  $\mu = (\theta_z, t_x, t_y)^T$  dove  $\theta_z$  rappresenta la rotazione intorno all'asse normale del piano dell'immagine. Il centro di rotazione non fa parte

del vettore dei parametri ma è un valore che viene fissato generalmente nel centro dell'immagine.

### Similarità:

La trasformazione di similarità è definita come:

$$T_\mu(x) = sR(x - c) + t + c, \quad (2.16)$$

Con  $s$  il fattore di scala. Con questa trasformazione l'immagine può traslare, ruotare e scalare in modo isotropico. Il vettore dei parametri  $\mu$  include gli angoli di Eulero, il vettore delle traslazioni e il fattore di scala. In 2D risulta in un vettore di lunghezza 4:  $\mu = (s, \theta_z, t_x, t_y)^T$ .

### Affine:

La trasformazione affine è definita come:

$$T_\mu(x) = A(x - c) + t + c, \quad (2.17)$$

Dove la matrice  $A$  non ha restrizioni. Questo significa che l'immagine può traslare, ruotare, scalare e inclinarsi. Il vettore  $\mu$  dei parametri è costituito dagli elementi  $a_{ij}$  della matrice  $A$  e dal vettore  $t$ . Questo porta ad avere un vettore di lunghezza 6 nel caso 2D:  $\mu = (a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}, t_x, t_y)^T$ .

### B-splines:

Per la categoria delle trasformazioni non rigide viene usata spesso la parametrizzazione B-splines [34]:

$$T_\mu(x) = x + \sum_{x_k \in \mathcal{N}_x} p_k \beta^3\left(\frac{x - x_k}{\sigma}\right), \quad (2.18)$$

con  $x_k$  i punti di controllo,  $\beta^3(x)$  rappresenta il polinomio cubico multidimensionale B-spline [46],  $p_k$  il vettore dei coefficienti B-spline (che rappresenta lo spostamento dei punti di controllo),  $\sigma$  lo spazio tra i punti di controllo e  $\mathcal{N}_x$  è il set di punti di controllo. I punti di controllo  $x_k$  sono definiti su una griglia regolare sovrapposta all'immagine fissa. La griglia dei punti di controllo è definita dallo spazio tra di essi  $\sigma = (\sigma_1, \dots, \sigma_d)$  (con  $d$  la dimensione dell'immagine), che può essere diverso per ogni iterazione. Con il metodo B-splines la trasformazione di un punto può essere calcolata solo fra una coppia di punti di controllo vicini. Questo ha dei vantaggi sia perché permette di modellizzare le trasformazioni locali e sia per un veloce tempo computazionale. Il vettore dei parametri  $\mu$  è formato dai coefficienti B-spline  $p_k$ . Il numero di punti di controllo  $P = (P_1, \dots, P_d)$  determina il numero di parametri:  $M = (P_1, \dots, P_d)Xd$ .  $P$  è determinato dalla dimensione  $s$  delle

immagini e da  $\sigma$ :  $P_i \approx s_i/\sigma$ . Nel caso 2D il vettore dei parametri risulta:  $\mu = (p_{1x}, p_{2x}, \dots, p_{P1}, p_{1y}, p_{2y}, \dots, p_{P2})^T$ .

### Thin-plate spline (TPS):

Il thin-plate spline è un'altra conosciuta rappresentazione delle trasformazioni non rigide. Sono un caso particolare delle più generali classi delle trasformazioni kernel-based [3]. La trasformazione si basa su un set di landmarks  $K$  corrispondenti tra l'immagine fissa e mobile:  $x_k^{fix}$  e  $x_k^{mov}$ ,  $k = 1, \dots, K$ . La trasformazione viene espressa come la somma di una componente affine e una componente non rigida:

$$T_\mu(x) = x + Ax + t + \sum_{x_k^{fix}} c_k G(x - x_k^{fix}), \quad (2.19)$$

dove  $G(r)$  è una funzione base e  $c_k$  sono i coefficienti corrispondenti a ciascun landmark. I coefficienti  $c_k$  e gli elementi di  $A$  e  $t$  sono calcolati rispetto allo spostamento dei landmarks  $d_k = x_k^{mov} - x_k^{fix}$ . La scelta di una specifica funzione  $G(r)$  determina il comportamento fisico. La scelta più comune è la thin-plate spline, un'altra alternativa può essere l'elastic-body spline [9]. Il vettore  $\mu$  è formato dai landmark dell'immagine mobile, ma entrambi i set di landmark serve per definire la trasformazione. Solo i punti dell'immagine fissa vengono inseriti dall'utente mentre i corrispondenti punti nell'immagine mobile vengono automaticamente inizializzati nelle stesse posizioni dell'immagine fissa e successivamente vengono ottimizzati. Nel caso 2D  $\mu = (x_{1x}^{mov}, x_{1y}^{mov}, x_{2x}^{mov}, x_{2y}^{mov}, \dots, x_{Kx}^{mov}, x_{Ky}^{mov})^T$ . Per una visualizzazione

delle differenti trasformazioni descritte si veda la figura 2.2. La scelta della trasformazione più adatta dipende dalle proprie esigenze: se, per esempio, si ha un problema in cui si hanno delle deformazioni locali la scelta di una trasformazione non rigida risulta la più giusta, se invece bisogna compensare una semplice differenza di posizione, la trasformazione adatta è quella rigida.

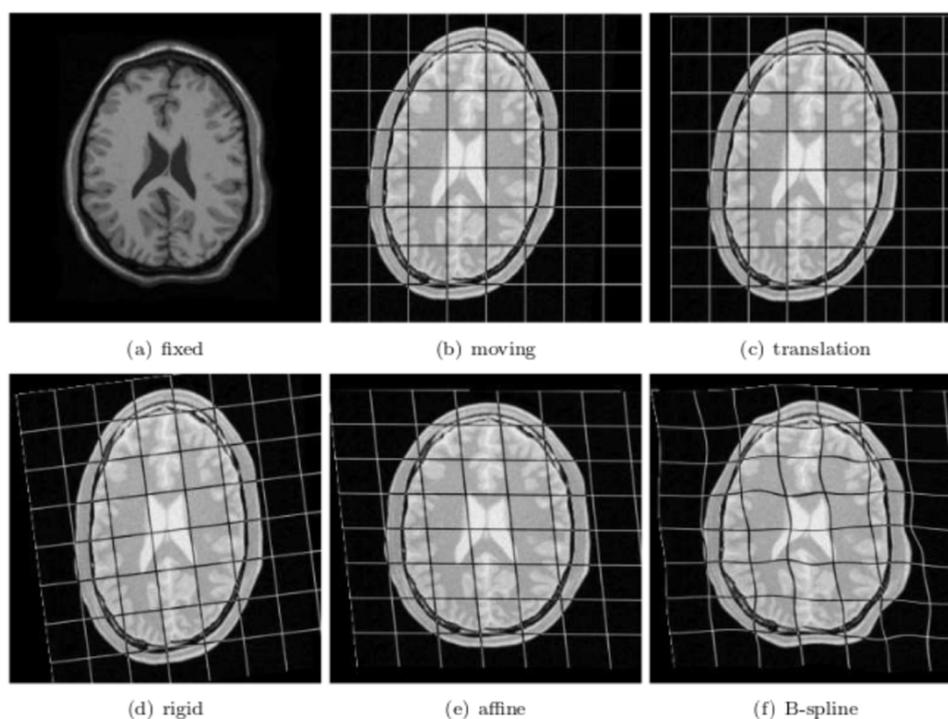


Figura 2.2: Visualizzazione delle diverse trasformazioni. (a) immagine fissa, (b) immagine mobile con sovrapposta la griglia, (c) immagine moving deformata con trasformazione di traslazione, (d) trasformazione rigida, (e) trasformazione affine, e (f) trasformazione B-spline. La griglia sovrapposta da un'indicazione delle deformazioni imposte sull'immagine moving.

Di solito per inizializzare una trasformazione non rigida si parte da una pre-trasformazione rigida o affine. Il risultato della trasformazione iniziale ( $T_{\mu_0}(x)$ ) può essere combinato con la trasformazione non rigida ( $T_{\mu}^{NR}(x)$ ) in due modi diversi:

$$\text{somma: } T_{\mu}(x) = T_{\mu}^{NR}(x) + T_{\mu_0}(x) - x$$

$$\text{composizione: } T_{\mu}(x) = T_{\mu}^{NR}(T_{\mu_0}(x)) = (T_{\mu}^{NR} \circ T_{\mu_0})(x)$$

## 2.6 Ottimizzazione

Per risolvere il problema di ottimizzazione 2.4, al fine di ottenere il vettore dei parametri della trasformazione ottimale  $\hat{\mu}$ , si utilizza una strategia di ottimizzazione iterativa:

$$\mu_{k+1} = \mu_k + a_k d_k, k = 0, 1, 2, \dots, \quad (2.20)$$

con  $d_k$  ad indicare la direzione di ricerca all'iterazione  $k$ ,  $a_k$  è un fattore di scala che controlla la dimensione del passo lungo la direzione di ricerca. Il processo è illustrato in figura 2.3:

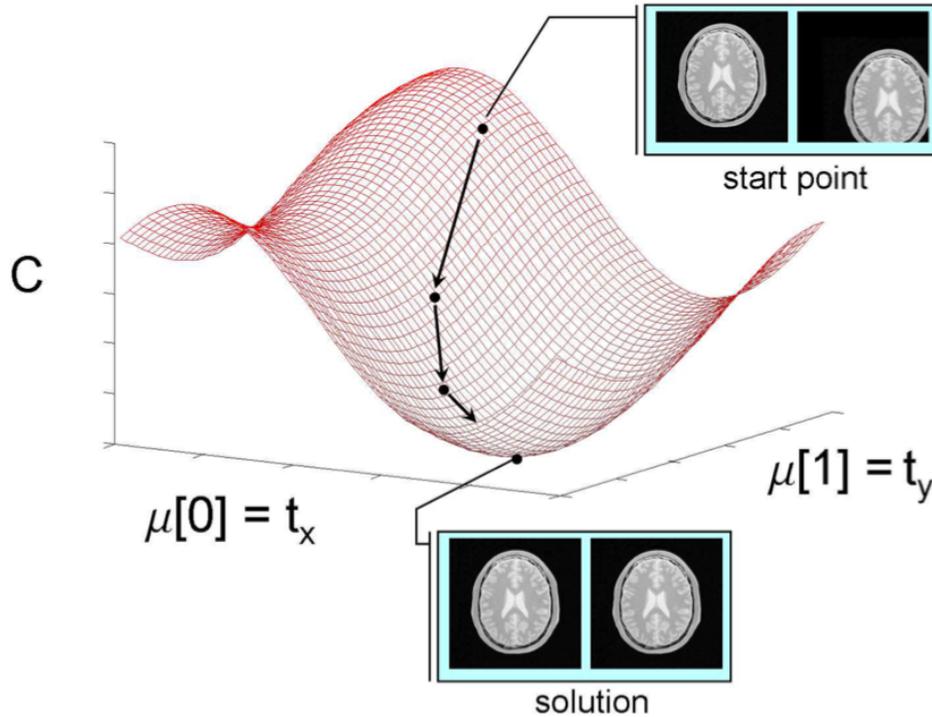


Figura 2.3: Ottimizzazione iterativa. Esempio di registrazione con un modello di trasformazione rigida. Le frecce indicano i step  $a_k d_k$  presi in direzione dell'ottimo, che è il minimo della funzione di costo.

Esempi di processi di ottimizzazione sono il quasi-Newton (QN), il gradiente coniugato non lineare (NCG), discesa del gradiente (GD) e Robbins-Monro (RM). Per un overview su i diversi metodi si è fatto riferimento a Klein et al. [18]. Di seguito verranno descritti i processi più utilizzati.

#### Discesa del gradiente (GD):

Nel metodo di ottimizzazione della discesa del gradiente si prende come direzione di ricerca il gradiente negativo della funzione di costo:

$$\mu_{k+1} = \mu_k - a_k g(\mu_k) \quad (2.21)$$

con  $g(\mu_k) = \partial C / \partial \mu$  valutato nella posizione corrente  $\mu_k$ . Per la scelta del fattore di guadagno  $a_k$  esistono diverse strategie. Per esempio può essere

determinato attraverso una ricerca lineare o usando una funzione predefinita di  $k$ .

### Quasi-Newton (QN):

I metodi QN [29] sono ispirati dall'algoritmo Newton-Raphson, sono descritti dalla seguente equazione:

$$\mu_{k+1} = \mu_k - [H(\mu_k)]^{-1}g(\mu_k) \quad (2.22)$$

Dove  $H(\mu_k)$  è la matrice Hessiana della funzione di costo, valutata a  $\mu_k$ . L'uso delle informazioni di secondo ordine da all'algoritmo una migliore convergenza della discesa del gradiente. Il calcolo della matrice Hessiana e della sua inversa richiede tempi computazioni elevati, specialmente per problemi come le registrazioni non rigide. I metodi QN risolvono questo problema utilizzando un'approssimazione della matrice inversa Hessiana:  $L_k \approx [H(\mu_k)]^{-1}$ . l'approssimazione viene aggiornata ad ogni iterazione  $k$ . Nell'aggiornamento non sono considerate le derivate seconde della funzione di costo, ma vengono usate solo quelle di primo ordine.

### Discesa del gradiente stocastica:

I metodi stocastici di discesa del gradiente seguono lo stesso schema dei metodi deterministici (eq. 2.21), con la differenza che le derivate della funzione di costo  $g(\mu_k)$  sono sostituite da approssimazioni  $\tilde{g}$ , risultando nel seguente schema:

$$\mu_{k+1} = \mu_k - a_k \tilde{g}_k \quad (2.23)$$

la convergenza alla soluzione  $\hat{\mu}$  può essere garantita solo se l'errore di approssimazione tende a 0:

$$E(\tilde{g}_k) \rightarrow g(\mu_k), k \rightarrow \inf \quad (2.24)$$

Usando le approssimazioni si abbatta il tempo computazionale ad ogni iterazione, ma può avere effetti negativi sulla velocità ad arrivare alla convergenza. Una delle varianti più usate dei metodi stocastici è l'ottimizzazione Robinson-Monro (RM) [32]. Nei metodi stocastici, in genere,  $a_k$  è definita da una funzione di decadimento di  $k$ :

$$a_k = \frac{a}{(k + A)^\alpha} \quad (2.25)$$

dove  $a > 0$ ,  $A \geq 1$  e  $0 \leq \alpha \leq 1$  sono costanti definite dall'utente.

## 2.7 Registrazione immagini MRI/istologiche della prostata

Le tecniche multi-parametriche MRI (combinazione di immagini T2W2 con immagini DWI e DCE) rappresentano al giorno d'oggi le più accurate tecniche di imaging per caratterizzare il PCa. Le sezioni istologiche dei campioni ottenuti dalla prostatectomia radicale rimangono il gold standard per la diagnosi del cancro alla prostata. Queste provvedono a più precise informazioni riguardo il grado del tumore, lo stadio l'estensione e i suoi margini. Quindi, al fine di ottenere delle caratteristiche del segnale del tessuto prostatico tumorale per ogni modalità di imaging, le fette istologiche devono essere precisamente registrate sulle altre immagini, permettendo un'analisi quantitativa del segnale nelle zone corrispondenti esattamente al tumore istologico.

### 2.7.1 Problemi

La registrazione tra immagini istologiche ad altre modalità di imaging deve tenere conto di diversi problemi. Questi sono dovuti principalmente alle numerose deformazioni che esistono tra le diverse modalità. Considerando le immagini MRI in vivo, è noto che spesso vengono acquisite usando una bobina endorettale (ERC) per migliorare la qualità delle immagini. Questo porta ad un cambiamento nella forma e nel volume della ghiandola prostatica [15]. Una volta rimossa la prostata, la posizione delle vescicole seminali, dei vasi deferenti e i contorni della prostata possono essere usati come landmarks per una veloce identificazione della base, apice, superficie posteriore e anteriore della ghiandola. Tuttavia, una volta persa l'orientazione anatomica all'interno del corpo, risulta difficile sezionare la prostata nello stesso piano di acquisizione delle immagini MRI. Durante il processo di creazione dei campioni istologici si inducono importanti deformazioni: la fissazione causa restringimenti e deformazioni, la consistenza della ghiandola rende difficile il taglio uniforme e con l'inclusione di paraffina e il taglio al microtomo si ottengono perdite di tessuto e ulteriori deformazioni. Inoltre, le immagini istologiche hanno una risoluzione spaziale molto più elevata rispetto alle classiche immagini MRI, questo significa che alcune strutture visibili nell'istologia potrebbero non essere identificabili nelle immagini MRI in vivo.

### 2.7.2 Stato dell'arte

In letteratura sono presenti due tipi di approcci per la registrazione tra immagini istologiche ed MRI: l'approccio 2D e quello 3D.

#### Registrazione 2D

Nella registrazione 2D si assume che il piano di taglio delle immagini istologiche sia lo stesso di quello di acquisizione delle immagini MRI in vivo.

Mazaheri et al. [25] hanno registrato immagini MR in vivo a fette istologiche. Le immagini istologiche digitalizzate vengono prima correlate con le corrispondenti immagini MR assiali da radiologi. Il matching viene effettuato sulla base di landmarks anatomici, il progressivo cambio di diametro della prostata, lo spessore della zona periferica, la posizione della pseudo-capsula e la presenza, dimensione e forma della zona di transizione. Le coppie di immagini vengono registrate utilizzando un metodo non rigido basato sulla B-spline. Chappellow et al. [6] hanno allineato le immagini istologiche alle immagini MRI partendo da una trasformazione affine tra immagini MRI T1 e T2 in modo da ottenere un'immagine multi attributo da utilizzare per la registrazione elastica finale utilizzando una trasformazione B-spline e come metrica la mutua informazione. Patel et al. [30] si sono rivolti alla registrazione di fette istologiche con immagini MRI T2 e DCE per definire delle caratteristiche quantitative su i dati MR. Le immagini istologiche sono state registrate in modo elastico alle corrispondenti immagini T2 utilizzando un metodo basato sulla mutua informazione. In altri studi si assicura che il piano di taglio sia lo stesso di quello di acquisizione grazie allo sviluppo di apparati di sezionamento particolari, Chen et al. [8] hanno provveduto ad un confronto dei diversi strumenti sviluppati.

### **Registrazione 3D:**

Data l'assenza di un'ottima strategia di taglio [8], in generale non si può assumere che i campioni istologici vengono tagliati sullo stesso piano di acquisizione delle immagini MRI, quindi il problema della registrazione viene considerato nel caso 3D. Nell'approccio 3D si hanno due step: il primo consiste nell'allineare le fette istologiche in modo da ricostruire il volume istologico, nel secondo step si prosegue con la registrazione del volume ricostruito con il volume MRI. Xiao et al. [49] hanno proposto un metodo alternativo in cui prima, si stimano le corrispondenze tra le immagini 2D istologiche e MRI, dopo si registra ogni fetta istologica con la corrispondente fetta MRI. La registrazione viene ottenuta usando un metodo basato sull'intensità con la mutua informazione come misura di similarità. Dopo aver ottenuto le immagini registrate in 2D viene ricostruito il volume 3D usando lo zero-padding. Questo volume istologico ricostruito viene registrato al volume MRI di nuovo usando un metodo basato sull'intensità e la MI come metrica. Vengono aggiornate le fette MRI sezionando il volume MR lungo il nuovo piano risultante dalla registrazione 3D. Il processo viene iterato fino ad arrivare alla convergenza. Gli autori hanno concluso che la registrazione 3D causa solo un lieve cambiamento nelle corrispondenze tra fette. In altri studi viene utilizzata la trasformazione TPS con landmark corrispondenti trovati automaticamente attraverso algoritmi di riconoscimento e matching [51]

### 2.7.3 Considerazioni

Risulta chiaro che la corrispondenza tra slices istologiche ed MRI e il relativo allineamento 2D è fondamentale anche per un eventuale ricostruzione 3D del volume istologico. In generale, questa correlazione spaziale delle regioni tumorali sulle immagini istologiche e MRI viene ottenuta (a) tramite identificazione e labelling delle strutture corrispondenti tra le due modalità o (b) usando una registrazione semiautomatica o completamente automatica. Per esempio nella figura 2.4 l'estensione spaziale del tumore sull'immagine MRI è ottenuta tramite labelling manuale dell'immagine in vivo prendendo come riferimento l'immagine istologica è mostrata nella figura 2.4 (b). Dall'altro lato l'estensione della malattia viene stabilita tramite una registrazione elastica delle due immagini 2.4 (c). Si nota che la forma della maschera tumorale mappata sull'immagine MRI in (c) è più simile al ground truth istopatologico in (a) rispetto alla regione ottenuta manualmente in (b). Quindi, con un accurata tecnica di registrazione l'estensione della regione tumorale nell'MRI può essere stabilita con grande accuratezza, efficienza e consistenza in confronto al labeling manuale [7]

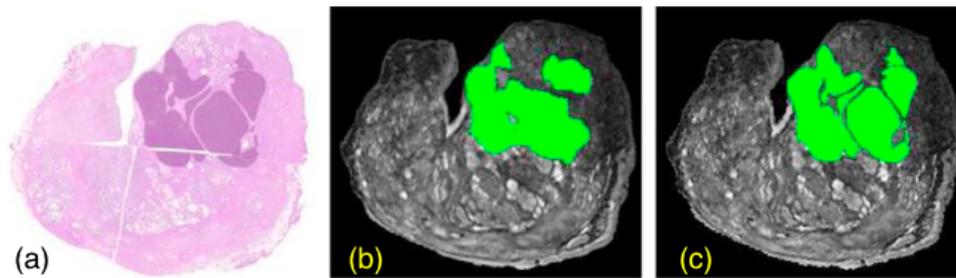


Figura 2.4: L'estensione del tumore nell'istopatologico in (a) può essere estesa sull'MRI tramite labeling manuale (b) o automaticamente tramite algoritmo di registrazione (c) [7]

Date le varie componenti con i relativi parametri di un generale algoritmo di registrazione descritte in precedenza e dall'analisi dello stato dell'arte, per quanto riguarda l'allineamento tra immagini istologiche ed MRI, risulta evidente che ci sono molte combinazioni per ottenere un preciso allineamento. Scopo di questa tesi è quindi confrontare varie trasformazioni combinate con 2 metodi di ottimizzazione diversi per verificare e ottenere una soluzione efficiente sia in termini di velocità computazionale che di precisione di allineamento. Le trasformazioni e le ottimizzazioni utilizzate con i relativi parametri e metodologie di implementazione verranno descritte nel seguente capitolo, seguite da un'analisi dei risultati e applicazioni future.

## Capitolo 3

# Materiali e metodi

### 3.1 Descrizione Dataset

In questo lavoro di tesi sono state utilizzate 24 coppie di immagini MRI/WMH identificate come fette corrispondenti da medici esperti e prelevati da 11 diversi pazienti. Le immagini MRI sono di tipo T2 in formato dicom di dimensioni 512x512 in scala di grigi con un numero di bit uguale a 16 e risoluzione di 0,3125 mm rappresentanti la ghiandola prostatica e i tessuti circostanti. Per quanto riguarda le immagini istologiche, queste sono in scala RGB a 32 bit di dimensioni variabili e risoluzione nell'ordine del  $\mu\text{m}$  in formato tff raffiguranti la singola fetta del campione istologico ottenuto come descritto nel primo capitolo. Il confronto tra i diversi tipi di allineamento è stato effettuato valutando sia le segmentazioni manuali che le segmentazioni automatiche. In figura 3.1 si possono vedere le diverse immagini utilizzate, con riferimento ad un singolo paziente.

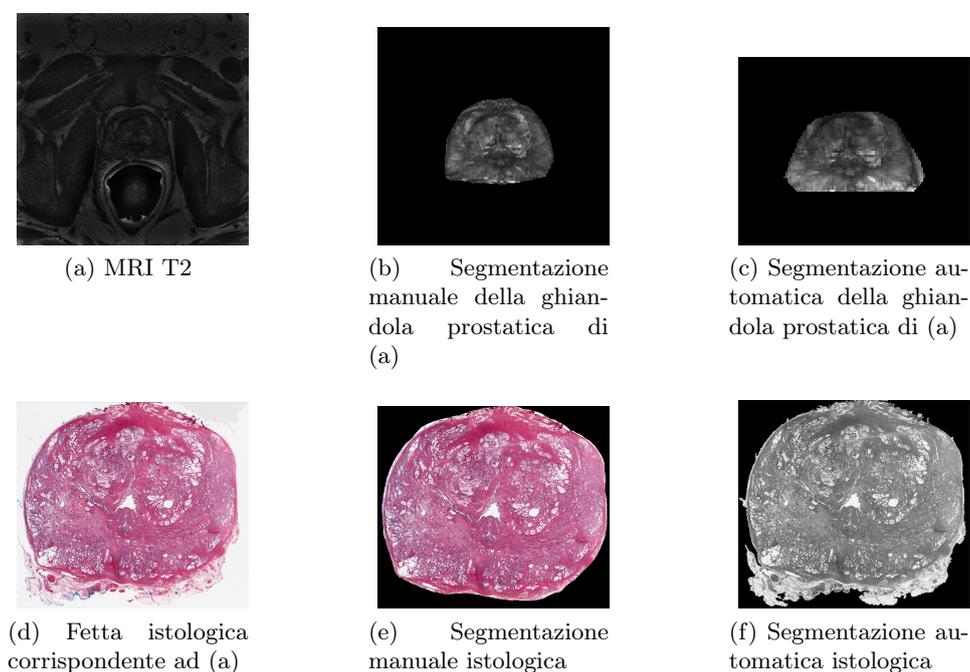


Figura 3.1: Visualizzazione delle diverse immagini utilizzate

### 3.2 Strategie di registrazione

L'implementazione degli algoritmi di allineamento è stata effettuata grazie al toolbox Elastix [20], il pacchetto software consiste in una collezione di algoritmi che sono comunemente usati per problemi di registrazione tra immagini medicali. Gran parte dei codici sono basati sull'Insight Toolkit (ITK) [36]. Si è scelto questo pacchetto in quanto il suo design modulare permette di testare e confrontare differenti metodi di registrazione per diverse applicazioni specifiche.

Nello specifico si è andati ad implementare 12 tipi di algoritmi di registrazione secondo lo schema di figura 2.1, utilizzando i due principali modelli di trasformazione non rigida: Thin Plate Spline (TPS) e B-splines (Bs), combinati a due metodi di ottimizzazione: Discesa del Gradiente stocastica con guadagno adattivo (GD) e Quasi Newton (QN). Nel dettaglio le 12 tipologie confrontate sono state:

1. Trasformazione Bs con ottimizzazione GD;
2. Trasformazione Bs con ottimizzazione QN;
3. Trasformazione Rigida + Bs con ottimizzazione GD;
4. Trasformazione Rigida + Bs con ottimizzazione QN;

5. Trasformazione Affine + Bs con ottimizzazione GD;
6. Trasformazione Affine + Bs con ottimizzazione QN;
7. Trasformazione Rigida + Affine + Bs con ottimizzazione GD;
8. Trasformazione Rigida + Affine + Bs con ottimizzazione QN;
9. Trasformazione Rigida + TPS con ottimizzazione GD;
10. Trasformazione Rigida + TPS con ottimizzazione QN;
11. Trasformazione Rigida + Affine + TPS con ottimizzazione GD;
12. Trasformazione Rigida + Affine + TPS con ottimizzazione QN.

Per tutte le tipologie di allineamento si è adottata la teoria della multi-risoluzione gerarchica [22], secondo la quale effettuando la registrazione tra due immagini a complessità ridotta e utilizzando il risultato per inizializzare un allineamento successivo con complessità aumentata, si va a diminuire il problema di cadere in minimi locali della funzione di costo, rendendo, quindi, il processo di ottimizzazione più robusto ed efficace. Per ottenere immagini a complessità crescente si va a diminuirne la risoluzione effettuando uno smoothing via via decrescente fino ad arrivare alla risoluzione originale delle immagini coinvolte. In questo senso si è scelto un numero di livelli di risoluzione pari a 4 con valori di  $\sigma$  rispettivamente uguali a 4, 2, 1, 0.5. La figura 3.2 mostra nel dettaglio i diversi livelli di risoluzione applicati a una coppia MRI/WMH facente parte del dataset.

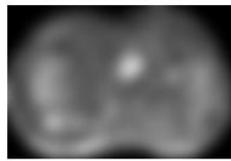
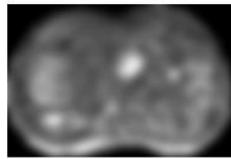
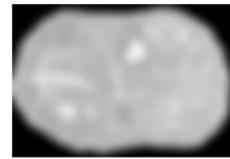
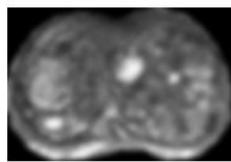
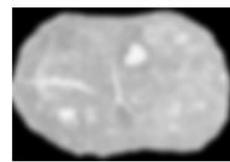
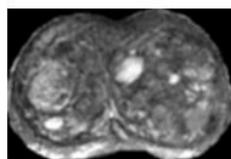
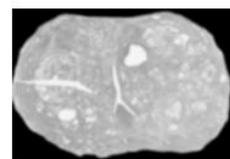
(a) MRI  $\sigma = 4$ (b) WMH  $\sigma = 4$ (c) MRI  $\sigma = 2$ (d) WMH  $\sigma = 2$ (e) MRI  $\sigma = 1$ (f) WMH  $\sigma = 1$ (g) MRI  $\sigma = 0.5$ (h) WMH  $\sigma = 0.5$ 

Figura 3.2: Multi-risoluzione, numero di livelli = 4

In seguito vengono descritte le scelte prese per quanto riguarda le diverse componenti della registrazione con i relativi parametri descritti nel capitolo precedente. La scelta dei parametri è stata fatta seguendo un approccio sperimentale, quindi provando varie combinazioni e valutando con quali valori si ottengono i migliori risultati.

### Metrica e Campionamento

Data la diversità tra le due tipologie di immagini utilizzate, la scelta per quanto riguarda la metrica di similarità è stata la MI come definita nel paragrafo 2.2 in quanto rappresenta la scelta migliore per un problema di registrazione multi-modale. L'unico parametro importante da scegliere è stato il numero dei bin del istogramma che sono necessari per il calcolo dell'istogramma congiunto, questo in generale dipende dalla dinamica delle immagini in input all'algoritmo, nel nostro caso 32 bin è stata la scelta migliore. Nel capitolo precedente si è parlato di come sotto-campionare le immagini sia utile per velocizzare i tempi computazioni del calcolo della metrica, quindi invece di utilizzare tutti i pixel si è scelto di prelevare 3000 campioni random, questi verranno presi sempre diversi ad ogni iterazione del metodo di ottimizzazione.

### Ottimizzazione

Il metodo GD (equazioni 2.23, 2.24), consente una veloce registrazione [19]. Si deve specificare un subset di pixel diversi ad ogni iterazione, per calcolare le derivate della funzione di costo. Il numero di campioni utilizzato è di 3000, il numero di iterazioni è stato scelto pari a 500. Un altro parametro importante è il fattore di guadagno  $a_k$  (eq. 2.25), definito da i parametri  $\alpha$  e  $A$  che determinano il decadimento della funzione di costo. Dalle prove fatte il guadagno  $a$  risulta molto importante ed una buona scelta può determinare il successo della registrazione: se scelto troppo alto si rischia di deformare troppo l'immagine e quindi di rendere instabile l'algoritmo, se è troppo basso non si riuscirà ad arrivare all'ottimo. Per questi motivi si è scelto di rendere automatica la stima di questi parametri, Elastix infatti è in grado di calcolare queste variabili in base alle immagini in input e alla metrica scelta.

Anche per il metodo QN si sono scelti 3000 campioni prelevati in modo random ad ogni iterazione, e sono stati scelti 500 iterazioni. La lunghezza del passo di ricerca  $d$  è stata scelta di 1. In una tipica iterazione di questo metodo, si ottiene un'approssimazione  $H_k$  dell'inverso della matrice Hessiana applicando gli aggiornamenti ad una matrice diagonale  $H_0$ , utilizzando le informazioni dei precedenti passaggi  $M$  [24]. Quindi il parametro  $M$  rappresenta la "memoria" richiesta dalla routine, i risultati migliori si sono visti per  $M = 5$ .

### Trasformazioni

Per inizializzare le trasformazioni non rigide di solito si utilizzano delle trasformazioni rigide per compensare le differenze di posizione e scala delle due immagini e partire da un buon allineamento iniziale. Queste trasformazioni (Rigida e Affine) richiedono di definire un centro di rotazione, nel nostro caso si è deciso di utilizzare il centro geometrico dell'immagine MRI fissa.

Un altro parametro è la scala  $\mu$ , che definisce per ogni elemento del vettore dei parametri  $\mu$  un valore di scala, usato durante l'ottimizzazione. Come viene raccomandato dal manuale di Elastix, si è scelto di far calcolare questo parametro automaticamente al toolbox. Per quanto riguarda le trasformazioni B-spline, che come visto sono definite da una griglia uniforme di punti di controllo, si è adottata una strategia multi-griglia. Si è andato ad aumentare la densità dei punti all'aumentare della risoluzione. Utilizzando questo metodo vengono allineate prima le grandi strutture ed infine le piccole strutture visibili a risoluzioni più alte. Nello specifico si è settato il valore finale dello spazio tra i nodi della griglia a 8 pixel e i fattori di moltiplicazione per ogni livello di risoluzioni rispettivamente a 6, 4, 2.5, 1. In questo modo alla prima risoluzione (quella più bassa) la griglia sarà definita da uno spazio fra i nodi di  $8 * 6 = 48$  pixel.

Per le trasformazioni TPS, definite da un set di landmark corrispondenti tra le due immagini, si sono identificate in fase di preprocessing una serie di punti del contorno della prostata e punti interni identificati tramite algoritmo SIFT spiegato i seguito.

**Identificazione e matching landmark corrispondenti** Punti di bordo: Per l'estrazione dei punti di bordo si è partiti dall'immagine binaria da cui è stato estratto il bordo. Da quest'ultimo sono stati campionati 13 punti equidistanziati.

Punti interni: Per l'estrazione dei punti interni si è utilizzato l'algoritmo SIFT (Scale Invariant Feature Transform, [38]) composto da i seguenti passi principali:

1. Costruzione dello spazio di scala (scale space): Per localizzare i punti chiave di un'immagine è fondamentale sapere a quale scala o livello di risoluzione si fa riferimento. Per far questo si costruisce lo scale space prendendo l'immagine originale e generando immagini progressivamente sempre più filtrate. Nello specifico immagini della stessa grandezza vengono chiamate ottave, per ogni ottava si hanno 5 immagini con incremento della scala (aumento della quantità di smoothing). Il filtraggio avviene attraverso la convoluzione tra immagine e filtro Gaussiano andando ad aumentare progressivamente  $\sigma$ . Quindi il primo passo dell'algoritmo SIFT è quello di generare 6 ottave partendo dall'immagine originale, le dimensioni delle immagini nelle ottave successive è pari alla metà di quelle dell'ottava precedente.
2. Approssimazione del Laplaciano: In questa fase si utilizzano le immagini ricavate al punto precedente per generare un altro set di immagini. In generale, per trovare punti rilevanti si utilizza il Laplaciano, che consiste nel calcolare le derivate di secondo ordine dell'immagine, questa operazione però è molto influenzabile dal rumore e richiede tempi

computazionali elevati. Quindi per generare il Laplaciano l'algoritmo SIFT sfrutta lo scale space ottenuto al passaggio precedente e va a calcolare la differenza tra scale consecutive ricavando le immagini dette Differenze tra Gaussian (DoG) (Fig. 3.3).

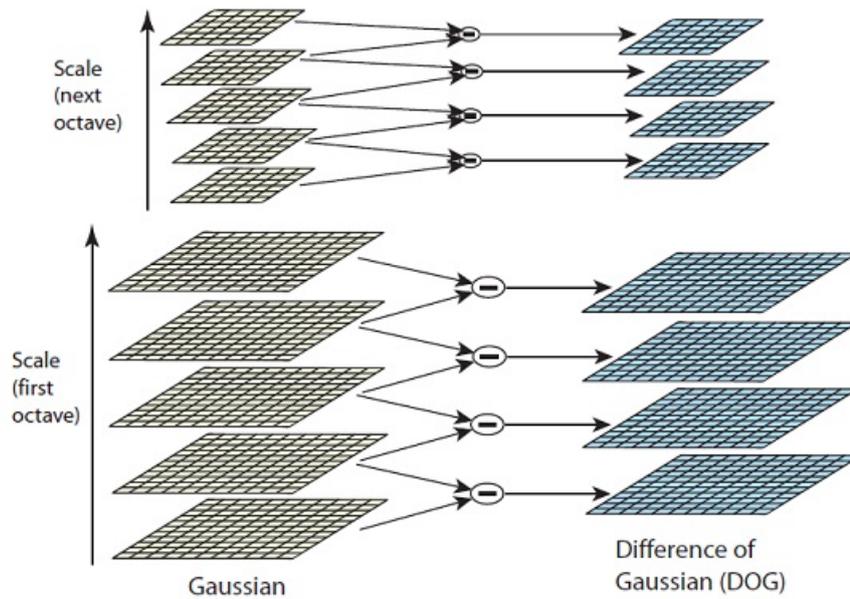


Figura 3.3: Calcolo delle immagini DoG

Queste differenze sono approssimazioni del Laplaciano ma ottenute con un processo molto più semplice e veloce.

3. Detection dei punti chiave: Questa fase consiste nel trovare i massimi e i minimi nelle immagini DoG, per far questo si itera per ogni pixel di un immagine considerando il pixel di riferimento e i suoi 26 vicini, prendendo l'immagine DoG dove è presente il punto e le immagini successiva e precedente, in figura 3.4 è mostrato il procedimento

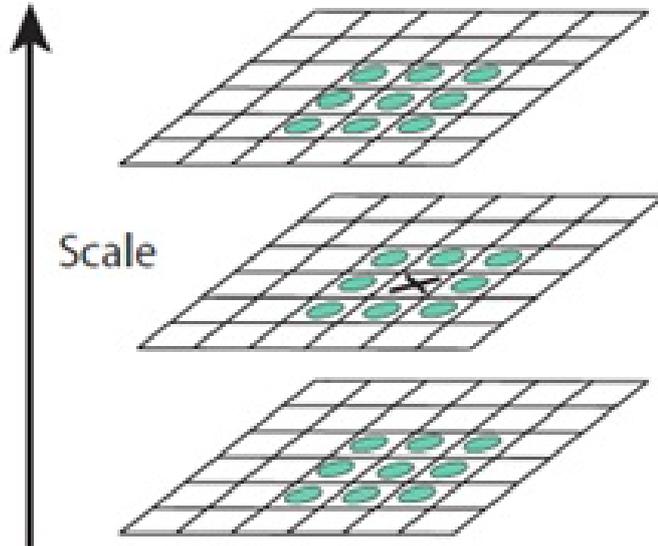


Figura 3.4: Vicinato di un pixel di riferimento

Il segno "X" corrisponde al pixel che si sta valutando, mentre i cerchi verdi sono i suoi vicini. X sarà identificato come punto chiave se è il più grande o il più piccolo del suo vicinato.

4. Rigettare punti di bordo e punti a basso contrasto: Molti dei punti chiave ottenuti al passo precedente possono appartenere ad un bordo o avere un basso contrasto, in entrambi i casi il punto non è da considerarsi rilevante e quindi deve essere scartato. Per scartare i punti a basso contrasto basta valutare l'intensità dei pixel nell'immagine DoG, se questa è troppo bassa si scarta il punto. Per quanto riguarda i punti di bordo basta calcolare due gradienti perpendicolari tra loro nell'intorno del punto considerato, se uno dei due gradienti risulta più alto (quello perpendicolare al bordo) dell'altro allora quel pixel sarà sicuramente un punto di contorno e verrà scartato.
5. Determinare l'orientamento dei punti chiave: Un'altra informazione importante per il matching tra due set di punti in immagini diverse è l'orientamento dei punti stessi. Per ottenere questa informazione si valutano le direzioni e i valori del gradiente per ogni punto chiave considerando il suo vicinato. Quindi si va a creare un istogramma dove i 360 gradi sono divisi in 36 bin (ognuno di 10 gradi). Questi indicano la direzione del gradiente con un valore proporzionale alla grandezza del gradiente in quel punto. Il picco dell'istogramma rappresenta l'o-

rientamento del punto chiave, inoltre tutti i picchi superiore dell'80% del picco massimo sono considerati come nuovi punti chiave con scala e posizione uguale al pixel di riferimento ma con orientamento diverso. Questi multi punti nel nostro caso vengono cancellati e viene considerato solo quello con il picco massimo.

Questo procedimento viene applicato sia all'immagine MRI che all'immagine WMH, per ottenere 2 set di punti rilevanti nelle due tipologie di imaging. In figura 3.5 vengono mostrate le due immagini con i relativi punti chiave trovati come descritto prima.

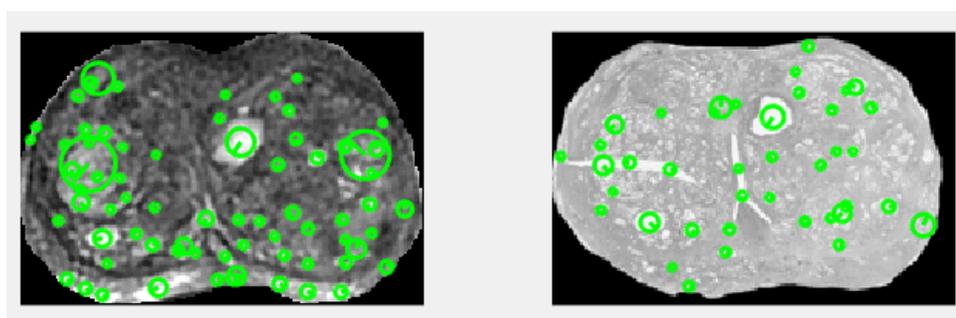


Figura 3.5: Punti chiave rilevati in una coppia MRI WMH

Ogni punto viene descritto dalla sua posizione in coordinate  $(x,y)$ , dalla scala e dall'orientamento.

Una volta trovati i due set di punti si prosegue con il matching, questo viene effettuato riempiendo una matrice di costo che va in input ad un algoritmo di munkres che restituisce le assegnazioni finali. Nella matrice di costo ogni elemento  $i,j$  della matrice ha un valore proporzionale alla somma pesata tra differenza tra due immagini prese come patch in cui i punti chiave  $i$  e  $j$  rappresentano il centro, e la distanza euclidea tra i due punti. Dai risultati ottenuti dall'assegnazione munkres si rimuovono gli outlier tramite RANSAC a 20 iterazioni con una soglia di distanza tra punti di 10 pixel. In figure 3.6 si possono vedere le coppie finali trovate a partire dai punti rilevati con SIFT dell'immagine precedente.

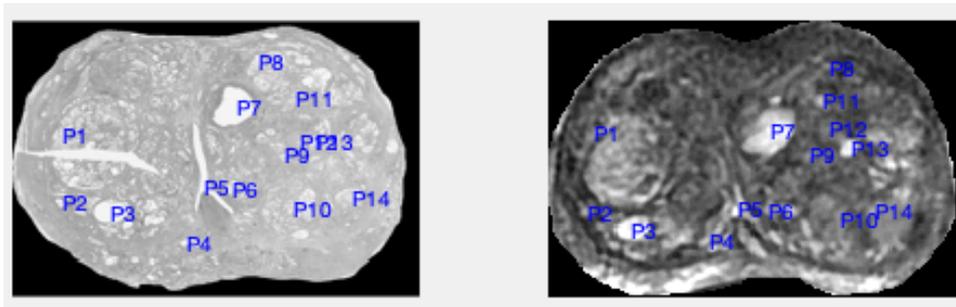


Figura 3.6: Inlier delle coppie di punti chiave trovati con SIFT dopo rimozioni outlier

### 3.3 Metodi

Sulla base dei risultati ottenuti dal confronto tra i 12 tipi di registrazione si propone un algoritmo completamente automatico che a partire da una coppia di immagini MRI T2 e WMH della prostata si ottiene l'allineamento dell'immagine istologica sull'immagine MRI, in figura 3.7 viene illustrato il workflow.

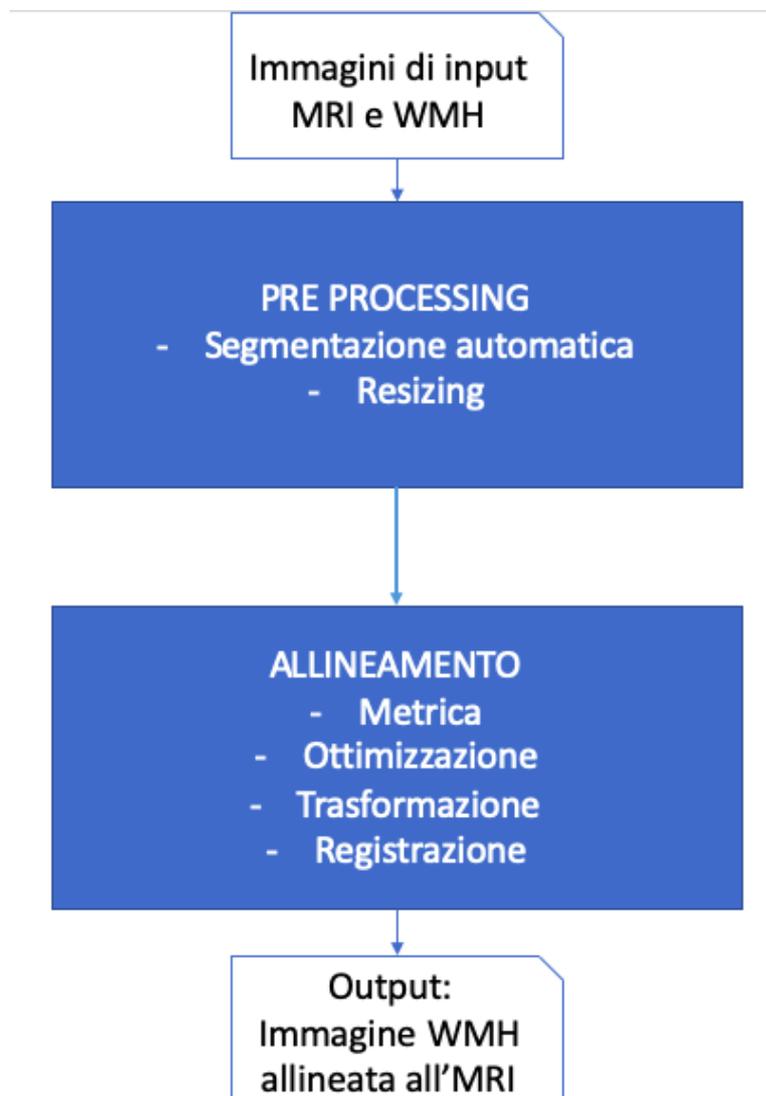


Figura 3.7: Schema dell'algoritmo automatico proposto

### 3.3.1 Pre - Processing

La prima fase consiste nell'ottenere le segmentazioni della ghiandola prostatica nelle due immagini, a tal fine si sono utilizzati due algoritmi presenti al BioLab del dipartimento di elettronica e telecomunicazioni del Politecnico di Torino.

### Segmentazione automatica immagini WMH

L'algoritmo consiste nel convertire in scala di grigi l'immagine istologica di dimensioni  $N \times M$ , dopo di che si utilizza una funzione di rilevamento bordi con metodo di Canny [5], ovvero si calcola il gradiente usando le derivate di un filtro Gaussiano ( $\sigma = \sqrt{2}$ ) e grazie all'utilizzo di due soglie si rilevano sia i bordi più marcati che quelli più deboli, quest'ultimi vengono inclusi nell'immagine se sono connessi ai primi. Grazie all'utilizzo della doppia soglia questo metodo risulta meno condizionato dal rumore, permettendo di discriminare quest'ultimo da bordi con basso valore di gradiente ma comunque importanti da rilevare. L'immagine risultante viene usata come scheletro di partenza per una serie di operazioni morfologiche utilizzando come elemento strutturale un disco. In particolare partendo da un raggio pari a  $r = (2 * Media(N, M))/100$  i bordi rilevati vengono sottoposti a:

1. dilatazione con raggio del disco pari a  $r/30$
2. rimozione delle piccole aree non appartenenti alla capsula prostatica
3. chiusura con raggio pari a  $r/10$
4. erosione con raggio  $r/10$
5. dilatazione con raggio  $r/10$
6. riempimento dei buchi nella maschera di segmentazione

Al termine di queste operazioni si ottiene la maschera finale. In figura 3.8 si può vedere lo schema del processo con le relative immagini

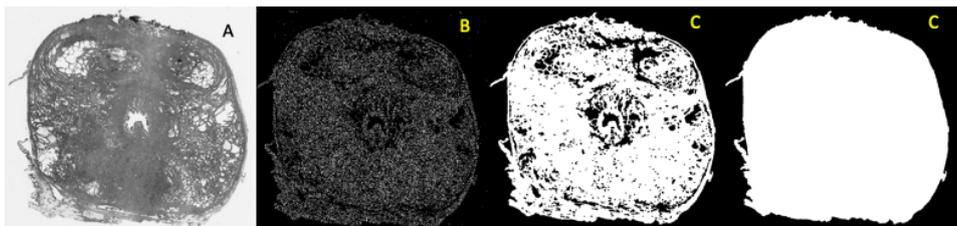


Figura 3.8: A) Istologica in scala di grigi, B) rilevamento bordi, C) operazioni morfologiche, D) Riempimento buchi per ottenere maschera finale

### Segmentazione automatica MRI

L'algoritmo utilizzato usa le informazioni delle immagini DWI dove la forma della ghiandola prostatica è ben definita. La prima fase dell'algoritmo parte da una segmentazione iniziale della prostata a quale viene tolto il buco da artefatto EC identificato tramite region growing. Questa fase viene applicata sia alle immagini MRI T2 che alle DWI. Nella seconda fase si identificano

dei punti in comune tramite SIFT che vengono utilizzati per una trasformazione affine in modo da ottenere la registrazione dell'immagine MRI sulla DWI. Infine per affinare i bordi della segmentazione si utilizza uno snake per ottenere la segmentazione finale della prostata nell'immagine MR. Dopo la segmentazione le immagini vengono normalizzate, l'immagine MRI viene tagliata in modo da eliminare gran parte dello sfondo nero e per far risaltare la capsula prostatica al centro dell'immagine. Infine l'immagine WMH viene ridimensionata portandola nella stessa dimensione dell'immagine MR. In figura 3.9 viene illustrato il processo attraverso una coppia di immagini del dataset.

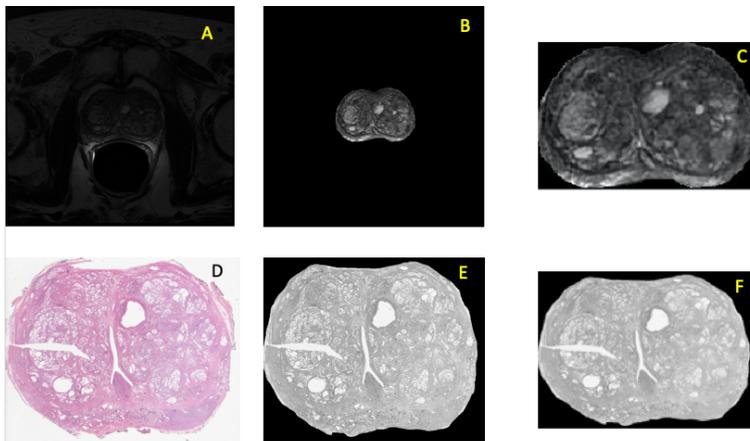


Figura 3.9: A,D) Immagini in input all'algoritmo, MRI T2 (A) e WMH (D); B,E) Segmentazioni della ghiandola prostatica e normalizzazione; C) Crop dell'MRI F) Ridimensionamento istologica

### Allineamento

Sulla base di quanto detto nel paragrafo precedente, si è andati ad utilizzare un metodo di registrazione parametrico con strategia a multi - risoluzione a 4 livelli, metodo di ottimizzazione iterativo stocastico, mutua informazione come metrica di similarità e modellizzazione di una trasformazione non rigida inizializzata da trasformazioni rigide. In figura 3.10 si può vedere l'immagine WMH trasformata in uscita dall'algoritmo e la sovrapposizione con l'immagine MRI corrispondente, prendendo come riferimento le immagini di figura 3.9

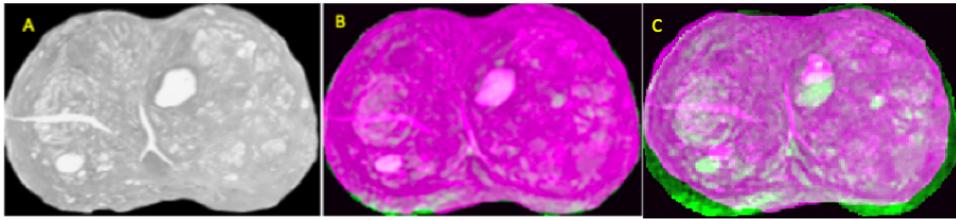


Figura 3.10: A) Immagini WMH deformata in uscita all'algoritmo, B) Sovrapposizione con la slice MRI corrispondente, C) Sovrapposizione prima della registrazione

## Capitolo 4

# Risultati

Per il confronto dei vari algoritmi e valutare i risultati delle registrazioni sono state calcolate, prima e dopo l'allineamento, cinque metriche:

1. MI
2. NCC
3. Target Registration Error (TRE): Prima della registrazione sono stati identificati punti simili (minimo 8) tra le due tipologie di immagini e si è calcolata la distanza in mm tra i punti corrispondenti. Dopo la registrazione è stata calcolata la distanza tra i nuovi punti istologici sull'immagine WMH deformata e i punti fissi dell'immagine MRI.
4. Coefficiente Dice (DC) Coefficiente usato per valutare la sovrapposizione tra le maschere dell'immagine fissa (A) e dell'immagine risultante della registrazione (B):

$$DC = \frac{2|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (4.1)$$

5. Tempo computazionale (t)

I valori medi di questi parametri prima delle registrazioni sono mostrati nella seguente tabella:

	<i>Segmentazioni manuali</i>					<i>Segmentazioni automatiche</i>			
	<b>MI</b>	<b>NCC</b>	<b>DICE</b>	<b>TRE</b>		<b>MI</b>	<b>NCC</b>	<b>DICE</b>	<b>TRE</b>
<i>Media</i>	0,32	0,43	0,84	4,85	<i>Media</i>	0,34	0,46	0,88	4,98
<i>Std</i>	0,07	0,08	0,06	1,38	<i>Std</i>	0,07	0,09	0,03	1,79
<i>Max</i>	0,46	0,60	0,95	9,69	<i>Max</i>	0,45	0,61	0,91	9,78
<i>Min</i>	0,20	0,25	0,70	2,77	<i>Min</i>	0,18	0,26	0,80	2,95

I bassi valori medi di MI ed NCC e l'alta media del TRE, fanno notare come le immagini iniziali, pur essendo slice corrispondenti dello stesso volume prostatico, sono molto diverse tra loro, rendendo il processo di registrazione fondamentale per un accurato allineamento e necessario per una corretta integrazione delle informazioni delle due differenti modalità di imaging .

Di seguiti i risultati ottenuti utilizzando le segmentazioni manuali:

	<b>MI</b>				<b>NCC</b>			
	<i>Media</i>	<i>Std</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Media</i>	<i>Std</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>
<b><i>Bs GD</i></b>	0,71	0,09	0,87	0,53	0,69	0,11	0,82	0,34
<b><i>Bs QN</i></b>	0,71	0,11	0,87	0,46	0,71	0,08	0,81	0,49
<b><i>R+BS GD</i></b>	0,69	0,11	0,85	0,49	0,68	0,13	0,81	0,31
<b><i>R+BS QN</i></b>	0,73	0,10	0,88	0,55	0,71	0,10	0,81	0,34
<b><i>A+BS GD</i></b>	0,73	0,09	0,87	0,56	0,71	0,07	0,82	0,57
<b><i>A+BS QN</i></b>	0,74	0,13	1,06	0,47	0,72	0,08	0,86	0,52
<b><i>R+A+BS GD</i></b>	0,73	0,09	0,87	0,55	0,71	0,09	0,81	0,42
<b><i>R+A+BS QN</i></b>	0,71	0,11	0,91	0,45	0,70	0,11	0,81	0,35
<b><i>R+TPS GD</i></b>	0,55	0,10	0,73	0,35	0,60	0,12	0,76	0,30
<b><i>R+TPS QN</i></b>	0,62	0,10	0,78	0,42	0,65	0,11	0,79	0,34
<b><i>R+A+TPS GD</i></b>	0,62	0,10	0,77	0,40	0,65	0,11	0,79	0,39
<b><i>R+A+TPS QN</i></b>	0,60	0,11	0,78	0,39	0,65	0,11	0,80	0,36

	<b>Dice</b>				<b>TRE(mm)</b>				<b>Tempo(s)</b>			
	<i>Media</i>	<i>Std</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Media</i>	<i>Std</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Media</i>	<i>Std</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>
	0,98	0,04	0,99	0,81	2,21	0,86	4,32	0,75	18,46	0,84	19,71	16,18
	0,98	0,03	0,99	0,85	2,12	0,95	4,10	0,80	22,24	8,58	35,50	5,81
	0,97	0,04	0,99	0,80	2,17	0,72	3,52	0,94	32,20	1,34	34,58	29,61
	0,98	0,05	0,99	0,72	2,31	0,94	4,18	0,69	27,82	8,50	45,82	16,25
	0,99	0,01	0,99	0,95	2,07	0,72	3,46	0,66	31,64	1,65	34,23	26,87
	0,99	0,01	0,99	0,94	2,05	0,75	3,87	0,55	36,57	16,70	77,09	10,76
	0,98	0,03	0,99	0,83	1,99	0,73	3,48	0,47	45,58	2,05	48,99	42,01
	0,97	0,06	0,99	0,74	2,36	1,19	6,05	0,69	37,54	14,28	64,04	10,14
	0,94	0,05	0,99	0,74	3,19	1,09	6,09	1,37	34,83	2,16	39,61	31,74
	0,96	0,05	0,99	0,75	2,79	0,95	4,69	1,02	24,99	9,86	43,47	9,49
	0,96	0,04	0,99	0,79	2,46	0,72	3,87	1,03	46,71	7,83	54,04	12,20
	0,96	0,06	0,99	0,76	3,11	2,05	10,88	0,74	31,03	18,48	72,50	8,46

Infine i risultati ottenuti con l'utilizzo delle segmentazione automatiche:

	MI				NCC			
	Media	Std	Max	Min	Media	Std	Max	Min
<i>Bs GD</i>	0,75	0,10	0,94	0,54	0,73	0,09	0,87	0,56
<i>Bs QN</i>	0,73	0,10	0,88	0,54	0,72	0,08	0,84	0,54
<i>R+BS GD</i>	0,72	0,10	0,88	0,51	0,72	0,09	0,83	0,50
<i>R+BS QN</i>	0,73	0,11	0,95	0,49	0,72	0,09	0,88	0,54
<i>A+BS GD</i>	0,73	0,09	0,91	0,53	0,73	0,07	0,85	0,56
<i>A+BS QN</i>	0,70	0,11	0,96	0,49	0,70	0,07	0,83	0,51
<i>R+A+BS GD</i>	0,71	0,10	0,86	0,51	0,71	0,08	0,84	0,51
<i>R+A+BS QN</i>	0,72	0,09	0,83	0,58	0,72	0,06	0,81	0,57
<i>R+TPS GD</i>	0,58	0,10	0,74	0,41	0,64	0,09	0,78	0,46
<i>R+TPS QN</i>	0,60	0,10	0,76	0,43	0,65	0,08	0,79	0,53
<i>R+A+TPS GD</i>	0,59	0,09	0,74	0,42	0,65	0,08	0,77	0,48
<i>R+A+TPS QN</i>	0,61	0,09	0,76	0,44	0,67	0,07	0,79	0,54

Dice				TRE (mm)				Tempo (s)			
Media	Std	Max	Min	Media	Std	Max	Min	Media	Std	Max	Min
0,97	0,02	0,99	0,93	3,19	1,79	9,36	1,23	20,21	1,20	22,95	18,52
0,97	0,02	0,99	0,92	3,03	1,45	6,95	1,46	20,77	5,61	30,43	12,04
0,97	0,02	0,99	0,89	2,92	1,38	7,81	1,37	34,47	2,04	39,50	31,29
0,97	0,02	0,99	0,89	3,07	1,65	7,88	1,29	22,42	6,28	31,93	8,26
0,97	0,02	0,99	0,94	3,04	1,48	8,03	1,57	33,55	2,33	39,72	29,71
0,96	0,03	0,99	0,87	3,61	1,93	9,70	1,38	28,43	13,40	60,92	5,57
0,97	0,02	0,99	0,89	3,30	1,96	9,54	1,51	54,18	31,99	200,55	43,30
0,97	0,02	0,99	0,91	3,06	1,46	7,84	1,50	25,74	10,85	54,45	8,23
0,94	0,03	0,97	0,87	3,70	1,62	9,24	1,58	39,64	3,92	49,22	33,90
0,95	0,02	0,98	0,89	3,68	1,68	8,49	1,71	18,54	8,19	40,71	9,14
0,95	0,02	0,98	0,88	3,98	2,11	10,40	1,42	53,24	4,90	64,59	46,88
0,95	0,03	0,98	0,89	3,38	1,71	8,38	1,27	24,27	13,66	65,54	9,78

Come si nota dalle tabelle, per quanto riguarda le segmentazioni manuali, la registrazione più efficace risulta essere quella che utilizza la trasformazione non rigida B-spline dopo un iniziale allineamento ottenuto con trasformazione Affine e metodo di ottimizzazione QN in quanto presenta i valori medi più alti di MI(0.74), NCC(0.72) e un valore medio basso di TRE pari a 2.05mm, con un tempo medio per coppia di immagini uguale a 36.57s. Per le segmentazioni automatiche, invece, la registrazione migliore risulta essere quelle con trasformazione non rigida B-spline e ottimizzazione GD che presenta valori medi di MI, NCC e TRE rispettivamente pari a 0.75, 0.73 e 3.19mm con un tempo medio di 20.21s. Le differenze generali con i risultati ottenuti utilizzando le immagini segmentate manualmente sono dovute al fatto che nelle segmentazioni automatiche delle immagini istologiche sono presenti gli artefatti da taglio e da schiacciamento del vetrino sui bordi del campione

istologico, questi artefatti sono invece assenti nelle immagini MRI e nelle segmentazioni manuali dei campioni istologici (figura 4.1).

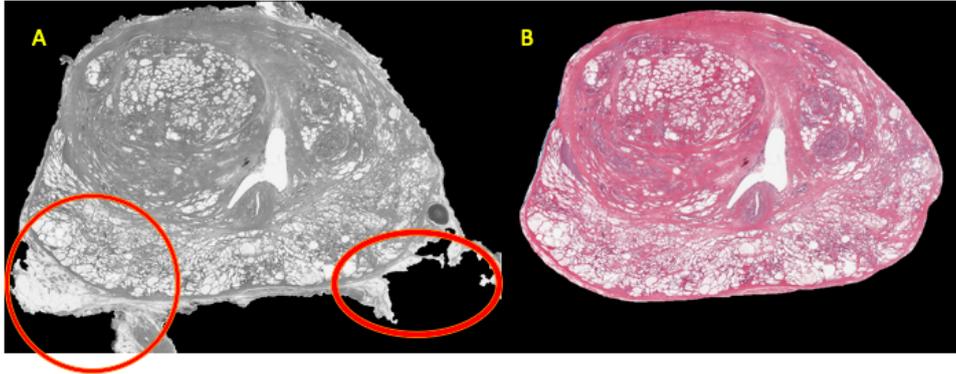


Figura 4.1: A) Segmentazione automatica di una slice istologica, in rosso sono indicati gli artefatti, che sono stati rimossi nella segmentazione manuale della stessa slice WMH (B)

Si può osservare anche che i risultati generali per quanto riguarda le registrazioni ottenute con le trasformazioni TPS sono peggiori rispetto a quelle con le trasformazioni BS, questo è dovuto al fatto che nelle TPS è necessario utilizzare un set di landmarks corrispondenti facenti parte del bordo e di strutture interne alla prostata, questi ultimi sono risultati difficili da trovare automaticamente pur avendo utilizzato un algoritmo di riconoscimento come il SIFT, in quanto è risultato complicato ottimizzarlo su tutte le coppie di immagini, e in molte di esse sono risultati insufficienti i landmarks trovati (figura 4.2), risultando in un non completo allineamento. In altri casi il matching tra due punti corrispondenti è risultato falsato in quanto, data la diversa risoluzione, molte strutture salienti delle immagini WMH non sono in realtà presenti nelle immagini MRI risultando in un elevato numero di false corrispondenze non tutte scartate come outliers (figura 4.3).

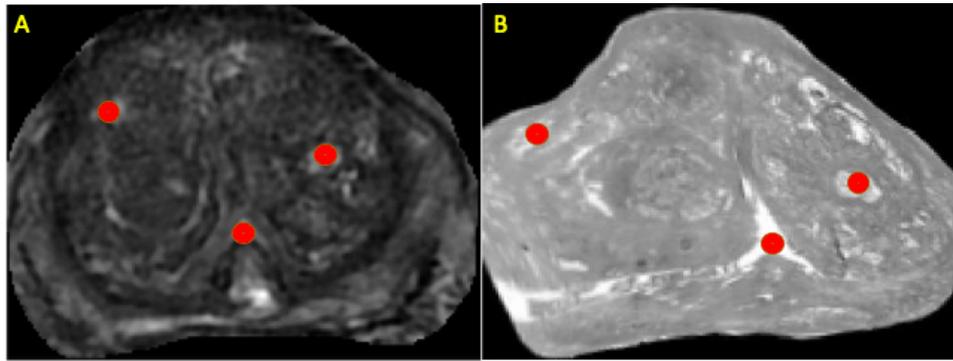


Figura 4.2: Esempio in cui i pochi punti interni corrispondenti trovati tra MRI (A) e WMH trasformata (B) è risultato insufficiente per ottenere una trasformazione TPS in grado di allineare correttamente le immagini

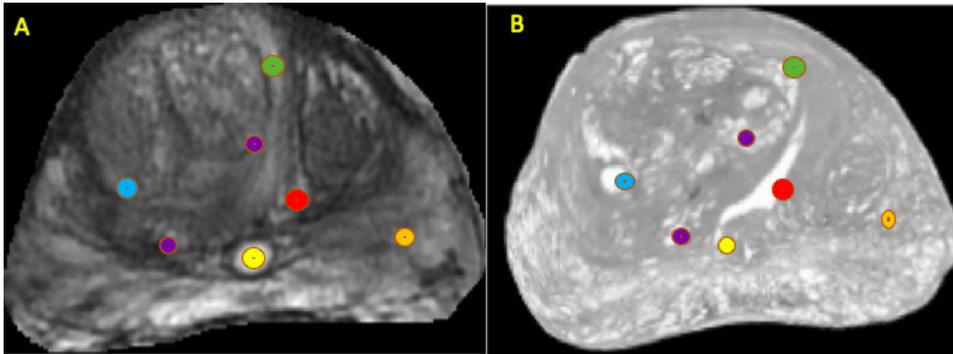


Figura 4.3: Esempio in cui le false corrispondenze portano al non corretto allineamento delle strutture interne tra MRI (A) e WMH deformata (B) i

Per quanto riguarda i valori medi di TRE si hanno risultati più bassi con le segmentazioni manuali con valori che vanno da circa 2mm a 3.20mm, mentre considerando le segmentazioni automatiche i valori si alzano da 2.92mm a 3.98mm. Considerando i coefficienti Dice medi si hanno alti valori (0.89 - 0.99) per entrambe le segmentazioni, questo è dovuto al fatto che le coppie di slice sono state considerate corrispondenti da medici esperti e tramite il preprocessing si sono rese della stessa dimensione e in generale le maschere si sovrappongono quasi perfettamente. Infine i bassi valori medi generali dei tempi computazionali ottenute per le migliori registrazioni (dai 18 a 30 secondi), sono dovuti all'utilizzo di un metodo parametrico che semplifica lo spazio di ottimizzazione esplorato tramite metodi stocastici e non considerando tutti i pixel delle immagini. Questo rende fattibile l'utilizzo di un algoritmo automatico di segmentazione e registrazione per lo sviluppo di un sistema di diagnosi assistita da computer (CAD). Sempre per quanto riguarda i tempi computazionali si fa notare che, per le trasformazioni TPS, si

devono aggiungere dai 20 ai 30 secondi in quanto nel preprocessing si devono rilevare i landmark corrispondenti tramite SIFT, questo rende ancora meno efficace questo tipo di allineamento.

## Capitolo 5

# Conclusioni

In questa tesi si sono confrontati 12 tipi di registrazioni parametriche multi - risoluzione, al fine di trovare il più efficace metodo di allineamento tra coppie di slice corrispondenti di immagini MRI T2 e WMH post prostatectomia. In base ai risultati sperimentali ottenuti, l'algoritmo con le migliori performance in termini di qualità di allineamento, valutato attraverso la MI, NCC e TRE, e tempi computazionali, è risultato quello con modello di trasformazione B - Spline e metodo di ottimizzazione discesa del gradiente stocastica. Sulla base di questo risultato, si è proposto un eventuale algoritmo automatico che, prese in input due immagini corrispondenti MRI/WMH, restituisce in uscita la segmentazione della ghiandola prostatica istologica allineata alla segmentazione dell'immagine radiologica in vivo. Questo può avere impatto nella pratica clinica in quanto utilizzando la registrazione si è in grado di rilevare features dalle MRI in zone dell'immagine esattamente corrispondenti alle zone tumorali delle immagine istologiche che rappresentano il gold standard per la conferma di diagnosi del tumore alla prostata e rendendo quindi possibile, lo sviluppo di un sistema di diagnosi assistita da computer per il rilevamento della malattia direttamente dalle immagini radiologiche. Il metodo proposto potrebbe essere utile anche per la registrazione 3D tra il volume prostatico istologico e MRI, in quanto con un buon allineamento 2D di tutte le slice corrispondenti di un singolo campione, si può costruire un'approssimazione accurata del volume istologico da allineare al volume MRI, in questo modo si può risolvere il problema della diversità tra il piano di acquisizione MRI e piano di sezionamento del campione istologico. In questo senso un'integrazione e un eventuale lavoro futuro potrebbe essere il matching automatico delle coppie corrispondenti, in quanto per questa tesi sono state già fornite le coppie valutate da medici esperti. Inoltre uno studio e un confronto su un dataset più ampio sarebbe necessario per validare i risultati ottenuti in questo lavoro, in cui le coppie totali valutate sono state solo 23 distribuite su 11 pazienti. In generale si può concludere che nonostante la diversità tra le due tipologie di imaging, dovute principalmente dai possibili

artefatti istologici e dalle deformazioni della capsula prostatica, utilizzando un accurato algoritmo di registrazione di immagini, si è in grado di compensare queste differenze ottenendo un buon allineamento in grado di passare dallo 0,34 allo 0,75 di MI media e da 4,98mm a 3,03mm di TRE medio con un tempo computazionale medio di 20,77s efficaci per l'utilizzo nella gestione clinica del cancro alla prostata.

# Bibliografia

- [1] Kirsten Bouchelouche e Peter Oehr. «Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging». In: *Current opinion in oncology* 20.3 (2008), pp. 321–326.
- [2] Kirsten Bouchelouche et al. «Imaging prostate cancer: an update on positron emission tomography and magnetic resonance imaging». In: *Current urology reports* 11.3 (2010), pp. 180–190.
- [3] Rupert Brooks e Tal Arbel. «Improvements to the itk:: KernelTransform and subclasses». In: *Insight J* (2007).
- [4] O. Akin-Olugbade C. H. Lee e A. Kirschenbaum. «Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology». In: *Endocrinal. Metab. Clin. North Am.* 3 (2011).
- [5] John Canny. «A computational approach to edge detection». In: *Readings in computer vision*. Elsevier, 1987, pp. 184–203.
- [6] Jonathan Chappelow et al. «Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information». In: *Medical Physics* 38.4 (2011), pp. 2005–2018.
- [7] Jonathan Chappelow et al. «Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information». In: *Medical Physics* 38.4 (2011), pp. 2005–2018.
- [8] Li Hong Chen et al. «Optimum slicing of radical prostatectomy specimens for correlation between histopathology and medical images». In: *International journal of computer assisted radiology and surgery* 5.5 (2010), pp. 471–487.
- [9] Malcolm H Davis et al. «A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching». In: *IEEE transactions on medical imaging* 16.3 (1997), pp. 317–328.
- [10] Stephen B. Edge e Carolyn C. Compton. «The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM». In: *Annals of Surgical Oncology* 17.6 (giu. 2010), pp. 1471–1474. ISSN: 1534-4681. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.

- [11] P. Beemsterboer F. H. Schro P. Van Der et al. «Evaluation of the Digital Rectal Examination as a Screening Test for Prostate Cancer». In: *Prostate Cancer* 23 (1998).
- [12] D. F. Gleason. «Histologic grading and staging of prostatic carcinoma.» In: *The American Journal of Surgical Pathology* 5:193 (1981).
- [13] Daniel W Good et al. «Elasticity as a biomarker for prostate cancer: a systematic review». In: *BJU international* 113.4 (2014), pp. 523–534.
- [14] Lena Gorelick et al. «Prostate histopathology: Learning tissue component histograms for cancer detection and classification». In: *IEEE transactions on medical imaging* 32.10 (2013), pp. 1804–1818.
- [15] Stijn WTPJ Heijmink et al. «Changes in prostate shape and volume and their implications for radiotherapy after introduction of endorectal balloon as determined by MRI at 3T». In: *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 73.5 (2009), pp. 1446–1453.
- [16] J. Wilby K. Eichler S. Hempel et al. «Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review». In: *J. Urol., vol. 175* 5 (2006).
- [17] Stefan Klein, Marius Staring e Josien PW Pluim. «Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and B-splines». In: *IEEE transactions on image processing* 16.12 (2007), pp. 2879–2890.
- [18] Stefan Klein, Marius Staring e Josien PW Pluim. «Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and B-splines». In: *IEEE transactions on image processing* 16.12 (2007), pp. 2879–2890.
- [19] Stefan Klein et al. «Adaptive stochastic gradient descent optimisation for image registration». In: *International journal of computer vision* 81.3 (2009), p. 227.
- [20] Stefan Klein et al. «Elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration». In: *IEEE transactions on medical imaging* 29.1 (2010), pp. 196–205.
- [21] Ewa Kuligowska et al. «Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers». In: *Radiology* 220.3 (2001), pp. 757–764.
- [22] Hava Lester e Simon R Arridge. «A survey of hierarchical non-linear medical image registration». In: *Pattern recognition* 32.1 (1999), pp. 129–149.
- [23] Lin Li et al. «Co-Registration of ex vivo Surgical Histopathology and in vivo T2 weighted MRI of the Prostate via multi-scale spectral embedding representation». In: *Scientific reports* 7.1 (2017), p. 8717.

- [24] Dong C Liu e Jorge Nocedal. «On the limited memory BFGS method for large scale optimization». In: *Mathematical programming* 45.1-3 (1989), pp. 503–528.
- [25] Yousef Mazaheri et al. «Semi-automatic deformable registration of prostate MR images to pathological slices». In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 32.5 (2010), pp. 1149–1157.
- [26] Patrick W McLaughlin et al. «The use of mutual information in registration of CT and MRI datasets post permanent implant». In: *Brachytherapy* 3.2 (2004), pp. 61–70.
- [27] Rodolfo Montironi, Roberta Mazzucchelli e Theodorus van der Kwast. «Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance». In: *Virchows Archiv* 442.3 (2003), pp. 211–217.
- [28] Rodolfo Montironi et al. «Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens». In: *European urology* 44.6 (2003), pp. 626–636.
- [29] J Nocedal e SJ Wright. «Numerical optimization springer-verlag». In: *New York* (1999).
- [30] Pratik Patel et al. «Spatially weighted mutual information (SWMI) for registration of digitally reconstructed ex vivo whole mount histology and in vivo prostate MRI». In: *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE. 2011, pp. 6269–6272.
- [31] F. D. Gilliland R. M. Hoffman et al. «Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice». In: *BMC Fam.* (2002).
- [32] H Robbins. «Monro». In: *A stochastic approximation method. Ann* (1951), p. 1951.
- [33] Catherine Roy et al. «Contrast enhances color doppler endorectal sonography of prostate: Efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure». In: *The Journal of urology* 170.1 (2003), pp. 69–72.
- [34] Daniel Rueckert et al. «Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images». In: *IEEE transactions on medical imaging* 18.8 (1999), pp. 712–721.
- [35] Saradwata Sarkar e Sudipta Das. «A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection: Supplementary Issue: Image and Video Acquisition and Processing for Clinical Applications». In: *Biomedical Engineering and Computational Biology* 7s1 (2016), BECB.S34255. DOI: 10.4137/BECB.S34255. eprint: <https://doi.org/10.4137/BECB.S34255>. URL: <https://doi.org/10.4137/BECB.S34255>.

- [36] Will Schroeder, Lydia Ng e Josh Cates. «The ITK software guide». In: (2003).
- [37] Ryota Shimofusa et al. «Diffusion-weighted imaging of prostate cancer». In: *Journal of computer assisted tomography* 29.2 (2005), pp. 149–153.
- [38] *SIFT*. URL: <http://aishack.in/tutorials/sift-scale-invariant-feature-transform-introduction/>.
- [39] Anurag K Singh et al. «Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy». In: *BJU international* 101.7 (2008), pp. 841–845.
- [40] Colin Studholme, Derek LG Hill e David J Hawkes. «An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment». In: *Pattern recognition* 32.1 (1999), pp. 71–86.
- [41] Akihiro Tanimoto et al. «Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging». In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 25.1 (2007), pp. 146–152.
- [42] Philippe Thévenaz, Michel Bierlaire e Michael Unser. «Halt on sampling for image registration based on mutual information». In: *Sampling Theory in Signal and Image Processing* 7.2 (2008).
- [43] Philippe Thévenaz e Michael Unser. «Optimization of mutual information for multiresolution image registration». In: *IEEE transactions on image processing* 9.ARTICLE (2000), pp. 2083–2099.
- [44] Baris Turkbey, Peter A Pinto e Peter L Choyke. «Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy». In: *Nature Reviews Urology* 6.4 (2009), p. 191.
- [45] *United States Cancer Statistics*. URL: <https://nccd.cdc.gov/uscs/>.
- [46] Michael Unser, Akram Aldroubi e Murray Eden. «B-spline signal processing. I. Theory». In: *IEEE transactions on signal processing* 41.2 (1993), pp. 821–833.
- [47] Hebert Alberto Vargas et al. «Performance characteristics of MR imaging in the evaluation of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study». In: *Radiology* 265.2 (2012), pp. 478–487.
- [48] Jeffrey C Weinreb et al. «Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy—results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study». In: *Radiology* 251.1 (2009), pp. 122–133.

- [49] Gaoyu Xiao et al. «Determining histology-MRI slice correspondences for defining MRI-based disease signatures of prostate cancer». In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 35.7-8 (2011), pp. 568–578.
- [50] Kristen L Zakian et al. «Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy». In: *Radiology* 234.3 (2005), pp. 804–814.
- [51] Yiqiang Zhan et al. «Registering histologic and MR images of prostate for image-based cancer detection». In: *Academic radiology* 14.11 (2007), pp. 1367–1381.