POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale

in Ingegneria Biomedica

Sviluppo di un algoritmo di registrazione non rigida mediante calcolo del campo di deformazione in volumi TC testa-collo

Relatori

Prof. Filippo Molinari

Ing. Nicola Michielli

Candidato

Fabio Lobascio

Anno Accademico 2019/2020

Indice

1. Introduzione alla radioterapia
   - 1.1 Sviluppo del tumore 1
   - 1.2 Danneggiamento del DNA 2
   - 1.3 Modello di sopravvivenza delle cellule 4
   - 1.4 Linear Energy Transfer 6
   - 1.5 Radioterapia esterna 7
   - 1.6 Organ motion 8
   - 1.7 Radioterapia guidata da immagini 9
2. Registrazione di immagini
   - 2.1 Definizione del problema 10
   - 2.2 Deformable image registration 10
   - 2.3 Algoritmo dei Demons 12
   - 2.4 Sistema Pyramid 16
   - 2.5 Metriche Standard Intensity Based 17
   - 2.6 Metriche di validazione del DVF 19
3. Sviluppo dell'algoritmo
   - 3.1 Dataset 21
   - 3.2 Demons modificato 22
   - 3.3 Smoothing 23
   - 3.4 Flow-charts 24
   - 3.5 Confronto con Demons originale 28
   - 3.6 Robustezza al rumore 31
4. Applicazione dell'algoritmo
   - 4.1 Fantoccio geometrico con sola deformazione lungo x 37
   - 4.2 Fantoccio geometrico con deformazione lungo x e y 40
   - 4.3 Fantoccio testa-collo con sola deformazione lungo x 42
5. Risultati e conclusioni
   - 5.1 Analisi delle performance 44
   - 5.2 Stato dell'arte 47
   - 5.3 Considerazioni finali 48

Indice figure

Figura 1.1: Sviluppo del cancro: la prima cellula mutata (arancione) inizia a proliferare in maniera anomala; col tempo si sviluppano nuove cellule mutate (rosa) che risultano anomale anche per forma e dimensioni; l'accumulo di gruppi di cellule anomale in costante crescita crea il tumore che può essere "in situ" o "invasivo".....1

Figura 1.2: Possibili lesioni subite dal DNA [1.3].....2

Figura 1.3: Rapporto tra dose fornita ed effetti di questa. La curva A delimita la zona in cui vi è la alta probabilità di controllo del tumore (TCP), mentre la curva B delimita l'area in cui vi è altra probabilità di complicazioni.....6

Figura 1.4: Configurazione di un LINAC isocentrico ad uso medico.....7

Figura 1.5: Il macchinario per CBCT utilizza un fascio conico che ruota attorno al paziente (sinistra) coerentemente con una schiera di sensori (centro) e traslando lungo l'asse di rotazione (destra).....9

Figura 2.1: Schema generale di un algoritmo di registrazione. Le immagini fissa e mobile vengono confrontate e, finché non viene soddisfatta la funzione obiettivo. In caso negativo viene calcolata la trasformazione adatta a modificare l'immagine mobile tramite un modello di trasformazione e un'ottimizzazione iterativa.....10

Figura 2.2: Tipologie di trasformazione: rigida (rototraslazione), affine (rototraslazione, omotetia, riflessione) e deformabile. Le trasformazioni globali comprendono tutta l'immagine, le trasformazioni locali si applicano solo ad una sezione dell'immagine.....11

Figura 2.3: Dalle immagini di partenza vengono costruiti i livelli della piramide; la risoluzione massima si ha alla base. L'analisi viene fatta partendo dalla vetta fino alla base, riscalando i risultati ogni volta che si passa al livello successivo..16

Figura 2.4: Da sinistra destra si ha l'immagine a piena risoluzione che viene riscalata sempre di più a seconda del numero di livelli designato.....16

Figura 2.5: Immagine di una sezione del cranio e relativo istogramma delle luminosità.....18

Figura 3.1: Fantoccio geometrico (sinistra) e fantoccio del distretto testa-collo (destra).....21

Figura 3.2: Kernel gaussiano 3x3.....23

Figura 3.3: RNSSD % tra immagine fissa e mobile. L'immagine fissa funge da riferimento nel grafico in blu, mentre la mobile in quello in rosso.....26

Figura 3.4: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra).....28

Figura 3.5: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) con le relative registrazioni ottenute con il metodo originale dei Demons.....28

Figura 3.6: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con l'algoritmo dei Demons originale (valori riportati in pixel).....29

Figura 3.7: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati col metodo dei Demons originale (valori riportati in pixel).....29

Figura 3.8: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) con le relative registrazioni ottenute con il metodo proposto in questo lavoro.....30

Figura 3.9: Zoom della sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) con le relative registrazioni ottenute con il metodo proposto in questo lavoro.....30

Figura 3.10: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con l'algoritmo proposto in questo lavoro (valori riportati in pixel).....31

Figura 3.11: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati col metodo proposto in questo lavoro (valori riportati in pixel).....31

Figura 3.12: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra) corrotte da rumore gaussiano (st.dev. $0{,}5 \cdot 10^{-3}$).....32

Figura 3.13: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra) corrotte da rumore sale e pepe (density $0{,}1$).....32

Figura 3.14: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra) corrotte da rumore speckle (variance 10^{-2}).....32

Figura 3.15: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con immagini corrotte da rumore gaussiano (valori riportati in pixel).....33

Figura 3.16: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati con immagini corrotte da rumore gaussiano (valori riportati in pixel).....33

Figura 3.17: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con immagini corrotte da rumore sale e pepe (valori riportati in pixel).....34

Figura 3.18: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati con immagini corrotte da rumore sale e pepe (valori riportati in pixel).....34

Figura 3.19: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con immagini corrotte da rumore speckle (valori riportati in pixel).....35

Figura 3.20: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati con immagini corrotte da rumore speckle (valori riportati in pixel).....35

Figura 3.21: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) corrotte da rumore gaussiano con le relative registrazioni.....36

Figura 3.22: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) corrotte da rumore sale e pepe con le relative registrazioni.....36

Figura 3.23: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) corrotte da rumore speckle con le relative registrazioni.....36

Figura 4.1: Fantoccio geometrico non deformato (sinistra) e deformato lungo x (destra).....37

Figura 4.2: Sovrapposizione dell'immagine non deformata (sinistra) e deformata (destra) con le relative registrazioni...37

Figura 4.3: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra); valori riportati in pixel...38

Figura 4.4: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso del fantoccio geometrico deformato lungo x (valori riportati in pixel).....38

Figura 4.5: Determinante Jacobiano della trasformazione diretta (sinistra), inversa (centro) relativo al fantoccio geometrico deformato lungo x e prodotto tra i due (destra).....39

Figura 4.6: Istogrammi di luminosità dell'immagine non deformata (sinistra) e deformata (destra).....39

Figura 4.7: Fantoccio geometrico non deformato (sinistra) e deformato lungo x (destra).....40

Figura 4.8: Sovrapposizione dell'immagine non deformata (sinistra) e deformata (destra) con le relative registrazioni...40

Figura 4.9: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra); valori riportati in pixel...41

Figura 4.10: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso del fantoccio geometrico deformato lungo x e y (valori riportati in pixel).....41

Figura 4.11: Determinante Jacobiano della trasformazione diretta (sinistra), inversa (centro) relativo al fantoccio geometrico deformato lungo x e y e prodotto tra i due (destra).....41

Figura 4.12: Sovrapposizione tra l'immagine fissa e mobile (sinistra), tra fissa e la sua registrazione (centro) e tra la mobile e la sua registrazione (destra).....42

Figura 4.13: Zoom della sovrapposizione tra l'immagine fissa e mobile (sinistra), tra fissa e la sua registrazione (centro) e tra la mobile e la sua registrazione (destra).....42

Figura 4.14: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra); valori riportati in pixel.....43

Figura 4.15: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso del fantoccio testa-collo deformato lungo x (valori riportati in pixel).....43

Figura 4.16: Determinante Jacobiano della trasformazione diretta (sinistra), inversa (centro) relativo al fantoccio testa-collo deformato lungo x e prodotto tra i due (destra).....43

Figura 5.1: (A sinistra) Grafico della variazione dell'RNSSD % pre registrazione (giallo con riferimento la Fixed e viola con riferimento la Moving) e post registrazione (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x. (A destra) Grafico della variazione del CC (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) e della NMI (giallo registrazione diretta e viola registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x.....44

Figura 5.2: (A sinistra) Grafico della variazione dell'RNSSD % pre registrazione (giallo con riferimento la Fixed e viola con riferimento la Moving) e post registrazione (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x e y. (A destra) Grafico della variazione del CC (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) e della NMI (giallo registrazione diretta e viola registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x e y.....45

Figura 5.3: (A sinistra) Grafico della variazione dell'RNSSD % pre registrazione (giallo con riferimento la Fixed e viola con riferimento la Moving) e post registrazione (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio testa-collo deformato lungo x. (A destra) Grafico della variazione del CC (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) e della NMI (giallo registrazione diretta e viola registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio testa-collo deformato lungo x.....46

Indice tabelle

Tabella 1.1: Probabilità di sopravvivenza/rottura di una coppia di filamenti di DNA.....4

Tabella 1.2: Linear Energy Transfer per vai tipi di particelle ad energie specifiche.....6

Tabella 4.1: Parametri ottimi per il fantoccio geometrico deformato lungo x.....37

Tabella 4.2: Valori delle metriche di validazione per il fantoccio geometrico deformato lungo x.....37

Tabella 4.3: Parametri ottimi per il fantoccio geometrico deformato lungo x e y.....40

Tabella 4.4: Valori delle metriche di validazione per il fantoccio geometrico deformato lungo x e y.....40

Tabella 4.5: Parametri ottimi per il fantoccio testa-collo deformato lungo x.....42

Tabella 4.6: Valori delle metriche di validazione per il fantoccio testa-collo deformato lungo x.....42

Tabella 5.1: Valori mediati (a meno degli outlier) delle metriche SIB per il fantoccio geometrico deformato lungo x.....44

Tabella 5.2: Valori mediati (a meno degli outlier) delle metriche SIB per il fantoccio geometrico deformato lungo x e y.45

Tabella 5.3: Valori mediati (a meno degli outlier) delle metriche SIB per il fantoccio testa-collo deformato lungo x.....46

Tabella 5.4: Valori mediati delle metriche SIB e massimo ICE per i fantoccio testa-collo del database pubblico.....46

Tabella 5.5: Riassunto di note applicazioni DIR.....47

Tabella 5.6: Comparazione ICE [5.18].....47

Sommario

La radioterapia è una tecnica di trattamento delle lesioni che mira a danneggiare il DNA delle cellule tumorali tramite radiazioni ionizzanti. Per assicurare l'efficacia del trattamento è necessario somministrare una specifica dose al tessuto bersaglio, cercando di preservare il più possibile i tessuti sani circostanti. Una delle tecniche sviluppate per perseguire questo obiettivo è la radioterapia guidata da immagini, che sfrutta le moderne tecniche di imaging per migliorare la localizzazione delle lesioni durante le sessioni di radioterapia.

I tessuti infatti sono soggetti a variazioni di forma e localizzazione nel tempo, specie durante i periodi che trascorrono tra le varie sessioni di radioterapia. Il posizionamento del paziente, i processi anatomici che avvengono dopo ogni sessione di radioterapia a fronte del trattamento stesso e i processi di evoluzione dei tessuti patologici, si concretizzano nella problematica definita "organ motion". Ad ogni nuova sessione, i tessuti risultano deformati rispetto alla precedente, quindi nella fase di pianificazione del trattamento vengono spesso introdotti dei margini di sicurezza entro i quali si ha la certezza di irradiare il tessuto bersaglio a fronte di una somministrazione di una dose non necessaria ai tessuti sani adiacenti.

Per compensare l'organ motion si impiegano tecniche di deformable image registration (DIR). La registrazione di immagini prevede una scansione TC del paziente prima di ogni sessione ed il confronto di questa con la scansione acquisita alla sessione precedente. Quello che si ottiene è un campo vettoriale di forze detto deformation vector field (DVF), che quantifica lo spostamento dei tessuti avvenuto durante il periodo che intercorre tra le due sessioni.

Nonostante le scansioni a raggi X somministrino una certa quantità di dose ai tessuti sani, le tecniche DIR permettono di ridurre notevolmente i margini di sicurezza, fornendo complessivamente una dose minore. Infatti, la dose fornita da una tecnica di imaging è comunque di diversi ordini di grandezza inferiore ad una dose somministrata tramite radioterapia esterna.

Il lavoro proposto mira all'implementazione di un algoritmo basato sul metodo dei "Demons" , in analogia con la teoria termodinamica di Maxwell, con l'obiettivo di ottenere una registrazione di fette TC del distretto testa-collo mediante il calcolo del DVF diretto e inverso.

I campi sono stati calcolati su fantocci forniti dall'azienda Tecnologie Avanzate, in collaborazione con i fisici sanitari dell'ospedale Molinette di Torino. I fantocci utilizzati come training set sono di due tipologie: fantocci geometrici per la prima fase di sviluppo dell'algoritmo, e fantocci testa-collo per l'ottimizzazione e la validazione per casistiche più simili ad un caso reale.

L'algoritmo è stato validato con le metriche che valutano la bontà dell'immagine registrata (errore quadratico medio, informazione mutua e coefficiente di cross-correlazione) e della realizzabilità del campo di deformazione (determinante jacobiano del campo, inverse consistency error).

Le modifiche apportate al metodo classico presente in letteratura, prevedono un'analisi multi-risoluzione delle immagini per evitare la presenza di punti di singolarità del campo e un'ottimizzazione del calcolo basata sull'inverse consistency error.

Sono stati ottenuti dei risultati soddisfacenti sia in termini di qualità dell'immagine registrata (buona sovrapponibilità con l'originale, differenza di intensità trascurabile e distribuzioni di intensità paragonabili) che in termini di realizzabilità del campo (invertibilità, assenza di singolarità).

Lo studio può essere aperto a vari miglioramenti, che vanno dall'implementazione di un approccio ROI-based a quello di funzioni di ottimizzazione più complesse, per esempio mediante approcci basati sul deep learning.

Capitolo 1: Introduzione alla radioterapia

1.1 Sviluppo del tumore

Lo sviluppo del tumore (Figura 1.1) inizia con la mutazione di una cellula (arancione), e con la successiva propensione di questa a proliferare. La cellula alterata e le sue cellule discendenti continuano a non mostrare i sintomi della mutazione, tuttavia continuano a moltiplicarsi; questa condizione è denominata *iperplasia*. Dopo alcuni anni, una cellula su un milione muta nuovamente (rosa), perdendo il controllo della sua crescita. In aggiunta all'eccessiva proliferazione, si aggiungono sempre più cellule che appaiono anomale dal punto di vista di forma e orientazione. Il tessuto è dunque nella fase della *displasia* e, incombono nuove mutazioni che generano agglomerati di nuove cellule mutate (viola). Le cellule mutate continuano a diventare sempre più anomale e a crescere. Se il tumore non riesce a penetrare la membrana basale, e rimane confinato nel tessuto, si tratta di *carcinoma in situ*. Questa tipologia di tumore non è invasiva, e può rimanere nel tessuto in maniera indefinita. A volte però, alcune cellule possono sviluppare nuove mutazioni (blu), che possono portare il tumore a propagarsi al di fuori del tessuto, raggiungendo i vasi sanguigni o linfatici. Il tumore deve essere considerato maligno, e le cellule diffuse attraverso i vasi possono portare alla formazione di metastasi in tutto il corpo, con un effetto letale sull'organismo [1.1].

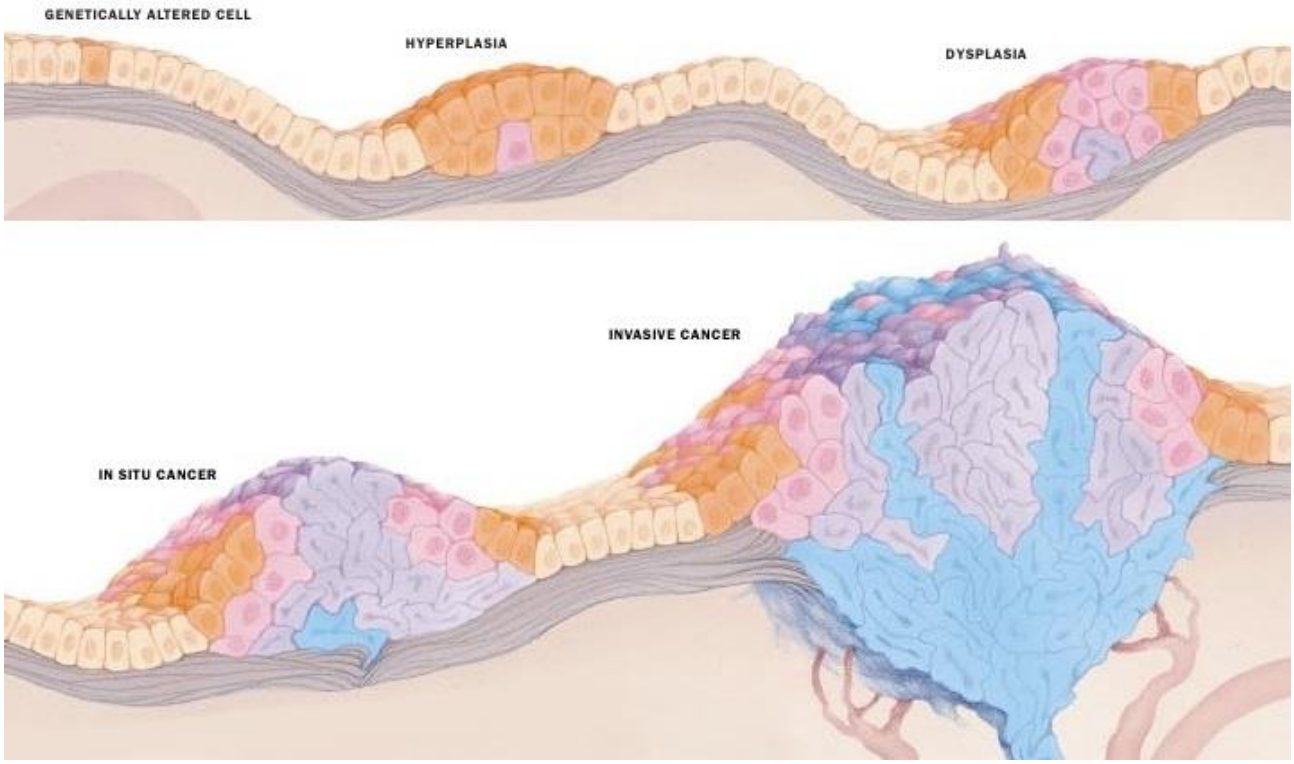


Figura 1.1: Sviluppo del cancro: la prima cellula mutata (arancione) inizia a proliferare in maniera anomala; col tempo si sviluppano nuove cellule mutate (rosa) che risultano anomale anche per forma e dimensioni; l'accumulo di gruppi di cellule anomale in costante crescita crea il tumore che può essere "in situ" o "invasivo".

1.2 Danneggiamento del DNA

La radioterapia è un trattamento che si propone di bloccare la proliferazione di cellule neoplastiche, danneggiando il loro DNA tramite l'interazione di quest'ultimo con radiazioni ionizzanti. La tipologia di radiazione utilizzata sono i raggi X con frequenze comprese tra i 10^{16} Hz e i 10^{21} Hz, a cui corrisponde un'energia compresa tra i 4 e i 25 MeV.

Energia del fotone: $\varepsilon = h \cdot \nu$ (1.1)

Frequenza della radiazione: $\nu = c/\lambda$ (1.2)

Velocità della luce: $c \approx 3 \cdot 10^8\, m/s$ (1.3)

Costante di Planck: $h \approx 6{,}626 \cdot 10^{-34}\, J \cdot s$ (1.4)

La quantità di energia somministrata al tessuto bersaglio può danneggiarlo tramite azione *diretta* o *indiretta*. Nel primo caso si ha un'interazione tra la radiazione e gli atomi del bersaglio, che possono essere ionizzati o eccitati tramite interazioni coulombiane, portando ad una reazione a catena di effetti chimici e biologici che possono danneggiare la cellula. Nel secondo caso invece, la radiazione interagisce con cellule vicine al target, creando dei radicali liberi che possono diffondere attraverso la membrana del bersaglio e danneggiarlo. Tra i radicali più reattivi è utile ricordare che ci sono quelli dell'acqua (80% della composizione cellulare), come i cationi idrossonio o gli anioni idrossile. Il verificarsi di uno dei due effetti non esclude l'altro, quindi molto spesso l'azione di danneggiamento è il risultato di una combinazione delle conseguenze dovute all'interazione della radiazione con il bersaglio e con le cellule ad esso adiacenti.

Il danneggiamento del DNA è la causa primaria della morte cellulare indotta da radiazioni. L'esposizione alle radiazioni produce un'ampia gamma di lesioni, che possono essere relative ad un singolo filamento o ad entrambi (Figura 1.2), ai legami tra basi proteiche (proteina-proteina) o tra base e filamento (proteina-DNA). Nonostante il numero molto alto di lesioni, il DNA è capace di autoripararsi, riducendo drasticamente la possibilità di morte della cellula.

Con una dose di 1-2 Gray, si hanno circa 1000 danni al singolo filamento, 40 danni al doppio filamento e più di 1000 danni alle basi [1.2].

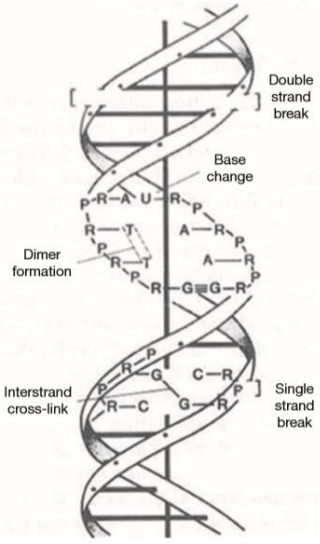


Figura 1.2: Possibili lesioni subite dal DNA [1.3].

I danni al doppio filamento giocano un ruolo critico per quanto riguarda la morte della cellula, la carcinogenesi e gli effetti ereditari. La DNA-polimerasi infatti, riesce a riparare un filamento di DNA danneggiato, sulla base del filamento sano. Se entrambi i filamenti sono danneggiati nello stesso punto, vi è un'alta probabilità di errore che può portare a non riparazione o ad una riparazione errata. Le conseguenze di questo fenomeno possono essere mutazioni (che possono causare carcinogenesi o effetti ereditari) o morte cellulare.

Nello specifico, il danneggiamento dei legami può portare a differenti scenari:

- Nessun effetto.
- Rallentamento della divisione cellulare.
- Apoptosi: la cellula muore prima che possa dividersi o si frammenta in corpi più piccoli, che vengono inglobati dalle cellule adiacenti.
- Fallimento riproduttivo: la cellula muore durante il tentativo di mitosi.
- Instabilità genomica: forma rallentata del fallimento riproduttivo, dovuta ad instabilità genomica.
- Mutazione: la cellula sopravvive ma mutata.
- Trasformazione: la cellula sopravvive ma la mutazione porta ad un cambiamento di fenotipo e alla possibilità di carcinogenesi.
- Effetto spettatore: la cellula irradiata può mandare un segnale ad un vicinato non irradiato e danneggiarlo.
- Risposta adattativa: la cellula irradiata è stimolata a reagire, diventando più resistente alle radiazioni.

1.3 Modello di sopravvivenza delle cellule

La sfida della radioterapia è il danneggiamento delle cellule tumorali, preservando quelle sane. Per rompere i legami idrogeno che tengono insieme il DNA delle cellule bersaglio, è necessaria una specifica quantità di energia. L'energia viene più propriamente espressa in funzione dell'unità di massa (Dose), come definito dalla International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). La dose si esprime in Gray [Gy]. 1 Gy corrisponde a 1 J/Kg.

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \qquad (1.5)$$

Nei tessuti sani, le cellule di riproducono più lentamente rispetto ai tessuti formati da cellule mutate. Nonostante l'alto rateo di proliferazione del tumore sia uno svantaggio, le cellule tumorali hanno una scarsa capacità di riparazione.

Il modello lineare quadratico è il più utilizzato per descrivere la probabilità di sopravvivenza della cellula in funzione della dose fornita. Il nome stesso suggerisce che, in questo caso, la probabilità di sopravvivenza è stata modellizzata con un esponenziale negativo di un polinomio di secondo grado in D. Questo polinomio è composto da solo due termini (manca il termine costante), pesati da due coefficienti α e β:

$$S = e^{-(\alpha D+\beta D^2)} \quad (1.6)$$

dove S è la probabilità di sopravvivenza e D è la dose fornita.

In generale, per un filamento di DNA, vi è una certa possibilità di sopravvivenza: $S = (1-p)^n$, dove S è la possibilità di sopravvivenza, p è la possibilità di venire reciso e n è il numero di particelle irradianti.

Dato che $p \ll 1$, si può approssimare $1 - p \approx e^{-p}$, sapendo che $D = n\varepsilon$, dove ε è l'energia di una singola particella, si può ridefinire S.

$$S = (1-p)^n \approx e^{-pn} = e^{-p\frac{D}{\varepsilon}} = e^{-\alpha D} \quad (1.7)$$

Quindi si definisce il primo coefficiente:

$$\alpha = \frac{p}{\varepsilon} \qquad (1.8)$$

Partendo dalla (1.7), si può definire la probabilità di rottura o sopravvivenza di una coppia di filamenti (Tabella 1.1).

1st\2nd Strand	Survive	Broken
Survive	$e^{-2\alpha D}$	$e^{-\alpha D}(1-e^{-\alpha D})$
Broken	$e^{-\alpha D}(1-e^{-\alpha D})$	$(1-e^{-\alpha D})^2$

Tabella 1.1: Probabilità di sopravvivenza/rottura di una coppia di filamenti di DNA.

Considerando che, per danneggiare una cellula, è necessario rompere nello stesso punto entrambi i filamenti di DNA (poiché un filamento sano è capace di riparare il suo corrispettivo reciso), si va a definire la probabilità di sopravvivenza della cellula come il prodotto tra la probabilità che un singolo filamento sopravviva e la probabilità complementare alla doppia rottura:

$$S = \{1 - (1 - e^{-\alpha D})^2\} e^{-\alpha D} \qquad (1.9)$$

Approssimando $e^{-\alpha D} \approx 1 - \alpha D$ con $e^{-\alpha D} \ll 1$, il primo fattore del prodotto diventa:

$$1 - \alpha^2 D^2 \approx e^{-\alpha^2 D^2} \qquad (1.10)$$

Quindi la probabilità totale di sopravvivenza della cellula risulta essere la seguente:

$$S = e^{-\alpha^2 D^2} e^{-\alpha D} = e^{-\alpha\, \mathrm{D} - \beta D^2} \text{ con } \beta = \alpha^2 \qquad (1.11)$$

Essendo la dose fornita, razionata in N sessioni di radioterapia, il modello deve essere applicato in funzione della dose per ogni sessione:

$$S_{1session} = e^{-\alpha \frac{D}{N} - \beta \left(\frac{D}{N}\right)^2} \qquad (1.12)$$

Questa probabilità viene moltiplicata per sé stessa ad ogni sessione. Dunque, al termine della terapia si può valutare a priori la probabilità di sopravvivenza.

$$S_{Nsession} = e^{\left[-\alpha \frac{D}{N} - \beta \left(\frac{D}{N}\right)^2\right] N} = e^{-\alpha\, \mathrm{D} - \beta \frac{D^2}{N}} \qquad (1.13)$$

A questo punto si calcola il rateo di sopravvivenza tra cellule sane e tumorali.

$$\frac{p.survive.healthy}{p.survive.tumor} = \frac{e^{-\alpha_h\, \mathrm{D} - \beta_h \frac{D^2}{N}}}{e^{-\alpha_t\, \mathrm{D} - \beta_t \frac{D^2}{N}}} = e^{(\alpha_t - \alpha_h) D} e^{(\beta_t - \beta_h) \frac{D^2}{N}} \qquad (1.14)$$

Da questo risultato si evince come la differenza $\beta_t - \beta_h$ influenzi il numero di sessioni praticabili.

Se $\beta_t > \beta_h$ è possibile praticare una sola sessione di trattamento per non rischiare di danneggiare ulteriormente il paziente.

Una possibile spiegazione della componente lineare è che la maggior parte delle interazioni con il DNA sono collisioni con una singola particella. Quindi i danni al DNA possono essere riparati prima di un'altra singola collisione. Con l'aumentare della dose, le interazioni doppie dei filamenti con una singola particella verranno a predominare (termine di secondo grado), incrementando l'impossibilità di autoriparazione della cellula, e quindi la sua morte.

Bisogna tenere in conto però, che il tumore ha un suo fattore di riproduzione giornaliero $k > 1$. Dunque, in n giorni di terapia, il numero di cellule tumorali si modifica secondo la seguente legge:

$$N_{tumor\ cells}(n) = N_{initial\ tumor\ cells} [P_{survive\ tumor}(D)]^n k^{n-1} \qquad (1.15)$$

Quindi una dose efficace deve ridurre il numero di cellule tumorali in maniera più rapida rispetto alla velocità di riproduzione di queste.

1.4 Linear Energy Transfer (LET)

La ICRU definisce il Trasferimento Lineare di Energia in questo modo: “il LET delle particelle cariche in un mezzo è il rapporto dE/dl, dove dE è l’energia media locale fornita al mezzo da una particella carica con una specifica energia in una distanza percorsa dl”.

Il LET è definito in maniera specifica per ogni tipo di particella carica, alcuni esempi sono riportati in tabella.

Tipologia di particella carica ad una specifica energia	Linear Energy Transfer
250 kVp X-rays	2 keV/µm
Cobalt-60 γ rays	0,3 keV/µm
3 MeV X-rays	0,3 keV/µm
1 MeV electrons	0,25 keV/µm
14 MeV neutrons	12 keV/µm
Heavy charged particles	100-200 keV/µm
1 keV electrons	12,3 keV/µm
10 keV electrons	2,3 keV/µm

Tabella 1.2: Linear Energy Transfer per vai tipi di particelle ad energie specifiche.

I raggi X e i raggi γ sono considerati come radiazioni a basso LET (scarsamente ionizzanti). La linea di demarcazione tra radiazioni ad alto e baso LET è circa 10 keV/µm.

La curva di effetto della dose, mostra la probabilità di induzione di effetti letali nelle cellule mutate, e quella di indurre complicazioni nei tessuti sani [1.4].

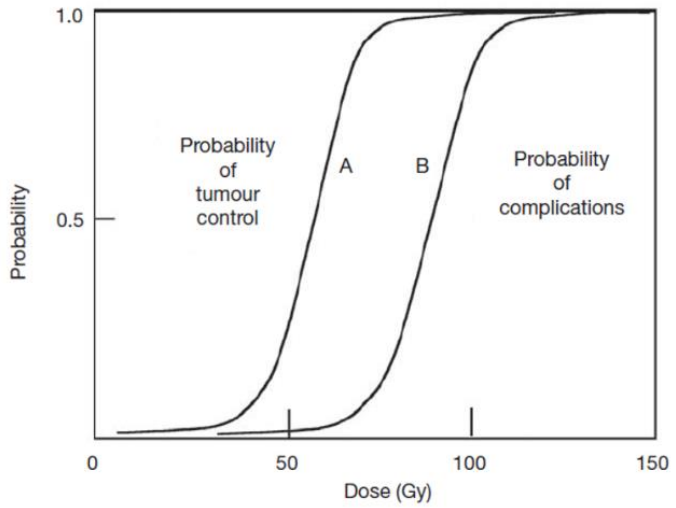


Figura 1.3: Rapporto tra dose fornita ed effetti di questa. La curva A delimita la zona in cui vi è la alta probabilità di controllo del tumore (TCP), mentre la curva B delimita l’area in cui vi è altra probabilità di complicazioni.

Quando la probabilità di controllo del tumore è più alta di quella di indurre complicazioni, il trattamento con radioterapia può essere eseguito in maniera sicura.

1.5 Radioterapia esterna

Una macro-classificazione delle tecniche di radioterapia, è basata sulla posizione della fonte di radiazioni e sul metodo di dispensazione di queste. La External Beam Radiotherapy (EBRT) è caratterizzata da una fonte esterna di radiazioni, che spesso consiste in un acceleratore lineare di elettroni (LINAC), che sfrutta l'effetto Bremsstrahlung per produrre raggi X.

Sfruttando l'effetto termoionico, vengono prodotti elettroni, successivamente accelerati da una struttura di cavità risonanti in cui vi è un campo elettromagnetico a radiofrequenza (tipicamente 3 GHz). Gli elettroni vengono dunque sparati nel gantry, ovvero l'unità rotante che permette l'irraggiamento del paziente da multiple direzioni. L'acceleratore è installato in modo che gli elettroni vengano sparati parallelamente al lettino su cui è posizionato il paziente. Il gantry ruota simmetricamente attorno ad un punto chiamato isocentro, ovvero l'intersezione tra l'asse del gantry e l'asse centrale del fascio. Nel gantry inoltre, vi sono un bersaglio per l'effetto bremsstrahlung per la generazione di raggi X, vari collimatori per direzionare correttamente il fascio, dei filtri per fornire un profilo di dose uniforme e una camera di monitoraggio, che rileva le radiazioni per fornire una dose corretta [1.4].

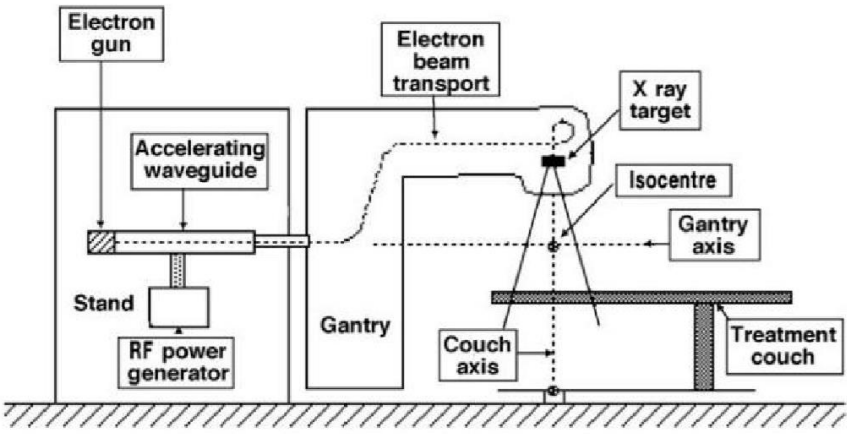


Figura 1.4: Configurazione di un LINAC isocentrico ad uso medico.

La radioterapia esterna si compone di due fasi principali:

I. Planning: viene sviluppato un modello di trattamento specifico per ogni paziente, definendo i margini del tumore, dei tessuti da preservare e della dose da fornire. Questi parametri del Treatment Planning System (TPS) si concretizzano in una distribuzione tridimensionale che mette in relazione la dose fornita col volume dei tessuti. Nel caso ideale, il 100% della dose dovrebbe ricadere nel 100% del volume designato per essere irradiato, evitando di danneggiare i tessuti sani.

II. Treatment: il trattamento viene fornito al paziente, in accordo con la fase di Planning. In questa fase vengono compiuti degli errori rispetto al TPS, che dovranno dunque essere compensati.

Un'altra problematica però, sorge considerando le variazioni di forma e posizione degli organi a rischio e del tumore bersaglio, che possono portare ad una terapia inefficace. Per evitare queste incertezze, solitamente viene irradiata un'area più grande del bersaglio.

1.6 Organ motion

L'anatomia del paziente e la sua posizione varia nel tempo, rendendo imprecisa la fase di planning. I tessuti infatti, sono soggetti a variazioni di forma e localizzazione nel tempo, specie durante i periodi che trascorrono tra le varie sessioni di radioterapia. Il posizionamento del paziente, i processi anatomici che avvengono dopo ogni sessione di radioterapia a fronte del trattamento stesso e i processi di evoluzione dei tessuti patologici, si concretizzano nella problematica definita "organ motion". Ad ogni nuova sessione, i tessuti risultano deformati rispetto alla precedente, quindi nella fase di pianificazione del trattamento vengono spesso introdotti dei margini di sicurezza entro i quali si ha la certezza di irradiare il tessuto bersaglio a fronte di una somministrazione di una dose non necessaria ai tessuti sani adiacenti.

I moderni sistemi di posizionamento e immobilizzazione del paziente aiutano a ridurre drasticamente gli errori, tuttavia è impossibile evitare lo spostamento di organi e tessuti tra una sessione e l'altra. Ci sono due categorie in cui vengono classificati i movimenti degli organi: movimenti inter-frazione (che avvengono tra due sessioni di trattamento) e movimenti intra-frazione (che avvengono durante la medesima sessione di trattamento). I primi sono principalmente dovuti a variazioni anatomiche come la variazione del volume del tumore, la variazione di massa del paziente e variazioni geometriche varie (ad esempio le incertezze dovute al posizionamento del paziente). I movimenti intra-frazione invece sono prevalentemente dovuti alla respirazione del paziente, alle contrazioni dei muscoli, specialmente di quelli gastrointestinali e del muscolo cardiaco.

Quantificando e compensando il movimento degli organi, è possibile limitare il volume di tessuti sani irradiati, riducendo i margini e ottimizzando il trattamento per fornire un profilo di dose più corretto.

1.7 Radioterapia guidata da immagini

Per migliorare l'accuratezza con cui viene selezionato il volume bersaglio della terapia, è necessario accostare una tecnica di registrazione alla fase di planning. L'approccio consiste nell'interfacciare una serie di strumenti di elaborazione di immagini con il sistema di controllo del macchinario per radioterapia, correggendo la direzione del fascio, basandosi sui movimenti del bersaglio. La riduzione dei margini di sicurezza porta ad una riduzione della durata della terapia e delle sessioni, aumentando l'uniformità della dose fornita.

Il planning sfrutta le immagini del paziente, tipicamente sottoforma di volume TC, per costruire un modello specifico per ogni trattamento. La tomografia computerizzata si presta bene allo scopo, grazie alla sua alta risoluzione spaziale, descrivendo in maniera eccellente l'anatomia del paziente, e differenziando i tessuti molli da quelli ossei. La TC fornisce inoltre informazioni riguardanti la densità elettronica, utile per il calcolo della dose. Nella maggior parte dei casi viene utilizzata la Cone Beam Computed Tomography (CBCT), caratterizzata da un fascio conico di raggi X, che viene poi rilevato da una schiera di sensori che ruotano coerentemente attorno al paziente [Figura 1.5].

I vantaggi di questa tecnica sono molteplici, dai tempi brevi di acquisizione per l'intero volume di interesse alla riduzione della perdita di risoluzione spaziale dovuta alla traslazione del paziente. Tuttavia, l'ampiezza del fascio utilizzato durante questa tecnica inficia sulla massima risoluzione ottenibile. Nonostante la CBCT utilizzi radiazioni ionizzanti, riduce la dose complessiva fornita al paziente poiché viene ristretta la zona irradiata durante la terapia e, in più, la dose utilizzata per fare imaging è di diversi ordini di grandezza inferiore a quella utilizzata per radioterapia.

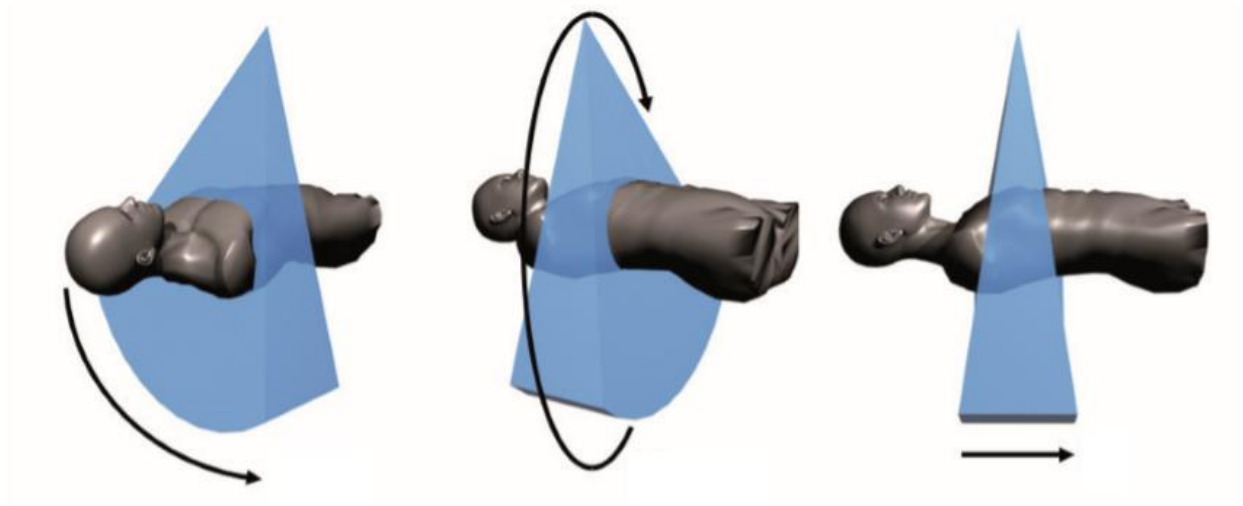


Figura 1.5: Il macchinario per CBCT utilizza un fascio conico che ruota attorno al paziente (sinistra) coerentemente con una schiera di sensori (centro) e traslando lungo l'asse di rotazione (destra).

Capitolo 2: Registrazione di immagini

2.1 Definizione del problema

Un'immagine può essere considerata come una funzione scalare $f: \Omega_f \to \mathbb{R}$ definita su un dominio $\Omega_f \subset \mathbb{R}^d$ (in genere $d = 2,3$). Il dominio rappresenta il sostegno dell'immagine (dunque il numero di pixel/voxel per ogni dimensione), ovvero la regione su cui l'immagine viene acquisita, mentre il valore della funzione in un punto indica il livello di grigio associato.

Lo scopo della registrazione, date due immagini f e g, è la determinazione di una trasformazione $T: \Omega_f \to \Omega_g$ tra i loro domini (a cui ci si riferisce con il nome di riallineamento o matching) che riallinei i punti delle immagini corrispondenti allo stesso punto materiale.

In base alla natura delle immagini e alle caratteristiche della trasformazione ricercata, viene introdotto un criterio per stimare la bontà del riallineamento prodotto. La soluzione del problema è la minimizzazione di un funzionale energetico, in modo tale da allineare perfettamente una delle due immagini con la trasformata dell'altra. Nella teoria della registrazione, questioni centrali sono rappresentate dunque dalla determinazione di opportuni funzionali e dallo sviluppo di tecniche per la loro ottimizzazione.

2.2 Deformable image registration

In radioterapia per "registrazione di immagini" si intende una tecnica di confronto che mira a compensare la deformazione che possono presentare le immagini del paziente. Nel caso specifico preso in considerazione per questo lavoro, si punta ad individuare e calcolare una trasformazione geometrica che può aver deformato i tessuti, confrontando immagini deformate con immagini di riferimento. In questo modo si può ottenere un modello del movimento degli organi, la cui compensazione può permettere di raggiungere una maggiore accuratezza durante la fase di terapia. In generale la registrazione è un processo di ottimizzazione, per determinare una trasformazione spaziale che relazioni la posizione dell'immagine di riferimento (detta fissa) con la corrispondente posizione di un'immagine deformata (detta mobile) [2.1].

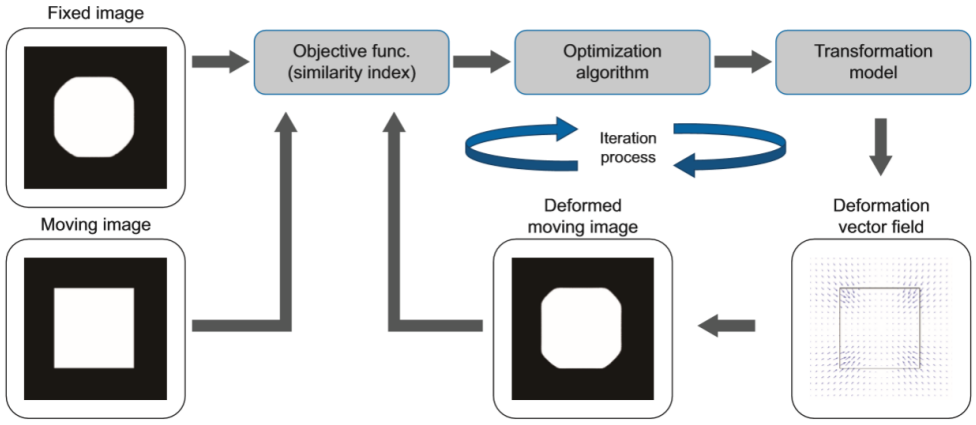


Figura 2.1: Schema generale di un algoritmo di registrazione. Le immagini fissa e mobile vengono confrontate e, finché non viene soddisfatta la funzione obiettivo. In caso negativo viene calcolata la trasformazione adatta a modificare l'immagine mobile tramite un modello di trasformazione e un'ottimizzazione iterativa.

L'algoritmo si compone sempre di blocchi principali come segue:

Funzione obiettivo: indice di similarità tra le immagini che deve esse minimizzato o massimizzato per ottenere un buon matching. Finché la funzione obiettivo non viene soddisfatta, l'algoritmo procederà con il calcolo di una trasformazione migliore.

Optimizer: algoritmo di ottimizzazione che ricerca la miglior combinazione di parametri per fornire una trasformazione che soddisfi la funzione obiettivo. Questo processo iterativo viene spesso personalizzato, a seconda delle applicazioni, con metriche di similarità e dissimilarità da massimizzare e minimizzare.

Interpolatore: trasforma le coordinate dell'immagine mobile in quelle dell'immagine di riferimento tramite la trasformazione calcolata.

Trasformazione: può essere applicata all'intera immagine o ad una sua sezione, può essere rigida, affine o elastica (Figura 2.2).

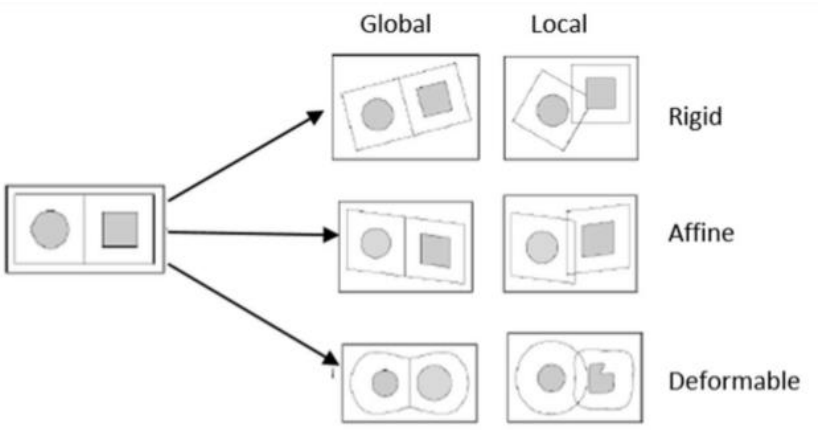


Figura 2.2: Tipologie di trasformazione: rigida (rototraslazione), affine (rototraslazione, omotetia, riflessione) e deformabile. Le trasformazioni globali comprendono tutta l'immagine, le trasformazioni locali si applicano solo ad una sezione dell'immagine.

La registrazione rigida permette solo traslazione e rotazione (definita da 6 parametri di cui 3 traslazionali e 3 rotazionali). Viene preservata la direzione della linea e la distanza tra i punti, è la più utilizzata nella fase di planning del trattamento. La registrazione affine tiene conto anch'essa delle rototraslazioni, ma non necessita che la trasformazione sia isometrica. La registrazione deformabile, a differenza delle precedenti, tiene conto delle deformazioni dovute alla natura non rigida dei tessuti, indicando sottoforma di campo di deformazione vettoriale (DVF) la deformazione tra ogni pixel dell'immagine di riferimento e il suo corrispondente in quella deformata.

2.3 Algoritmo dei Demons

L'algoritmo dei "Demons", in analogia con la teoria termodinamica di Maxwell, è un metodo di registrazione delle immagini basato sulle equazioni differenziali del flusso ottico [2.2]. La registrazione viene considerata come un processo evolutivo che conduce dall'immagine di partenza f a quella di arrivo g. Definita $I(x, y, t)$ l'intensità dei pixel dell'immagine fissa, vista come una funzione del tempo e dello spazio, abbiamo che:

$$I(x, y, t) = f \qquad I(x, y, t + dt) = g \tag{2.1}$$

L'ipotesi alla base della teoria del flusso ottico infatti, assume che le intensità dei pixel di un oggetto restino costanti nel tempo. Infatti, a meno di piccole variazioni di intensità, i tessuti non cambiano le proprietà ottiche nel tempo ma cambiano posizione nello spazio. Perciò vale la seguente relazione:

$$I(x, y, t) = I(x + dx, y + dy, t + dt) \tag{2.2}$$

Se espandiamo in serie di Taylor la funzione intensità dei pixel, risulta:

$$I(x + dx, y + dy, t + dt) = I(x, y, t) + \frac{\partial I}{\partial x}dx + \frac{\partial I}{\partial y}dy + \frac{\partial I}{\partial t}dt + \cdots \tag{2.3}$$

Trascurando i termini di grado superiore al primo, risulta:

$$I(x + dx, y + dy, t + dt) - I(x, y, t) = \frac{\partial I}{\partial x}dx + \frac{\partial I}{\partial y}dy + \frac{\partial I}{\partial t}dt = 0 \tag{2.4}$$

Dividendo ambo i membri per dt, si ottiene:

$$\frac{\partial I}{\partial x} \cdot \frac{dx}{dt} + \frac{\partial I}{\partial y} \cdot \frac{dy}{dt} + \frac{\partial I}{\partial t} = 0 \tag{2.5}$$

che diventa, sostituendo le espressioni delle componenti delle velocità:

$$\frac{\partial I}{\partial x}v_x + \frac{\partial I}{\partial y}v_y + \frac{\partial I}{\partial t} = 0 \tag{2.6}$$

Questa espressione prende il nome di *derivata totale* nella teoria del calcolo differenziale e, in forma compatta, si può scrivere come:

$$v \cdot \nabla I + \frac{\partial I}{\partial t} = 0 \tag{2.7}$$

Nel nostro caso, la derivata temporale può essere approssimata, trascurando il limite del rapporto incrementale, alla differenza tra le due immagini, per piccoli spostamenti:

$$\frac{\partial I}{\partial t} = g - f \tag{2.8}$$

Alla fine, risulta che:

$$v \cdot \nabla f = f - g \tag{2.9}$$

Quindi, la componente dello spostamento nella direzione del gradiente di f può essere espressa come segue:

$$v = \frac{(f-g)\nabla f}{\|\nabla f\|^2} \tag{2.10}$$

Questa formulazione permette di calcolare lo spostamento lungo ogni direzione, cambiando solamente il termine di gradiente presente al numeratore.

L'equazione appena trovata presenta però un notevole difetto. Infatti, è immediato osservare che il campo di spostamento diverge quando ∇f è nullo. I punti in cui la norma del gradiente è prossima allo zero (quindi anche la direzione del gradiente non è affidabile), creano un contributo incontrollato al calcolo del campo finale. Viene dunque introdotta una correzione di tipo euristico:

$$v = \frac{(f-g)\nabla f}{\|\nabla f\|^2 + \alpha(f-g)^2} \tag{2.11}$$

dove α è un parametro di omogeneizzazione definito positivo. In questo modo si limita il campo di spostamento a $1/2\alpha$ in modulo, infatti:

$$\|v\| = \frac{\|\nabla f\||f-g|}{\|\nabla f\|^2 + \alpha^2(f-g)^2} = \frac{1}{2\alpha}\left(1 - \frac{(\|\nabla f\| - \alpha|f-g|)^2}{\|\nabla f\|^2 + \alpha^2(f-g)^2}\right) \leq \frac{1}{2\alpha} \tag{2.12}$$

La metrica dei Demons tuttavia, non può essere usata come matching ottimale tra le immagini poiché, essendo stata individuata in base a sole considerazioni puntuali, è priva della dovuta coerenza spaziale e inoltre, l'approssimazione al primo ordine su cui si basa, è valida solo per piccoli spostamenti.

Il metodo dei Demons, come risulta dalle equazioni del flusso ottico, può essere ricavato matematicamente anche dalla minimizzazione della somma delle differenze quadrate (SSD) tra le immagini fissa e mobile [2.3].

Definiamo dunque la SSD tra f e g:

$$SSD_g(T) = \int (f - g \circ T)^2 = \int f^2 + (g \circ T)^2 - 2f(g \circ T) \tag{2.13}$$

Seguendo la definizione:

$$SSD_g(T+u) = \int f^2 + \big(g \circ (T+u)\big)^2 - 2f\big(g \circ (T+u)\big) \tag{2.14}$$

Sviluppando con Taylor il temine $g \circ (T+u)$ abbiamo:

$$g \circ (T+u) \approx (g \circ T) + \big(\nabla_g \circ T\big)^T u + \frac{1}{2}u^T\big(H_g \circ T\big)u \tag{2.15}$$

Sostituendo la (2.15) nella (2.14) abbiamo:

$$SSD_g(T+u) \approx \int f^2 + \left((g \circ T) + \big(\nabla_g \circ T\big)^T u + \frac{1}{2}u^T\big(H_g \circ T\big)u\right)^2 - 2f\left((g \circ T) + \big(\nabla_g \circ T\big)^T u + \frac{1}{2}u^T\big(H_g \circ T\big)u\right) \tag{2.16}$$

Sviluppando il quadrato del secondo addendo (trinomio) si ottiene:

$$SSD_g(T+u) \approx \int f^2 + (g\circ T)^2 + \left(\left(\nabla_g \circ T\right)^T u\right)^2 + \left(\frac{1}{2}u^T\left(H_g \circ T\right)u\right)^2 + 2(g\circ T)\left(\nabla_g \circ T\right)^T u + (g\circ T)u^T\left(H_g \circ T\right)u + \left(\nabla_g \circ T\right)^T u\left(u^T\left(H_g \circ T\right)u\right) - 2f(g\circ T) - 2f\left(\nabla_g \circ T\right)^T u - fu^T\left(H_g \circ T\right)u \quad (2.17)$$

Eliminando i termini di grado superiore al secondo si ottiene:

$$SSD_g(T+u) \approx \int f^2 + (g\circ T)^2 + \left(\left(\nabla_g \circ T\right)^T u\right)^2 + 2(g\circ T)\left(\nabla_g \circ T\right)^T u + (g\circ T)u^T\left(H_g \circ T\right)u - 2f(g\circ T) - 2f\left(\nabla_g \circ T\right)^T u - fu^T\left(H_g \circ T\right)u \quad (2.18)$$

Ricordando che la definizione di $SSD_g(T)$ abbiamo che:

$$SSD_g(T+u) \approx SSD_g(T) + 2\int (g\circ T - f)\left(\nabla_g \circ T\right)^T u + \int \left(\left(\nabla_g \circ T\right)^T u\right)^2 + \int (g\circ T - f)u^T\left(H_g \circ T\right)u \quad (2.19)$$

Esprimendo dunque in serie di Taylor la $SSD_g(T+u)$, risulta:

$$SSD_g(T+u) \approx SSD_g(T) + {\nabla_{SSD_g}}^T u + \frac{1}{2}u^T H_{SSD_g}u \quad (2.20)$$

Confrontando la (2.19) con la (2.20) si ottiene la definizione del gradiente e dell'Hessiana (a meno del simbolo di integrazione):

$$\nabla_{SSD_g} = 2\left(\left((g\circ T) - f\right)\left(\nabla_g \circ T\right)\right) \quad (2.21)$$

$$H_{SSD_g} = 2\left(\nabla_g \circ T\right)\left(\nabla_g \circ T\right)^T + 2\left((g\circ T) - f\right)\left(H_g \circ T\right) \quad (2.22)$$

A questo punto per minimizzare l'espressione (2.20), se ne calcola il gradiente e lo si impone uguale a zero; il punto di minimo risulta:

$$u = -H_{SSD_g}^{-1}(T)\nabla_{SSD_g}(T) \quad (2.23)$$

Questo richiede che la matrice Hessiana sia invertibile in ogni punto dell'immagine. Per velocizzare il processo è utile approssimare l'Hessiana alla matrice scalare più vicina in termini di norma L_2:

$$H_{SSD_g}(T) \approx \frac{Tr\left(H_{SSD_g}(T)\right)}{n}\cdot Id = 2\frac{\left\|\nabla_g \circ T\right\|^2 + \left((g\circ T) - f\right)\left(\Delta_g \circ T\right)}{n}\cdot Id \quad (2.24)$$

Dove n è il numero di dimensioni della matrice (2 nel nostro caso, 3 nel caso tridimensionale), Δ_g è l'operatore di Laplace-Beltrami e Id la matrice identità di dimensione n.

Riprendendo la (2.23) otteniamo:

$$u = \frac{-n\left((g\circ T) - f\right)\left(\nabla_g \circ T\right)}{\left\|\nabla_g \circ T\right\|^2 + \left((g\circ T) - f\right)\left(\Delta_g \circ T\right)} \quad (2.25)$$

Analogamente per f, il minimo risulterà:

$$w = \frac{-n\big((f \circ T^{-1}) - g\big)\big(\nabla_f \circ T^{-1}\big)}{\big\|\nabla_f \circ T^{-1}\big\|^2 + \big((f \circ T^{-1}) - g\big)\big(\Delta_f \circ T^{-1}\big)} \qquad (2.26)$$

Espandendo con Taylor $(T^{-1} + w)^{-1}$al primo ordine, risulta:

$$(T^{-1} + w)^{-1} = T \circ (Id + w \circ T)^{-1} \approx T \circ (Id - w \circ T) \qquad (2.27)$$

Quindi l'aggiustamento ottimo per il campo di deformazione vettoriale relativo alla SSD_f risulta:

$$v = -w \circ T = \frac{n\big(f - (g \circ T)\big)\nabla_f}{\big\|\nabla_f\big\|^2 + \big(f - (g \circ T)\big)\Delta_f} \qquad (2.28)$$

La forza ricavata nella (2.28) è analoga a quella proposta da Thirion nella (2.11) a meno del coefficiente n e ponendo $\alpha = \Delta_f / \big(f - (g \circ T)\big)$.

Si può notare come il denominatore sia definito positivo, ma possa tendere comunque a zero, causando grandi imprecisioni nel calcolo del campo. La soluzione adottata nel caso preso in questione è l'implementazione di una soglia che imponga al denominatore di non avvicinarsi troppo allo zero.

2.4 Sistema Pyramid

Per migliorare l'accuratezza della stima delle deformazioni, e per evitare di convergere in minimi locali non desiderati, è necessario implementare un sistema di analisi multi-risoluzione [2.4]. Questa operazione viene definita Pyramid (Figura 2.3), e prevede un ridimensionamento dell'immagine su più livelli (Figura 2.4).

Il campo viene calcolato non solo sulle immagini a piena risoluzione, ma anche sulle stesse ridotte ad un mezzo e un quarto delle loro dimensioni originali. Il risultato è una stima inizialmente grossolana delle deformazioni, che viene raffinata man mano che la risoluzione aumenta.

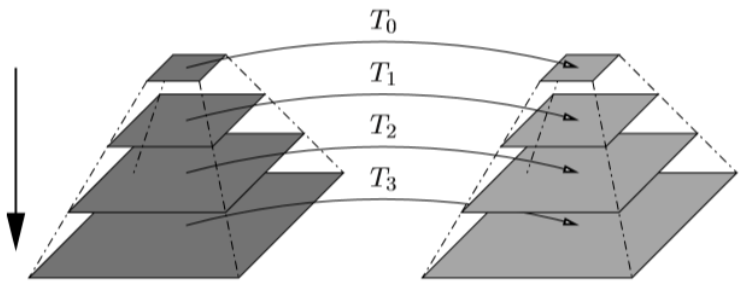


Figura 2.3: Dalle immagini di partenza vengono costruiti i livelli della piramide; la risoluzione massima si ha alla base. L'analisi viene fatta partendo dalla vetta fino alla base, riscalando i risultati ogni volta che si passa al livello successivo.

Per ogni livello della piramide, il metodo viene iterato 100 volte e il campo aggiornato in maniera incrementale. Ad ogni passaggio tra un livello e l'altro, anche i valori del campo vengono riscalati insieme alla sua dimensione, questo perché, con l'aumentare della risoluzione dell'immagine, aumenta il valore della deformazione calcolata in pixel. Ad esempio: se a risoluzione 128x128 pixel, la distanza tra due punti corrispondenti risulta uguale a 10 pixel, ad una risoluzione di 256x256 pixel, quella stessa distanza varrà 20 pixel.

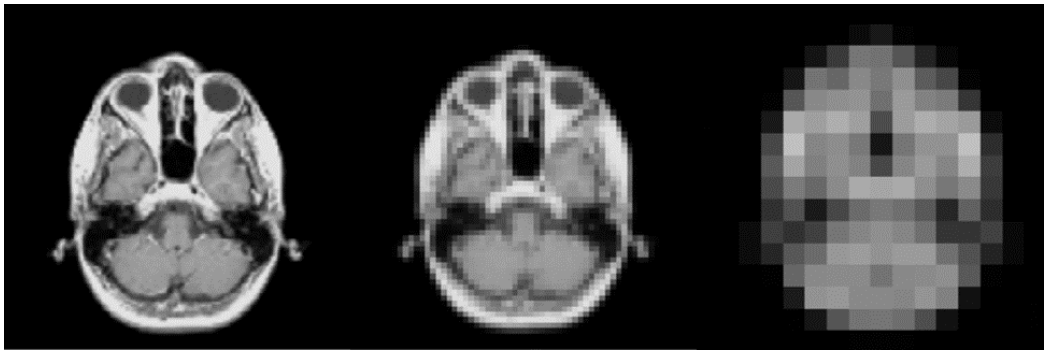


Figura 2.4: Da sinistra destra si ha l'immagine a piena risoluzione che viene riscalata sempre di più a seconda del numero di livelli designato.

2.5 Metriche Standard Intensity Based

Le metriche Standard Intensity Based (SIB) valutano similarità di due immagini confrontando direttamente le funzioni di intensità, senza richiedere alcuna estrazione di features.

I. Relazione identica

Si assume che, se le immagini sono perfettamente allineate, le loro funzioni di intensità coincidono. Un esempio di misura di somiglianza basata su questa ipotesi è proprio la somma delle differenze quadrate, già citata precedentemente. Ripotando la formula (2.13) nel discreto, dove abbiamo una funzione definita su un sostegno bidimensionale formato da righe e colonne, otteniamo:

$$SSD(f,g) = \sum_r \sum_c (f(r,c) - g(r,c))^2 \qquad (2.29)$$

Si può dimostrare che la SSD è la migliore misura basata sulla relazione identica se le due immagini differiscono solo per rumore gaussiano.

Per ottenere una misura normalizzata della differenza di intensità, si è optato per un errore di riconoscimento percentuale basato sulla SSD denominato *Root Normalized Sum of Squared Differences* (RNSSD) [2.5]:

$$RNSSD\ \% = \sqrt{\frac{SSD(f,g)}{\sum_r \sum_c f(r,c)^2}} \cdot 100 \qquad (2.30)$$

II. Relazione affine

Si assume che, se le immagini sono perfettamente allineate, le loro funzioni di intensità siano legate tra di loro da una relazione lineare. Una misura di similarità basata sulla relazione affine è il coefficiente di correlazione [2.5]:

$$CC(f,g) = \frac{\sum_r \sum_c (f(r,c) - \overline{f(r,c)}) \cdot (g(r,c) - \overline{g(r,c)})}{\sqrt{\sum_r \sum_c \left(f(r,c) - \overline{f(r,c)}\right)^2} \cdot \sqrt{\sum_r \sum_c \left(g(r,c) - \overline{g(r,c)}\right)^2}} \qquad (2.31)$$

dove al numeratore si ha il prodotto tra le funzioni di intensità private della loro media, e al denominatore il prodotto delle radici dei loro quadrati. Il coefficiente di correlazione è massimo e pari a 1 se f si ottiene da g mediante una trasformazione affine.

III. Relazione statistica

Si assume che, se le immagini sono perfettamente allineate, tra le loro distribuzioni di intensità intercorra una relazione statistica. Un modo per verificare la dipendenza o indipendenza statistica tra le immagini è valutare la mutua informazione. Una volta calcolate le distribuzioni di probabilità della prima immagine $p_f(x)$, della seconda immagine $p_g(y)$ e la probabilità congiunta delle due $p_{f,g}(x,y)$, la mutua informazione è definita come segue:

$$MI(f,g) = \sum_x \sum_y p_{f,g}(x,y) \cdot log\left(\frac{p_{f,g}(x,y)}{p_f(x) \cdot p_g(y)}\right) \qquad (2.32)$$

La mutua informazione misura il livello di dipendenza fra le variabili aleatorie coinvolte ed è, in questo senso, una misura di quanto un'immagine spiega l'altra.

La mutua informazione può essere espressa anche come somma di entropie:

$$MI(f,g) = H_f(x) + H_g(y) - H_{f,g}(x,y) \tag{2.33}$$

Dove ogni entropia è calcolata come segue:

$$H = -\sum_i p(i) \cdot log_2\big(p(i)\big) \tag{2.34}$$

La formulazione dell'informazione mutua prevede che non vengano tenuti in conto i valori di probabilità nulla, altrimenti non sarebbe possibile l'operazione di logaritmo.

Le distribuzioni di probabilità di intensità delle singole immagini sono facilmente ricavabili come istogramma delle luminosità (Figura 2.5): ovvero contando il numero di volte in cui ogni valore possibile di intensità si ripete all'interno dell'immagine (questo se l'immagine è in formato intero, se in formato a virgola mobile è necessario definire degli intervalli in cui considerare intensità uguale).

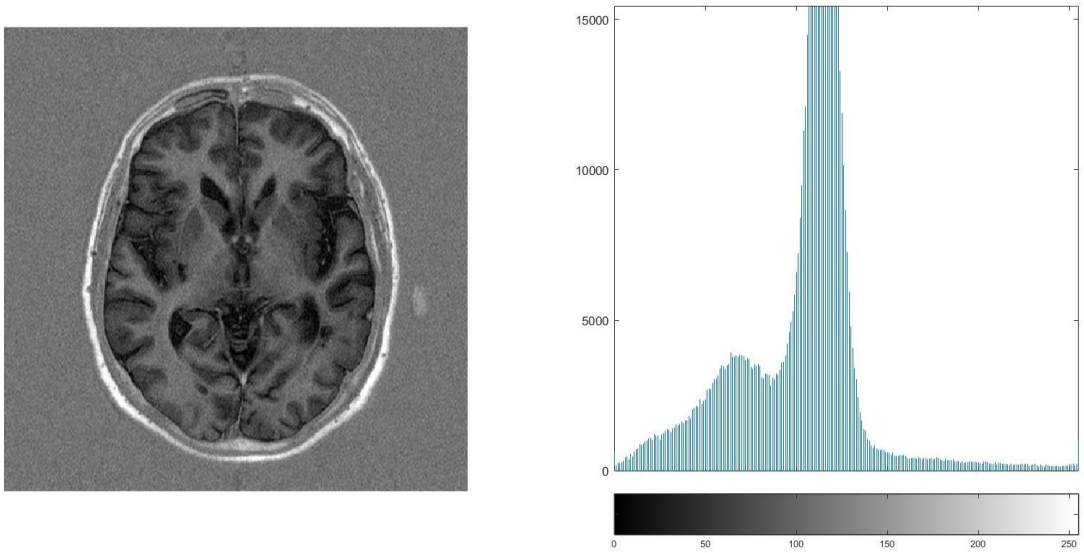


Figura 2.5: Immagine di una sezione del cranio e relativo istogramma delle luminosità.

La probabilità congiunta invece, può essere calcolata andando prima a valutare l'istogramma delle luminosità delle due immagini e poi creando un istogramma congiunto. L'istogramma congiunto riporta sulle ascisse i valori di grigio della prima immagine e in ordinata quelli della seconda immagine. Ogni valore nel punto $P(x,y)$ è il numero di coppie corrispondenti che hanno il livello di grigio x nella prima immagine e y nella seconda, normalizzato sul numero totale di coppie.

Per ottenere un indice di similarità che vari tra 0 e 1, si è optato per una versione normalizzata della mutua informazione rispetto all'entropia dell'immagine di riferimento:

$$NMI(f,g) = \frac{H_f(x) + H_g(y) - H_{f,g}(x,y)}{H_f(x)} \tag{2.35}$$

2.6 Metriche di validazione del DVF

Considerando la trasformazione come una traslazione del valore di intensità del pixel della prima immagine, dalla sua posizione nella prima ad una nuova posizione nella seconda, abbiamo un sistema come sotto riportato:

$$f(x,y) = \begin{cases} x' = x + DVFx \\ y' = y + DVFy \end{cases} \tag{2.36}$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & DVFx \\ 0 & 1 & DVFy \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix} \tag{2.37}$$

La matrice di trasformazione associata è dunque definita come segue:

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & DVFx \\ 0 & 1 & DVFy \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{2.38}$$

Per validare le proprietà di invertibilità del campo, quindi per verificare la corrispondenza biunivoca della funzione, vengono valutate varie metriche che soddisfino la relazione seguente:

$$I = T_{dir} \cdot T_{inv} \tag{2.39}$$

dove I è la matrice identità di dimensione 3x3.

I. Determinante Jacobiano della trasformazione

Una matrice non può essere invertita se singolare, quindi è necessario verificare che il determinante Jacobiano della trasformazione sia definito positivo. I valori assunti dal determinante sono proporzionali al grado di deformazione dell'immagine, quindi a valori alti corrispondono grandi deformazioni.

La matrice Jacobiana della trasformazione (2.36) e il suo determinante sono definiti come segue:

$$J = \begin{bmatrix} 1 + \frac{d}{dx} DVFx & \frac{d}{dy} DVFx \\ \frac{d}{dx} DVFy & 1 + \frac{d}{dy} DVFy \end{bmatrix} \tag{2.40}$$

$$\det(J) = \left(1 + \frac{d}{dx} DVFx\right) \cdot \left(1 + \frac{d}{dy} DVFy\right) - \left(\frac{d}{dy} DVFx\right) \cdot \left(\frac{d}{dx} DVFy\right) \tag{2.41}$$

Il campo di deformazione vettoriale associato ad ogni pixel è funzione della posizione dello stesso, quindi deve essere derivato lungo le due direzioni e non considerato come termine costante.

Più genericamente si può dire che il determinante Jacobiano è il determinante della somma tra la matrice delle derivate del campo e la matrice identità:

$$\det(J) = \det\left(I + \frac{d}{dp} DVF\right) \tag{2.42}$$

Dove p è la generica posizione all'interno della matrice, che nel nostro caso corrisponde ad una coppia di valori, essendo il campo bidimensionale.

Il problema fondamentale è il calcolo delle derivate del campo nel discreto, essendo il campo definito come un'immagine e non come funzione analitica. Nell'ambito dell'elaborazione di immagini esistono vari modi per calcolare le derivate nel discreto tramite approssimazione; l'operazione "gradiente" infatti (utilizzata anche per il calcolo del DVF con Demons), non fa altro che valutare la differenza tra pixel adiacenti, pesando l'intensità di ognuno in modo adeguato. Il tipo di gradiente che approssima meglio la derivata è la formula delle differenze centrali:

$$g_i = \frac{df}{dx_i} \approx \frac{f(x + h_i) - f(x - h_i)}{2h_i} \qquad (2.43)$$

Dove g_i è l'approssimazione della derivata, f è l'immagine da derivare, x_i è la generica direzione da derivare (nel nostro caso x o y), x è la posizione in cui si sta calcolando la derivata e h_i è il passo tra un elemento discreto e il suo successivo (quindi $h_i = 1$ pixel).

II. Inverse consistency error

L'inverse consistency error (ICE) è la metrica più utilizzata per validare i DVF, per comprendere la bontà degli algoritmi nel generare campi diretti e inversi consistenti tra di loro. Partendo dalla relazione (2.39) si può derivare la definizione di ICE:

$$ICE = I - T_{dir} \cdot T_{inv} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 1 & 0 & DVFx_{dir} \\ 0 & 1 & DVFy_{dir} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & DVFx_{inv} \\ 0 & 1 & DVFy_{inv} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \qquad (2.44)$$

Si noti che stando alla relazione (2.39), il valore dell'ICE in caso ideale dovrebbe essere nullo. Se i campi di deformazione vettoriale diretto e inverso fossero definiti su coordinate omogenee, si otterrebbe una concatenazione di traslazioni:

$$ICE = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 1 & 0 & DVFx_{dir} + DVFx_{inv} \\ 0 & 1 & DVFy_{dir} + DVFy_{inv} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -(DVFx_{dir} + DVFx_{inv}) \\ 0 & 0 & -(DVFy_{dir} + DVFy_{inv}) \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \qquad (2.45)$$

Il calcolo dell'inverse consistency error si riduce dunque alla somma delle singole componenti dei campi, riportate sullo stesso sistema di riferimento. Successivamente, per ottenere un singolo valore è necessario calcolare la norma di Frobenius della matrice.

In termini più pratici, il calcolo dell'ICE può essere definito come segue, coerentemente con la sua definizione algebrica:

$$ICE_{dir,inv} = (DVF_{dir} \circ DVF_{inv}) + DVF_{dir} \qquad (2.46)$$

$$ICE_{inv,dir} = (DVF_{inv} \circ DVF_{dir}) + DVF_{inv} \qquad (2.47)$$

$$ICE = \frac{ICE_{dir,inv} + ICE_{inv,dir}}{2} \qquad (2.48)$$

Per sommare i campi tra di loro, è necessario prima deformare un campo con il suo inverso per riportare le coordinate di uno sull'altro. L'operazione può essere fatta su entrambi i campi e fornisce risultati diversi a causa degli errori di interpolazione durante il *warping* del campo. Inoltre, si vengono a creare degli effetti di bordo in caso di compressione verso il centro dell'immagine, a causa dell'inesistenza di valori al di fuori dei bordi dell'immagine.

Capitolo 3: Sviluppo dell'algoritmo

3.1 Dataset

I dataset utilizzati durante il lavoro consistono in volumi TC pre e post deformazione. I fantocci iniziali, utilizzati come training set, sono stati forniti da Tecnologie Avanzate in collaborazione con i fisici sanitari dell'ospedale Molinette di Torino. I fantocci utilizzati come dataset di validazione appartengono invece ad un database online che conta le scansioni di dieci soggetti ad inizio e fine del trattamento.

La particolarità dei fantocci utilizzati sta nell'assenza di una deformazione lungo l'asse z, agevolando lo sviluppo di un algoritmo che possa calcolare il DVF sulle singole fette del volume parallele al piano xy. I fantocci utilizzati sono composti da immagini DICOM grayscale 512x512 pixel esportate dal software ImSimQA. Il numero di slide per volume varia a seconda del fantoccio.

I fantocci utilizzati di due tipologie (Figura 3.1): fantocci geometrici (sfera inserita in un cubo) e fantocci del distretto testa-collo.

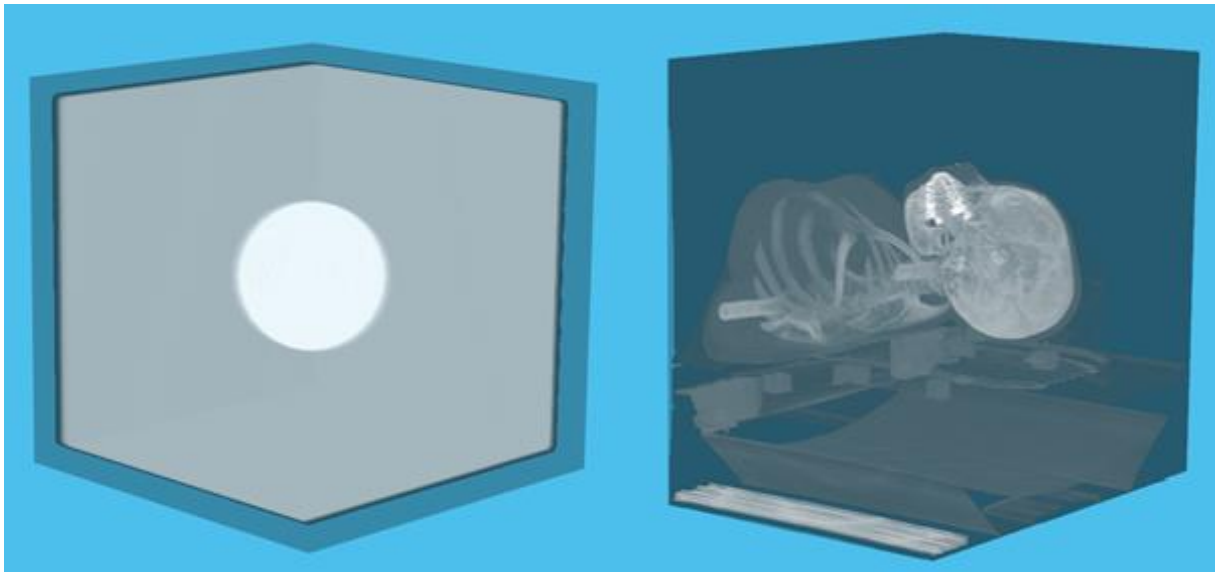


Figura 3.1: Fantoccio geometrico (sinistra) e fantoccio del distretto testa-collo (destra).

Oltre ai fantocci originali, sono stati forniti i fantocci deformati tramite il software ImSimQA e i campi di deformazione vettoriale associati.

3.2 Demons modificato

Per deformazioni riguardanti il distretto testa-collo, l'algoritmo dei Demons è il più consigliato e utilizzato, vista la sua efficienza nel range di piccole deformazioni. Tuttavia, le prestazioni di questo metodo, se applicato senza ulteriori correzioni euristiche, non risultano soddisfacenti. Si è pensato dunque ad una nuova modifica dell'algoritmo, che lo rendesse più performante nelle casistiche prese in questione. La modifica consiste nell'aumentare i parametri che regolano il calcolo del campo, aumentando le possibilità di trovare una combinazione che fornisca una soluzione ottima al problema.

$$V = \frac{(f - g) \cdot \nabla f}{\beta \cdot \|\nabla f\|^2 + \alpha \cdot (f - g)^2} \tag{3.1}$$

Questa nuova versione del metodo dei Demons permette di pesare in maniera indipendente i termini energetici presenti al denominatore e, come consigliato [2.3], il campo viene sottoposto ad una operazione di smoothing mediante un filtro gaussiano.

Il calcolo del campo viene eseguito iterativamente e, ad ogni iterazione, il contributo di campo calcolato viene sommato a quello della iterazione precedente. Ovviamente, prima di ogni iterazione, l'immagine mobile viene trasformata col campo precedentemente calcolato, facendola tendere sempre più alla fissa.

Tramite un tuning dei pesi (α e β) e dell'apertura del kernel gaussiano di smoothing (σ), è possibile modellare il metodo in modo tale che fornisca dei risultati migliori. L'ottimizzazione verte sulla riduzione dell'ICE e il soddisfacimento di due criteri: errore di intensità relativo (2.30) minore del 10% e coefficiente di correlazione (2.31) maggiore di 0.95.

3.3 Smoothing

Il filtraggio passa-basso o smoothing di un'immagine è un'operazione utile ad eliminare il rumore e preparare l'immagine a successivi algoritmi di elaborazione.

L'operazione consiste in un prodotto di convoluzione tra l'immagine da filtrare e un *kernel* bidimensionale, che varia a seconda della tipologia di filtro.

Il *kernel* (Figura 3.2) è la vera e propria funzione di trasferimento del filtro, e deve rispettare il criterio energetico secondo cui, la somma dei suoi elementi debba essere unitaria.

Il filtro gaussiano è caratterizzato dalla seguente funzione di trasferimento:

$$h_g[k,l] = e^{-\frac{k^2+l^2}{2\sigma^2}} \tag{3.2}$$

che deve essere normalizzata per rispettare il criterio energetico:

$$h[k,l] = \frac{h_g[k,l]}{\sum_k \sum_l h_g[k,l]} \tag{3.3}$$

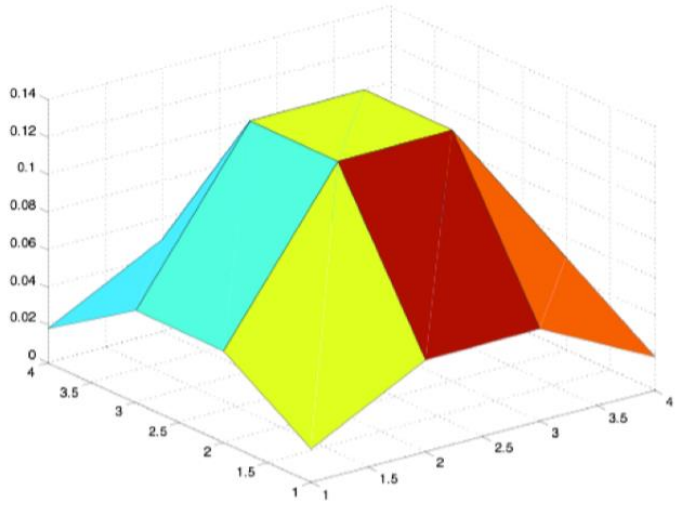


Figura 3.2: Kernel gaussiano 3x3.

3.4 Flow Charts

La prima parte dell'algoritmo (Flow Chart 1) di compone di una fase di apertura delle immagini DICOM, una conversione di queste al formato *double* e una successiva normalizzazione (per far sì che l'intensità dei pixel vari esattamente tra 0 e 1).

Successivamente è richiesto all'operatore se eseguire o meno l'ottimizzazione dei parametri Alfa, Beta e Sigma. Nel caso in cui non si desidera ottimizzare l'algoritmo, verranno utilizzati i parametri di default.

La routine di registrazione (Flow Chart 2) è la più pesante dal punto di vista computazionale, e la fase di ottimizzazione la richiama per ogni combinazione di parametri. Quindi l'ottimizzazione è utile nelle fasi di allenamento dell'algoritmo per trovare le combinazioni che producano risultati soddisfacenti, per poi applicarle direttamente durante le ipotetiche fasi planning di radioterapia (esattamente come si farebbe per una rete neurale che viene allenata precedentemente).

Una volta definiti i parametri, per ogni slide del volume (o per alcune slide selezionate) viene eseguita la registrazione diretta e inversa con conseguente calcolo dell'ICE e delle altre metriche di validazione.

La routine di registrazione (Flow Chart 2) inizia con la definizione dei vari parametri di cui l'algoritmo necessita (numero di iterazioni del metodo dei Demons, numero di livelli della piramide, soglie di prevenzione dei NaN) e la conversione delle immagini fissa e mobile (che vengono passate alla routine come argomenti della funzione insieme ai parametri Alfa, Beta e Sigma) in formato double.

Successivamente viene definito il kernel gaussiano di smoothing come una gaussiana di deviazione standard Sigma su un supporto quadrato di lato $l = 6 \cdot Sigma + 1$.

Flow Chart 1: Routine generale.

Dopo i passaggi di inizializzazione, inizia la vera routine di calcolo del DVF, con un ciclo di iterazione del calcolo (100 volte nel nostro caso) per ogni livello della piramide (3 nel nostro caso).

A meno dell'ultimo livello della piramide (quello a massima risoluzione), le immagini vengono ridimensionate a risoluzione più bassa ($1/2$ e $1/4$ della risoluzione massima 512x512 pixel).

Per i livelli successivi al primo, il DVF calcolato viene ridimensionato alla risoluzione massima e riscalato (come spiegato nel capitolo 2.4).

Vengono quindi calcolati i gradienti dell'immagine fissa e la loro norma quadrata e il DVF viene riscalato alla stessa risoluzione delle immagini.

Inizia dunque il ciclo di iterazioni, dove viene deformata l'immagine mobile con il DVF calcolato precedentemente, calcolata la metrica dei Demons (3.1), applicate delle soglie di sicurezza in modo tale che il valore assoluto della differenza di intensità tra le immagini non sia troppo bassa $|f - g| > 10^{-3}$ e che il denominatore dell'espressione 3.1 non tenda a zero $\beta \cdot \|\nabla f\|^2 + \alpha \cdot (f - g)^2 > 10^{-10}$.

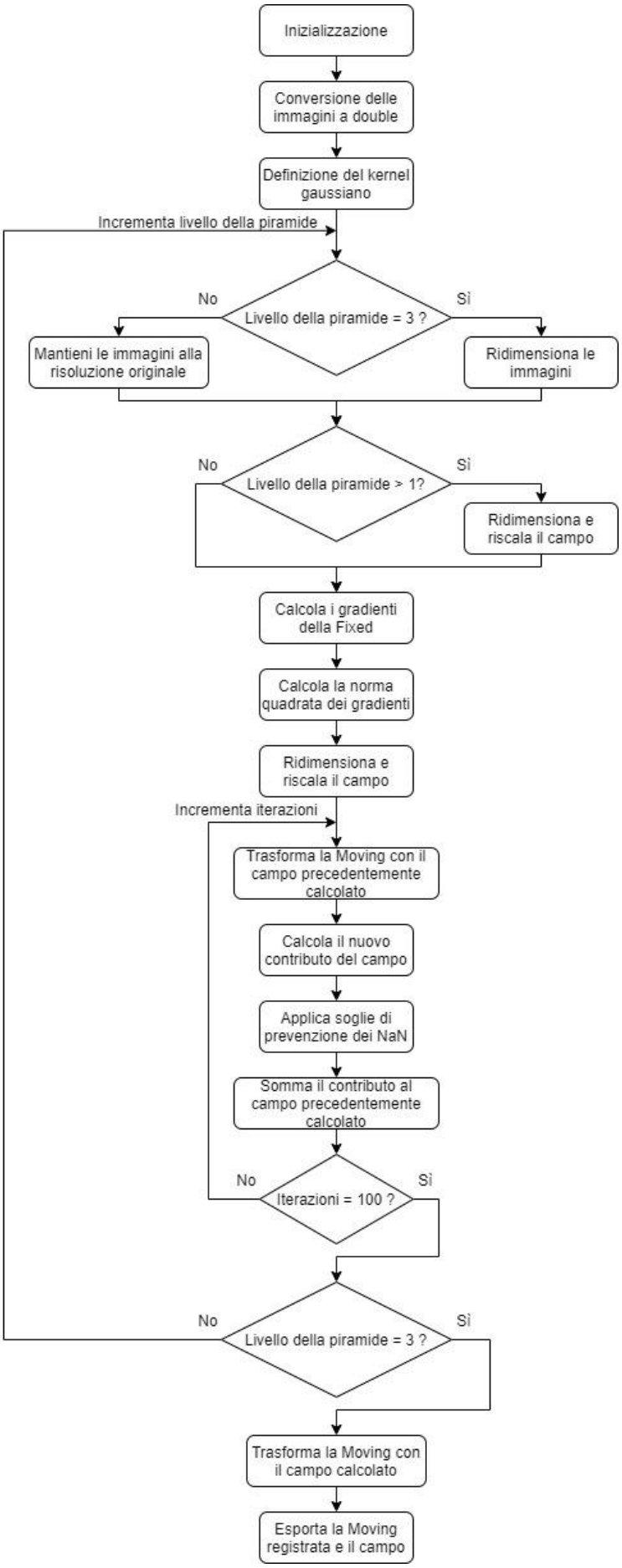
Dopo aver calcolato il contributo all'iterazione corrente, questo viene sommato al campo calcolato fino all'iterazione precedente e sottoposto a smoothing.

Al termine del ciclo iterativo per ogni livello della piramide, l'immagine registrata sarà il risultato della deformazione dell'immagine mobile con il campo calcolato come somma di tutti i contributi.

La routine di calcolo dell'ICE (Flow Chart 3), fa riferimento all'espressione 2.48, quindi il campo diretto viene deformato col campo inverso e poi sommato a quest'ultimo; poi viene eseguita nuovamente l'operazione a campi invertiti e calcolata la media tra i due risultati.

Avendo dei campi separati in componenti (x e y), è necessario eseguire le operazioni sulle componenti separate e poi calcolare la norma dei risultati.

La routine di ottimizzazione (Flow Chart 4) può essere eseguita a seconda della scelta dell'operatore. Non potendo eseguire un'ottimizzazione per ogni slide, data la mole di tempo computazionale necessario, viene richiesto all'operatore di scegliere una slide che funga da campione per il processo.



Flow Chart 2: Routine di registrazione.

La routine di ottimizzazione (Flow Chart 4) può essere eseguita a seconda della scelta dell'operatore. Non potendo eseguire un'ottimizzazione per ogni slide, data la mole di tempo computazionale necessario, viene richiesto all'operatore di scegliere una slide che funga da campione per il processo.

Viene dunque mostrato all'operatore l'andamento dell'errore definito dall'espressione 2.30 calcolato tra l'immagine fissa e mobile e viceversa (Figura 3.3), in modo tale che possa essere individuata la slide che presenta una deformazione maggiore (che ragionevolmente dovrebbe fungere da campione migliore).

La scelta della slide che presenta un errore maggiore potrebbe facilmente essere automatizzata; tuttavia in molti casi le slide iniziali e finali presentano dei valori anomali di errore a causa delle imprecisioni sistematiche che si hanno ad inizio e fine della scansione TC. Dunque, è consigliabile eseguire l'ottimizzazione su una slide scelta ad hoc da un operatore consapevole di quella che dovrebbe essere l'effettiva posizione dei picchi di deformazione all'interno del volume.

L'operatore, a seconda delle tempistiche disponibili e della precisione desiderata, può selezionare due livelli di ottimizzazione e scegliere di eseguire solo un tuning grossolano dei parametri o se aggiungere anche una versione del medesimo tuning, basata sull'esplorazione di un intorno dei parametri risultanti dal tuning precedente.

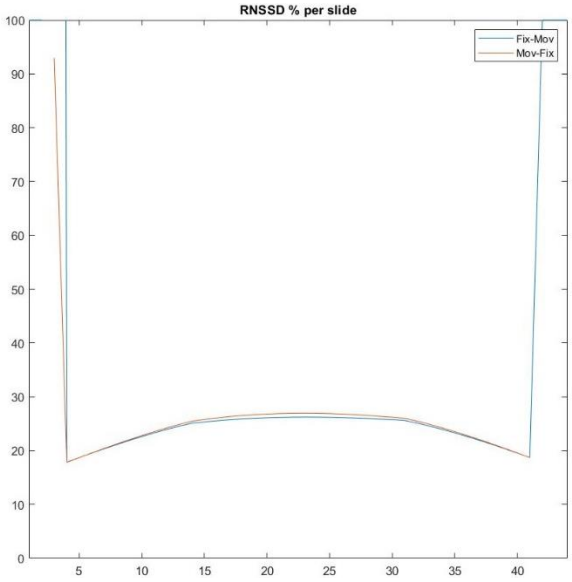
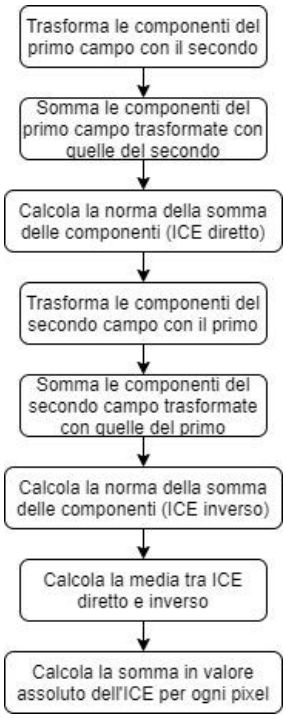
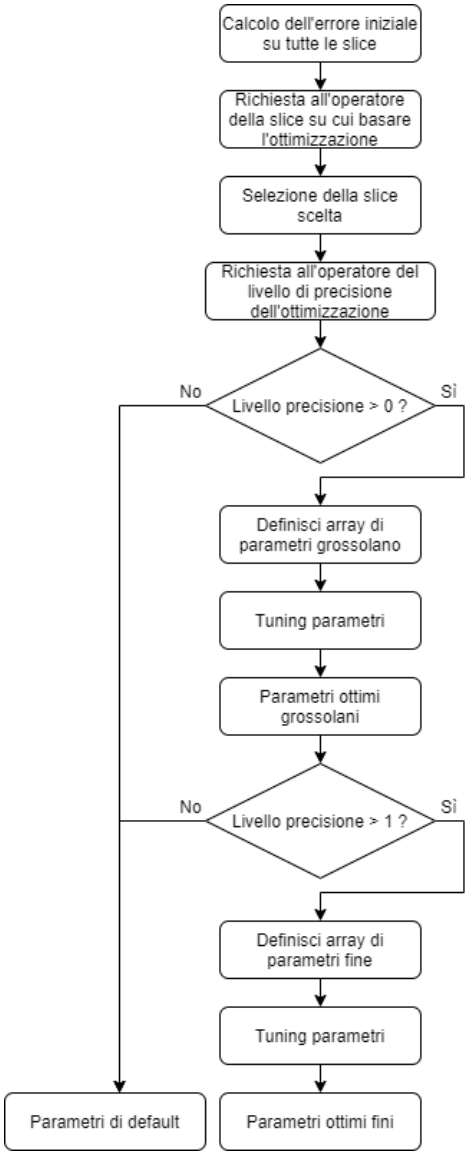


Figura 3.3: RNSSD % tra immagine fissa e mobile. L'immagine fissa funge da riferimento nel grafico in blu, mentre la mobile in quello in rosso.



Flow Chart 3: Routine di calcolo dell'ICE.



Flow Chart 4: Routine di ottimizzazione.

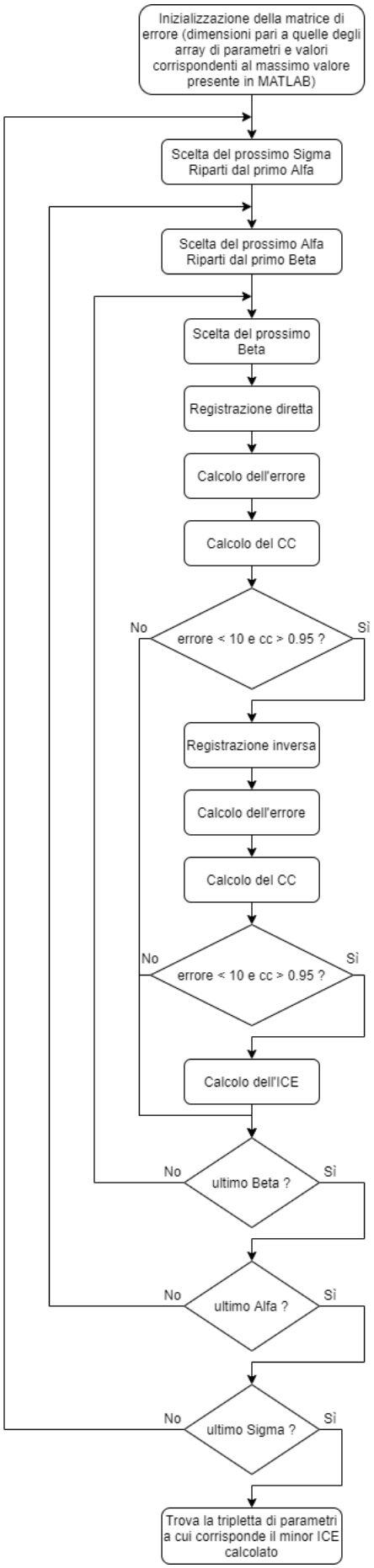
La routine di tuning (Flow Chart 5) consiste nell'effettuare la registrazione della slide selezionata, utilizzando tutte le combinazioni possibili tra i valori di parametri impostati.

Per il tuning grossolano, tutti i parametri variano da 0,1 a 5,1 a passi di 1; per il tuning fine si considera un intorno di 0,5 a destra e sinistra dei parametri selezionati dal primo tuning con un passo di 0,1.

Per velocizzare la ricerca del minimo ICE tra i risultati delle combinazioni, viene inizializzata una matrice di errore tridimensionale (di dimensioni pari alla lunghezza degli array contenenti i valori che ogni singolo parametro può assumere) inizializzata al massimo valore presente in MATLAB, in questo modo si possono imporre delle condizioni che non facciano eseguire tutte le operazioni se i risultati si rivelano scarsi già nelle prime fasi di calcolo.

Nello specifico, per calcolare l'ICE, è necessario effettuare la registrazione diretta e inversa; valutando la qualità dell'immagine registrata, si può arrestare il processo già dopo la prima registrazione, evitando la seconda. Il processo può essere ulteriormente arrestato se i risultati della seconda registrazione non sono soddisfacenti.

In particolare, le condizioni imposte ammettono soluzioni che forniscano registrazioni con $CC > 0{,}95$ e $RNSSD\ \% < 10\%$.



Flow Chart 5: Routine di tuning.

3.5 Confronto con Demons originale

Considerando le due immagini sotto riportate (Figura 3.4), abbiamo a sinistra un cerchio inserito in un quadrato, e una versione deformata della prima immagine lungo gli assi x e y.

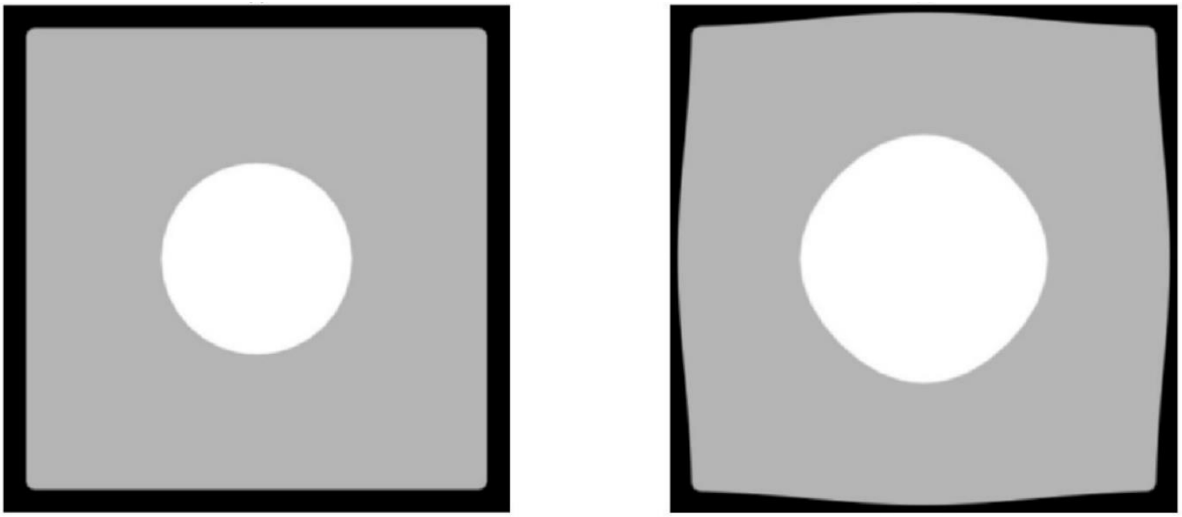


Figura 3.4: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra).

Prendendo la prima come Fixed e la seconda come Moving, possiamo mettere a confronto le registrazioni eseguite tramite il metodo descritto in questo lavoro con il classico metodo dei Demons implementato da MATLAB.

Tramite l'introduzione delle nuove correzioni, viene migliorato il controllo sui termini energetici presenti al denominatore. Infatti, ponendo i parametri Alfa, Beta e Sigma a 1 (Demons originale) si ottiene una forte discrepanza tra le immagini e le rispettive registrazioni (Figura 3.5), a fronte di campi di deformazione apparentemente coerenti (Figura 3.6) che però mostrano un ICE eccessivamente alto (Figura 3.7).

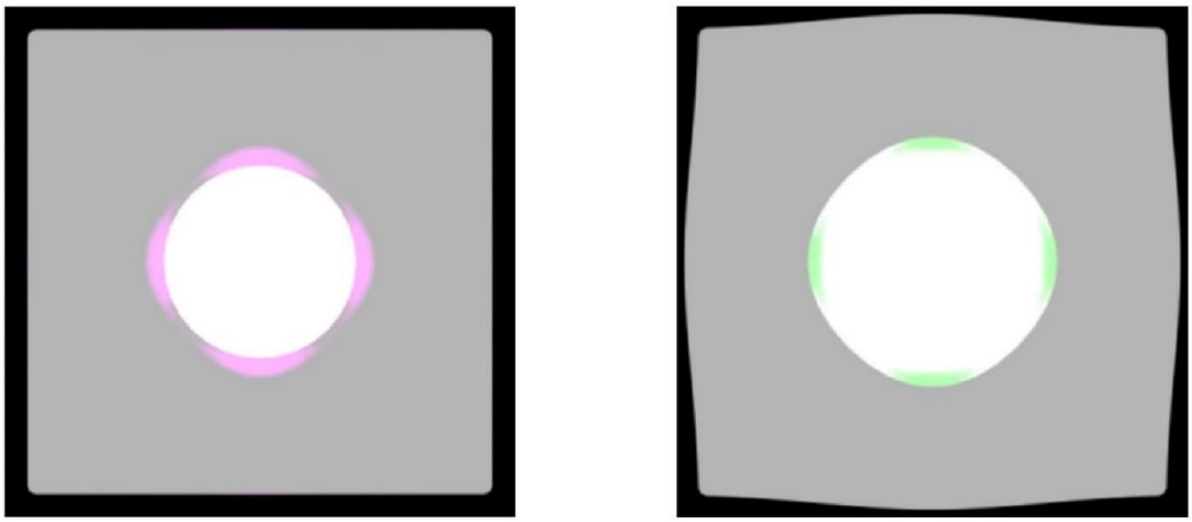


Figura 3.5: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) con le relative registrazioni ottenute con il metodo originale dei Demons.

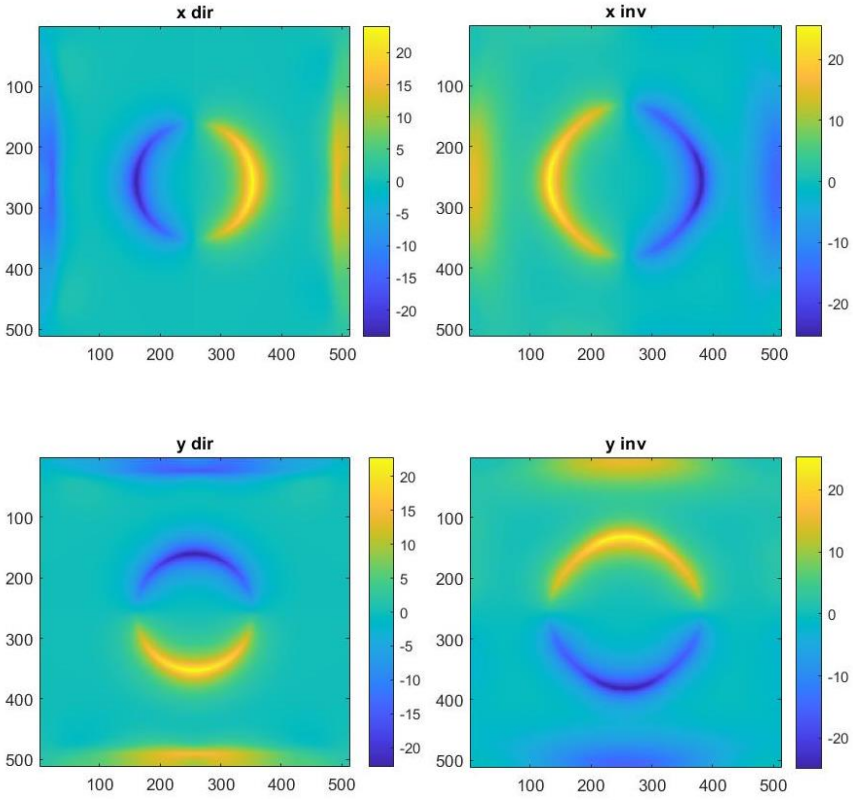


Figura 3.6: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con l'algoritmo dei Demons originale (valori riportati in pixel).

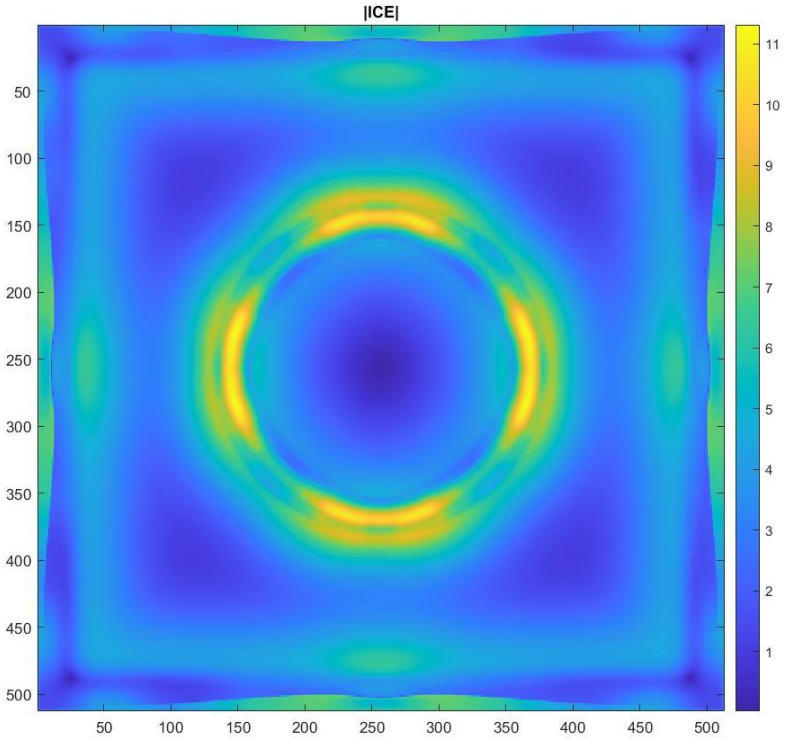


Figura 3.7: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati col metodo dei Demons originale (valori riportati in pixel).

I campi di deformazione vettoriale risultano inconsistenti tra di loro, portando ad una registrazione imprecisa, e mostrando un range di deformazione diverso tra la trasformazione diretta e quella inversa.

Osservando invece i risultati di registrazione ottenuti con il metodo proposto, possiamo osservare come le due immagini registrate risultino impercettibilmente differenti dalle immagini di riferimento (Figura 3.8) tanto da dover necessitare di uno zoom per poter apprezzare il disallineamento (Figura 3.9), che risulta essere di pochi pixel.

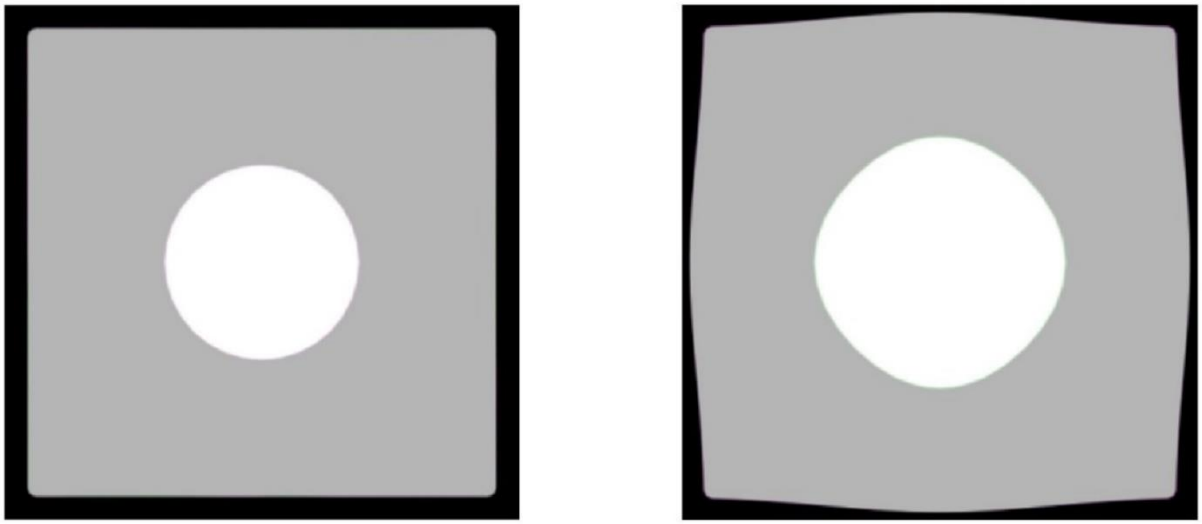


Figura 3.8: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) con le relative registrazioni ottenute con il metodo proposto in questo lavoro.

Figura 3.9: Zoom della sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) con le relative registrazioni ottenute con il metodo proposto in questo lavoro.

I campi di deformazione (Figura 3.10) risultano più dispersi e coerenti come range di valori assunti; in più osservando l'ICE (Figura 3.11), si riscontra una consistenza ben più alta poiché, a meno dei sistematici effetti di bordo, risulta prossimo allo zero in tutta l'immagine.

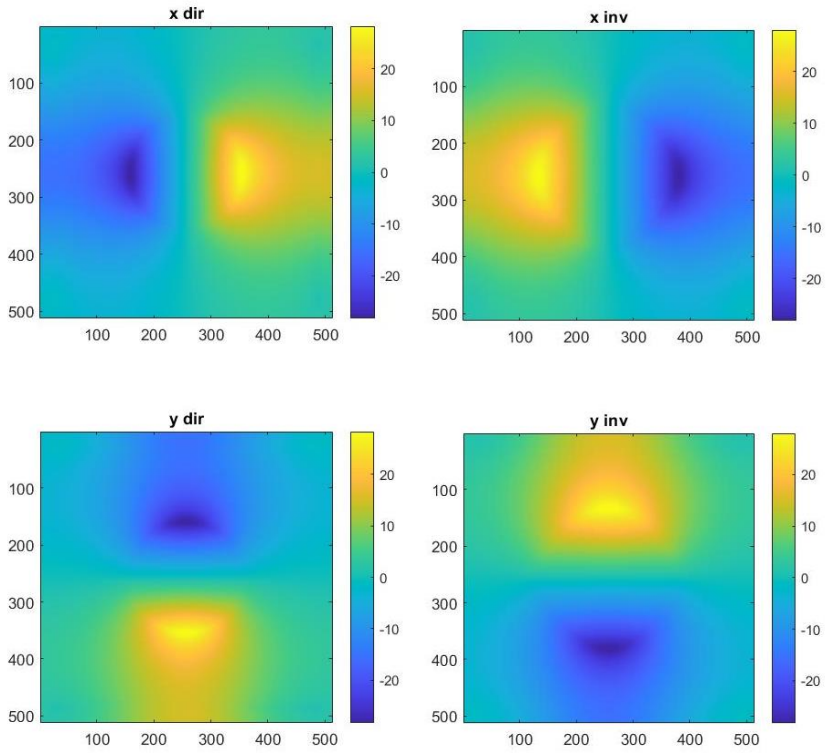


Figura 3.10: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con l'algoritmo proposto in questo lavoro (valori riportati in pixel).

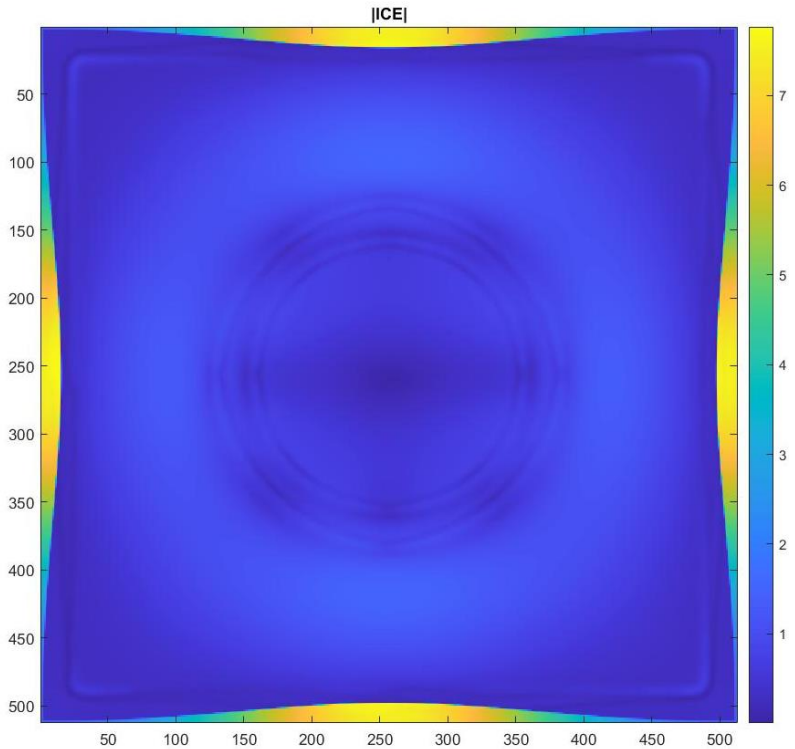


Figura 3.11: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati col metodo proposto in questo lavoro (valori riportati in pixel).

3.6 Robustezza al rumore

Nel campo della radiografia esistono due tipologie di rumore: il rumore elettronico, che deriva dalle approssimazioni del sistema di ricostruzione delle immagini, e il rumore quantico, legato direttamente alle caratteristiche del fascio radiante e della tipologia di ricostruzione. Mentre il primo è assimilabile ad un processo gaussiano bianco, il secondo crea delle alterazioni locali di intensità che rendono l'immagine granulosa (rumore "sale e pepe" e rumore "speckle").

Corrompendo le immagini con rumore gaussiano bianco (Figura 3.12), con rumore sale e pepe (Figura 3.13) e con rumore speckle (Figura 3.14), possiamo mettere alla prova la robustezza dell'algoritmo.

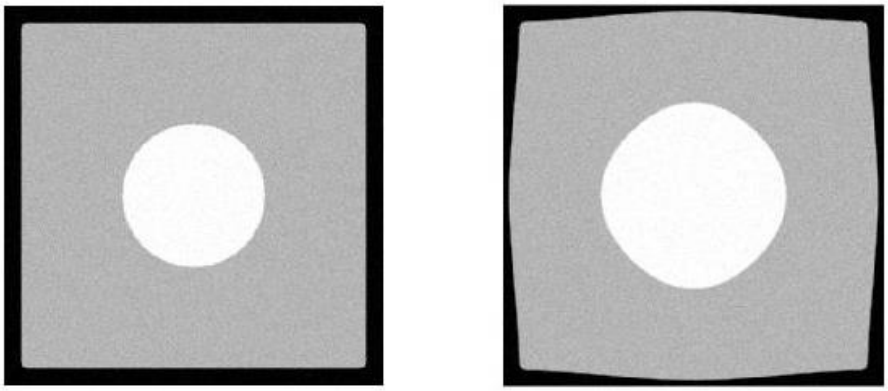


Figura 3.12: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra) corrotte da rumore gaussiano (st.dev. $0{,}5 \cdot 10^{-3}$*).*

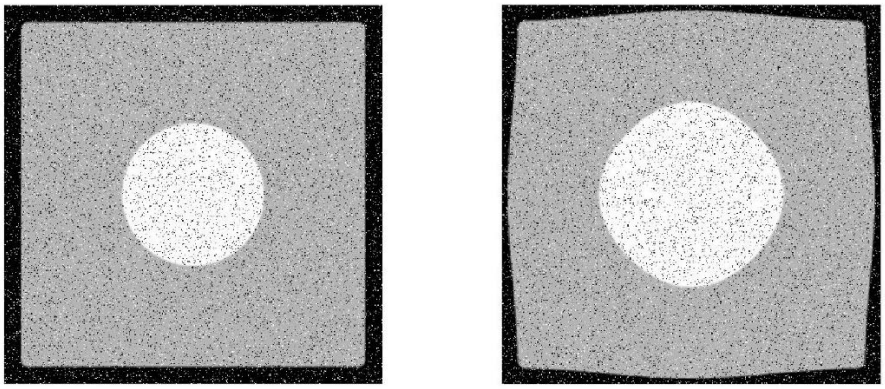


Figura 3.13: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra) corrotte da rumore sale e pepe (density $0{,}1$*).*

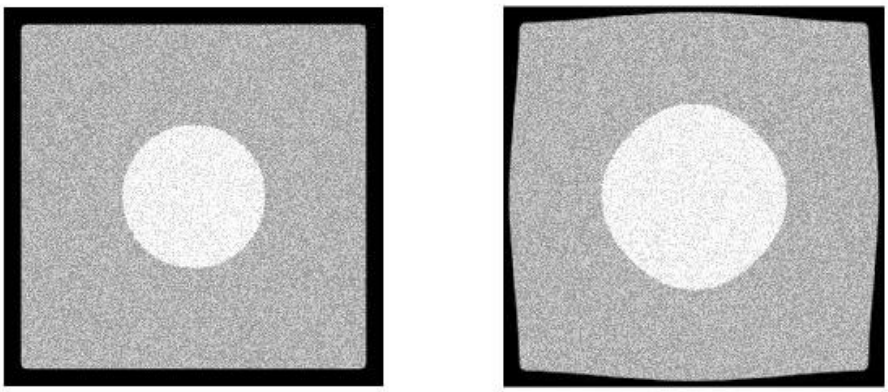


Figura 3.14: Immagine fissa (sinistra) e immagine mobile (destra) corrotte da rumore speckle (variance 10^{-2}*).*

Osservando i campi ottenuti dalle registrazioni (Figure 3.15-3.17-3.19) e i relativi ICE (Figure 3.16-3.18-3.20) si può notare una dispersione granulare dei valori delle componenti dei campi, rispecchiando la granulosità delle immagini da cui derivano; questo crea delle aree dove in campi risultano inconsistenti tra di loro. Tuttavia, le registrazioni ottenute (Figure 3.21-3.22-3.23), pur non avendo una qualità accettabile per definire la registrazione come perfettamente riuscita. C'è da ricordare però che l'algoritmo non prevede operazioni di pre-processing atte a preparare le immagini al calcolo del DVF; per attenuare il rumore, vengono applicati filtri e modifiche di contrasto adeguati alla noise reduction oppure le moderne tecniche di ricostruzione iterativa che, riducendo la dose fornita, riducono anche il rumore quantico.

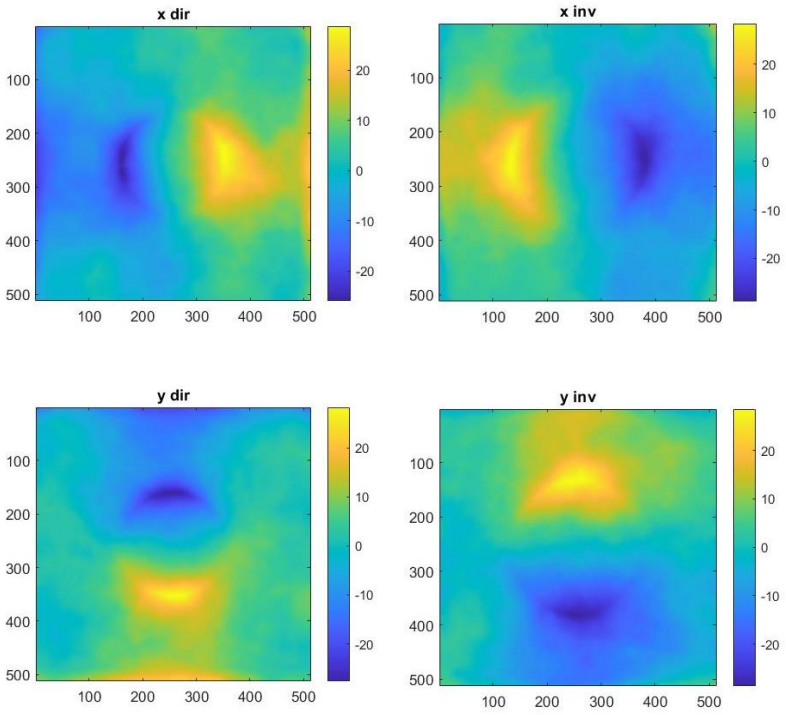


Figura 3.15: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con immagini corrotte da rumore gaussiano (valori riportati in pixel).

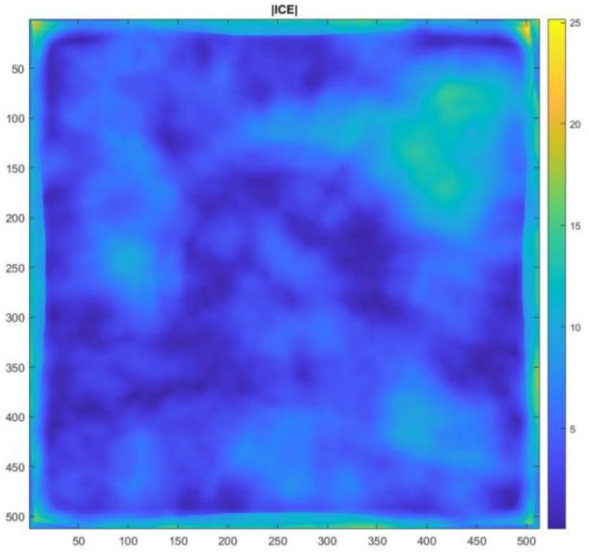


Figura 3.16: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati con immagini corrotte da rumore gaussiano (valori riportati in pixel).

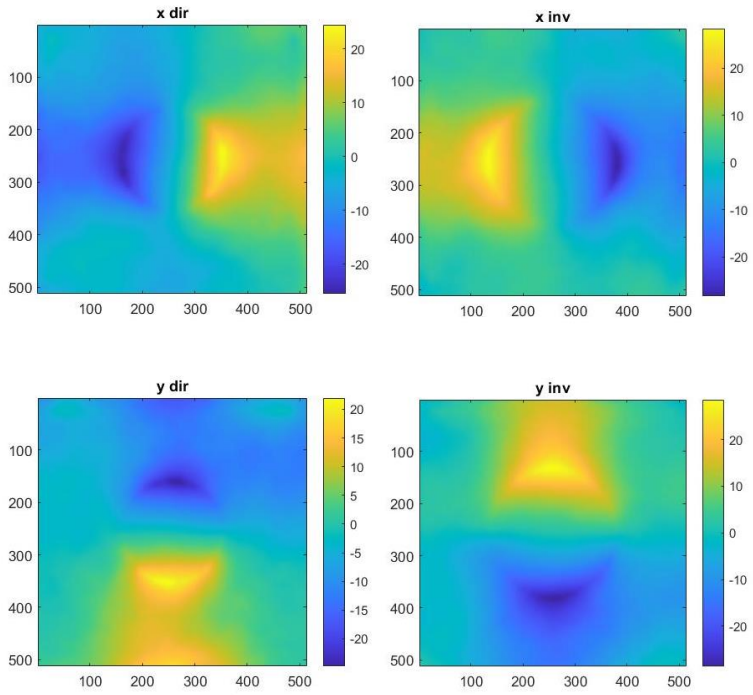


Figura 3.17: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con immagini corrotte da rumore sale e pepe (valori riportati in pixel).

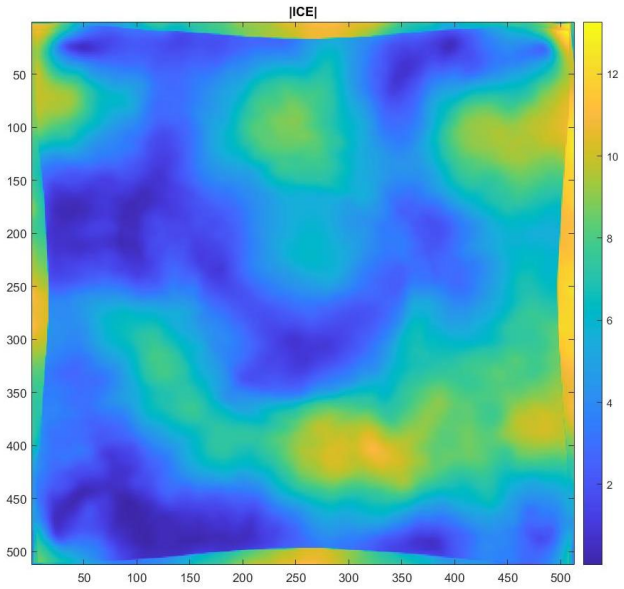


Figura 3.18: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati con immagini corrotte da rumore sale e pepe (valori riportati in pixel).

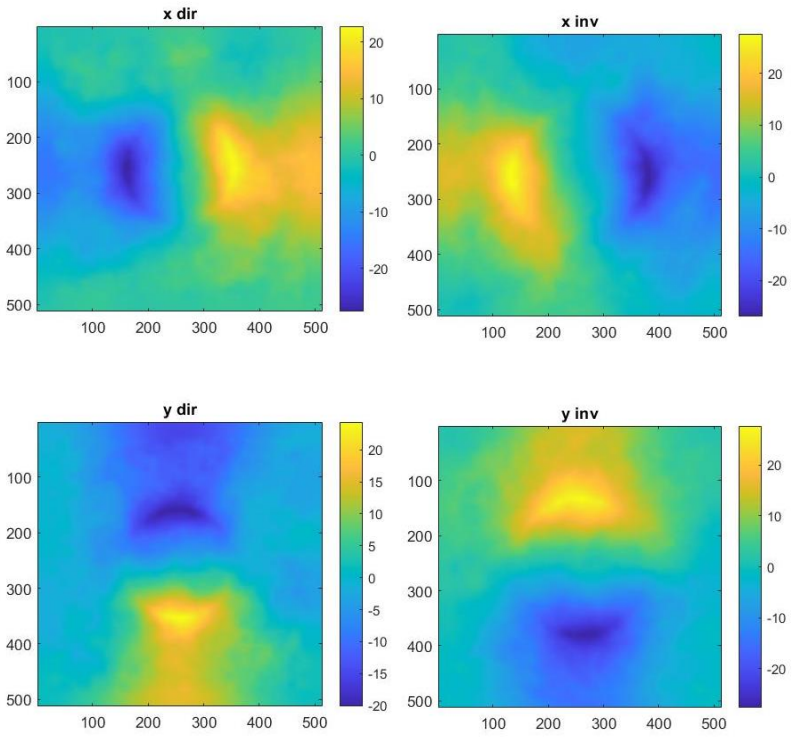


Figura 3.19: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra) calcolato con immagini corrotte da rumore speckle (valori riportati in pixel).

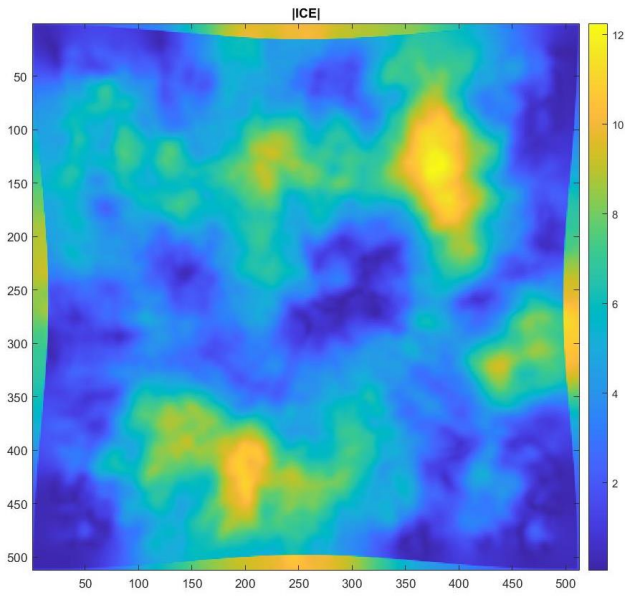


Figura 3.20: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso calcolati con immagini corrotte da rumore speckle (valori riportati in pixel).

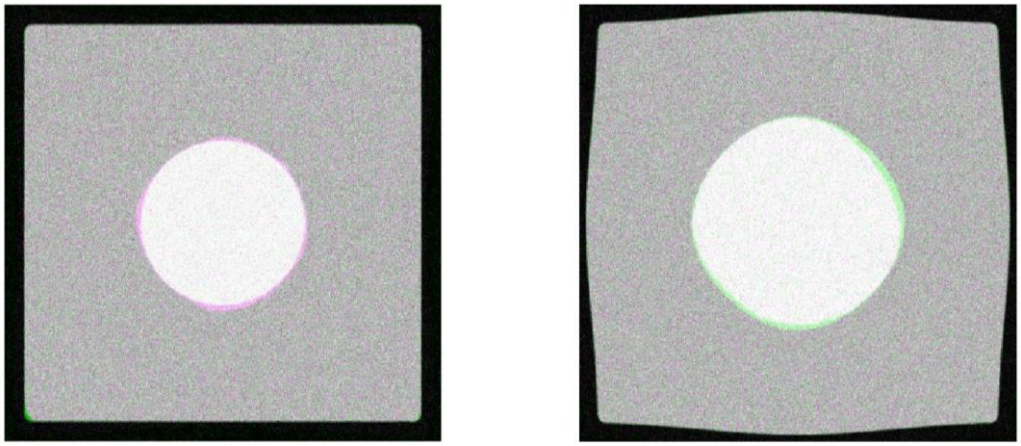


Figura 3.21: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) corrotte da rumore gaussiano con le relative registrazioni.

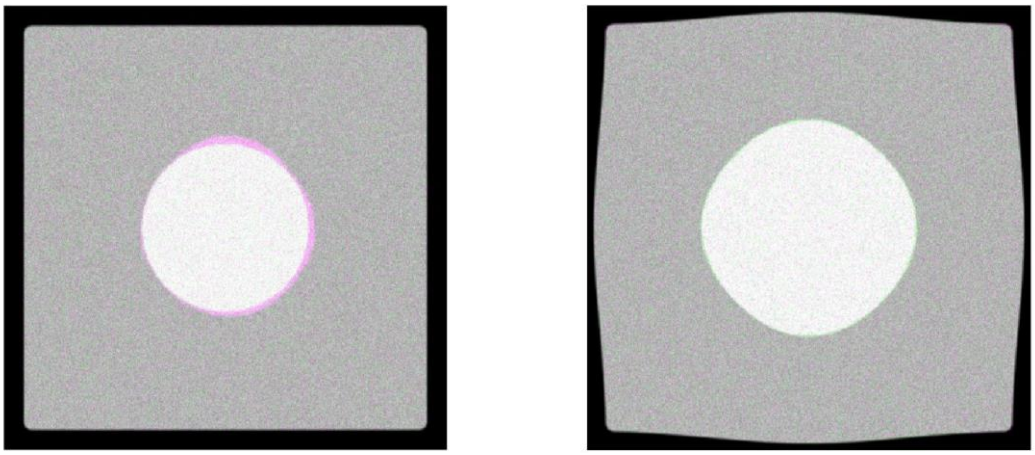


Figura 3.22: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) corrotte da rumore sale e pepe con le relative registrazioni.

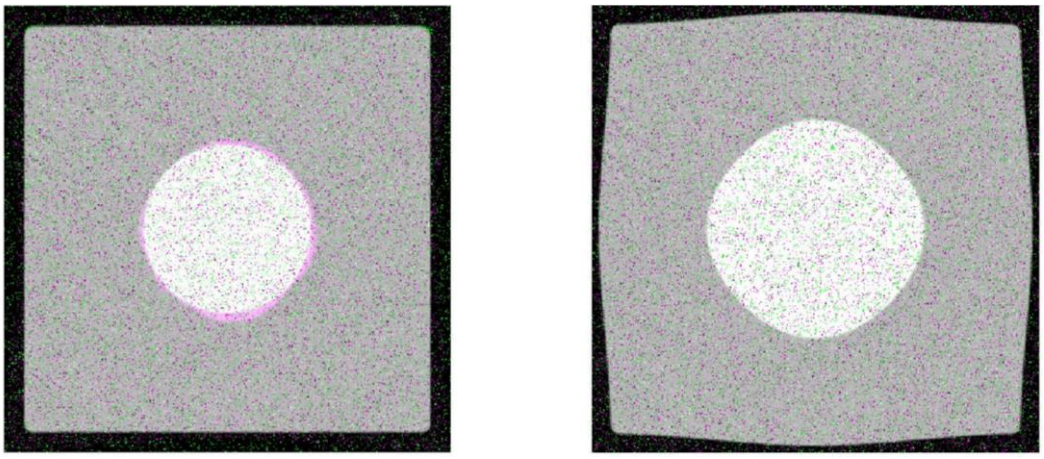


Figura 3.23: Sovrapposizione dell'immagine fissa (sinistra) e mobile (destra) corrotte da rumore speckle con le relative registrazioni.

Capitolo 4: Applicazione dell'algoritmo

4.1 Fantoccio geometrico con sola deformazione lungo x

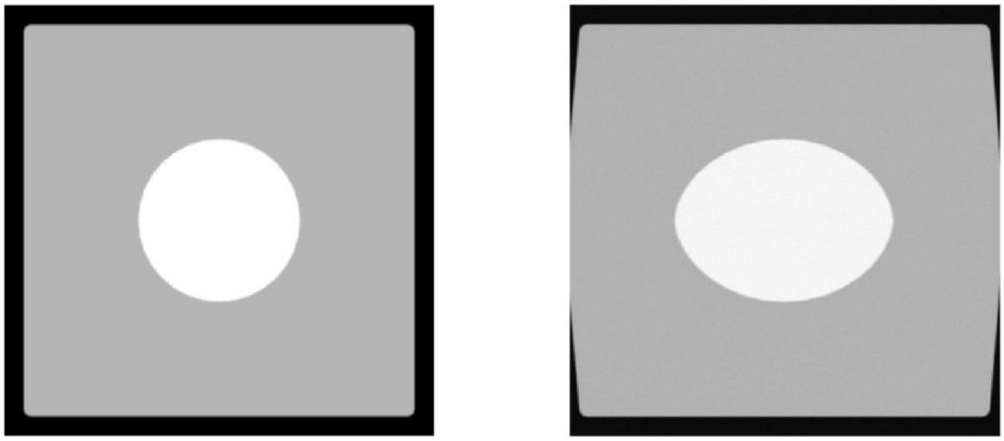


Figura 4.1: Fantoccio geometrico non deformato (sinistra) e deformato lungo x (destra).

Parametri ottimi		
Sigma	Alfa	Beta
3,8	0,1	0,2

Tabella 4.1: Parametri ottimi per il fantoccio geometrico deformato lungo x.

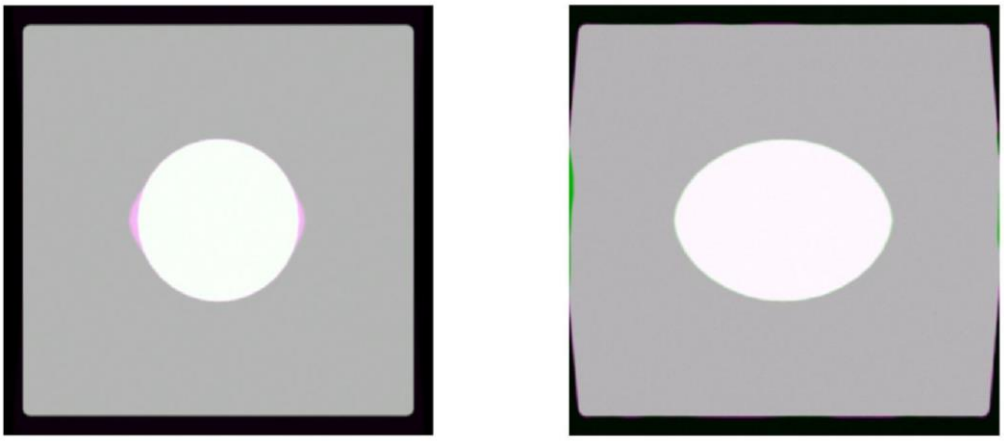


Figura 4.2: Sovrapposizione dell'immagine non deformata (sinistra) e deformata (destra) con le relative registrazioni.

	Sfera-Ellissoide	Ellissoide-Sfera
RNSSD %	4,022	5,6963
CC	0,9974	0,9898
NMI	0,9407	0,2795
max detJ	1,2097	1,2843
min detJ	0,7802	0,7663

Tabella 4.2: Valori delle metriche di validazione per il fantoccio geometrico deformato lungo x.

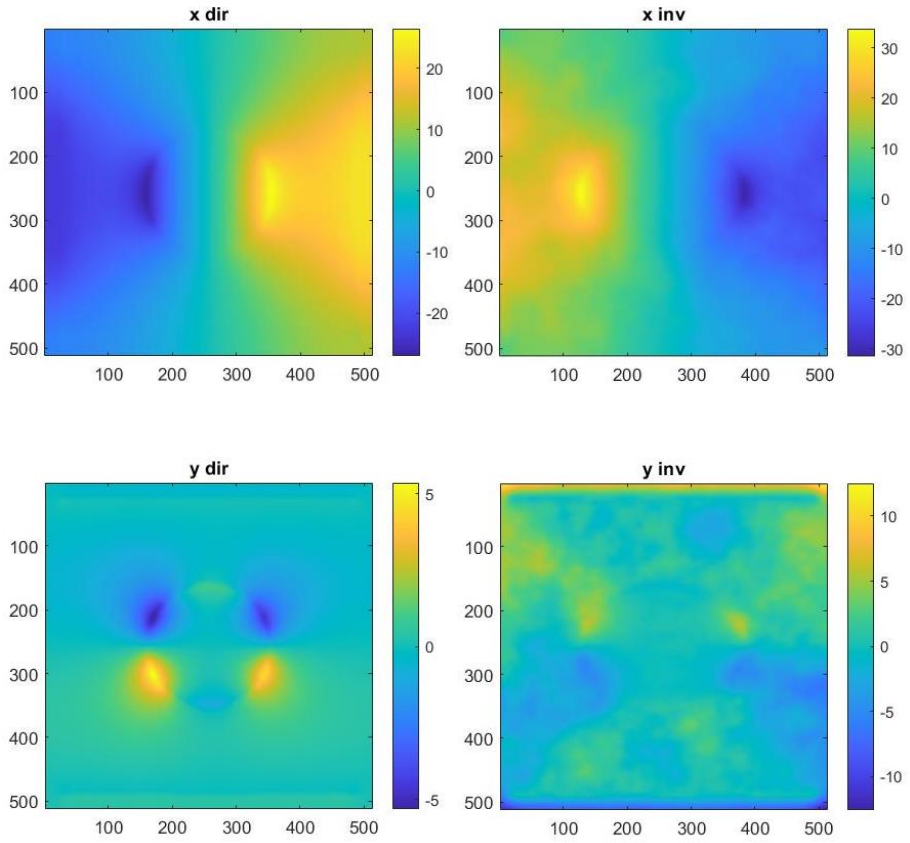


Figura 4.3: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra); valori riportati in pixel.

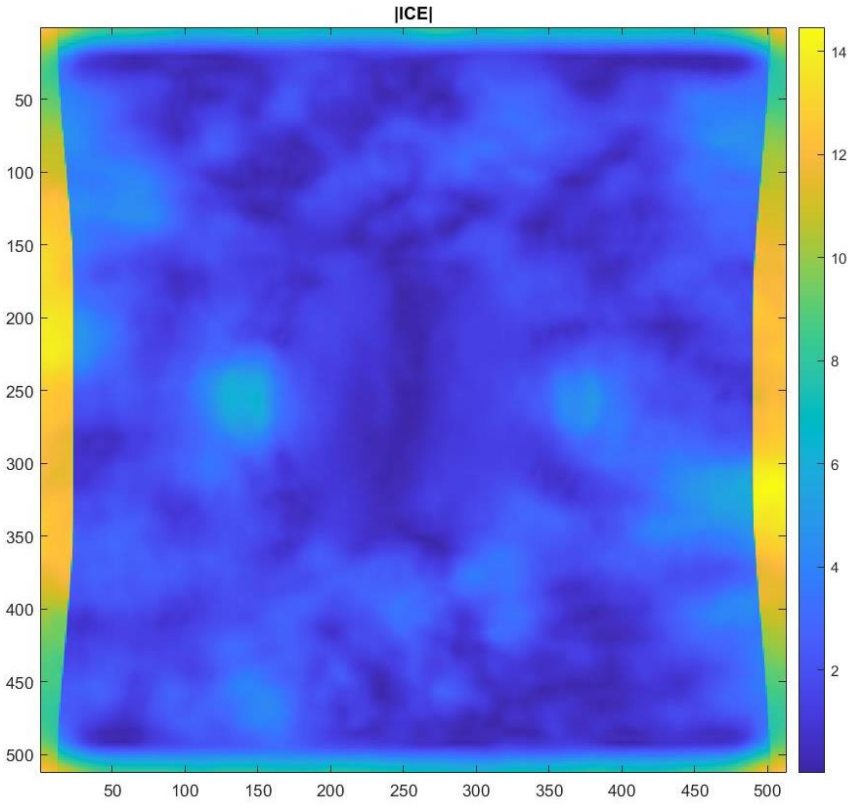


Figura 4.4: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso del fantoccio geometrico deformato lungo x (valori riportati in pixel).

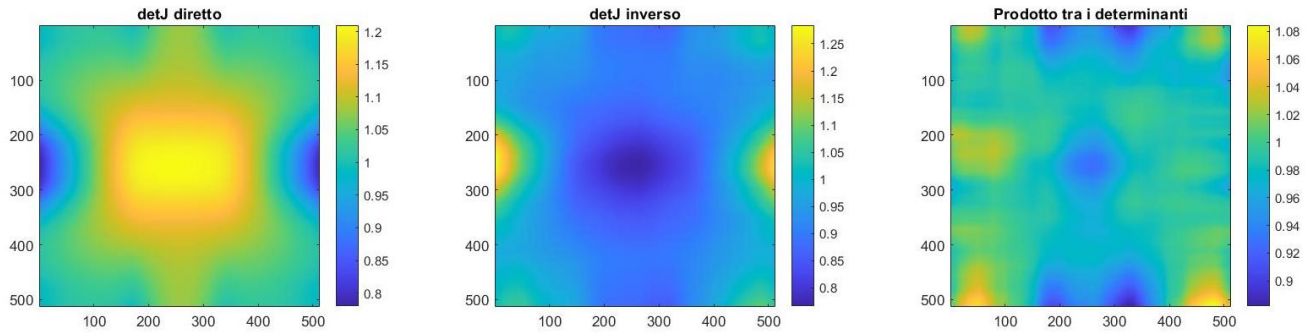


Figura 4.5: Determinante Jacobiano della trasformazione diretta (sinistra), inversa (centro) relativo al fantoccio geometrico deformato lungo x e prodotto tra i due (destra).

Osservando i risultati della registrazione, possiamo osservare un ottimo maching tra le immagini di riferimento e quelle registrate (Figura 4.2). I campi (Figura 4.3) sono consistenti tra di loro, presentando un basso ICE (Figura 4.4) e i valori del loro determinante Jacobiano (Figura 4.5) indicano una buona realizzabilità e invertibilità del campo.

L'unico elemento anomalo è il valore di NMI tra ellissoide e sfera; questo è probabilmente legato alla natura sintetica del fantoccio. Osservando infatti gli istogrammi di luminosità dell'immagine fissa e mobile (Figura 4.6), ci si rende subito conto delle discrepanze tra le distribuzioni di intensità. Questa diversità è sicuramente legata alla creazione del fantoccio fisso, che presenta tre picchi di colore preponderanti che, quando il fantoccio è stato deformato dal software ImSimQA, hanno subito un abbassamento di frequenza a fronte di un aumento di variabilità.

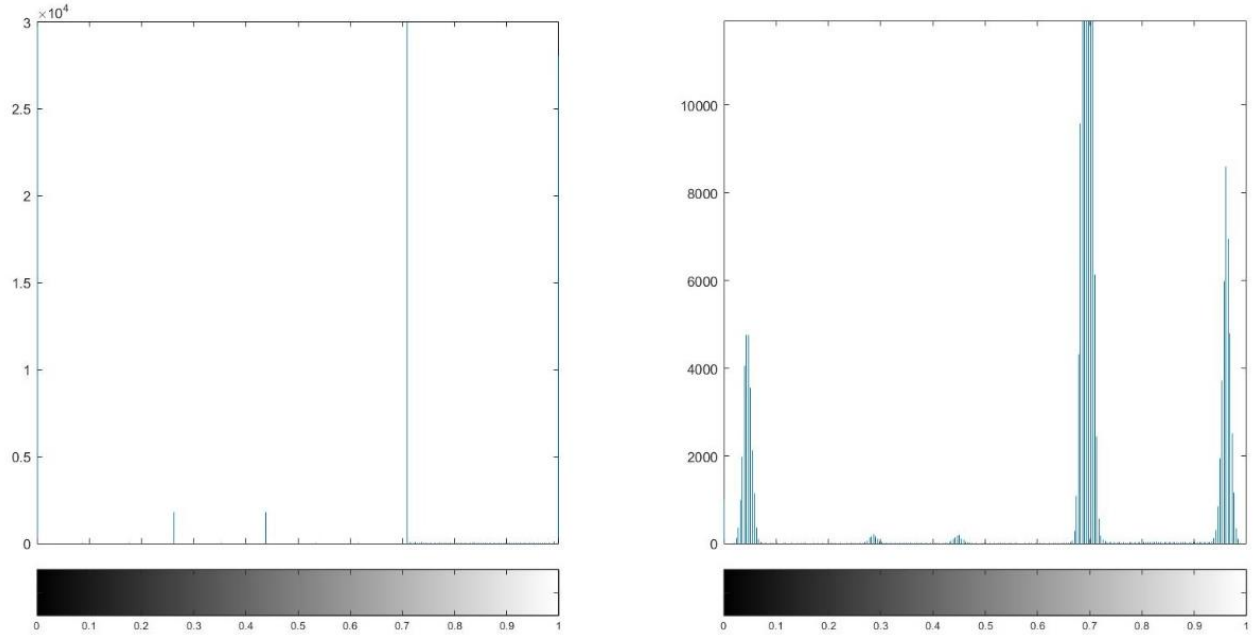


Figura 4.6: Istogrammi di luminosità dell'immagine non deformata (sinistra) e deformata (destra).

4.2 Fantoccio geometrico con deformazione lungo x e y

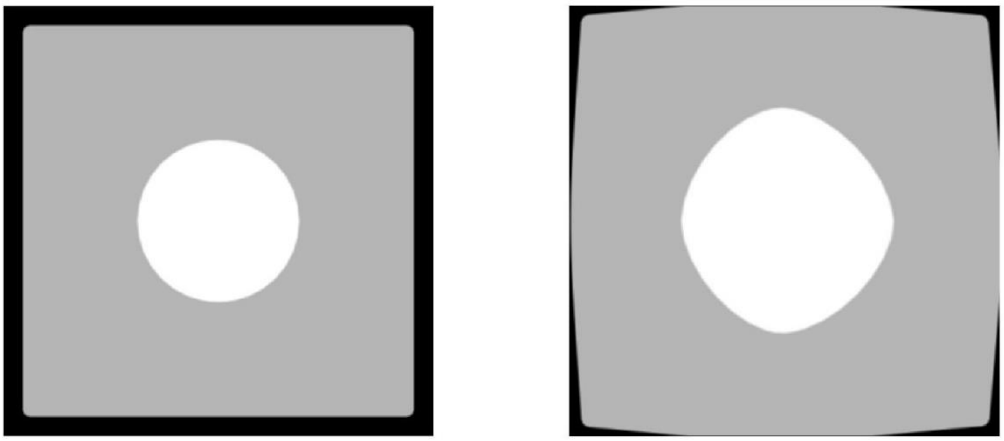


Figura 4.7: Fantoccio geometrico non deformato (sinistra) e deformato lungo x (destra).

Parametri ottimi		
Sigma	Alfa	Beta
4,5	0,1	0,1

Tabella 4.3: Parametri ottimi per il fantoccio geometrico deformato lungo x e y.

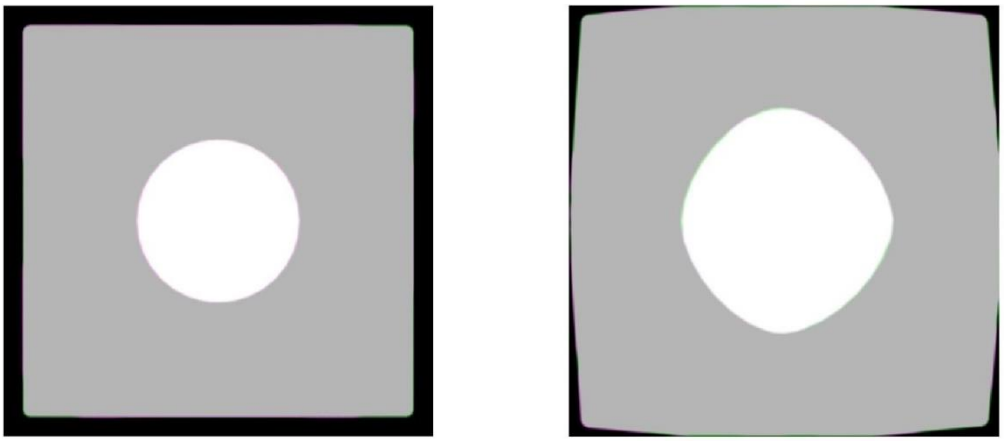


Figura 4.8: Sovrapposizione dell'immagine non deformata (sinistra) e deformata (destra) con le relative registrazioni.

	Sfera-Ellissoide	Ellissoide-Sfera
RNSSD %	3,4988	3,4807
CC	0,9967	0,9894
NMI	0,9515	0,8501
max detJ	1,5845	1,2749
min detJ	0,6154	0,5434

Tabella 4.4: Valori delle metriche di validazione per il fantoccio geometrico deformato lungo x e y.

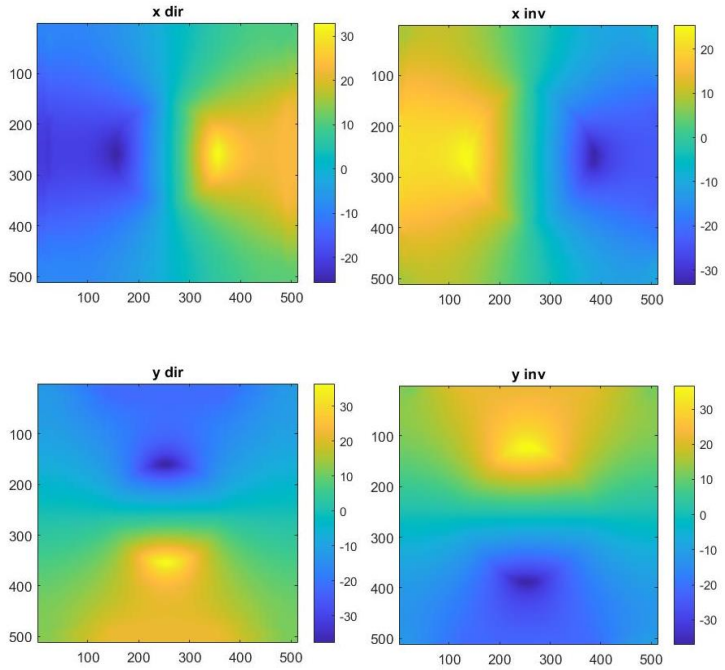


Figura 4.9: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra); valori riportati in pixel.

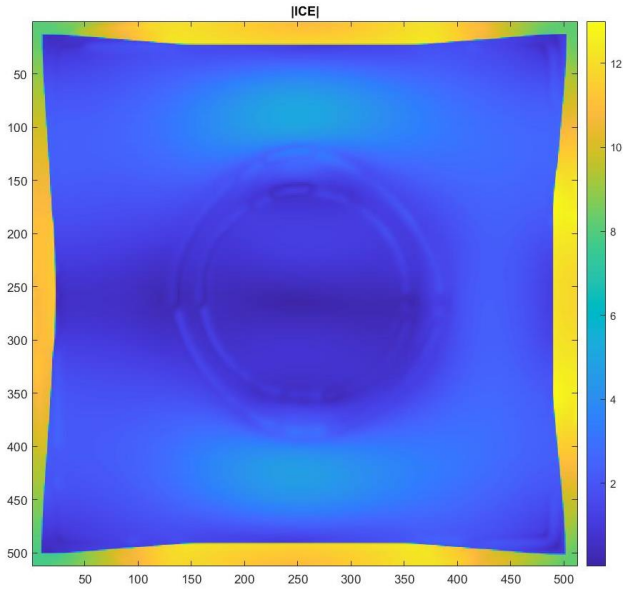


Figura 4.10: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso del fantoccio geometrico deformato lungo x e y (valori riportati in pixel).

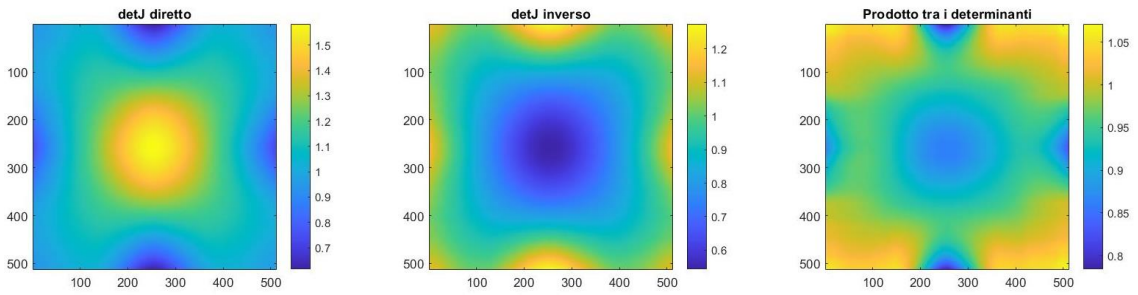


Figura 4.11: Determinante Jacobiano della trasformazione diretta (sinistra), inversa (centro) relativo al fantoccio geometrico deformato lungo x e y e prodotto tra i due (destra).

4.3 Fantoccio testa-collo con sola deformazione lungo x

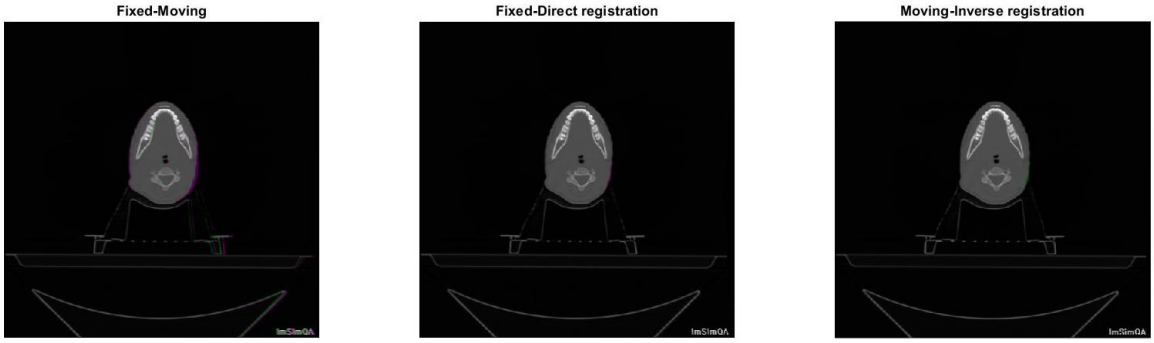


Figura 4.12: Sovrapposizione tra l'immagine fissa e mobile (sinistra), tra fissa e la sua registrazione (centro) e tra la mobile e la sua registrazione (destra).

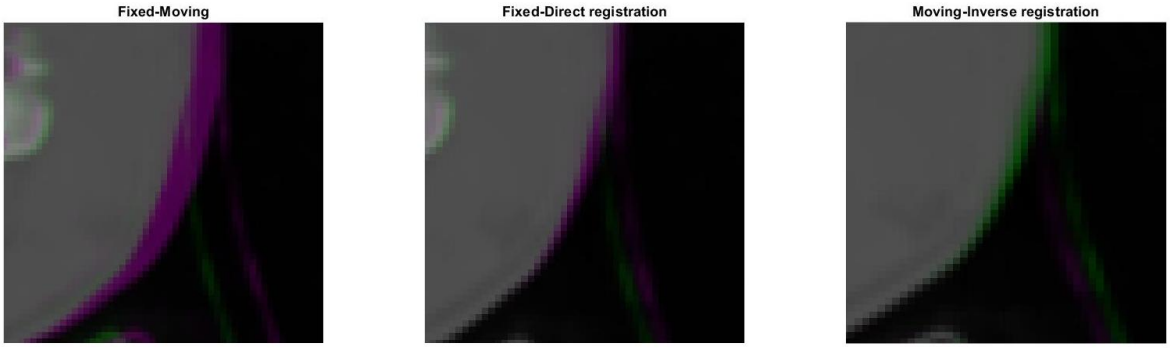


Figura 4.13: Zoom della sovrapposizione tra l'immagine fissa e mobile (sinistra), tra fissa e la sua registrazione (centro) e tra la mobile e la sua registrazione (destra).

Parametri ottimi		
Sigma	Alfa	Beta
5,2	1,6	1

Tabella 4.5: Parametri ottimi per il fantoccio testa-collo deformato lungo x.

	Sfera-Ellissoide	Ellissoide-Sfera
RNSSD %	4,7624	5,9615
CC	0,9987	0,9980
NMI	0,7662	0,7564
max detJ	1,0322	1,0464
min detJ	0,9523	0,9679

Tabella 4.6: Valori delle metriche di validazione per il fantoccio testa-collo deformato lungo x.

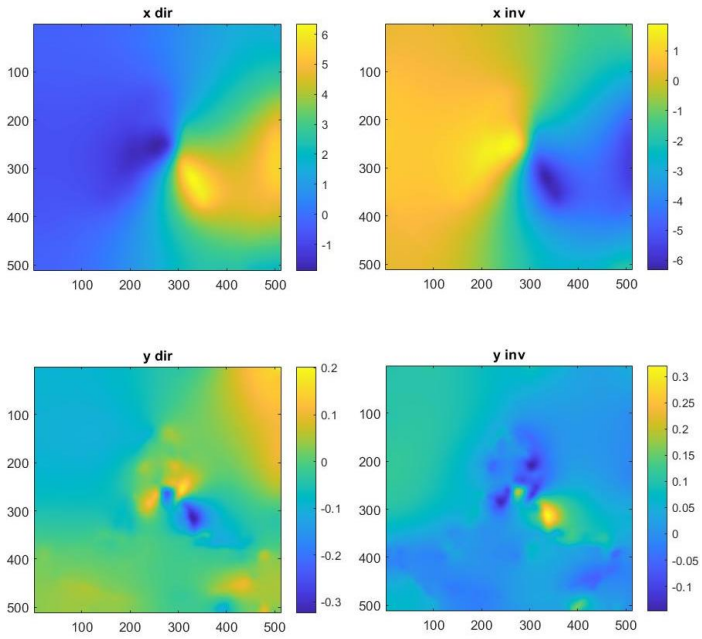


Figura 4.14: Componenti x (in alto) e y (in basso) del DVF diretto (a sinistra) e inverso (a destra); valori riportati in pixel.

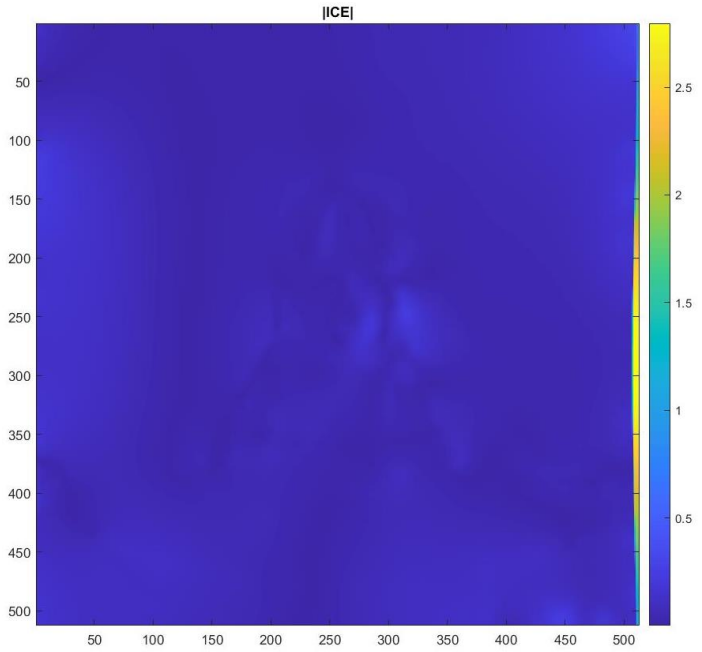


Figura 4.15: ICE calcolato tra i DVF diretto e inverso del fantoccio testa-collo deformato lungo x (valori riportati in pixel).

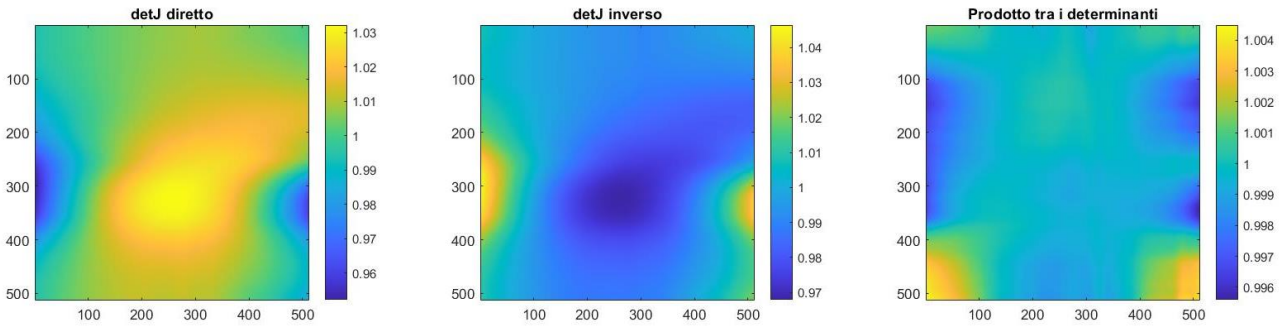


Figura 4.16: Determinante Jacobiano della trasformazione diretta (sinistra), inversa (centro) relativo al fantoccio testa-collo deformato lungo x e prodotto tra i due (destra).

Capitolo 5: Risultati e conclusioni

5.1 Analisi delle performance

Di seguito vengono riportati i grafici dell'andamento per ogni slide del RNSSD % (a sinistra), dell'informazione mutua normalizzata e del coefficiente di correlazione (a destra). Il primo grafico mette a confronto la metrica di valutazione della relazione identica prima e dopo la registrazione. L'RNSSD % diretto (blu) e inverso (rosso) dopo la registrazione, risulta nettamente inferiore a quello prima della registrazione (giallo con riferimento l'immagine fixed e viola con riferimento l'immagine moving), ed è un indicatore di una bassa differenza di intensità pixel per pixel tra l'immagine di riferimento e la registrazione. Il coefficiente di correlazione è pressoché problematiche descritte nel capitolo 4.1. Come già anticipato, le slide iniziali e finali devono essere considerate come outliers ed eliminate dal computo delle medie (riportate nelle tabelle sottostanti i grafici).

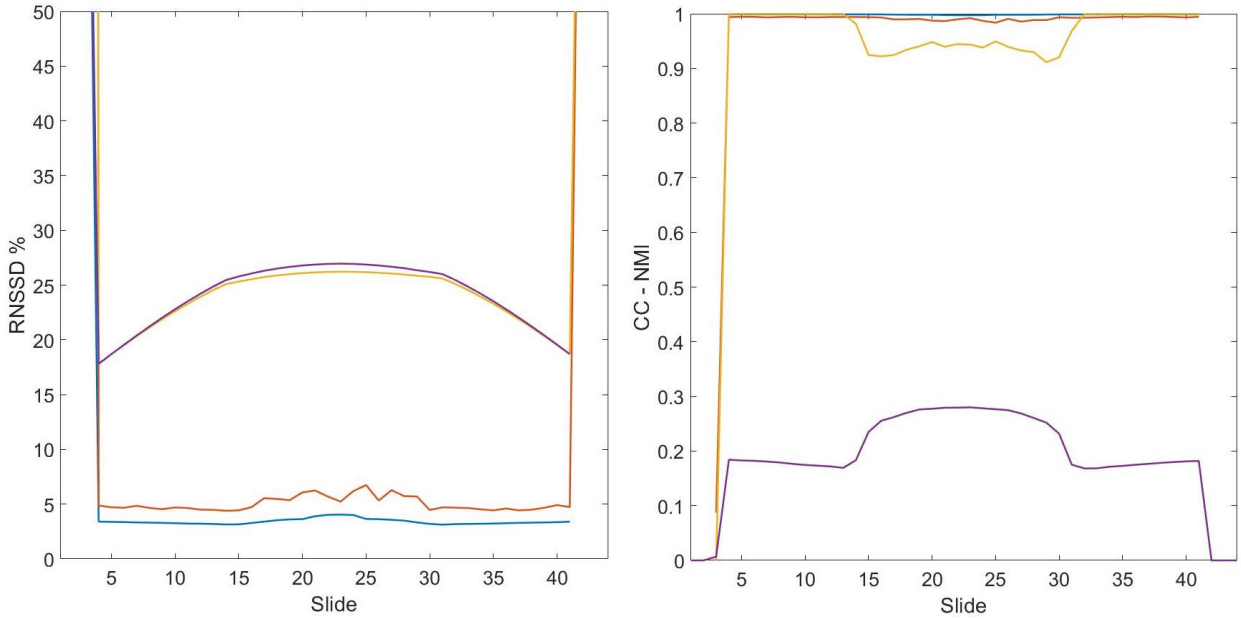


Figura 5.1: (A sinistra) Grafico della variazione dell'RNSSD % pre registrazione (giallo con riferimento la Fixed e viola con riferimento la Moving) e post registrazione (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x. (A destra) Grafico della variazione del CC (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) e della NMI (giallo registrazione diretta e viola registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x.

Metriche mediate	Trasformazione diretta	Trasformazione inversa
RNSSD % before	23,7102	24,0712
RNSSD % after	3,4039	5,0255
CC	0,9986	0,9921
NMI	0,9680	0,2143

Tabella 5.1: Valori mediati (a meno degli outlier) delle metriche SIB per il fantoccio geometrico deformato lungo x.

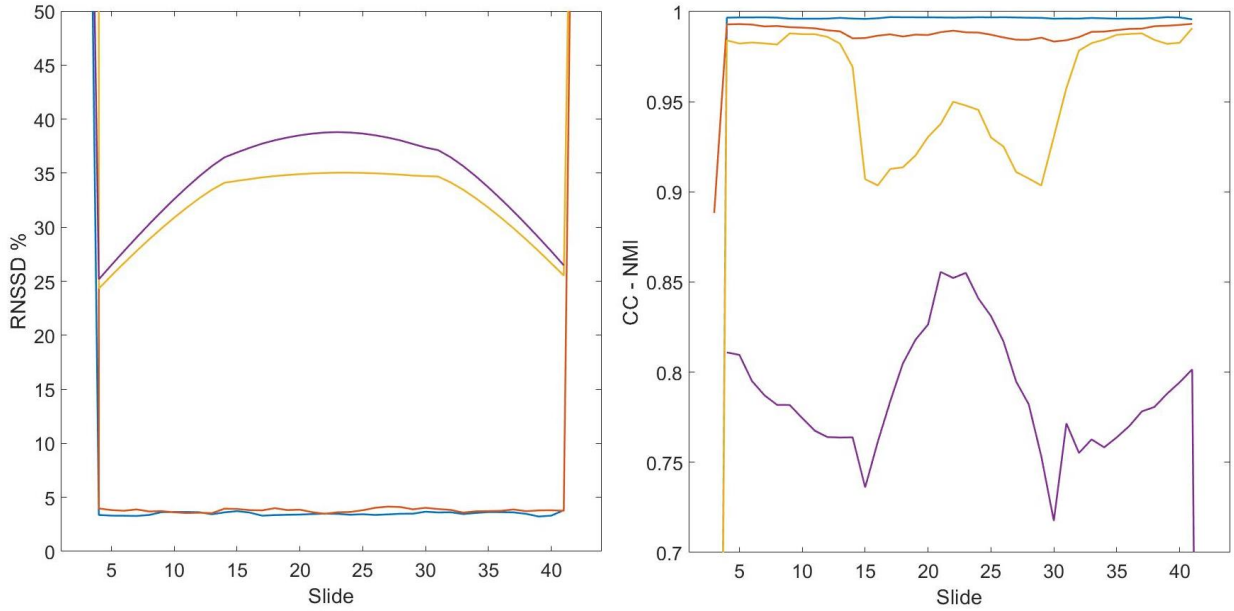


Figura 5.2: (A sinistra) Grafico della variazione dell'RNSSD % pre registrazione (giallo con riferimento la Fixed e viola con riferimento la Moving) e post registrazione (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x e y. (A destra) Grafico della variazione del CC (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) e della NMI (giallo registrazione diretta e viola registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio geometrico deformato lungo x e y.

Metriche mediate	Trasformazione diretta	Trasformazione inversa
RNSSD % before	32,0935	34,4457
RNSSD % after	3,4900	3,7940
CC	0,9965	0,9888
NMI	0,9574	0,7874

Tabella 5.2: Valori mediati (a meno degli outlier) delle metriche SIB per il fantoccio geometrico deformato lungo x e y.

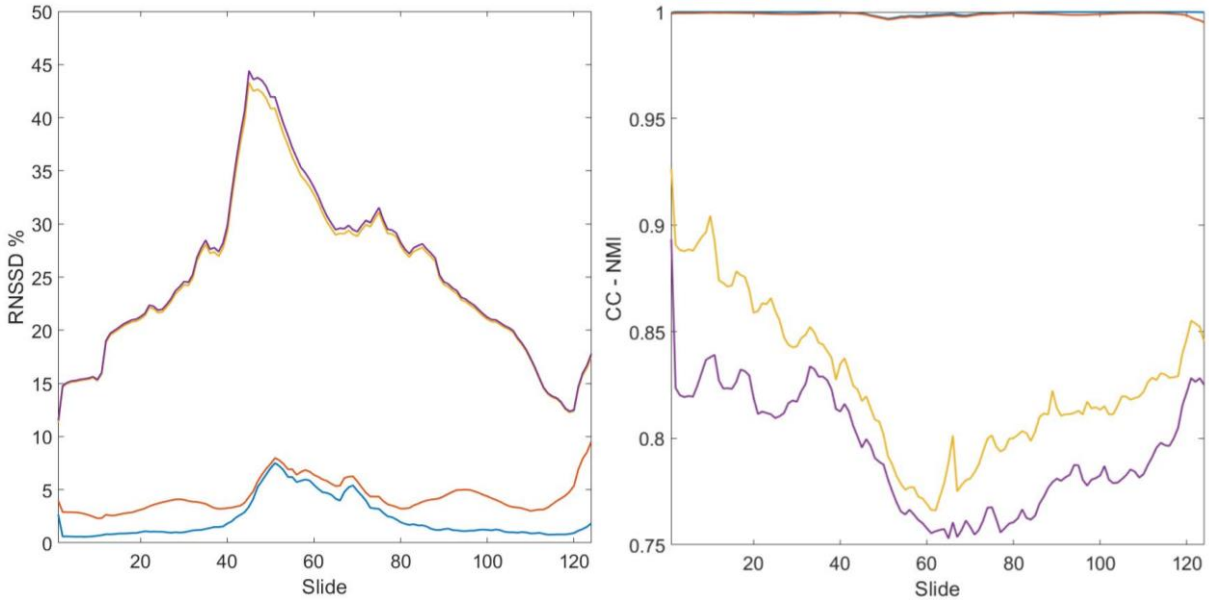


Figura 5.3: (A sinistra) Grafico della variazione dell'RNSSD % pre registrazione (giallo con riferimento la Fixed e viola con riferimento la Moving) e post registrazione (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio testa-collo deformato lungo x. (A destra) Grafico della variazione del CC (blu registrazione diretta e rosso registrazione inversa) e della NMI (giallo registrazione diretta e viola registrazione inversa) per ogni slide del fantoccio testa-collo deformato lungo x.

Metriche mediate	Trasformazione diretta	Trasformazione inversa
RNSSD % before	24,8701	25,2395
RNSSD % after	2,2154	4,3684
CC	0,9995	0,9988
NMI	0,8264	0,7941

Tabella 5.3: Valori mediati (a meno degli outlier) delle metriche SIB per il fantoccio testa-collo deformato lungo x.

Oltre che sui fantocci forniti da Tecnologie Avanzate, l'algoritmo è stato testato su dieci volumi TC del distretto testa-collo, con i parametri ottimi ricavati dal fantoccio analizzato nel capitolo 4.3.

Fantoccio	RNSSD % before	RNSSD % after	CC	NMI	max ICE (mm)
1	24,7003	11,5176	0,9901	0,5404	4,8524
2	39,0479	14,3317	0,9869	0,5365	6,0676
3	28,7487	16,0039	0,9836	0,5114	7,0271
4	20,5069	11,7623	0,9904	0,5720	7,1484
5	28,6139	17,7010	0,9789	0,5413	6,2553
6	20,2096	9,6930	0,9930	0,5796	5,1223
7	48,0663	18,4885	0,9767	0,5004	6,1692
8	24,9553	15,9277	0,9827	0,5310	4,9383
9	26,1869	15,6719	0,9836	0,5041	4,2855
10	25,0258	15,8296	0,9808	0,5091	7,7505

Tabella 5.4: Valori mediati delle metriche SIB e massimo ICE per i fantoccio testa-collo del database pubblico.

Come ci si aspettava, sui casi clinici le prestazioni si riducono a causa delle imprecisioni dovute alle acquisizioni reali delle scansioni TC. Per ovviare a questo problema si potrebbe implementare un approccio ROI based, che calcoli il campo nelle zone di interesse in maniera più accurata, dato che, i valori delle metriche risultano piuttosto scarsi a causa della media calcolata su tutto il volume.

5.2 Stato dell'arte

Le tecniche di registrazione non rigida sono molteplici, e si prestano a varie applicazioni per lo studio di diverse tipologie di tumore (Tabella 5.4).

Study	Transformation Model	Site
Yan et al. [5.1]	FEM-based linear elastic	Prostate cancer
Christensen et al. [5.2]	Viscous fluid flow	Cervix cancer
Schaly et al. [5.3]	Thin-plate splines	Prostate cancer
Velec et al. [5.4]	FEM-based linear elastic	Lung cancer
Shon et al. [5.5]	FEM-based linear elastic	Prostate cancer
Nguyen et al. [5.6]	FEM-based linear elastic	Liver cancer
Budiarto et al. [5.7]	Thin-plate splines	Prostate cancer
Oh et al. [5.8]	Parametric active contour	Cervix cancer
Shekhar et al. [5.9]	B-splines	Lung and abdomen cancer
Chao et al. [5.10]	Demons algorithm	Head-neck cancer
Lee et al. [5.11]	Calculus of variance	Head-neck cancer
Wang et al. [5.12]	Commercial algorithm (Pinnacle)	Head-neck, prostate and lung cancer
Reed et al. [5.13]	Demons algorithm	Breast cancer
Guerrero et al. [5.14]	Optical flow	Breath hold CT of lung
Yaremko et al. [5.15]	Optical flow	4D CT lung
Yamamoto et al. [5.16]	Calculus of variance	4D CT lung

Tabella 5.5: Riassunto di note applicazioni DIR.

A seconda della morfologia del distretto corporeo preso in analisi e del grado di deformazione subito dai tessuti, è necessario l'utilizzo di tecniche diverse. Come descritto nel capitolo 2.3, l'algoritmo dei Demons si basa sull'ipotesi delle piccole deformazioni, che apportano una variazione di intensità trascurabile all'immagine, che risulta perfettamente adeguata allo studio di tumori testa-collo.

Tra le metriche SIB, la più utilizzata per valutare la bontà del matching tra le immagini è il coefficiente di correlazione. Per l'algoritmo dei Demons risulta in media $CC = 0{,}99 \pm 0{,}01$ per i fantocci e $CC = 0{,}95 \pm 0{,}03$ per i casi clinici [5.17]; in accordo con questi dati, per l'algoritmo proposto in questo lavoro, si è ottenuto $CC = 0{,}9993 \pm 0{,}006$ su un fantoccio testa-collo.

Il massimo ICE rilevato sul fantoccio testa-collo (escludendo gli errori di bordo) è $0{,}6604$ pixel, che ad una risoluzione di $0{,}9961$ mm/pixel, equivale a $0{,}6578$ mm a fronte dei valori tipici per il distretto testa-collo ripotati in tabella 5.5.

Diffeomorphic Demons	6,5 mm
B-Splines	1 mm
ImSimQA forward DVF & forward diffeomorphic demons	16 mm
ImSimQA forward DVF & forward B-Splines	5,5 mm
ImSimQA inverse DVF & inverse diffeomorphic demons	17,5 mm
ImSimQA inverse DVF & inverse B-Splines	4 mm

Tabella 5.6: Comparazione ICE [5.18].

C'è da tenere conto che, nonostante gli ottimi risultati, l'ICE è un errore assoluto, che dunque aumenta con l'aumentare della deformazione. Sicuramente i risultati sono da considerarsi ottimi, ma con la coscienza di ottenere sicuramente prestazioni inferiori nei casi clinici.

5.3 Considerazioni finali

Generalmente il potenziale delle tecniche DIR è riconosciuto in tutto l'ambito della radioterapia, e grazie a queste tecniche non si migliora soltanto il processo di somministrazione della dose ma si accelera la realizzazione di una terapia personalizzata, che dovrebbe risultare molto più efficace., Tuttavia, ci sono ancora diverse sfide da superare: una registrazione automatica delle immagini; una metodologia di validazione più rigorosa; una pianificazione più solida che tenga conto dell'incertezza del DIR; la registrazione di immagini multimodali e multidimensionali. Pertanto, lo sviluppo di algoritmi per la registrazione automatica delle immagini è stato un argomento critico per molti ricercatori, in particolare esperti di image processing e ingegneria del software. Un altro problema interessante nell'imaging medicale è che la deformazione dell'organo può essere dovuta non solo alla deformazione stessa, ma anche all'effettivo cambiamento di massa, che può causare difficoltà nella mappatura delle dosi. Una soluzione potrebbe essere quella di costruire un fantoccio di riferimento ideale che possa essere deformato voxel-voxel e ripreso in modalità multiple (ad esempio TC, MRI e PET). Inoltre, l'ottimizzazione dell'algoritmo in base alle immagini da processare è fondamentale quanto l'efficacia della tecnologia stessa. Un approccio basato sul deep learning potrebbe essere la soluzione adatta a sviluppare un'ottimizzazione più rapida, precisa ed eseguita slide per slide, in modo da avere parametri diversi anche in base alla zona del distretto testa-collo rappresentata in ogni fetta del volume.

Bibliografia

[1.1] Weinberg, R. A. (1996). 'How Cancer Arises', Scientific American, 275(3), pp. 62–70. doi: 10.1038/scientificamerican0996-62.

[1.2] Dance, D. R., Christofides, S., Maidment, A. D. A., McLean, I. D., & Ng, K.-H. (2014). Diagnostic radiology physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency.

[1.3] Travis, E. L. (1989). Primer of medical radiobiology. Chicago: Year Book Medical Publ.

[1.4] Podgoršak Ervin B. (2005). Radiation oncology physics a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency.

[2.1] Oh, S., & Kim, S. (2017). Deformable image registration in radiation therapy. Radiation Oncology Journal, 35(2), 101–111. doi: 10.3857/roj.2017.00325

[2.2] Thirion, J.-P. (1998). Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwells demons. Medical Image Analysis, 2(3), 243–260. doi: 10.1016/s1361-8415(98)80022-4

[2.3] Pennec, X., Cachier, P., & Ayache, N. (1999). Understanding the "Demon's Algorithm": 3D Non-rigid Registration by Gradient Descent. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI'99 Lecture Notes in Computer Science, 597–605. doi: 10.1007/10704282_64

[2.4] Fischer, Bernd, and Jan Modersitzki. "Ill-Posed Medicine—an Introduction to Image Registration." Inverse Problems, vol. 24, no. 3, 2008, p. 034008., doi:10.1088/0266-5611/24/3/034008.

[2.5] Dang, J., Luo, O., Gu, X., & Wang, J. (2015). Deformation vector fields (DVF)-driven image reconstruction for 4D-CBCT. Journal of X-Ray Science and Technology, 23(1), 11–23. doi: 10.3233/xst-140466

[5.1] Yan, D., Jaffray, D., & Wong, J. (1999). A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 44(3), 665–675. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00007-3

[5.2] Williamson, J., Christensen, G., Lerma, F., Carlson, B., Chao, K., Bae, T., … Vannier, M. (2001). 3D image-based dose planning of intracavitary brachytherapy and teletherapy of gynecological tumors: registration of cumulative dose via deformable anatomic templates. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 51(3), 390. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02543-3

[5.3] Schaly, B., Kempe, J. A., Bauman, G. S., Battista, J. J., & Dyk, J. V. (2004). Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. Physics in Medicine and Biology, 49(5), 791–805. doi: 10.1088/0031-9155/49/5/010

[5.4] Velec, M., Moseley, J. L., Eccles, C. L., Craig, T., Sharpe, M. B., Dawson, L. A., & Brock, K. K. (2011). Effect of Breathing Motion on Radiotherapy Dose Accumulation in the Abdomen Using Deformable Registration. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 80(1), 265–272. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.023

[5.5] Söhn, M., Birkner, M., Yan, D., & Alber, M. (2005). Modelling individual geometric variation based on dominant eigenmodes of organ deformation: implementation and evaluation. Physics in Medicine and Biology, 50(24), 5893–5908. doi: 10.1088/0031-9155/50/24/009

[5.6] Nguyen, T.-N., Moseley, J. L., Dawson, L. A., Jaffray, D. A., & Brock, K. K. (2009). Adapting liver motion models using a navigator channel technique. Medical Physics, 36(4), 1061–1073. doi: 10.1118/1.3077923

[5.7] Budiarto, E., Keijzer, M., Storchi, P. R., Hoogeman, M. S., Bondar, L., Mutanga, T. F., … Heemink, A. W. (2011). A population-based model to describe geometrical uncertainties in radiotherapy: applied to prostate cases. Physics in Medicine and Biology, 56(4), 1045–1061. doi: 10.1088/0031-9155/56/4/011

[5.8] Oh, S., Jaffray, D., & Cho, Y.-B. (2014). A novel method to quantify and compare anatomical shape: application in cervix cancer radiotherapy. Physics in Medicine and Biology, 59(11), 2687–2704. doi: 10.1088/0031-9155/59/11/2687

[5.9] Shekhar, R., Lei, P., Castro-Pareja, C. R., Plishker, W. L., & Dsouza, W. D. (2007). Automatic segmentation of phase-correlated CT scans through nonrigid image registration using geometrically regularized free-form deformation. Medical Physics, 34(7), 3054–3066. doi: 10.1118/1.2740467

[5.10] Chao, K. C., Bhide, S., Chen, H., Asper, J., Bush, S., Franklin, G., … Dong, L. (2007). Reduce in Variation and Improve Efficiency of Target Volume Delineation by a Computer-Assisted System Using a Deformable Image Registration Approach. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 68(5), 1512–1521. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.037

[5.11] Lee, C., Langen, K. M., Lu, W., Haimerl, J., Schnarr, E., Ruchala, K. J., … Mañon, R. R. (2008). Assessment of Parotid Gland Dose Changes During Head and Neck Cancer Radiotherapy Using Daily Megavoltage Computed Tomography and Deformable Image Registration. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 71(5), 1563–1571. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.013

[5.12] Wang, H., Garden, A. S., Zhang, L., Wei, X., Ahamad, A., Kuban, D. A., … Dong, L. (2008). Performance Evaluation of Automatic Anatomy Segmentation Algorithm on Repeat or Four-Dimensional Computed Tomography Images Using Deformable Image Registration Method. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 72(1), 210–219. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.008

[5.13] Reed, V. K., Woodward, W. A., Zhang, L., Strom, E. A., Perkins, G. H., Tereffe, W., … Dong, L. (2009). Automatic Segmentation of Whole Breast Using Atlas Approach and Deformable Image Registration. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 73(5), 1493–1500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.001

[5.14] Guerrero, T., Sanders, K., Noyola-Martinez, J., Castillo, E., Zhang, Y., Tapia, R., … Komaki, R. (2005). Quantification of regional ventilation from treatment planning CT. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 62(3), 630–634. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.023

[5.15] Yaremko, B. P., Guerrero, T. M., Noyola-Martinez, J., Guerra, R., Lege, D. G., Nguyen, L. T., … Komaki, R. (2007). Reduction of Normal Lung Irradiation in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung

Cancer Patients, Using Ventilation Images for Functional Avoidance. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 68(2), 562–571. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.044

[5.16] Yamamoto, T., Kabus, S., Berg, J. V., Lorenz, C., & Keall, P. J. (2011). Impact of Four-Dimensional Computed Tomography Pulmonary Ventilation Imaging-Based Functional Avoidance for Lung Cancer Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 79(1), 279–288. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.008

[5.17] Nobnop, W., Neamin, H., Chitapanarux, I., Wanwilairat, S., Lorvidhaya, V., & Sanghangthum, T. (2017). Accuracy of eight deformable image registration (DIR) methods for tomotherapy megavoltage computed tomography (MVCT) images. Journal of Medical Radiation Sciences, 64(4), 290–298. doi: 10.1002/jmrs.236

[5.18] Varadhan, R., Karangelis, G., Krishnan, K., & Hui, S. (2013). A framework for deformable image registration validation in radiotherapy clinical applications. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 14(1), 192–213. doi: 10.1120/jacmp.v14i1.4066