

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

ADRIANE PARRAGA

**ATLAS ANATÔMICO DA REGIÃO DA
CABEÇA E DO PESCOÇO: EM
DIREÇÃO À RADIOTERAPIA
ADAPTATIVA.**

Porto Alegre
2008

ADRIANE PARRAGA

**ATLAS ANATÔMICO DA REGIÃO DA
CABEÇA E DO PESCOÇO: EM
DIREÇÃO À RADIOTERAPIA
ADAPTATIVA.**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Automação e Instrumentação Eletro-Eletrônica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Altamiro A. Susin

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Benoit Macq

Porto Alegre
2008

ADRIANE PARRAGA

**ATLAS ANATÔMICO DA REGIÃO DA
CABEÇA E DO PESCOÇO: EM
DIREÇÃO À RADIOTERAPIA
ADAPTATIVA.**

Esta tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: _____

Prof. Dr. Altamiro A. Susin, UFRGS

Doutor pelo Institute National Polytechnique de Grenoble

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Xavier Falcão, UNICAMP
Doutor pela Universidade Estadual de Campinas, Brasil

Prof. Dra. Daniela Gorski Trevisan, UDESC
Doutora pela Université Catholique de Louvain, Bélgica

Prof. Dra. Carla Maria Dal Sasso Freitas, UFRGS
Doutora pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Prof. Dra. Leticia Vieira Guimarães, UFRGS
Doutora pela Muroran Institute of Technology, Japão

Prof. Dr. Walter Fetter Lages, UFRGS
Doutor pelo Instituto Tecnológico de Aeronáutica, Brasil

Coordenador do PPGEE: _____

Prof. Dr. Arturo Suman Bretas

Porto Alegre, Julho de 2008.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao amor da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, professor Susin, pelo apoio incondicional.

Agradeço à CAPES pelo auxílio prestado através da minha bolsa.

Agradeço aos membros da banca pelas contribuições e sugestões no meu trabalho.

Agradeço aos professores do programa de pós-graduação em engenharia elétrica pela qualidade de pesquisa e ensino. Agradeço à Miriam Rosek pelo apoio que recebi ao longo destes anos no PPGEE.

Agradeço a todos os amigos e colegas do Lapsi, em especial à Letícia, Negreiros, Borin, Bonnato, Vinicius, Thiago, Nivea que são pessoas que participaram da minha trajetória de alguma forma e sempre me deram apoio.

Agradeço aos amigos e colegas da Ulbra, em especial à Miriam, ao Valner, ao Godoy, ao Augusto, ao Dalton, à Marília e ao Cocian.

Agradeço à Dani pelo forte apoio na Bélgica e por ter se tornado uma grande amiga.

Je voudrais remercier tous mes amis de Belgique. Je souhaiterais tout d'abord remercier, Michel Gevers, qui était le responsable de notre venue et séjour à Louvain-la-Neuve. C'est lui qui m'a présentée à Benoit et est un très bon ami.

Un très grand merci à Benoit, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire TELE. Merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir fait confiance pendant mon stage de doctorat. Et aussi, pour me faire rire avec des blagues et sa bonne humeur tous les jours.

Un très grand merci à Vincent, Patrice et Mathieu. A vous qui m'avez beaucoup aidée et de différentes manières pendant mon séjour et êtes devenus de grands amis.

Merci aux amis du projet Painter, et plus spécialement Pierre et John qui ont été de très bons collègues. Je remercie aussi Vincent Grégoire pour l'opportunité qu'il m'a donnée.

Merci encore aux amis du Paysager: Annabelle, Julien, Joachim, Christian. Je remercie aussi Guillaume, Jonathan et Ali en TELE.

Agradeço a minha querida família. A minha mãezinha, as minhas maninhas Letícia e Claudia, a minha mana de coração Ana, à Jeniffer e à Stephanie, a minha belle mère Maria Luiza e as minhas cunhadas e cunhados, Lu, Reka, Rodrigo e Matty. Obrigada por estarem sempre presente na minha vida e me apoiando.

Por último, o meu eterno agradecimento ao amor de minha vida por acreditar em mim e estar ao meu lado em todos os momentos desta conquista.

RESUMO

Em radioterapia externa, uma nova técnica chamada terapia de radiação de intensidade modulada - IMRT - permite delinear a dose de radiação em imagens de 2 ou 3 dimensões, delimitando de forma bastante precisa e não necessariamente uniforme a região a ser irradiada. Assim, ao mesmo tempo que o tumor é irradiado, é possível evitar a irradiação aos tecidos vizinhos íntegros (sãos), limitando os efeitos secundários do tratamento. Para que a radioterapia externa tenha sucesso usando a técnica IMRT, é fundamental delinear previamente de forma precisa o tumor e os órgãos sãos que devem ser protegidos da radiação, garantindo assim a dose exata de radiação nos volumes alvos. O objetivo desta tese é fornecer ferramentas que sejam adequadas ao delineamento automático de estruturas de interesse e à radioterapia adaptativa para tumores da região da cabeça e do pescoço. Atualmente, a segmentação de estruturas de interesse, tais como os órgãos em risco e as regiões de propagação tumoral, é feita manualmente. Esta é uma tarefa que demanda bastante tempo de um especialista, além de ser tediosa. Além do mais, o planejamento em radioterapia é feito baseado na imagem adquirida na semana do pré-tratamento, onde é calculada a dose. Normalmente o tratamento ocorre em várias semanas, porém a dose estimada no início do tratamento é a mesma para todas as outras semanas do tratamento. Calcular a dose e mantê-la nas demais semanas é uma simplificação que não corresponde à realidade, já que ocorrem mudanças anatômicas no paciente ao longo do tratamento. Estas mudanças ocorrem devido ao encolhimento do tumor e ao possível emagrecimento do paciente, provocando alterações anatômicas locais e globais. As contribuições desta tese visam solucionar e avançar nestes problemas e são apresentadas em dois eixos. No primeiro eixo, é proposta uma metodologia para escolher uma anatomia que seja representativa da população, anatomia esta chamada de atlas. O registro do atlas na imagem do paciente permite que estruturas de interesse sejam segmentadas automaticamente, acelerando o processo de delineamento e tornando-o mais robusto. A segunda contribuição desta tese é voltada à radioterapia adaptativa. Para que a dose estimada na primeira semana seja adaptada às modificações anatômicas, é necessária a utilização de métodos de registro não-rígidos. Portanto, nesta etapa é feita uma avaliação e adaptação dos métodos de registros de forma que a região do tumor esteja bem alinhada.

Palavras-chave: Radioterapia adaptativa, Atlas, Registro, Segmentação.

ABSTRACT

Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) is a new technique enabling the delineation of the 3D radiation dose. It allows to delineate a radiation zone of almost any shape and to modulate the beam intensity inside the target. If IMRT enables to constrain the radiation plan in the beam delivery as well as in the protection of important functional areas (e.g. spinal cord), it also raises the issues of adequacy and accuracy of the selection and delineation of the target volumes. The purpose of this thesis is to provide tools to automatic delineation of the regions of interest and also to adaptive radiotherapy treatment for tumors located in the head and neck region. The delineation in the patient computed tomography image of the tumor volume and organs to be protected is currently performed by an expert who delineates slice by slice the contours of interest. This task is highly time-consuming and requires experts' knowledge. Moreover, the planning process in radiotherapy typically involves the acquisition of a unique set of computed tomography images in treatment position on which target volumes (TVs) and normal structures are delineated, and which are used for dose calculation. Restricting the delineation of these regions of interest based solely on pre-treatment images is an oversimplification as it is only a snapshot of the patient's anatomy at a given time. Shrinkage of the tumor and modification of the patient anatomy at large (e.g. due to weight loss) may indeed occur within the several weeks' duration of a typical treatment. The main contributions of this thesis aim to advance in the solution to these issues and are presented in two axes. In the first one, it is proposed a methodology to choose an image with the most representative anatomy of a population; such image is called Atlas. The registration of the atlas into a new image of the patient allows to automatically segment the structures of interest, speeding up the delineation process and making it more robust. The second contribution of this thesis is focused on the adaptive radiotherapy. In order to adjust the estimated dose to the anatomical modifications, it is fundamental to have non-rigid registration algorithms. So, the evaluation and adaptation of non-rigid registration methods are required, addressing especially the alignment of the tumor's region among different moments of the treatment.

Keywords: Adaptive radiotherapy, Atlas, Registration, Segmentation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|---|----|
| Figura 1: | Princípio da radioterapia. Os feixes (em cinza) devem ser dispostos para irradiar o tumor (em vermelho) evitando assim os órgãos em risco (em verde). Figura extraída de (BONDIAU, 2004). | 28 |
| Figura 2: | Vista esquemática dos volumes alvos: Volume visível do tumor (GTV), volume alvo clínico (CTV) e volume alvo do planejamento (PTV). Figura extraída de (DAISNE, 2005). | 29 |
| Figura 3: | Vista axial da cabeça e do pescoço em diversas modalidades, da esquerda para a direita: tomografia computadorizada, ressonância magnética com ponderação T1, ressonância magnética com ponderação T2 e tomografia por emissão de pósitrons. | 30 |
| Figura 4: | Ilustração das principais contribuições desta tese, mostrando como as diferentes etapas do trabalho se conectam. | 34 |
| Figura 5: | Vistas sagitais dos atlas da região da cabeça e do pescoço. Imagem extraída do artigo (COMMOWICK; MALANDAIN, 2006), mostrando atlas construídos a partir de 3 diferentes métodos de registro. | 44 |
| Figura 6: | Ilustração do processo de registro (figura extraída de (PERIASWALY, 2003)); (a) imagem de referência; (b) imagem que vai ser deformada para se tornar a imagem em (a); (c) ilustração de alguns pontos de correspondência entre as duas imagens em (a) e (b); (d) resultado do registro. | 45 |
| Figura 7: | Exemplo de tipos de transformações; (a) imagem da Lena original (b) transformação global aplicada a imagem da Lena; (c) transformação local aplicada a imagem da Lena. | 46 |
| Figura 8: | Diagrama de blocos dos componentes do registro. | 47 |
| Figura 9: | Imagens do cérebro de diferentes modalidades usadas no registro: (a) imagem fixa (b) imagem móvel (c) resultado do registro. | 49 |
| Figura 10: | Histogramas conjuntos de pares de imagens ilustrando a co-ocorrência dos níveis de cinza das imagens. (a) histograma conjunto da imagem da Figura 9(a) com ela mesma. (b) histograma conjunto da imagem da Figura 9(a) com imagem da Figura 9(b). (c) histograma conjunto da imagem da Figura 9(a) com a imagem da Figura 9(c). | 50 |
| Figura 11: | Pirâmide ilustrando o registro em multiresolução. | 50 |
| Figura 12: | A função em preto é um seno modulado por uma janela gaussiana. Esta função ímpar representa um filtro detector de borda. A função em azul é um cosseno modulado por uma janela gaussiana, que é uma função par e um filtro detector de linhas. | 56 |

| | | |
|------------|--|----|
| Figura 13: | Valores característicos da fase e os eventos correspondentes em sinais unidimensionais e em imagens, respectivamente. | 57 |
| Figura 14: | Representação gráfica das direções dos filtros de quadratura $\mathbf{n}_1^T, \mathbf{n}_2^T, \mathbf{n}_3^T$ e \mathbf{n}_4^T | 58 |
| Figura 15: | Representação gráfica para as diferenças de fases (d_1, d_2, d_3 e d_4) para cada filtro direcional. | 58 |
| Figura 16: | Representação gráfica do vetor \mathbf{d} procurado. | 59 |
| Figura 17: | Vista Axial da imagem CT e alguns contornos de interesse delineados por um médico e suas respectivas máscaras binárias criadas a partir dos contornos manuais. | 63 |
| Figura 18: | Diagrama de blocos ilustrando a metodologia empregada para avaliar os métodos de registro não-rígido. | 64 |
| Figura 19: | imagem do paciente 4 registrado no paciente 7 pelo método de B-spline usando um tamanho de grid de 13: (a) vista axial (b) vista sagital. | 65 |
| Figura 20: | Resultados do registro não-rígido mostrando a vista axial de imagens 3D da região da cabeça e do pescoço (a) paciente como imagem fixa e com o contorno azul de referência que é sobreposto sobre as outras imagens (b) atlas como imagem móvel (c) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo B-spline (d) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo de Morphons. | 66 |
| Figura 21: | Resultados do registro não-rígido mostrando a vista sagital de imagens 3D da região da cabeça e do pescoço: (a) paciente como imagem fixa e com o contorno azul de referência que é sobreposto sobre as outras imagens (b) atlas como imagem móvel (c) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo B-spline (d) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo de Morphons. | 67 |
| Figura 22: | Imagem ilustrando artefatos causados por obturações ou implantes dentários em imagens CT da região da cabeça e do pescoço. | 72 |
| Figura 23: | Esquema ilustrando o processo de escolha do atlas anatômico. Mais detalhes no texto. | 74 |
| Figura 24: | Conjunto de imagens de mão. (a) mão original. (b) mão artificialmente reduzida. (c) mão artificialmente alargada. | 75 |
| Figura 25: | Campo de deformação resultante do registro: (a) da mão reduzida na mão original (b) da mão alargada na mão original. | 75 |
| Figura 26: | Exemplo de imagem do banco de dados 2. Paciente 17 nas vistas (a) axial (b) sagital (c) coronal. | 76 |
| Figura 27: | Exemplo de imagem do banco de dados 2. Paciente 22 nas vistas (a) axial (b) sagital (c) coronal. | 77 |
| Figura 28: | Vista axial e sagital do paciente 3 escolhido como atlas de acordo com a metodologia proposta. Entre todas as imagens de um banco de 31 imagens, esta é a anatomia que deu o menor valor $\mathcal{D}_3 = 1.054$ | 78 |
| Figura 29: | Vista axial e sagital do paciente 31. Esta é uma das anatomias mais extremas em relação ao atlas, com o valor $\mathcal{D}_{31} = 3.309$ | 79 |
| Figura 30: | Vista axial e sagital do paciente 16. Esta é uma das anatomias do DB2 que apresentou um valor $\mathcal{D}_{16} = 2.655$ elevado. | 79 |
| Figura 31: | Esquema demonstrando duas iterações do método Guimond: (a) atlas \mathcal{A} proposto (b) método de Guimond aplicado ao atlas \mathcal{A} (c) método de Guimond aplicado G_1 | 82 |

| | | |
|------------|--|----|
| Figura 32: | Norma do campo de deformação médio em cada iteração do método Guimond aplicado ao atlas \mathcal{A} | 83 |
| Figura 33: | Imagem do atlas \mathcal{A} , apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 83 |
| Figura 34: | Imagem do resultado do método Guimond na primeira iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 84 |
| Figura 35: | Imagem do resultado do método Guimond na segunda iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 84 |
| Figura 36: | Imagem do resultado do método Guimond na terceira iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 84 |
| Figura 37: | Imagem do resultado do método Guimond na quarta iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 85 |
| Figura 38: | Imagem do resultado do método Guimond na quinta iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 85 |
| Figura 39: | Imagem do resultado do método Guimond na sexta iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 85 |
| Figura 40: | Imagem do resultado do método Guimond na sétima iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente. | 86 |
| Figura 41: | Dendrograma para o banco de dados de 31 sujeitos usando como critério de aglomeração a média entre os grupos. | 88 |
| Figura 42: | Dendrograma para o banco de dados de 31 sujeitos usando como critério de aglomeração o vizinho mais próximo. | 88 |
| Figura 43: | Dendrograma para o banco de dados de 31 sujeitos usando como critério de aglomeração o vizinho mais longe. | 89 |
| Figura 44: | Representação gráfica dos 5 <i>clusters</i> e os seus elementos. A abreviação Suj significa o sujeito do banco do banco de dados. O sujeito central de cada <i>cluster</i> está destacado em negrito e itálico. | 91 |
| Figura 45: | Vista axial da evolução do paciente ao longo da radioterapia. | 93 |
| Figura 46: | Vista sagital do: (a) paciente 10; (b) paciente 7; (c) resultado do paciente 7 registrado rigidamente no paciente 10; (d) resultado do paciente 7 registrado no paciente 10 usando o método de Morphons; (e) resultado do paciente 7 registrado no paciente 10 usando o método de Morphons combinado com Demons; (f) resultado do paciente 7 registrado no paciente 10 usando o método de Demons multiresolução; | 96 |
| Figura 47: | imagem do paciente 10 no pré tratamento e na terceira semana de tratamento, respectivamente: (a) vista axial (b) vista sagital. | 97 |
| Figura 48: | Captura de tela mostrando as 3 vistas da diferença entre as imagens do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10 após o registro baseado em Demons multiresolução. A cor verde significa ótimo alinhamento e a cor vermelha ou azul indica as regiões onde existem desalinhamento entre elas. | 98 |
| Figura 49: | Captura de tela mostrando as 3 vistas da diferença entre as imagens do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10 após o registro baseado em Level Set. A cor verde significa ótimo alinhamento e a cor vermelha ou azul indica as regiões onde existe um desalinhamento entre elas. | 99 |

Figura 50: Captura de tela mostrando as 3 vistas da diferença entre as imagens do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10 após o registro baseado em Demons-LevelSet. A cor verde significa ótimo alinhamento e a cor vermelha ou azul indica as regiões onde existe um desalinhamento entre elas. 100

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 1: | Índice de similaridade Dice entre o paciente 10 e o atlas | 68 |
| Tabela 2: | Índice de similaridade Dice entre o paciente 04 e o atlas | 68 |
| Tabela 3: | Índice de similaridade Dice entre o paciente 09 e o atlas | 68 |
| Tabela 4: | Resultados numéricos para cada sujeito do banco de 31 imagens, onde cada sujeito sendo o modelo de atlas, de acordo com o esquema apresentado na Figura 23 | 78 |
| Tabela 5: | Norma da média dos campos de deformação em cada iteração, abreviado por IT1, IT2, | 82 |
| Tabela 6: | Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas \mathcal{A} proposto da região da cabeça e do pescoço | 86 |
| Tabela 7: | Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas \mathcal{G} da região da cabeça e do pescoço | 86 |
| Tabela 8: | Subjetcs atribuídos a cada <i>cluster</i> para diferentes tamanhos de <i>cluster</i> | 90 |
| Tabela 9: | Valores \mathcal{D} para cada um dos sujeitos dos <i>clusters</i> 1, 2 e 3. O sujeito que possui o menor valor \mathcal{D} em cada <i>cluster</i> é considerado o centróide daquele grupo. O centróide de cada grupo está destacado nesta tabela pelo seu valor \mathcal{D} em negrito. | 91 |
| Tabela 10: | Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas proposto da região da cabeça e do pescoço | 92 |
| Tabela 11: | Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas proposto da região da cabeça e do pescoço | 92 |
| Tabela 12: | Descrição estatística para a análise DSI nos volumes agrupados | 103 |
| Tabela 13: | Descrição estatística para a análise CC nos volumes agrupados | 103 |
| Tabela 14: | Valores z do teste de <i>Bonferroni</i> para o critério DSI de similaridade. As medianas são significamente diferentes se o valores de z na tabela forem maiores que 3.45 (em negrito). | 104 |
| Tabela 15: | Valores z do teste de <i>Bonferroni</i> para o critério CC de similaridade. As medianas são significamente diferentes se o valores de z na tabela forem maiores que 3.45 (em negrito). | 104 |
| Tabela 16: | Descrição estatística para a análise DSI nos volumes agrupados considerando as seqüências cronológica (c) e a seqüência anti-cronológica (a) | 105 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 17: | Descrição estatística para a análise CC nos volumes agrupados para as seqüências cronológica (c) e anti-cronológica (a) | 105 |
| Tabela 18: | Teste de valor-Z para comparação múltipla Kruskal-Wallis na análise de seqüência temporal para DSI nos volumes agrupados | 105 |
| Tabela 19: | Teste de valor-Z para comparação múltipla Kruskal-Wallis na análise de seqüência temporal para CC nos volumes agrupados | 106 |
| Tabela 20: | Análise estatística do DSI para as seqüências temporais cronológicas versus anti-cronológica (para todas as estratégias e os volumes) . . . | 106 |
| Tabela 21: | Análise estatística do CC para as seqüências temporais cronológicas versus anti-cronológica (para todas as estratégias e os volumes) . . . | 106 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| SIGLA | Significado - Sugestão em português |
| CRT | Conformal Radiotherapy |
| ART | Adaptative Radiotherapy - Radioterapia adaptativa |
| ANOVA | Analysis of Variance - Análise de variância |
| BIT | Best Individual Target |
| CC | Cross Correlation |
| CT | Computed Tomography |
| CTV-N | Nodal Clinical Target Volume |
| DB1 | Database 1 |
| DB2 | Database 2 |
| DF | Deformation Field |
| DBS | Deep Brain Stimulation |
| DOF | Degrees of Freedom |
| DSI | Dice Similarity Index - índice de similaridade Dice |
| DMR | Demons multiresolução |
| DMR-LS | Combinação de Demons multiresolução com Level Set |
| EM | Expectation Maximization - maximização da esperança |
| FEM | Finite Element Model - modelo de elemento finito |
| FFD | Free-Form Deformation - Deformação de forma livre |
| fMRI | functional Magnetic Resonance - Ressonância magnética funcional |
| GTV | Gross Tumor Volume - Volume do Tumor Visível |
| H&N | Head and Neck - Região da cabeça e pescoço |
| ICRU | International Commission for Radiation Units |
| IMRT | Intensity Modulated Radiation Therapy |
| IMRE | Unité d'Imagerie Moléculaire et Radiothérapie Expérimentale |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |

| | |
|-------|--|
| MDT | Minimal Deformation Target |
| MI | Mutual Information |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MR | Magnetic Resonance |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| NS | Não Significativo |
| SDM | Statistical Deformation Models |
| SPECT | Single Photon Emission Computed Tomography |
| PET | Positron Emission Tomography |
| Pixel | Picture Element |
| per-T | Durante tratamento |
| pre-T | Pré-tratamento |
| RMSE | Root Mean Squared Error |
| ROI | Region of Interest - Região de Interesse |
| VA | Variável aleatória |
| VOI | Volume of Interest |
| Voxel | Volume Element |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|--------------------------|---|
| \mathcal{A} | Atlas construído a partir da metodologia proposta |
| $\overline{\mathcal{A}}$ | Atlas médio construído a partir da metodologia proposta |
| G_σ | Kernel Gaussiano com desvio padrão σ |
| $*$ | Operador Convolução |
| Σ | Somatório |
| $[\cdot]$ | Arredondamento por truncamento |
| \mathbf{x} | Vetor |
| \mathbf{x}^T | Vetor transposto |
| $\mathcal{H}()$ | Transformada de Hilbert |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 25 |
| 1.1 | Motivação | 26 |
| 1.2 | Contexto | 27 |
| 1.3 | Radioterapia | 27 |
| 1.4 | Registro e modalidades de imageamento médico | 30 |
| 1.5 | Resumo das contribuições desta Tese | 31 |
| 1.5.1 | Avaliação | 32 |
| 1.5.2 | Atlas | 32 |
| 1.5.3 | Radioterapia adaptativa | 33 |
| 1.6 | Organização do Texto | 33 |
| 2 | ESTADO DA ARTE | 35 |
| 2.1 | Construção do Atlas | 35 |
| 2.2 | Segmentação baseada em Atlas | 39 |
| 2.3 | Região da cabeça e do pescoço | 42 |
| 2.4 | Considerações Finais | 43 |
| 3 | REGISTRO DE IMAGENS | 45 |
| 3.1 | Definição de registro de imagens | 45 |
| 3.1.1 | Interpolador | 46 |
| 3.1.2 | Otimizador | 47 |
| 3.1.3 | Medida de similaridade | 47 |
| 3.1.4 | Multiresolução | 50 |
| 3.2 | Métodos de Registro | 51 |
| 3.2.1 | Registros rígido e afim | 52 |
| 3.2.2 | Bspline | 53 |
| 3.2.3 | Morphons | 54 |
| 3.2.4 | Demons | 60 |
| 3.3 | Avaliação dos Métodos de Registro | 61 |
| 3.3.1 | Base de dados | 62 |
| 3.3.2 | Metodologia | 62 |
| 3.3.3 | Implementação | 64 |
| 3.3.4 | Resultados | 65 |
| 3.3.5 | Considerações finais | 68 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 4 | ATLAS ANATÔMICO | 71 |
| 4.1 | Modelo | 72 |
| 4.1.1 | Algoritmo | 73 |
| 4.2 | Resultados | 76 |
| 4.2.1 | Banco de dados | 76 |
| 4.2.2 | Implementação | 77 |
| 4.2.3 | Considerações finais | 78 |
| 4.3 | Comparação com o atlas Guimond | 80 |
| 4.3.1 | Resultados | 82 |
| 4.3.2 | Segmentação Baseada em Atlas e Validação | 83 |
| 4.3.3 | Considerações finais | 84 |
| 4.4 | Estudo e análise de um sistema de atlas | 87 |
| 4.4.1 | Análise dos resultados e conclusões | 90 |
| 5 | REGISTRO INTRA-PACIENTE PARA A RADIOTERAPIA ADAPTATIVA | 93 |
| 5.1 | Registro intra-paciente | 94 |
| 5.1.1 | Demons multiresolução | 94 |
| 5.1.2 | Level Set | 95 |
| 5.1.3 | Discussão dos resultados | 99 |
| 5.2 | Comparação e validação clínica de métodos de registros aplicados à radioterapia adaptativa em pacientes com câncer na região da cabeça e do pescoço | 101 |
| 5.2.1 | Banco de dados | 101 |
| 5.2.2 | Metodologia de comparação dos algoritmos | 101 |
| 5.2.3 | Resultados e análise estatística | 102 |
| 5.2.4 | Análise de Variância | 103 |
| 5.2.5 | Discussão dos resultados | 106 |
| 5.3 | Considerações finais | 107 |
| 6 | CONCLUSÃO | 109 |
| 6.1 | Discussão dos resultados | 109 |
| 6.2 | Trabalhos Futuros | 113 |
| | REFERÊNCIAS | 115 |
| | APÊNDICE A | 125 |

1 INTRODUÇÃO

Os atlas anatômicos tradicionais disponibilizados em livros têm por objetivo fornecer informações qualitativas convenientes aos médicos (SUBSOL; THIRION; AYACHE, 1994). Estes atlas disponibilizam informações somente em duas dimensões e raramente fornecem informações quantitativas sobre a localização de características físicas ou suas variações entre pacientes.

Com o avanço de dispositivos de imageamento médico, tais como ressonância magnética e tomografia computadorizada, é possível visualizar estruturas internas em três dimensões de uma forma não-invasiva. Com isso, expressivos esforços estão direcionados à construção de atlas digitais para representar e caracterizar a variabilidade da forma de diferentes partes do corpo humano. Estes atlas servem não somente para propósitos educacionais, como também para melhorar algoritmos de segmentação automática de imagens, entre outras aplicações.

Na maioria dos casos, a segmentação de imagens médicas tridimensionais é feita manualmente, onde cada região de interesse é delineada fatia por fatia de um volume 3D. Além de ser uma tarefa bastante exaustiva, a segmentação manual nem sempre tem reprodutibilidade e está sujeita à experiência de cada especialista. A segmentação automática se dá através da informação *a priori* das formas dos objetos sendo segmentados. Esta informação encontra-se em uma imagem de referência chamada de atlas anatômico computadorizado, ou simplesmente atlas. A esta segmentação automática chama-se de segmentação baseada em atlas e este paradigma tem se mostrado eficiente e ganhado bastante importância na última década.

A segmentação baseada em atlas se dá pela deformação da imagem do atlas na imagem do paciente (CUADRA et al., 2004), (JOSHI et al., 2004), (ROHLFING et al., 2005); esta deformação chama-se registro. Portanto atlas anatômicos computadorizados, juntamente com algoritmos de deformação, representam uma ferramenta importante na análise de imagens médicas.

O trabalho aqui proposto tem como objetivo a construção de um atlas que seja adequado ao auxílio à segmentação para o planejamento e tratamento baseado em radioterapia da região da cabeça e do pescoço. O atlas anatômico a que se refere esta tese é uma imagem ou volume 3D que representa a anatomia média da população. O atlas deve conter as regiões de interesse previamente segmentadas por um especialista, como as regiões a serem protegidas da radioterapia e as regiões de alta probabilidade de invasão microscópica do tumor, entre outras. Além do atlas para a segmentação, esta tese investiga e valida os métodos de registro para análise, planejamento e quantificação da evolução do tratamento de um paciente através do imageamento médico, focando em radioterapia adaptativa da região da cabeça e do pescoço.

1.1 Motivação

O câncer é um grande problema de saúde pública e segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) ¹ estima-se para o ano de 2008 uma taxa de incidência de 380 novos casos por 100.000 habitantes na região sul do Brasil. Dos problemas de câncer, cerca de 5% a 10% estão localizados na região da cabeça e do pescoço, onde se manifestam os cânceres de nariz, boca, garganta, faringe, pele, glândulas salivares e tireóide. A incidência maior dessa doença constata-se entre os homens, que são os maiores consumidores de bebida e cigarros.

A escolha do tipo de tratamento (cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia) está relacionada à localização clínica e ao grau de malignidade do tumor. Nas últimas décadas, a radioterapia tem sido usada no tratamento de tumores localizados na cabeça e no pescoço. Em radioterapia externa, uma nova técnica chamada terapia de radiação de intensidade modulada - IMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy) permite delinear a dose de radiação em imagens de 2 ou 3 dimensões, delimitando de forma bastante precisa e não necessariamente uniforme a região a ser irradiada. Assim, ao mesmo tempo que o tumor é irradiado, é possível evitar a irradiação aos tecidos vizinhos íntegros (sãos), limitando os efeitos secundários do tratamento. Com isso, certas áreas funcionais não sofrerão com a radiação, principalmente regiões que correm o risco de perderem a sua funcionalidade com a radioterapia, como por exemplo, a medula espinhal e as glândulas parótidas. Os órgãos que devem ser protegidos da radiação para que não comprometam a sua funcionalidade são chamados de órgãos em risco - OAR(Organ At Risk).

Para que a radioterapia externa tenha sucesso usando a técnica IMRT, é fundamental delinear previamente de forma precisa o tumor e os órgãos são que devem ser protegidos da radiação, garantindo assim a dose exata de radiação nos volumes alvos. As conseqüências clínicas por imprecisão incluem tanto uma subdosagem em volumes alvos (aumentando os riscos de recorrência do tumor) e uma superdosagem dos tecidos normais (com aumento no risco de complicações). O contorno dos órgãos é feito atualmente de forma manual por um radioterapeuta. Tratando-se de imagens tridimensionais, esta tarefa pode ser bastante desgastante e demanda muito tempo do especialista.

O imageamento médico tem um papel importante no planejamento do tratamento, pois é através dele que os contornos do tumor e outras regiões de interesse são feitos; junto com o avanço dos equipamentos de auxílio ao diagnóstico e sistemas cirúrgicos cada vez menos invasivos, novos métodos de segmentação automática também vão sendo propostos para automatizar a tarefa manual e torná-la mais precisa e reproduzível. A fim de que estes métodos sejam usados clinicamente, auxiliando no diagnóstico, planejamento e tratamento de patologias por imagem, os algoritmos ainda devem ser exaustivamente testados e melhorados para que sejam mais precisos, rápidos e automáticos. O desenvolvimento de um único algoritmo ou método que atenda a qualquer tipo de imagem ou exame é provavelmente uma utopia, devido à complexidade inerente da anatomia humana e das patologias. Portanto, os métodos devem ser adaptados a cada tipo de modalidade de imagem e a cada região do corpo humano.

¹<http://www.inca.gov.br/>

1.2 Contexto

Este trabalho está inserido no contexto do projeto *Painter*² onde foi efetuado o estágio sanduíche, na Bélgica. O projeto *Painter* é uma cooperação de três universidades da Bélgica: a Universidade Católica de Louvain (UCL), a Universidade Livre de Bruxelas (ULB) e a Universidade de Liège (ULg), juntamente com a unidade de imageamento molecular e radioterapia experimental (IMRE) do hospital Saint Luc da UCL. Em linhas gerais, este projeto tem como objetivo o desenvolvimento de um conjunto de ferramentas integradas que permitam personalizar a distribuição de doses de irradiação em radioterapia externa e em radioterapia metabólica em função dos dados de imagens anatômicas e funcionais. O tratamento de radioterapia metabólica é feito através da injeção na corrente sanguínea de material radioativo.

No que se refere à radioterapia externa, estas ferramentas serão desenvolvidas para os tumores da região da cabeça e do pescoço, que permitirá um melhor aproveitamento do uso do IMRT. No que se refere ao bombardeamento de doses terapêuticas, os objetivos são: (a) o desenvolvimento de sistemas para a segmentação automática de imagens anatômicas e funcionais (b) o cálculo e otimização de dose em radioterapia externa e em radioterapia metabólica. As principais etapas do projeto *Painter* são:

1. O desenvolvimento de métodos de registro multimodais incluindo o atlas de tecidos sãos e as cartas de dose.
2. A segmentação de tecidos sãos e do tumor em imagens funcionais e anatômicas.
3. A criação de um atlas anatômico da região da cabeça e do pescoço, incluindo particularmente as zonas de propagação tumoral e os tecidos sãos críticos.
4. O desenvolvimento de um sistema de planificação da dose em radioterapia metabólica por métodos de Monte Carlo baseado na segmentação automática em imagens PET.
5. A integração em uma plataforma médica respeitando o padrão DICOM-RT e integrando as grandes bases de dados, assim como estudos de caso em vista de uma realização de um *benchmarking*.
6. A otimização de uma plataforma médica.
7. A validação clínica e pré-clínica destes métodos.

1.3 Radioterapia

A região da cabeça e do pescoço é definida como a região abaixo do crânio seguindo até o pescoço. Tumores malignos nesta região podem se desenvolver em todas as subestruturas anatômicas desta região. As mais frequentes, contudo, são aqueles que afetam a superfície do epitélio escamoso, pois são as estruturas mais expostas às agressões físicas e químicas (DAISNE, 2005). Agressões repetidas levam primeiro a uma metaplasia escamosa, seguido da displasia e por fim ao carcinoma de célula escamosa. O tipo do tratamento do câncer depende do estágio e do tamanho do tumor. Dependendo do estágio, o

²<http://www.tele.ucl.ac.be/index.php>

tumor pode ser tratado por procedimentos cirúrgicos, por radioterapia externa, quimioterapia, ou a combinação destes. Hoje a forma mais utilizada em radioterapia externa é sob forma de raios-x e raios- γ . A dose é definida de acordo com a posição e o tamanho do tumor e é dada em Gray (Gy), que corresponde a radiação absorvida por qualquer material ou tecido humano ³.

O principal objetivo de toda a radioterapia é a destruição de células tumorais de modo a produzir o mínimo dano aos tecidos saudáveis em volta do tumor. Desde 1896, as radiações de raio-x são aplicadas na área médica para diagnóstico e tratamento com certa eficácia. Os métodos de radioterapia conformada tridimensional (3d-CRT) surgiram para substituir a radioterapia tradicional, pois tem como principal vantagem a diminuição substancial da dose entregue aos volumes não alvos. Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) é uma tecnologia avançada em termos de radioterapia conformada tridimensional. IMRT é atualmente o método mais eficaz de radioterapia externa, onde o campo alvo é subdividido em diversos sub-campos, no qual as radiações são iterativamente aplicadas. Nesta modalidade, o perfil da dose pode adotar qualquer forma. A Figura 1 ilustra como os feixes podem ser dispostos de forma a irradiar o tumor, evitando os órgãos em risco, provocando assim o mínimo de danos às células normais.

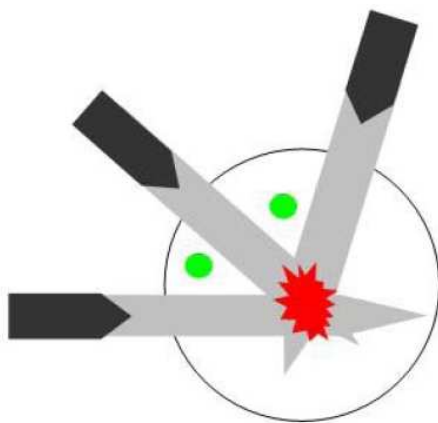


Figura 1: Princípio da radioterapia. Os feixes (em cinza) devem ser dispostos para irradiar o tumor (em vermelho) evitando assim os órgãos em risco (em verde). Figura extraída de (BONDIAU, 2004).

Como o objetivo é concentrar a dose nos volumes alvos, enquanto é diluído a dose em tecidos vizinhos, é necessário delinear os volumes de interesse. Este delineamento é efetuado manualmente em volumes adquiridos por tomógrafos da região da cabeça e do pescoço, corte a corte do volume (seções transversais).

Os oncologistas, ao planejarem o tratamento, devem determinar primeiro o que deve ser irradiado ou não. De forma a padronizar a forma como os volumes são delineados, a comissão internacional de unidades de radiação (ICRU) desenvolveu os relatórios de número #50 ⁴ e #62 ⁵, definindo os volumes alvos e não alvos que devem ser delineados.

A Figura 2 ilustra os volumes alvos definidos pelo ICRU: GTV, CTV e PTV. O volume visível do tumor (GTV) engloba toda a extensão do tumor primário (GTV-T), assim como

³INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: março de 2008

⁴ICRU report #50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, 1993

⁵ICRU report #62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU report 50), 1999

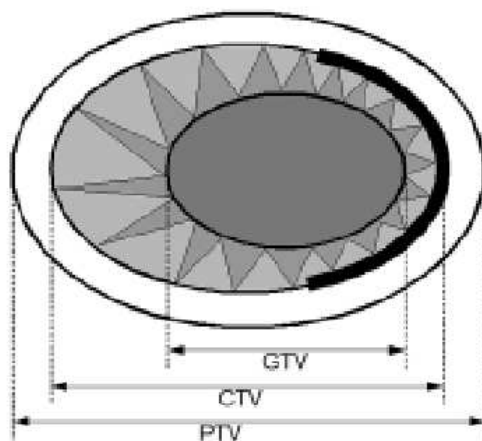


Figura 2: Vista esquemática dos volumes alvos: Volume visível do tumor (GTV), volume alvo clínico (CTV) e volume alvo do planejamento (PTV). Figura extraída de (DAISNE, 2005).

os nódulos metastáticos regionais (GTV-N), que podem ser macroscopicamente avaliados. O volume alvo clínico (CTV) é um volume probabilístico, baseado na extensão do GTV, que leva em consideração a extensão invisível ou microscópica do tumor. Uma boa estimativa é obtida pelo delineamento confiável do GTV e do conhecimento local da (micro) anatomia e também de pontos fortes ou fracos, ou seja, de regiões com maior ou menor facilidade de serem invadidas pelo tumor. A seleção e o delineamento dos CTVs são feitos seguindo a recomendação em (GRÉGOIRE et al., 2003), que estão de acordo com os riscos de envolvimento nodal em diferentes níveis da região do pescoço. O volume alvo de planejamento (PTV) leva em consideração os movimentos dos órgãos, que podem ser intrínsecos (devido a respiração, ao ato de engolir a saliva ou movimento involuntário) ou extrínsecos.

Os órgãos em risco (OAR's) são por definição todas aquelas estruturas anatômicas que podem ser danificadas ou que podem perder sua funcionalidade por causa das doses terapêuticas. Na região da cabeça e do pescoço, as glândulas salivares, a medula espinhal e o tronco encefálico (*brain stain*) são exemplos de OAR. Cada estrutura tem um máximo de dose tolerada de forma que a estrutura não perca a sua funcionalidade.

A modalidade de referência no planejamento e tratamento baseado em radioterapia externa para a região da cabeça e do pescoço é a Tomografia Computadorizada (CT). Em CT, a cada pixel é atribuído um valor numérico, a qual é a média de todos os valores de atenuação de água do pixel correspondente. Este valor é apresentado numa escala de unidades arbitrárias, chamadas de unidades de Hounsfield (HU), em homenagem ao Godfrey Hounsfield que foi quem desenvolveu o equipamento de tomografia computadorizada. A escala atribui o valor -1000 HU para regiões que contêm ar e o valor 1000 HU para os ossos, por exemplo. A densidade de Hounsfield é uma escala absoluta, de forma que as unidades são válidas para todas as imagens CT (BONDIAU, 2004).

1.4 Registro e modalidades de imageamento médico

As modalidades de imageamento podem ser divididas em duas grandes categorias: anatômica e funcional. Cada modalidade de imagem fornece determinados tipos de informações que permitem diferentes percepções da mesma região sendo analisada. Modalidades que são empregadas normalmente para visualizar estruturas anatômicas incluem raio-x, angiografia, mamografia, tomografia computadorizada (CT), ressonância magnética (MR) e ecografia. Já as modalidades como tomografia por emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia computadorizada com emissão de photon único (SPECT) são mais indicadas para identificar atividades metabólicas, fisiológicas e funcionais. Informações contidas em cada modalidade são em geral complementares e podem revelar informações adicionais em relação à análise individual das imagens, trazendo benefícios para o diagnóstico e planejamento do tratamento e a cirurgia. A Figura 3 ilustra diferentes modalidades da região do pescoço.

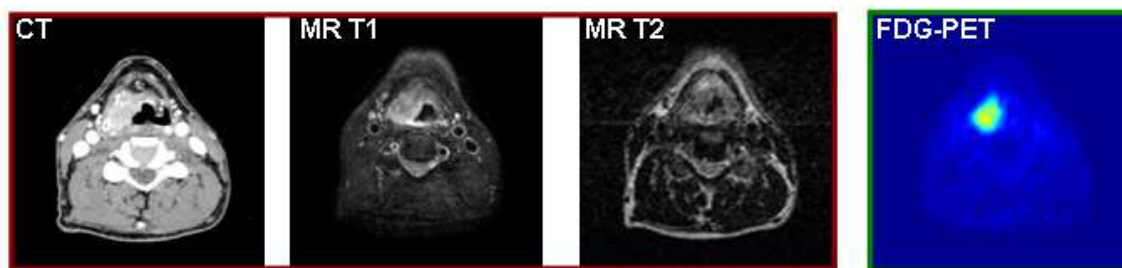


Figura 3: Vista axial da cabeça e do pescoço em diversas modalidades, da esquerda para a direita: tomografia computadorizada, ressonância magnética com ponderação T1, ressonância magnética com ponderação T2 e tomografia por emissão de pósitrons.

Ao registro de imagens de diferentes modalidades dá-se o nome de registro multimodal (MAINTZ; VIERGEVER, 1998). Um exemplo de aplicação de registro intermodalidade é para apresentar as informações anatômicas e funcionais num mesmo sistema de coordenadas. Para se beneficiar desta combinação é preciso integrar os dados obtidos de diferentes modalidades. O primeiro passo no processo de integração é alinhar espacialmente as imagens envolvidas, procedimento a que se dá o nome de registro; o passo seguinte é a fusão, que é o procedimento de integrar os dados envolvidos para a sua visualização (MAINTZ; VIERGEVER, 1998). A fusão de imagens de ressonância magnética ou PET com a tomografia computadorizada, por exemplo, aumenta a precisão na identificação dos tecidos (D'HAESE et al., 2003) trazendo benefícios para o diagnóstico.

Registros de imagens monomodais têm importantes aplicações na verificação e monitoramento de um tratamento, comparando imagens pré e pós operatórias ou que sofreram intervenção. A localização exata das estruturas do cérebro (BAILLARD; HELLIER; BARRILLOT, 2000), por exemplo, é de extrema importância para acompanhar e quantificar a evolução de muitas lesões como esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, entre outras. A oftalmologia (LALIBERTÉ; GAGNON; SHENG, 2003) é mais uma das muitas áreas na qual o diagnóstico implica na manipulação e análise de várias imagens, mesmo para um único paciente. A maior parte da análise desses exames é feita manualmente, o que sobrecarrega especialistas da área médica.

O registro de imagens de mesma modalidade mas de diferentes anatomias chama-se registro inter-paciente (MAINTZ; VIERGEVER, 1998); uma aplicação deste tipo de registro ocorre quando se faz segmentação baseada em atlas. Neste caso, uma imagem

de referência, chamada atlas, é utilizada para a segmentação automática de determinadas regiões de interesse do paciente, e é feita normalmente nas imagens obtidas no pré-tratamento. Em radioterapia, grandes doses de radiação, necessárias para o tratamento de câncer, podem afetar estruturas e órgãos adjacentes. A definição da área de tratamento se faz através da tomografia computadorizada, onde o médico delimita no computador, corte a corte da tomografia, quais são as estruturas normais a serem protegidas e quais são as áreas tumorais, incluindo áreas microscópicas.

Já o registro intra-paciente tem um papel importante no tratamento baseado em radioterapia externa; mesmo quando as imagens são adquiridas em momentos temporais próximos, ou seja, intervalos de tempo de uma ou duas semanas, as estruturas internas, tumores e tecidos sãos do paciente podem estar deslocados em relação ao exame anterior, apesar das precauções de posicionamento tomadas. Além disso, o tratamento causa mudanças nos tecidos tumorais e nos tecidos sãos em sua vizinhança, modificando a anatomia local. As cartas de dose, que são mapas que definem a quantidade de dose que será aplicada em cada região, são geralmente calculadas uma única vez sobre a imagem adquirida no início do tratamento. Assim, é necessário ajustar as distribuições de doses definidas no início do tratamento com as outras imagens adquiridas durante o tratamento. Além de alinhar as distribuições de dose de acordo com as modificações anatômicas observadas no curso do tratamento, é possível elaborar uma re-planificação adaptada a estas mudanças.

Neste trabalho a modalidade usada é a tomografia computadorizada (CT). Esta modalidade tem sido a imagem de referência no planejamento do tratamento de câncer para a região da cabeça e do pescoço. Ela é a modalidade utilizada para o delineamento dos volumes independente da localização do tumor. As principais vantagens da modalidade CT é que esta fornece bom contraste entre o ar, a gordura e os ossos, possui alta resolução espacial, não sofre distorções geométricas e é adequada para o cálculo da dose (DAISNE, 2005).

As aplicações de registro em imagens de mesma modalidade, seja intra- ou inter-paciente não se limitam a estas descritas anteriormente, mas são as principais no escopo deste trabalho. A seguir é apresentado um resumo das principais contribuições desta tese.

1.5 Resumo das contribuições desta Tese

Este trabalho propõe o desenvolvimento de ferramentas baseadas em registro, adequadas ao planejamento, tratamento e auxílio à segmentação de imagens tridimensionais da região do pescoço no contexto da radioterapia, e está dividido em três etapas, a saber:

(1) Avaliação: Na primeira etapa da tese foi feita uma avaliação comparativa dos métodos de registros não-rígidos com o objetivo da construção do Atlas da região de cabeça e pescoço, levando em consideração as regiões OAR e CTVs.

(2) Atlas: Na segunda fase do trabalho, foi desenvolvida uma metodologia de construção do atlas anatômico e sua validação. O atlas anatômico proposto é um volume 3D de um sujeito escolhido de acordo com um critério numérico proposto. O atlas anatômico será utilizado no auxílio à segmentação das regiões de interesse clínico. Para a criação deste atlas é necessário utilizar métodos robustos de registro avaliados conforme a fase anterior desta tese.

(3) Radioterapia adaptativa: Nesta fase da tese é proposta a implementação e desenvolvimento de métodos de registro não-rígidos aplicados a imagens de mesma modalidade para a quantificação e avaliação da evolução de um mesmo paciente durante o tratamento

(radioterapia), assim como para a adaptação das cartas de dose.

1.5.1 Avaliação

A construção de um atlas tem por objetivo auxiliar à segmentação de zonas de riscos durante a radioterapia e de regiões de propagação tumoral. Para a construção do atlas é importante a utilização de métodos de registros não-rígidos que capturem de forma mais fiel possível as diferenças anatômicas. Portanto, a primeira fase do trabalho consiste em avaliar e validar métodos de registros não-rígidos, a fim de encontrar o método mais adequado para área da cabeça e pescoço. Os métodos de registros avaliados para este fim foram: B-spline (MATTEs et al., 2003) e Morphons (WRANGSJÖ; PETTERSSON; KNUTSSON, 2005).

Para testar a qualidade dos diferentes métodos, a avaliação foi feita comparando as segmentações manuais e as segmentações baseadas em atlas das regiões de maior interesse na radioterapia, como os órgãos em risco e as regiões de propagação tumoral, o CTV (Clinical Target Volume). Foram utilizadas imagens de quatro pacientes de tomografia computadorizada, onde as regiões de interesse haviam sido previamente segmentadas pelo oncologista. Para esta avaliação, um paciente foi escolhido entre os outros para ser o atlas, e os pacientes restantes foram então registrados rigidamente sobre o atlas, seguido do registro não-rígido. O campo de deformação resultante de cada registro foi aplicado a cada imagem binária correspondendo às regiões de interesse sendo avaliadas. Uma métrica de intersecção de imagens binárias foi usada para comparar a segmentação manual e a segmentação baseada em atlas. Desta etapa foram publicados 2 artigos (PARRAGA et al., 2007a), (PARRAGA et al., 2007) em congressos internacionais (SPIE07 e ICASSP07).

1.5.2 Atlas

Para a construção do atlas, é importante utilizar métodos de registro não-rígidos que alinhem corretamente as imagens. O método que foi escolhido para a construção do atlas foi então o Morphons (KNUTSSON; ANDERSSON, 2005), escolha baseada nos resultados da etapa anterior. A razão de utilizar um método multi-modalidade é que as imagens vêm de diferentes equipamentos de imageamento e algumas imagens apresentam artefatos dentários devido às obturações, podendo causar variações nas intensidades dos pixels.

Na maioria dos métodos de construção de atlas é calculada uma imagem média a partir de um conjunto de imagens. Porém, a presença de artefatos dentários, oriundos de imagens CT da região da cabeça e do pescoço, limita a construção de um atlas usando média dos pixels a partir deste conjunto de imagens. Ainda, o resultado de um atlas construído a partir de uma média é na maioria das vezes bastante suavizado, podendo dificultar futuros registros. De forma a contornar estes problemas, o método proposto é obter um critério baseado em densos campos de deformação que indique o paciente que represente anatomicamente a variabilidade presente numa população. Para isso, é proposto um critério numérico que seja conciso e não ambíguo para a escolha da imagem de referência anatômica, esta sendo então o atlas. Como resultado desta fase foi publicado um artigo (PARRAGA et al., 2007b) no Simpósio Brasileiro em Computação Gráfica e Processamento de Imagem (SIBGRAPI 2007).

1.5.3 Radioterapia adaptativa

A terceira fase deste trabalho concentra-se no desenvolvimento de registros não-rígidos aplicados a imagens de um mesmo paciente, porém em diferentes momentos do tratamento. O objetivo desta etapa é a avaliação da evolução do tratamento e também a propagação de dose assim como a sua adaptação durante o tratamento. O principal é que o registro alinhe corretamente as imagens, e acima de tudo, que o tumor esteja bem alinhado. O Demons em multiresolução (THIRION, 1998) se mostrou bastante eficaz para encontrar modificações anatômicas. Isto foi constatado ao fazer o registro inter-paciente, onde a diferença anatômica é mais significativa em relação ao registro intra-paciente. Porém no âmbito onde o objetivo é a avaliação da evolução de um mesmo paciente durante o tratamento, constatou-se que haviam imagens nas quais o algoritmo não registrou de maneira adequada as regiões do tumor e a da língua.

Neste contexto, onde o tumor não estava suficientemente alinhado entre duas imagens do mesmo paciente, não é possível propagar e adaptar a distribuição da dose. Como solução, foi investigado o uso de um novo método recentemente proposto na literatura para registro, baseado em Level Set (VEMURI et al., 2003). Na realidade, este método é uma variação do fluxo óptico, como o Demons, diferenciando-se desse na regularização do campo de deformação resultante do registro e em alguns detalhes de implementação.

Para solucionar o problema do desalinhamento do tumor, foi proposta a combinação dos dois métodos: *Level Set* (VEMURI et al., 2003) e Demons. Level set é um algoritmo computacionalmente mais pesado que o Demons, porém ele é capaz de encontrar deslocamentos em regiões com menos contraste e definição, como é o caso de tumores. A conclusão é que a combinação dos dois métodos é melhor em relação a cada algoritmo individual, pois o Demons fornece uma boa aproximação anatômica e é mais rápido, e o Level Set melhora o resultado, encontrando as regiões na qual o Demons não obteve sucesso em alinhar. Desta etapa do trabalho foi aceito para publicação um artigo na revista *Radiotherapy and Oncology* (CASTADOT et al., 2008).

1.6 Organização do Texto

No capítulo 2 é apresentado o estado da arte em métodos de construção atlas, o estado da arte em segmentação baseada em atlas e trabalhos direcionados à região da cabeça e do pescoço. Para alcançar os objetivos da tese, são utilizados e avaliados diversos métodos de registro. O capítulo 3, portanto, descreve os principais métodos de registro rígidos e não-rígidos propostos na literatura, assim como uma avaliação dos métodos de registros em imagens de tomografia computadorizada da cabeça e do pescoço. No capítulo 4 é apresentada uma metodologia de construção do atlas anatômico e sua avaliação no banco de dados. O capítulo 5 apresenta métodos para a radioterapia adaptativa, onde é proposto uma combinação dos métodos de registro de forma a solucionar o problema do alinhamento do tumor. Também é apresentada uma validação completa para diversas estruturas anatômicas da região da cabeça e do pescoço, apresentando uma análise estatística dos resultados. Por fim, no capítulo 6, são apresentados as discussões, conclusões e trabalhos futuros desta tese.

A Figura 4 ilustra como os capítulos desta tese se conectam e se completam para atingir o objetivo.

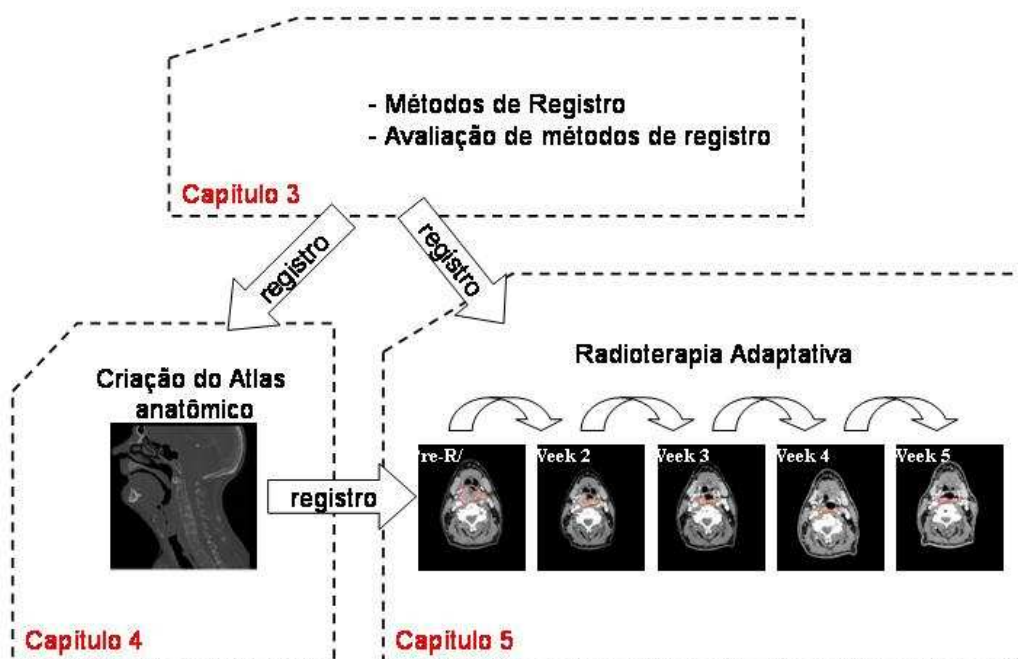


Figura 4: Ilustração das principais contribuições desta tese, mostrando como as diferentes etapas do trabalho se conectam.

2 ESTADO DA ARTE

Segmentação baseada em atlas tem se mostrado um excelente paradigma no auxílio aos radiologistas na tarefa de segmentação automática. Neste paradigma, a forma e as características de intensidade são codificadas no atlas, e este é projetado sobre um novo paciente através de uma transformação espacial (SEGHERS et al., 2004). A partir desta transformação, volumes de interesse (VOI) definidos no atlas podem ser projetados no sistema de coordenadas do paciente, segmentando automaticamente estas regiões de interesse.

Este capítulo apresenta um breve resumo dos principais trabalhos relacionados a esta tese, enfatizando métodos de construção de atlas assim como segmentação baseada em atlas. Alguns trabalhos direcionados ao auxílio à segmentação dos órgãos em risco da região da cabeça e do pescoço também são apresentados.

2.1 Construção do Atlas

O atlas médico tem sido desde há muitos anos uma importante ferramenta usada para diagnosticar variações anatômicas anormais. A construção de um atlas digital é feita a partir de um banco de imagens e consiste de uma normalização espacial e de uma normalização de intensidade. A normalização espacial é necessária para construir um atlas que contenha uma morfologia média ou representativa da população, enquanto que a normalização de intensidade fornece uma imagem com intensidade média.

Expressivos esforços têm sido feitos em direção ao desenvolvimento de uma imagem padrão, chamada atlas, que auxilie na segmentação automática de imagens médicas. No entanto, a maior parte dessa pesquisa é direcionada a imagens do cérebro humano (THOMPSON; TOGA, 2002), onde a modalidade principal de imageamento é a ressonância magnética (MR), (FERRANT; CUISENAIRE; MACQ, 1999), (RAO et al., 2004), (WANG et al., 2005), (CUADRA et al., 2006).

Alguns métodos de segmentação baseada em atlas utilizam a anatomia de um único sujeito, como em (CUADRA et al., 2003), (DAWANT et al., 1999), (PARK; BLAND; MEYER, 2003), (HOUHOU et al., 2005), onde a variabilidade das estruturas anatômicas em estudo nem sempre está adequadamente representada. Nestes casos, o atlas será tendencioso(*biased*) em direção à anatomia do sujeito escolhido.

Um atlas do cérebro humano pioneiro e bastante referenciado é o atlas do Instituto Montreal de Neurologia - MNI, que foi construído a partir de 305 imagens de sujeitos normais (EVANS et al., 1993). Este atlas foi construído a partir da normalização espacial após o registro linear com 9 graus de liberdade. Registro linear não compensa diferentes formas locais presentes no cérebro e induz borramento na imagem média de Ressonância Magnética. Isso torna o atlas construído a partir de uma transformação linear não ade-

quado como modelo para representar a forma média utilizada em morfometria do cérebro.

Em (KIKINIS et al., 1996) é criado um atlas do cérebro humano a partir de uma imagem de ressonância magnética de um sujeito normal, ou seja, sem a presença de patologia. O atlas tridimensional digitalizado tem o objetivo de auxiliar no planejamento cirúrgico, na segmentação baseada em modelo e no ensino de estudantes de anatomia. Nesta última aplicação, estudantes podem aprender neuro-anatomia de forma rápida e eficiente, entendendo a forma, a configuração e a relação entre diferentes estruturas anatômicas. O volume foi segmentado em cento e cinquenta regiões diferentes e as estruturas anatômicas são organizadas e armazenadas hierarquicamente, e as regiões segmentadas podem ser visualizadas através de uma interface amigável.

Em (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000) é proposta a criação de um modelo que represente a população através de um modelo médio do cérebro. Este atlas é um modelo médio M de intensidade e de forma. A forma média representa a média de variações morfológicas enquanto que a intensidade média é a média das respostas dos tecidos correspondentes aos parâmetros de aquisição, melhorando assim a relação sinal/ruído do modelo em relação às imagens individuais. O modelo médio M do cérebro humano proposto é construído a partir de um conjunto de imagens de ressonância magnética de sujeitos normais. O modelo consiste em fazer inicialmente o registro não-rígido de todas as imagens do conjunto, no caso cinco, em uma imagem de referência I_R escolhida ao acaso. Após o registro não-rígido de todas as imagens do conjunto na imagem de referência, essas imagens estarão com a mesma forma da imagem de referência. Então é feita a média de intensidade dos pixels, criando a imagem de referência com a intensidade média das imagens do conjunto. O próximo passo consiste em decompor esta transformação não-rígida em uma transformação afim e em componentes residuais, que correspondem às diferenças anatômicas. A média dos componentes residuais é calculada e aplicada na imagem de referência que contém a intensidade média, dando origem assim ao modelo médio anatômico I_M . Todos os passos acima descritos são repetidos, substituindo a imagem de referência pelo modelo I_M , aproximando o modelo ao baricentro do conjunto de imagens usado para construir o modelo. É mostrado que o modelo proposto I_M converge para uma forma média após quatro iterações, independente da imagem de referência inicialmente escolhida. O modelo final apresenta um ligeiro grau de borramento.

Um conjunto de imagens de uma população de sujeitos pode fornecer propriedades representativas que não estão disponíveis em imagens individuais. Uma forma de extrair tais informações é a geração de uma imagem média que incorpora e enfatiza características comuns a todos sujeitos ou pelo menos da grande maioria de uma população. Em (ROHLFING et al., 2001) é proposto um método para gerar um atlas a partir de imagens tridimensionais usando uma população de vinte imagens microscópicas de cérebro de abelhas. O método consiste em primeiramente registrar todos os indivíduos em uma imagem de referência escolhida aleatoriamente, e então gerar uma imagem média. Novamente todos os indivíduos são registrados nesta imagem média, criando uma nova imagem média. Esse processo é repetido, em um processo iterativo. De cada iteração surge uma transformação, e o processo todo fornece uma seqüência de transformações $T_n^{(i)}$, onde $n = 0$ é o índice da imagem original na qual a transformação é aplicada e i é o número da iteração. Para $i = 0$, a transformação é afim; para $i > 0$, as transformações são deformações de forma livre, B-spline, em uma implementação multi-resolução usando como métrica a informação mútua normalizada (STUDHOLME; HILL; HAWKES, 1999). O algoritmo de otimização usado é similar ao algoritmo de *steepest descent*. Uma boa escolha dos parâmetros iniciais das transformações pode ajudar na robustez do método de registro.

Por isso, entre uma iteração e outra, é usado o mapeamento da iteração anterior como parâmetros iniciais da iteração atual. Esta técnica foi aplicada a imagens não-numéricas (*label*), onde a cada rótulo é atribuído um valor único inteiro. O atlas médio final é construído a partir da moda da distribuição, e não da média propriamente dita. Porém, não foi feito nenhum estudo sobre a dependência na escolha inicial da imagem de referência na construção do atlas.

Em (KOCHUNOV et al., 2001) foram desenvolvidos métodos para definir, construir e avaliar um protótipo de mínima deformação - MDT (Minimal Deformation Target) do cérebro, através de um estudo feito em diversos sujeitos e com base na análise deste grupo. O objetivo é fornecer um procedimento que cria uma imagem padrão do cérebro baseada nas características comuns de um grupo de vinte imagens do cérebro, imagens de ressonância magnética de um grupo de voluntários que não apresentam anomalia cerebral. O método consiste em identificar o melhor alvo individual - BIT (Best Individual Target) - através da média da deformação e da distância da dispersão derivados dos campos de deformação. Para isso, é proposta uma função custo que identifica o melhor indivíduo e então este é transformado em um cérebro MDT, que é o atlas que minimiza a deformação sobre todos os outros cérebros em estudo.

A variabilidade anatômica entre sujeitos pode dificultar a interpretação de imagens médicas. Mapear conjuntos de dados num espaço de referência comum não é somente importante para caracterizar variações anatômicas e funcionais, mas também para se construir um sistema que facilite a comparação anatômica e funcional no tempo, entre sujeitos e entre grupos de sujeitos. Em (RUECKERT; FRANGI; SCHNABEL, 2003) é proposta a construção de modelos de deformações estatísticas - SDM (Statistical Deformation Models), modelos médios de anatomia e sua variabilidade. O registro não rígido usado para estabelecer correspondências entre formas é o B-spline, e o modelo SDM e sua análise são feitos diretamente na representação paramétrica do campo de deformação. O casamento entre duas anatomias diferentes é encontrado maximizando o critério de informação mútua - MI (Mutual Information).

Em (SEGHERS et al., 2004) é proposta a construção de um atlas que contenha a morfologia média da região do cérebro assim como a sua intensidade média, usando registro não-rígido (D'AGOSTINO et al., 2002), em um banco de dados de 64 imagens de ressonância magnética de sujeitos normais. O atlas proposto é mais definido (mais nítido) em comparação aos atlas construídos a partir de transformações lineares. Similar ao método proposto em (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000), todas as imagens são alinhadas em uma única imagem de referência e então é calculado o campo de deformação médio. Este campo é aplicado à imagem de referência, criando a imagem de forma média. A diferença deste método para (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000) é que cada imagem do banco de dados é por sua vez selecionada como a imagem de referência. O objetivo é eliminar a escolha arbitrária da imagem de referência para construir o atlas. Por fim, todas as imagens contendo as morfologias médias são combinadas para criar o atlas final com intensidade média.

Em (JOSHI et al., 2004) é proposta a construção de um atlas do cérebro para o estudo de crianças com autismo. O modelo anatômico foi construído a partir de um banco de oito imagens. De forma similar ao método proposto em (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000), o *bias* inserido pela escolha da imagem de referência é eliminado de forma iterativa. Em cada iteração, o sujeito de referência é computado pela média de todos os sujeitos em um alinhamento comum. O campo de deformação para cada sujeito e em cada iteração é estimado. Após o atlas ter sido construído em um sujeito de referência

escolhido aleatoriamente, o atlas é mapeado em um espaço que corresponde ao centro geométrica de uma população. A escolha inicial do sujeito não interfere no resultado, já que a imagem final é trazida a um novo espaço, eliminando o *bias* introduzido pela escolha inicial do sujeito de referência. A convergência do atlas ao centro geométrico ocorreu após 200 iterações utilizando um banco de imagens de 8 pacientes para a construção do atlas. Após a construção do atlas anatômico, foi construído o atlas estatístico da região do núcleo caudado, usando o algoritmo *Simultaneous Truth and Performance Level estimation - STAPLE* (WARFIELD; ZOU; III, 2004), que é baseado no algoritmo de maximização da esperança - EM. A validação foi feita comparando a segmentação manual com a segmentação baseada no atlas.

Em BHATIA et al. (2004) é proposta a criação de um atlas através do registro simultâneo de todos os sujeitos em um sistema de coordenadas que será o espaço de referência representando a forma média da população em estudo. Este sistema não é definido explicitamente, mas calculado restringindo a soma das deformações a zero. O registro simultâneo de todo o grupo de imagens é efetuado usando o método não-rígido B-spline, onde uma restrição na otimização força a soma das transformações de um espaço de referência para o espaço das imagens a ser zero; a similaridade entre as imagens é maximizada, sujeita à restrição sendo sempre satisfeita. Esta metodologia foi aplicada em um conjunto de 19 imagens bidimensionais de ressonância magnética de indivíduos com esquizofrenia. Neste esquema, os parâmetros da transformação são otimizados para todos os sujeitos simultaneamente. Zollei et al. (ZÖLLEI et al., 2005) também apresentou a otimização conjunta dos parâmetros da transformação para um conjunto de imagens e usou a soma das entropias como um critério de alinhamento conjunto destas. Porém, ambas as metodologias têm limitações devido as enormes exigências de memória computacional, restringindo suas aplicações a imagens bidimensionais e também a um conjunto pequeno de imagens.

Atlas estatísticos são representações importantes para caracterizar anatomia e variações anatômicas. Em (DE CRAENE et al., 2004) é proposta a criação de um atlas estatístico através de um alinhamento simultâneo de imagens de uma população de sujeitos previamente segmentadas em coordenadas comuns. O método não exige a escolha de uma imagem ou um sujeito de referência. A métrica usada no alinhamento de cada sujeito é o modelo probabilístico escondido (hidden), usando o modelo de transformação afim e refinando o registro com o modelo de transformação baseado em elementos finitos - FEM. Para a construção do atlas, foi usada uma base de dados de vinte imagens segmentadas de ressonância magnética de crianças prematuras normais, ou seja, sem a presença de patologias.

Em (LORENZEN et al., 2006) é proposto um modelo Bayesiano para estimar transformações entre conjuntos de imagens multi-modais e também na criação de atlas multi-classes do cérebro. As transformações são geradas maximizando a informação presente em neuroanatomia para diferentes modalidades. O registro é efetuado pela estimação conjunta das probabilidades *a posteriori* associadas ao conjunto de imagens multi-modal e o mapeamento destas posteriores. De forma a maximizar a informação presente em todas as modalidades para o registro, o divergente *Kullback-Leibler* (entropia relativa) entre duas classes *a posteriori* é minimizado (é usado como medida de similaridade). Para avaliar o desempenho do método de formação do atlas, o algoritmo foi aplicado usando cinco classes diferentes. As funções de massa de probabilidade *a posteriori* para cada classe foram estimadas usando o método de maximização da esperança (*expectation maximization*). As modalidades usadas foram ressonância magnética com ponderações T1 e T2.

Resultados quantitativos foram apresentados mostrando o potencial do método.

2.2 Segmentação baseada em Atlas

Com o avanço de imageamento médico tridimensional, pesquisas têm sido feitas para avançar em métodos de segmentação de imagens automático. Porém, a segmentação automática quadro a quadro nem sempre é eficiente (THIRAN; WARSCOTTE; MACQ, 1997). O cérebro, por exemplo, é um órgão complexo cuja superfície apresenta fissuras que correspondem a pregas do lóbulo. Portanto alguns voxels (elemento de volume) poderiam estar desconectados em quadros adjacentes. Por esta razão é mais adequado aplicar algoritmos de segmentação que considerem a relação intra-quadros, ao invés de processar cada quadro individualmente como se as imagens fossem desconexas ou descontínuas. A segmentação de imagens médicas baseada no registro de um atlas no paciente tem sido amplamente pesquisada na últimas décadas, como uma alternativa à segmentação automática de estruturas anatômicas 3D (CUISENAIRE et al., 1996), (FERRANT; CUISENAIRE; MACQ, 1999), (D'HAESE et al., 2003). Em (FERRANT; CUISENAIRE; MACQ, 1999) é usado um atlas computadorizado do cérebro (CBA) 3D para a segmentação multi-objetos das estruturas do cérebro de forma hierárquica.

Um problema encontrado em segmentação automática de imagens de ressonância magnética é a deterioração das imagens devido à variação suave da inhomogeneidade de intensidade ou chamado *bias field*. Esta falta de homogeneidade é inerente ao imageamento de ressonância magnética, causado pelas limitações do equipamento e interações eletrodinâmicas induzidas pelo paciente. Mesmo não sendo sempre visíveis ao olho humano, tais variações podem causar falsas classificações quando técnicas de segmentação baseadas em intensidade são usadas. Por esta razão a construção de atlas baseada em ressonância magnética requer a correção de intensidades, de forma a se obter uma segmentação automática mais robusta. Em (LEEMPUT et al., 1999) é proposta a construção de um atlas probabilístico do cérebro, obtido através da média após a normalização de todas as imagens no mesmo espaço usando a transformada afim, corrigindo automaticamente o *bias field*.

A segmentação exata de um órgão ou região de interesse pode ser uma tarefa demasiadamente complicada quando as estruturas anatômicas estão deformadas e deslocadas devido à presença do tumor. O uso de modelos deformáveis para segmentar e projetar as estruturas do cérebro do atlas nas imagens do paciente é uma técnica que já vem sendo utilizada. Em (KYRIACOU et al., 1999) é proposto o uso de um modelo biomecânico do cérebro implementado usando elementos finitos. As deformações do tecido causadas pelo crescimento do tumor são modeladas. A seguir, registro não-rígido compara a anatomia do atlas com a imagem do paciente transformada na qual o tumor foi removido. Porém, tumores ocupando espaço consideravelmente grande ou lesões que alteram drasticamente a forma e a posição das estruturas do cérebro limitam o uso deste método.

Em (DAWANT et al., 1999) é proposta uma metodologia de validação da segmentação de regiões do cérebro baseada em atlas. A base de dados consiste em nove imagens de ressonância magnética de sujeitos normais, e uma delas foi escolhida aleatoriamente para ser o Atlas. Regiões de interesse foram manualmente segmentadas por dois avaliadores diferentes. Primeiramente as imagens do banco foram registradas de forma afim no atlas usando informação mútua como métrica de similaridade e depois foram registradas no atlas usando o método de Demons multi-resolução. A métrica usada para comparar o delineamento manual com o baseado em atlas foi o índice de similaridade, medida de

confiabilidade derivada da estatística kappa (ZIJDENBOS et al., 1994), que é sensível ao tamanho e à localização dos contornos sendo comparados. Os resultados indicam que a combinação de transformações local e global pode ser usada para segmentar de forma automática imagens do cérebro. Porém, o sucesso da segmentação depende da transformação global como pré-processamento, pois sem um bom ponto de partida as transformações de forma livre podem levar a resultados indesejados. Os resultados quantitativos revelam bons resultados quando comparados com a segmentação manual para o cérebro e cerebelo. Já para as regiões menores, como a cabeça do núcleo caudado, a resolução espacial limita a precisão, o que pode ser melhorado adquirindo volumes com menor tamanho de voxel.

Em (WARFIELD et al., 2000) é proposto um algoritmo de segmentação com objetivo de melhorar a segmentação automática de imagens de sujeitos normais e patológicos. O algoritmo integra métodos de classificação e registros não-lineares. Esta integração traz vantagens complementares quando ocorre falha em um dos métodos, o outro pode ter sucesso, se beneficiando de cada algoritmo individualmente. O algoritmo itera entre o passo de classificação, que identifica os tecidos, e o passo de registro elástico, que alinha o atlas anatômico com os tecidos classificados. A imagem de referência, o atlas, foi criada a partir de um volume de ressonância magnética. O registro não-linear usado foi proposto em (DENGLER; SCHMIDT, 1988), devido a sua velocidade suficientemente rápida para ser usada no cotidiano clínico. Os resultados mostraram que a combinação obteve resultados de classificação superiores em relação a cada algoritmo usado individualmente na segmentação de estruturas normais e de tumores na região do cérebro.

Motivados pela identificação automática de órgãos normais no planejamento do tratamento em radioterapia, em (PARK; BLAND; MEYER, 2003) é proposta a construção de um atlas probabilístico da região do abdômen consistindo de 4 órgãos. Usando 32 imagens CT do abdomen, 31 foram mapeadas em uma imagem de um único sujeito. A imagem deste sujeito foi escolhida por inspeção visual com a ajuda de um especialista, como sendo a mais representativa anatomicamente para o banco de dados utilizado. A transformação de deformação usada foi o *thin plate spline* e a informação mútua como medida de similaridade, onde quatro pontos de controle foram inicialmente posicionados. Os quatro órgãos foram manualmente segmentados em cada imagem do conjunto de dados e então deformados (*warped*) no espaço do paciente de referência usando a mesma transformação encontrada para todo o conjunto de dados CT, para então ser calculado o atlas probabilístico. O Atlas probabilístico proposto não é somente a borda média de um órgão, mas sim a distribuição espacial de probabilidade de que um voxel pertença a um ou mais órgãos, i.e., cada voxel é um vetor n-dimensional, onde n é o número de órgãos no modelamento do sistema. O atlas estatístico fornece então os locais mais prováveis das bordas dos órgãos do paciente. O Atlas estatístico criado foi usado para segmentar órgãos em imagens CT e testado em um outro conjunto de 20 imagens CT que não foram utilizadas na construção do atlas. Os resultados mostraram que a inclusão do atlas em um sistema bayesiano de classificação apresentou melhoras na segmentação dos órgãos sendo avaliados em comparação aos métodos de segmentação não supervisionada padrão.

Em (CUADRA et al., 2004) é proposto um método de deformação do atlas na presença de tumores, baseado em um modelo *a priori* de crescimento de lesão, que assume expansão radial da lesão até seu ponto de início. O atlas usado é composto de duas imagens, uma imagem de ressonância magnética e uma imagem de labels previamente segmentada. O atlas de labels contém estruturas anatômicas e funcionais que foram manualmente segmentadas. Após o registro afim, trazendo o volume do atlas e o volume do paciente a uma

correspondência global, uma semente de um tumor sintético é colocada na imagem do atlas, criando um modelo da lesão. Por fim, é feita a deformação do atlas com a semente, combinando o método derivado do fluxo óptico e um modelo de crescimento de lesão. Foi mostrado que o modelo proposto é eficiente na segmentação automática de estruturas do cérebro com deformações grosseiras devido à presença do tumor.

Em (ASHBURNER; FRISTON, 2005) é proposto um modelo para a segmentação de imagens do cérebro que combina a classificação de tecidos com o registro baseado em atlas, criando um sistema probabilístico único. O modelo é baseado em misturas de gaussianas e é estendido para incorporar variações suaves de intensidade e registros não-lineares com mapas de probabilidades dos tecidos. Para encontrar os parâmetros do modelo é proposta uma estratégia de otimização, assim como as derivadas parciais da função objetivo.

Motivados pela pobre reprodutibilidade do delineamento manual dos órgãos feito por especialistas, em (BONDIAU et al., 2005) é apresentado um estudo para avaliar o uso de atlas no auxílio à segmentação. Além do tempo requerido na tarefa de delineamento manual, nem sempre os contornos manualmente feitos são reproduzíveis em outro momento pelo mesmo ou por outros especialistas. Assim, o seu uso em análises estatísticas consistentes e também no acompanhamento do paciente durante o tratamento fica comprometido. O estudo foi feito para avaliar o uso do atlas no auxílio à segmentação de regiões do cérebro no contexto clínico de radioterapia. O Atlas usado consiste de duas imagens: uma MRI e outra com uma série de estruturas pré-classificadas. Como o interesse primário é em radioterapia, as estruturas de interesse dessa aplicação são os órgãos em risco (OAR), como olhos, nervo óptico, glândulas pituitárias, e estruturas proeminentemente normais, como cerebelo, sistema ventricular, entre outras. A transformação elástica usada para mapear o atlas no paciente foi o Demons (THIRION, 1998). Nesta avaliação, foram usadas vinte imagens MRI de pacientes. Os resultados mostraram que o volume, a posição, sensibilidade e especificidade podem ser comparados com segmentações feitas por especialistas, e principalmente, as segmentações são reproduzíveis.

Em (WANG et al., 2005) são avaliados quatro diferentes esquemas de construção de atlas com forma média anatômica no contexto de segmentação baseada em atlas. Para os testes, um banco de 20 imagens de ressonância magnética do cérebro foi usado. Os esquemas testados como atlas foram: uma imagem individual do cérebro, uma imagem que requer a mínima deformação à imagem de referência, uma imagem que requer a mínima deformação à imagem de referência porém com a intensidade média e por fim o mesmo modelo do anterior mas com a população média, como proposto em (D'AGOSTINO et al., 2002).

Em (CASTRO et al., 2006) é feito um estudo para validar métodos de segmentação baseada em atlas, comparando métodos de registro com a variabilidade entre inter- e intra-especialistas. O foco do trabalho é no tratamento de uma série de doenças neurológicas, focando em doenças de desordens do movimento, como o mal de Parkinson e tremores, por exemplo. Para isso, é feita uma estimulação profunda do cérebro - (DBS), que envolve a implantação de um eletrodo dentro do cérebro para a estimulação elétrica em áreas específicas para eliminar os efeitos da doença. O núcleo subtalâmico - STN - tem se mostrado um alvo seguro e eficaz para este tipo de cirurgia. Contudo, o STN não é muito visível em modalidades de imagens médicas. Para o estudo e validação da segmentação, oito pacientes com o STN claramente visível foram selecionados. Três métodos de registro foram comparados e o delineamento manual das regiões de interesse foi feito por dois especialistas - um neurocirurgião e um radiologista. Os resultados mostraram que o

B-spline (em relação ao Demons e o registro Afim) apresentou um ótimo desempenho, com erros médios próximos à variabilidade encontrada pelo delineamento feito entre- e inter- especialistas, de onde foi construído o *ground truth*.

Em (XIAO, 2007) é proposto o aprimoramento da segmentação baseada em atlas de imagens de ressonância magnética do cérebro através de um procedimento de re-normalização, que ajusta automaticamente o modelo de intensidade *a priori* para cada nova imagem. A precisão da segmentação fica frequentemente degradada quando os dados adquiridos são originados de uma plataforma scanner diferente ou de uma seqüência de pulsos que não é a mesma das imagens utilizadas na construção do atlas. Dois grupos de imagens do cérebro foram usados, totalizando 27 sujeitos usados para testar o método. O atlas foi construído a partir de um conjunto de dados de 40 imagens obtidas de diferentes equipamentos. Validação usando imagens de um banco de dados com regiões previamente classificadas (labeled) mostrou que o novo procedimento melhora em média 10% a precisão na segmentação de diversas estruturas. Os resultados mostraram que o novo procedimento reduz a sensibilidade do método de segmentação, tornando-o robusto e adequado para estudos de imagens neuro-anatômicas em multi-centros.

2.3 Região da cabeça e do pescoço

Em (TENG; SHAPIRO; KALET, 2006) é proposto o uso de métodos de registros híbridos no auxílio ao delineamento de regiões da cabeça e do pescoço em radioterapia externa. O método proposto visa o desenvolvimento de ferramentas para selecionar e adaptar de forma automática regiões baseadas no espalhamento do tumor nas localizações dos nodos linfáticos através de técnicas de registro. O método proposto é um método híbrido, pois consiste em utilizar o algoritmo B-spline multi-resolução maximizando a informação mútua, onde a otimização dos pontos de controle da função spline ocorre usando marcas anatômicas (*landmark*) entre as imagens a serem alinhadas. Os pontos de referência anatômicos foram posicionados manualmente na mandíbula e no osso hióide devido a sua proximidade a regiões de interesse como nódulos linfáticos, e também pelo contraste, tamanho e localização destas partes anatômicas. A mandíbula e osso hióide são segmentados usando contornos ativos 3D; uma malha foi criada para a imagem móvel e para a imagem de referência, onde então foram colocadas as marcas anatômicas através de um algoritmo específico. Estas marcas são usadas para iniciar os pontos de controle da função B-spline quando estes se encontram próximos; caso contrário estes pontos são inicializados em zero. O método híbrido proposto foi testado num banco de nove imagens CT e foi concluído que o uso das marcas anatômicas diminui o erro de segmentação na maioria dos casos analisados.

Em (COMMOWICK; MALANDAIN, 2006) são avaliados três métodos de registros na construção do atlas da região da cabeça e pescoço, com o objetivo de verificar as diferenças induzidas pelo método de registro utilizado. A metodologia de construção do atlas escolhido foi o proposto em (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000). O primeiro método avaliado é o registro afim local, proposto em (COMMOWICK et al., 2006), onde cada área registrada globalmente é transformada usando funções de peso, de forma a se obter uma transformação suavizada com precisão comparada a transformações que fornecem densos campos de deformação. O outro método é uma extensão do registro rígido baseado no casamento por blocos, descrito em (OURSELIN et al., 2000). E o terceiro método é uma combinação dos dois citados anteriormente. Os resultados, apresentados com oito imagens CT, mostram a especificidade e a sensibilidade dos métodos na cons-

trução do atlas e o seu uso na utilização do registro para segmentar regiões do pescoço. O método combinado teve uma performance um pouco superior em relação aos outros na segmentação dos nodos linfáticos e foi superior em outras estruturas críticas do pescoço.

Em (ZHANG et al., 2007) é proposto o delineamento automático das regiões de interesse da cabeça e do pescoço em imagens CT para a radioterapia adaptativa. A primeira imagem pré-tratamento é manualmente segmentada e então registrada nas imagens seguintes durante o tratamento. O registro não-rígido usado é a otimização baseada em cálculo variacional (LU et al., 2004), na qual a função objetivo a ser minimizada é a diferença ao quadrado entre as imagens fixa e móvel. Dois métodos foram utilizados para a validação quantitativa: o índice de similaridade Dice e a distância da transformação, ou seja, a distância entre a segmentação manual e a segmentação baseada no registro. O registro intra-imagens foi executado em sete pacientes, e para cada paciente foram usadas de 3 a 5 imagens em momentos diferentes do tratamento. A segmentação alcançou, em média, um índice de similaridade Dice de 0.8, índice este que o ideal é um, representando máxima sobreposição, e o pior caso é zero, no caso de total desalinhamento entre os volumes.

2.4 Considerações Finais

Este capítulo apresentou um resumo dos principais trabalhos relacionados com o trabalho desenvolvido nesta tese. Como visto, a maior parte dos esforços desenvolvidos na construção de atlas e seu uso na segmentação ocorre para a região do cérebro. Porém, com o desenvolvimento de novas tecnologias em equipamentos de radioterapia, a criação de atlas para outras regiões se faz necessária, assim como a adaptação e desenvolvimento de métodos de processamento de imagens específicos. Como grande parte dos trabalhos de construção de atlas é direcionada para a região do cérebro, pouco se sabe sobre sua extensão destes métodos para outras regiões do corpo humano. Além do mais, na região da cabeça e do pescoço a modalidade de imageamento mais frequentemente utilizada é a tomografia computadorizada, enquanto que a modalidade principal do cérebro é a ressonância magnética.

Contrário ao método utilizado em (TENG; SHAPIRO; KALET, 2006), esta tese propõe avançar em segmentação baseada em atlas utilizando métodos de registro automáticos e não métodos semi-automáticos conforme (TENG; SHAPIRO; KALET, 2006) ou (BOOKSTEIN, 1989). Este trabalho também propõe a construção de um atlas anatômico adequado para a região da cabeça e do pescoço que não seja suavizado, como o atlas proposto em (COMMOWICK; MALANDAIN, 2006), (COMMOWICK, 2007) conforme ilustra a Figura 5.

Os trabalhos específicos voltados à radioterapia adaptativa da cabeça e do pescoço são ainda incipientes. Portanto, nesta tese pretende-se dar um passo significativo no avanço em radioterapia. Com a radioterapia adaptativa, é possível se beneficiar dos equipamentos de radiação que permitem melhorar a qualidade de vida, preservando determinadas regiões que não devam sofrer radiação. E para que isso seja feito, é necessário utilizar métodos de registros não-rígidos precisos. E é isso que esta tese se propõe a fazer, adaptar os métodos de registro para auxiliar o planejamento e adaptação do tratamento de pacientes com câncer na região da cabeça e do pescoço.

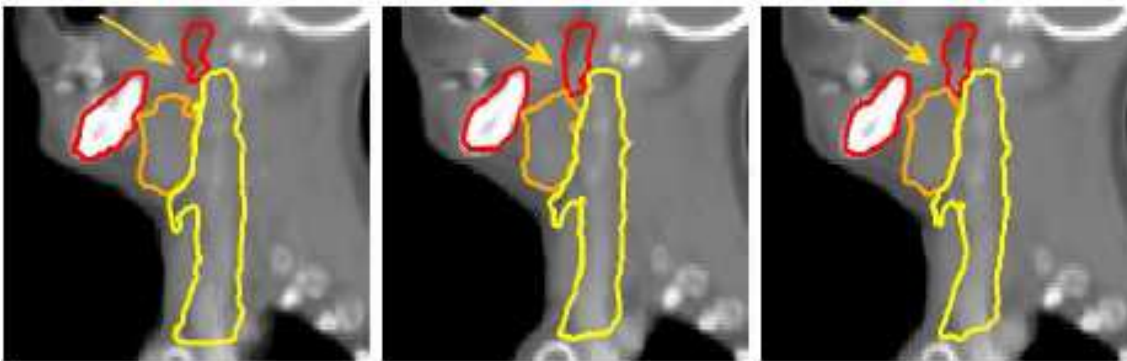


Figura 5: Vistas sagitais dos atlas da região da cabeça e do pescoço. Imagem extraída do artigo (COMMOWICK; MALANDAIN, 2006), mostrando atlas construídos a partir de 3 diferentes métodos de registro.

3 REGISTRO DE IMAGENS

O registro de imagens é uma ferramenta que tem se mostrado de extrema importância no auxílio à segmentação e diagnóstico por imagens e planejamento de terapia nas duas últimas décadas. Diversos métodos de registro têm sido propostos neste contexto. Este capítulo apresenta a teoria de registro, suas características e componentes, e uma descrição do estado da arte dos métodos de registros. Por fim, uma avaliação dos métodos de registro é apresentada, com o objetivo de encontrar o método mais adequado para construir um atlas anatômico da região da cabeça e no pescoço para auxiliar na segmentação automática.

3.1 Definição de registro de imagens

Registro de imagens é o processo de encontrar uma transformação espacial T que melhor mapeia uma imagem $I(x, y, z)$ qualquer em outra de acordo com um critério de similaridade, como ilustrado na Figura 6. Na Figura 6(a) tem-se a imagem de referência e na Figura 6(b) tem-se a imagem que vai ser deformada para se tornar a imagem da Figura 6(a). A Figura 6(c) ilustra alguns pontos de correspondência entre as duas imagens das Figuras 6(a) e 6(b). O registro consiste em encontrar esta correspondência, que é chamada de transformação espacial. Como resultado do registro, tem-se a imagem na Figura 6(d), que é a Figura 6(b) deformada na imagem da Figura 6(a). Para encontrar a transformação que melhor mapeia uma imagem na outra, o processo de registro é composto de diversos elementos que são definidos a seguir.

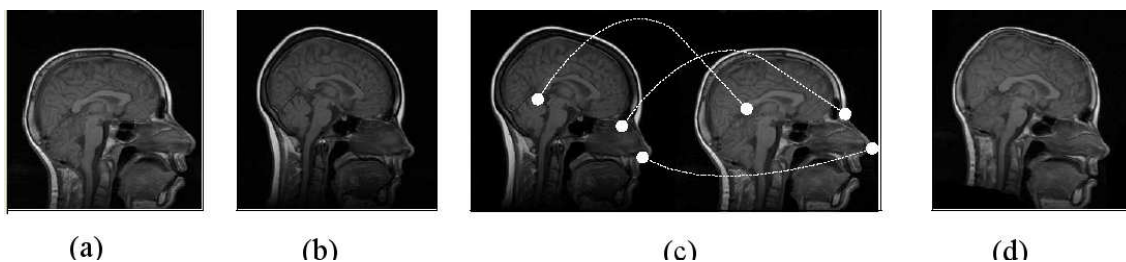


Figura 6: Ilustração do processo de registro (figura extraída de (PERIASWALY, 2003)); (a) imagem de referência; (b) imagem que vai ser deformada para se tornar a imagem em (a); (c) ilustração de alguns pontos de correspondência entre as duas imagens em (a) e (b); (d) resultado do registro.

A notação utilizada nas formulações matemáticas desta tese é apresentada. Seja então o domínio da imagem denotado por $\Omega = \{(x, y, z) | 0 \leq x < m, 0 \leq y < n, 0 \leq z < p\}$, com (x, y, z) as coordenadas de uma imagem $I(x, y, z)$ de tamanho em pixels de $m \times n \times p$.

Uma imagem tridimensional monocromática ou um volume $I(x, y, z)$ é uma função do $\mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$.

No registro, têm-se uma imagem de referência, que permanece fixa, e outra imagem a ser deformada. A imagem de referência é chamada de imagem fixa, denotada por $F(x, y, z)$, e a imagem a ser transformada é chamada de imagem flutuante ou móvel, denotada por $M(x, y, z)$. O resultado de um registro entre duas imagens tridimensionais é uma transformação $T(x, y, z) : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ que mapeia as coordenadas (x, y, z) de uma imagem em outra. A transformação é estimada de forma a maximizar a similaridade entre a imagem fixa e a imagem móvel. A imagem transformada M' é calculada por (SEGHERS et al., 2004):

$$M'(x', y', z') = M(x - T_x(x, y, z), y - T_y(x, y, z), z - T_z(x, y, z))$$

onde (x', y', z') são as coordenadas da imagem móvel $M(x, y, z)$ modificada pela transformação $T(x, y, z)$. As componentes da transformação em cada uma das direções, x, y e z, são denotadas por $T_x(x, y, z)$, $T_y(x, y, z)$ e $T_z(x, y, z)$, respectivamente. Para facilitar a notação, um ponto qualquer no espaço será denotado por $\mathbf{x} = [x, y, z]^T$ e a transformação $T(x, y, z)$ denotada por $T(\mathbf{x})$. A transformação $T(\mathbf{x})$ pode ser paramétrica ou não-paramétrica, global ou local. Uma transformação é chamada de global se esta é aplicada em toda a imagem, ou seja, se todos os pixels da imagem se deslocam na mesma direção. Já uma transformação local é aquela em que cada pixel possui sua própria deformação, ou seja, pixels vizinhos da imagem não necessariamente se deslocam na mesma direção. A Figura 7 ilustra uma transformação global e uma transformação local. Os diferentes tipos de transformações serão abordados na próxima seção.



Figura 7: Exemplo de tipos de transformações; (a) imagem da Lena original (b) transformação global aplicada a imagem da Lena; (c) transformação local aplicada a imagem da Lena.

O processo de registro é composto então de duas imagens de entrada, de uma medida de similaridade, de uma função de transformação, de um otimizador e de um interpolador, conforme o diagrama de blocos da Figura 8. Cada elemento é descrito a seguir.

3.1.1 Interpolador

Quando a transformação é aplicada à imagem móvel, um ponto é geralmente mapeado em uma posição não inteira. A interpolação é então requerida para estimar os valores de

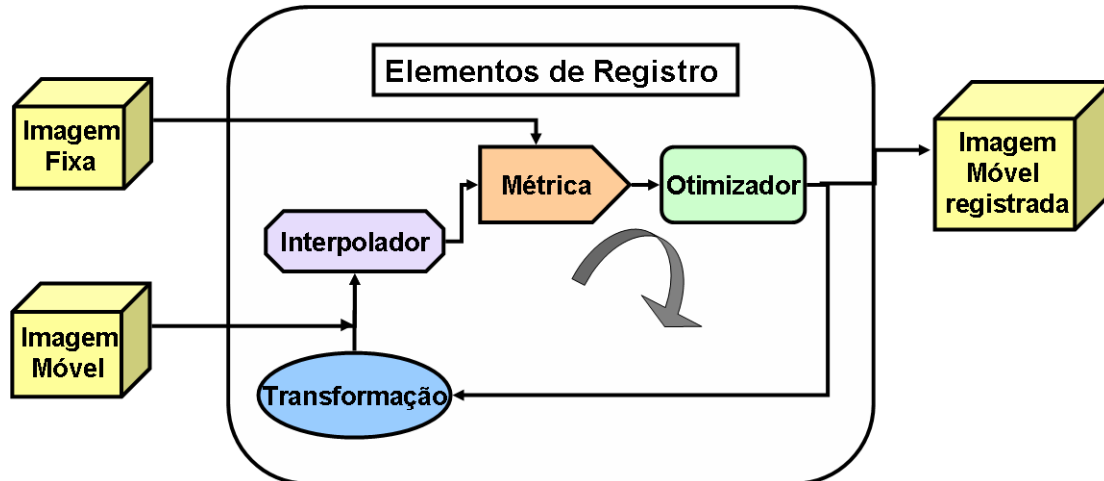


Figura 8: Diagrama de blocos dos componentes do registro.

$M'(\mathbf{x}')$ em posições não inteiras (x', y', z') ao aplicar a transformação nas coordenadas da imagem móvel $M(\mathbf{x})$.

3.1.2 Otimizador

Alguns métodos de registro de imagens podem ser tratados como um problema de otimização (MATTES et al., 2003), onde o objetivo é encontrar uma transformação que melhor mapeia uma imagem em outra, de acordo com algum critério que maximiza a similaridade ou minimiza o erro. Seja então uma função custo $L(\psi)$, onde ψ é um vetor p -dimensional e p é o número de parâmetros da função de transformação. O problema de otimização consiste em encontrar o vetor de parâmetros ψ^* da função transformação que otimiza a função custo.

Normalmente não se tem a função analítica que se deseja minimizar. Nestes casos, o mínimo de uma função é estimado iterativamente. O método mais clássico de otimização é o método de Newton, que consiste em estimar iterativamente o vetor de parâmetros ψ , conforme a equação 1:

$$\psi_{k+1} = \psi_k - [\nabla^2 L(\psi_k)]^{-1} \nabla L(\psi_k) \quad (1)$$

onde ψ_{k+1} são os parâmetros estimados na iteração $k+1$, $\nabla^2 L(\psi_k)$ é a matriz Hessiana da função custo e $\nabla L(\psi_k)$ é o gradiente da função custo.

Muitas vezes a Hessiana não está disponível ou calcular a sua inversa é uma tarefa excessivamente complexa, principalmente quando o espaço de parâmetros é de dimensão elevada. Em função disso, o método tradicional de Newton deu origem a uma família de otimizadores chamados de métodos de quasi-Newton que buscam alternativas para o cálculo da Hessiana.

3.1.3 Medida de similaridade

A Medida de similaridade é responsável por fornecer uma medida numérica de quanto a imagem fixa está ajustada com a imagem móvel transformada. A escolha da medida de similaridade define a função custo $L(\psi)$. As métricas que serão descritas são a Informação Mútua (MI) e a raiz quadrada do valor médio quadrático (RMS).

3.1.3.1 Informação Mútua

A Informação Mútua (MI) ganhou considerável atenção nas duas últimas décadas como medida de similaridade em registro de imagens de diferentes modalidades, como por exemplo ressonância magnética e tomografia computadorizada (MAES et al., 1997), (VIOLA; W.M. WELLS, 1995), (MATTES et al., 2003), (BONDIAU, 2004). A MI tem se mostrado bastante eficiente também em imagens ruidosas de mesma modalidade. Uma revisão da literatura relacionada ao registro de imagens médicas usando Informação Mútua encontra-se em Pluim (PLUIM; MAINTZ; VIERGEVER, 2003).

Um dos trabalhos pioneiros para medir similaridade entre imagens de diferentes modalidades foi proposto por Hill et Al. (HILL et al., 1993), onde foi introduzido o uso de um espaço de feições (ou histograma conjunto) para determinar o alinhamento de duas imagens. Em seguida, medidas de similaridade baseadas na construção do histograma conjunto foram surgindo, como o momento de terceira ordem e entropia de Shannon (COLLIGNON et al., 1995) para a distribuição de probabilidade conjunta. Por fim, a informação mútua, simultaneamente introduzida por Maes e Collignon (MAES et al., 1997) e Viola e Wells (VIOLA; W.M. WELLS, 1995), foi proposta para descrever o comportamento dispersivo do histograma conjunto bidimensional. Em poucos anos, MI se tornou a medida de similaridade mais pesquisada em registros multi-modais de imagens médicas.

Para obter a Informação Mútua, é necessário extrair características das imagens a serem registradas. A escolha mais comum é a intensidade de cada pixel/voxel nas duas imagens (DE CRAENE, 2005). Cada intensidade de pixel pode ser modelada por uma variável aleatória (VA) cuja função densidade de probabilidade deve ser estimada a partir de um grande conjunto de realizações (já que cada pixel/voxel é uma VA). Para medir a similaridade entre estas variáveis aleatórias, uma nova variável aleatória é definida a partir da co-ocorrência das características das imagens fixas e móveis, ou seja, a distribuição conjunta de probabilidade das variáveis aleatórias.

A Informação Mútua mede o balanço entre as entropias marginais e conjuntas das variáveis aleatórias F , M , e da co-ocorrência destas duas variáveis aleatórias (F, M). A Informação Mútua é então definida por (MAES et al., 1997):

$$MI(F, M) = H(F) + H(M) - H(F, M) \quad (2)$$

onde $H(M)$ e $H(F)$ são as entropias marginais de F e M , respectivamente; e $H(F, M)$ é a entropia conjunta.

Sejam f e m os valores de intensidade de um par de voxels de duas imagens F e M , respectivamente. As estimativas das funções densidades de probabilidade marginais das imagens fixa e móvel, $p_F(f)$ e $p_M(m)$, respectivamente, e da função densidade conjunta de probabilidade, $p_{F,M}(f, m)$, podem ser obtidas pelos histogramas marginais e do histograma conjunto. O histograma conjunto é construído pelos pares de intensidade da imagem fixa e da imagem móvel.

As entropias marginais e conjuntas são definidas pelas funções densidades de probabilidade, de acordo com as equações a seguir:

$$H(F) = - \sum_f p_F(f) \log p_F(f) \quad (3)$$

$$H(M) = - \sum_m p_M(m) \log p_M(m) \quad (4)$$

$$H(F, M) = - \sum_{f,m} p_{F,M}(f, m) \log p_{F,M}(f, m) \quad (5)$$

Outra forma equivalente de definir a informação mútua é através da divergência de Kullback-Leibler (MAES et al., 1997), que mede a distância entre duas distribuições de probabilidade, definida por:

$$MI(F, M) = - \sum_{f,m} p_{F,M}(f, m) \log \frac{p_{F,M}(f, m)}{p_F(f) \cdot p_M(m)} \quad (6)$$

A interpretação da MI nesta forma é que ela mede o grau de dependência entre as imagens fixa F e a imagem móvel M através da distância entre a distribuição conjunta dos níveis de cinza das imagens $p_{F,M}(f, m)$ e a distribuição associada ao caso de completa independência das variáveis, ou seja, $p_{F,M}(f, m) = p_F(f) \cdot p_M(m)$. A máxima dependência entre os níveis de cinza das imagens ocorre quando elas estão corretamente alinhadas.

Para ilustrar o comportamento do histograma conjunto e da informação mútua antes e após o registro entre duas imagens, considere o exemplo a seguir. O histograma conjunto da imagem do cérebro da Figura 9(a) com ela mesma está ilustrado na Figura 10(a), e o valor de informação mútua é $MI = 3.91$. Observa-se que o histograma conjunto de uma imagem com ela mesma é uma função apresenta a mínima dispersão possível, como ilustra a Figura 10(a). A Figura 9(a) e Figura 9(b) são duas imagens de modalidades diferentes da mesma região do cérebro que estão desalinhadas. O histograma conjunto destas imagens é apresentado na Figura 10(b) e o valor da informação mútua é $MI = 0.80$. O comportamento dispersivo do histograma conjunto ilustra o desalinhamento entre as duas imagens do cérebro da Figura 9(a) e Figura 9(b). A Figura 9(c) é o resultado do registro rígido da imagem da Figura 9(b) na imagem da Figura 9(a) usando informação mútua, com o valor de informação mútua de $MI = 1.85$. Ou seja, o alinhamento das duas imagens foi conduzido a maximizar a informação mútua. Isto implica em reduzir a aleatoriedade do histograma conjunto, como pode ser visualizado na Figura 10(c), que apresenta o histograma conjunto após o registro rígido entre as imagens do cérebro de diferentes modalidades.

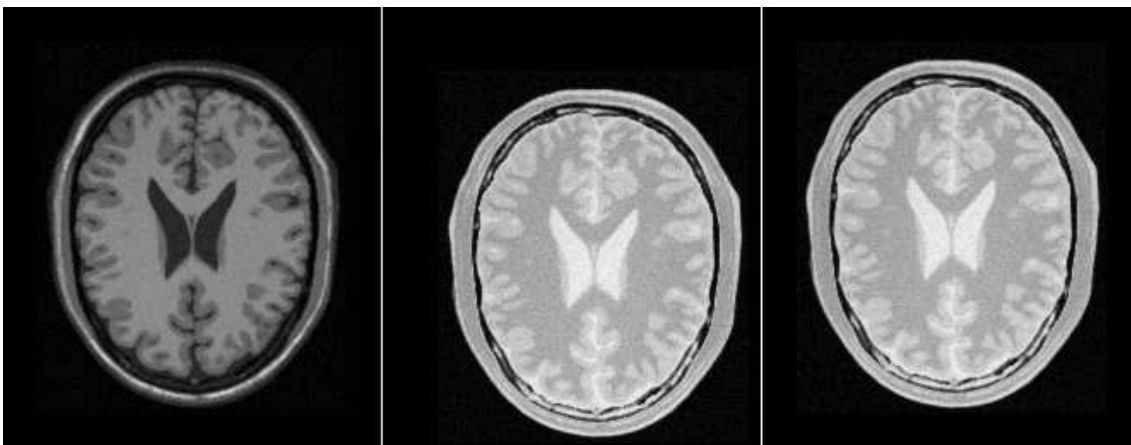


Figura 9: Imagens do cérebro de diferentes modalidades usadas no registro: (a) imagem fixa (b) imagem móvel (c) resultado do registro.

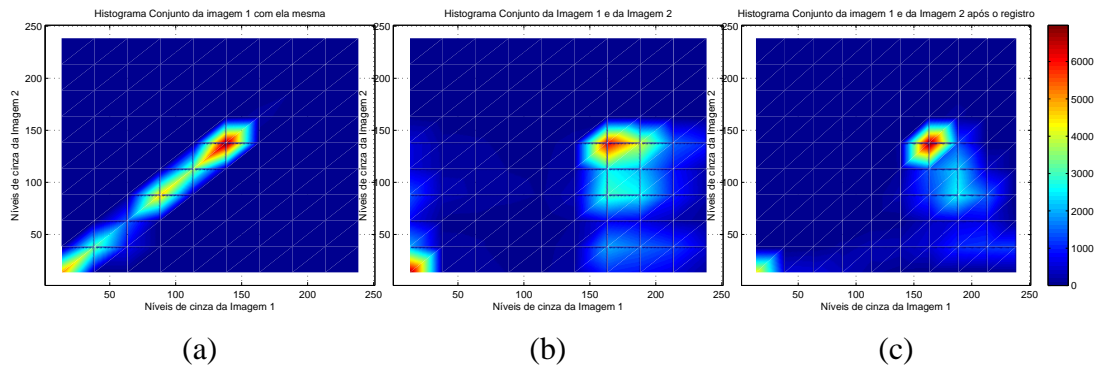


Figura 10: Histogramas conjuntos de pares de imagens ilustrando a co-ocorrência dos níveis de cinza das imagens. (a) histograma conjunto da imagem da Figura 9(a) com ela mesma. (b) histograma conjunto da imagem da Figura 9(a) com imagem da Figura 9(b). (c) histograma conjunto da imagem da Figura 9(a) com a imagem da Figura 9(c).

3.1.4 Multiresolução

Um elemento bastante importante em registro de imagens é a análise em multiresolução (ZITOVA; FLUSSER, 2003), apesar de não estar ilustrada no diagrama da Figura 8. O registro em multiresolução é indicado para capturar maiores deformações, acelerando e melhorando a convergência do algoritmo (THEVENAZ; UNSER, 1997).

O primeiro passo na implementação de um algoritmo em multiresolução é criar uma pirâmide de imagens, onde cada nível ou escala possui uma versão sub-amostrada da imagem original, como ilustrado na Figura 11. Após a criação da pirâmide, o algoritmo de registro tem início nas imagens com resolução mais baixa e procede para escalas com melhor resolução, efetuando diversas iterações em cada escala. O campo de deformação resultante em cada escala é super-amostrado de forma a se obter o mesmo tamanho das imagens do próximo nível da pirâmide. O campo de deformação re-amostrado é aplicado na imagem móvel no nível atual da pirâmide para então iniciar o registro naquela escala. Este processo se repete até que a base da pirâmide (último nível) seja alcançada, nível onde as imagens têm seus tamanhos originais.

Para obter um campo de deformação suave e que não cause descontinuidade na imagem, e para se obter deslocamentos que sejam localmente similares em pixels/voxels vizinhos, é necessário regularizar este campo. A regularização do campo de deformação é feita aplicando um filtro Gaussiano com um desvio padrão σ , que é também chamado de parâmetro de elasticidade.

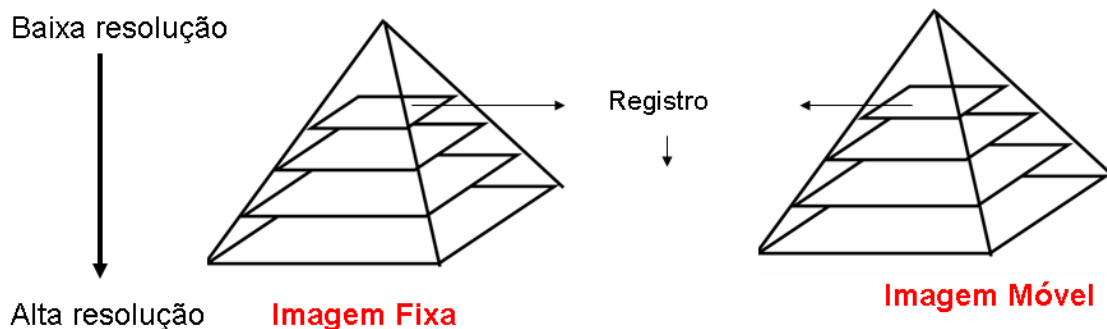


Figura 11: Pirâmide ilustrando o registro em multiresolução.

Os métodos de registro são formados por vários componentes e são classificados de acordo com os critérios brevemente descritos abaixo (MAINTZ; VIERGEVER, 1998), (ELSEN; POL; VIERGEVER, 1993):

1. Dimensionalidade
 - 2D/2D
 - 3D/3D
2. Natureza do Registro
 - Rígido
 - Afim
 - Não-Rígido ou deformação de forma livre
3. Domínio da Transformação
 - Baseado em marcas anatômicas
 - Baseado em segmentação
 - Baseado em pixel/voxel
4. Interação
 - Interativo
 - Semi-interativo
 - Automático
5. Otimização
6. Modalidades envolvidas
 - Monomodal
 - Multi-modal
7. Sujeito
 - Intra-sujeito
 - Inter-sujeito (atlas-sujeito)

3.2 Métodos de Registro

Diversos métodos de registro têm sido propostos na literatura e uma boa revisão pode ser encontrada em (ZITOVA; FLUSSER, 2003). Quanto a sua natureza, o método pode ser baseado na estimação de um modelo de transformação, onde o registro é visto como um problema de otimização, ou seja, procura-se os parâmetros da transformação de forma a maximizar a similaridade entre as imagens. O método pode ser também baseado em característica das imagens, comparando as intensidades das imagens, o gradiente (HORN; SCHUNCK, 1981) ou a fase (FLEET; JEPSON, 1990). Os dois últimos foram inicialmente propostos para detectar a velocidade de uma seqüência de imagens, sendo que a estimação de movimento e deslocamento são problemas essencialmente equivalentes. A seguir, são descritos os métodos automáticos explorados neste trabalho: registros Rígido, Afim, B-spline, Morphons e Demons.

3.2.1 Registros rígido e afim

O registro rígido não é, em geral, adequado para a maioria dos problemas de desalinhamento de imagens, pois este não é capaz de capturar deformações locais nem deformações de forma livre. Contudo, o registro rígido ou o afim são essenciais como pré-processamento em registro, pois estes colocam as imagens a serem registradas no mesmo sistema de coordenadas, acelerando o processo de registro local e melhorando a convergência, obtendo o melhor resultado possível.

Uma transformação nas coordenadas da imagem é chamada de transformação de corpo-rígido quando somente translação e/ou rotação estão presentes (MAINTZ; VIERGEVER, 1998). O registro rígido 3D é composto por uma combinação de rotação e de translação. Os parâmetros desta transformação são representados por um vetor de seis componentes: três ângulos de rotação θ_x , θ_y e θ_z , e três parâmetros de translação $\mathbf{t} = [t_x, t_y, t_z]^T$ (MAES et al., 1997).

A transformação de coordenadas \mathbf{x} da imagem móvel $M(\mathbf{x})$ nas coordenadas \mathbf{x} da imagem fixa $F(\mathbf{x})$ é dada por:

$$\mathbf{x}' = T(\mathbf{x}) = R_x(\theta_x)R_y(\theta_y)R_z(\theta_z)\mathbf{x} + \mathbf{t}$$

onde R_x , R_y e R_z são as matrizes de rotação em torno dos eixos x , y e z , respectivamente, e t é o vetor de translação, conforme as equações abaixo:

$$R_x(\theta_x) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta_x & -\sin \theta_x \\ 0 & \sin \theta_x & \cos \theta_x \end{pmatrix}$$

$$R_y(\theta_y) = \begin{pmatrix} \cos \theta_y & 0 & \sin \theta_y \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta_y & 0 & \cos \theta_y \end{pmatrix}$$

$$R_z(\theta_z) = \begin{pmatrix} \cos \theta_z & -\sin \theta_z & 0 \\ \sin \theta_z & \cos \theta_z & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

As matrizes de rotação da transformação rígida podem ser descritas por uma única matrix 3×3 de rotação $R = R_x R_y R_z$.

O registro afim inclui, além de rotação e translação, fatores de escala. Esta transformação possui nove graus de liberdade - DOF (degrees of freedom), ou seja, é acrescentado um fator de escala s_x , s_y e s_z para cada eixo (ROHLFING; RUSSAKOFF; MAURER JR., 2003). O registro afim é dado por:

$$\mathbf{x}' = SR_x(\theta_x)R_y(\theta_y)R_z(\theta_z)\mathbf{x} + \mathbf{t}$$

onde S é a matriz com os parâmetros de escala dado por:

$$S = \begin{pmatrix} s_x & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 \\ 0 & 0 & s_z \end{pmatrix}$$

A transformação afim é então caracterizada pelo vetor de parâmetros α :

$$\alpha = (\theta_x, \theta_y, \theta_z, s_x, s_y, s_z, t_x, t_y, t_z)$$

Geralmente θ_x , θ_y e θ_z são expressos em graus, t_x , t_y e t_z em milímetros. Os parâmetros de escala s_x , s_y e s_z não possuem unidades.

Uma transformação afim também pode conter *shearing* (obliquidade), aumentando seu grau de liberdade para doze (PLUIM; MAINTZ; VIERGEVER, 2003). Neste caso, a transformação afim é uma transformação geométrica que preserva o paralelismo entre linhas, mas não seus comprimentos e seus ângulos. O termo registro linear é muitas vezes encontrado na literatura para descrever registros afins (JEAN et al., 1998), assim como registros não-rígidos são denominados de não-lineares. Porém, registros afins são também denotados de lineares no sentido que mapeiam linhas retas em linhas retas, preservando o paralelismo entre as linhas; essa terminologia não é adotada neste trabalho.

3.2.2 Bspline

B-spline é um método de registro não-rígido que tem sido amplamente usado nos últimos anos (THEVENAZ; UNSER, 1997), (RAO et al., 2004), (RUECKERT et al., 1999). B-spline pertence ao conjunto de métodos de registro que desempenham deformações de forma livre FFD (free-form deformation), cujo modelo de transformação é descrito por uma B-spline de terceira ordem. Este modelo de transformação possui eficiência computacional (separabilidade em múltiplas dimensões), suavidade e controle local (MATTES et al., 2003).

O registro baseado em B-spline é um método de registro paramétrico. Como resultado deste registro não se tem um campo de deformação denso, e sim, os parâmetros de uma função ou modelo representando este campo.

A transformação $T(x, y, z)$ baseada em B-spline em um ponto qualquer $\mathbf{x} = [x, y, z]^T$ da imagem móvel pode ser descrita como o produto de famílias de funções splines cúbicas unidimensionais:

$$T(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 \beta_l(u)\beta_m(v)\beta_n(w)\phi_{i+l,j+m,k+n} \quad (7)$$

As funções β_0 a β_3 são os polinômios B-spline de terceira ordem (ROHLFING et al., 2001), (LEE; WOLBERG; SHIN, 1997):

$$\beta_0(t) = (-t^3 + 3t^2 - 3t + 1)/6 \quad (8)$$

$$\beta_1(t) = (3t^3 - 6t^2 + 4)/6 \quad (9)$$

$$\beta_2(t) = (-3t^3 + 3t^2 + 3t + 1)/6 \quad (10)$$

$$\beta_3(t) = t^3/6 \quad (11)$$

O parâmetro $\phi_{i,j,k}$ é um conjunto de coeficientes da deformação que representam o campo de deformação e são chamados de pontos de controle. Estes pontos de controle formam uma malha regular de pontos, de tamanho n_x , n_y e n_z , que são esparsamente distribuídos sobre a imagem móvel com espaçamentos δ_x , δ_y e δ_z nas direções x, y e z, respectivamente.

Para uma B-spline de terceira ordem, quatro funções B-spline são relevantes para um determinado ponto $\mathbf{x} \in \mathfrak{R}$. No caso de imagens tridimensionais, 4^3 B-splines são relevantes para um ponto \mathbf{x} , de acordo com a equação (7). A transformação B-spline é calculada então para cada voxel na posição x , y e z da imagem móvel, nas posições em torno dos $4 \times 4 \times 4$ pontos de controle da malha $\phi_{i,j,k}$. Os índices i , j e k denotam os índices dos pontos de controle da malha e são dados por:

$$i = \left\lfloor \frac{x}{\delta_x} \right\rfloor - 1, \quad j = \left\lfloor \frac{y}{\delta_y} \right\rfloor - 1 \quad e \quad k = \left\lfloor \frac{z}{\delta_z} \right\rfloor - 1$$

onde u , v e w são as posições relativas de (x, y, z) dentro de cada ponto da malha no espaço 3D:

$$u = \frac{x}{\delta_x} - \left\lfloor \frac{x}{\delta_x} \right\rfloor \quad v = \frac{y}{\delta_y} - \left\lfloor \frac{y}{\delta_y} \right\rfloor \quad e \quad w = \frac{z}{\delta_z} - \left\lfloor \frac{z}{\delta_z} \right\rfloor$$

As funções B-spline de terceira ordem têm sido largamente usadas em registros de imagens devido ao melhor compromisso entre efeito *aliasing* e complexidade computacional (THEVENAZ; UNSER, 1997). A transformação B-spline é localmente controlada e tem suporte limitado, i.e., alterações nos pontos de controle $\phi_{i,j,k}$ afetam a transformação apenas na vizinhança local da malha.

Definida a função de transformação $T(x, y, z)$, deve-se encontrar os parâmetros da transformação ϕ que minimizam o erro ou maximizam a semelhança ao transformar uma imagem na outra. Portanto, o registro baseado em B-spline é conduzido por um problema de otimização. O otimizador deve maximizar ou minimizar a medida de similaridade à procura dos parâmetros que melhor representam a transformação $T(x, y, z)$ em (7).

A escolha do tamanho da malha ou a quantidade dos pontos de controle é arbitrária. O grau de deformação não-rígido pode ser modelado essencialmente pela resolução da malha dos pontos de controle ϕ . Um largo espaçamento entre os pontos de controle (uma malha com poucos pontos) modela deformações mais globais, enquanto que menores espaçamentos entre os pontos de controle (uma quantidade maior de pontos de controle na malha) permite modelar deformações não-rígidas locais. Ou seja, a resolução da malha dos pontos de controle define o grau de liberdade da transformação e conseqüentemente a sua complexidade computacional.

Os passos necessários no processo de registro baseado em B-spline estão resumidos abaixo:

1. Escolher o tamanho da malha de pontos de controle;
2. Inicializar os valores do conjunto de parâmetros ϕ ;
3. Calcular a medida de similaridade para ϕ (função custo $L(\phi)$);
4. Estimar o gradiente e atualizar o conjunto de parâmetros ϕ de acordo com a equação (1);
5. Aplicar a transformação $T(x, y, z)$ na imagem móvel conforme a equação (7);
6. Repetir o passo 3 com os novos parâmetros ϕ até que algum critério de parada seja atendido.

3.2.3 Morphons

Morphons é um método iterativo de registro não-rígido (WRANGSJÖ; PETTERSSON; KNUTSSON, 2005), (KNUTSSON; ANDERSSON, 2005). Em cada iteração, registros com Morphons desempenham quatro etapas, a saber: *estimação do campo de deformação, acúmulo do campo de deformação, regularização do campo de deformação e deformação da imagem.*

1. **A estimação do campo de deformação** tem como objetivo encontrar indicações locais de como deformar a imagem móvel de forma a maximizar sua similaridade com a imagem fixa. Em Morphons, a estimação de deformação é obtida através da diferença de fase ao aplicar filtros de quadratura nas imagens fixa e móvel (WRANGSJÖ; PETTERSSON; KNUTSSON, 2005), (KNUTSSON; ANDERSSON, 2005).
2. **Acúmulo do campo de deformação:** em cada iteração, o deslocamento estimado atual é adicionado ao campo de deformação obtido na iteração anterior, acumulando assim o campo de deformação. O campo acumulado indica o quanto a imagem móvel original deve ser deformada.
3. **Regularização do campo de deformação:** uma estimação local pode ocasionar que estimacões adjacentes sejam muito divergentes entre si. Este não é um comportamento desejado, já que a imagem poderia se romper ou perder continuidade no momento da deformação. Assim, para evitar que a imagem móvel se rompa, é necessário regularizar o campo de deformação para que ele tenha uma variação suave.
4. **Deformação da imagem móvel:** em cada iteração, a imagem móvel é deformada de acordo com o campo de deformação acumulado e regularizado.

Cada uma destas etapas é descrita detalhadamente a seguir.

Na estimação do campo de deformação, o deslocamento é encontrado pela diferença local de fase. O uso de fase local descreve características e propriedades locais de um sinal, neste caso sinais de 2 ou 3 dimensões. Os valores de fase são usados para encontrar pontos extremos e transições entre valores alto e baixo do sinal (FREEMAN; ADELSON, 1991). Em imagens, isto significa que bordas e linhas podem ser identificadas.

A fase local da imagem pode ser encontrada filtrando a imagem com um conjunto de filtros de quadratura, onde cada filtro é sensível a estruturas em uma dada direção (FORSSSEN; GRANLUND, 2000). Um filtro de quadratura pode ser definido da seguinte forma. Seja $s(t)$, com $t \in \mathfrak{R}$, um sinal unidimensional de valores reais. Um sinal analítico $s_A(t)$ é uma representação complexa de um sinal $s(t)$ como definida pela equação abaixo (SELESNICK; BARANIUK; KINGSBURY, 2005):

$$s_A(t) = s(t) - j\mathcal{H}(s(t))$$

onde $\mathcal{H}(s(t))$ é a transformada de Hilbert do sinal e $j = \sqrt{-1}$. Um filtro cuja resposta impulsiva é um sinal analítico é chamado de filtro de quadratura.

A transformação de Hilbert do sinal implica que todas as frequências positivas do sinal são defasadas por $+90^\circ$ e todas as frequências negativas do sinal são defasadas por -90° . Se o sinal é uma onda cossenoidal, por exemplo, a transformação de Hilbert é um seno. O deslocamento dado pela transformação de Hilbert implica que um sinal e sua transformada de Hilbert estão defasados por 90° . Sinais com esta propriedade são ditos sinais em quadratura. Quando um sinal é filtrado com um filtro de quadratura, a saída do filtro é também um sinal analítico.

Um filtro de quadratura tem portanto uma parte real e outra imaginária. Se a parte real de um filtro de quadratura for um filtro detector de linha, por exemplo, a transformada de Hilbert deste filtro é um detector de borda - $f_{borda}(t) = \mathcal{H}(f_{linha}(t))$. Estes dois filtros, de linha e de borda, podem ser combinados de forma a criar um filtro de quadratura $q(t)$:

$$q(t) = f_{linha}(t) + j\mathcal{H}(f_{linha}(t)) = f_{linha}(t) + jf_{borda}(t)$$

A figura 12 apresenta duas funções unidimensionais em quadratura. As duas funções são ditas em quadratura, pois elas são a transformada de Hilbert uma da outra. A função em preto é um seno modulado por uma janela gaussiana. Esta função ímpar representa um filtro detector de borda de $q(t)$. A função em azul é um cosseno modulado por uma janela gaussiana, que é uma função par e um filtro detector de linhas de $q(t)$.

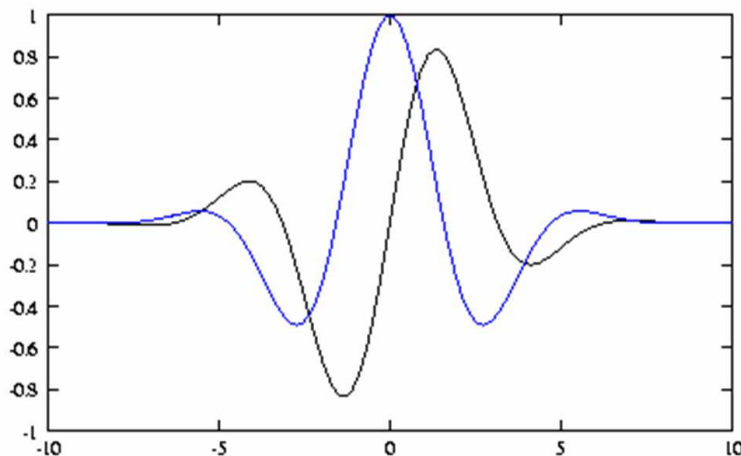


Figura 12: A função em preto é um seno modulado por uma janela gaussiana. Esta função ímpar representa um filtro detector de borda. A função em azul é um cosseno modulado por uma janela gaussiana, que é uma função par e um filtro detector de linhas.

Dos sinais analíticos é possível extrair informações sobre propriedades locais do sinal, tais como amplitude, fase e frequência. A fase local, ou o argumento do sinal analítico, pode ser usado para entender ou estudar a ocorrência de diferentes eventos no sinal, tais como pontos extremos e pontos de transição. A figura 13 lista os valores característicos de fase (0 , π , $\pi/2$ e $-\pi/2$) e os eventos correspondentes no sinal. Em imagens, estes eventos são tipicamente linhas claras num fundo preto (pontos máximos), linhas escuras num fundo claro (pontos mínimos) ou bordas entre áreas escuras e claras (transições dos valores altos e baixos do sinal).

Um conjunto de filtros de quadratura deve ser construído para detectar as bordas e linhas em sinais de 2 ou 3 dimensões. Um conjunto de filtros de quadratura de sinais de 2 ou 3 dimensões pode ser construído a partir de filtros lognormal ou a partir de derivadas de gaussianas direcionais. Um tutorial sobre construção de filtros direcionais encontra-se em (FREEMAN; ADELSON, 1991).

Ao filtrar uma imagem com um filtro de quadratura é possível detectar linhas e bordas na imagem. Como um filtro de quadratura possui resposta impulsiva de valor complexo, ao filtrar uma imagem com este filtro, obtém-se uma resposta com parte real e outra imaginária. Enquanto a fase da imagem filtrada fornece a informação do tipo de evento que ocorreu (bordas ou linhas), a magnitude da resposta do filtro pode ser usada para se certificar ou fortalecer a ocorrência de um determinado evento.

A resposta de um sinal real multidimensional $s(\mathbf{x})$ a um filtro de quadratura com resposta impulsiva $Q(\mathbf{x})$ é obtida pela convolução entre eles:

| Valor da Fase | Propriedade do Sinal | Evento na Imagem |
|---------------|------------------------|------------------|
| 0 | Valor máximo \wedge | |
| π | Valor mínimo \vee | |
| $\pi / 2$ | Transição / | |
| $-\pi / 2$ | Transição \backslash | |

Figura 13: Valores característicos da fase e os eventos correspondentes em sinais unidimensionais e em imagens, respectivamente.

$$q(\mathbf{x}) = Q(\mathbf{x}) * s(\mathbf{x}) = A(\mathbf{x})e^{j\varphi(\mathbf{x})} \quad (12)$$

onde $q(\mathbf{x})$ é a saída do filtro, $A(\mathbf{x})$ é a magnitude (ou módulo) e $\varphi(\mathbf{x})$ é a fase da resposta de um filtro de quadratura a um sinal.

Ao filtrar um sinal $s_1(\mathbf{x})$ com um filtro de quadratura tem-se a resposta complexa $q_1(\mathbf{x})$. Portanto tem-se um módulo e uma fase associados a esta resposta, conforme equação 14 (PETTERSSON, 2006). Ao filtrar o sinal $s_2(\mathbf{x})$ com um filtro de quadratura tem-se a resposta complexa $q_2(\mathbf{x})$:

$$\begin{aligned} q_1(\mathbf{x}) &= Q(\mathbf{x}) * s_1(\mathbf{x}) = A_1(\mathbf{x})e^{j\varphi_1(\mathbf{x})} \\ q_2(\mathbf{x}) &= Q(\mathbf{x}) * s_2(\mathbf{x}) = A_2(\mathbf{x})e^{j\varphi_2(\mathbf{x})} \end{aligned} \quad (13)$$

O sinal $s_1(\mathbf{x})$ neste caso representa a imagem fixa e o sinal $s_2(\mathbf{x})$ representa a imagem móvel. O produto de $q_1(\mathbf{x})$ com o complexo conjugado de $q_2(\mathbf{x})$ é dado por:

$$q_1(\mathbf{x})q_2^*(\mathbf{x}) = A_1(\mathbf{x})A_2(\mathbf{x})e^{j\Delta\varphi(\mathbf{x})} \quad (14)$$

A diferença de fase entre os sinais $s_1(\mathbf{x})$ e $s_2(\mathbf{x})$ é o argumento do produto da equação acima: $\Delta\varphi(\mathbf{x}) = \varphi_1(\mathbf{x}) - \varphi_2(\mathbf{x})$, onde $\varphi_1(\mathbf{x})$ é a fase de $q_1(\mathbf{x})$ e $\varphi_2(\mathbf{x})$ é a fase de $q_2(\mathbf{x})$.

A estimação do deslocamento local para um determinado pixel de uma imagem para outra, em uma determinada direção do filtro, é proporcional à diferença de fase local da resposta do filtro naquela direção, $d_i \propto \Delta\varphi(\mathbf{x})$, com i sendo o índice do filtro direcional. O deslocamento d_i é então encontrado para cada pixel/voxel e para cada filtro do conjunto de filtros de quadratura em uma determinada direção $\hat{\mathbf{n}}_i$.

Considere, por exemplo, um conjunto de filtros de quadratura em quatro direções no plano: $\mathbf{n}_1^T = [0, 1]$, $\mathbf{n}_2^T = [\sqrt{0.5}, \sqrt{0.5}]$, $\mathbf{n}_3^T = [1, 0]$ e $\mathbf{n}_4^T = [\sqrt{0.5}, -\sqrt{0.5}]$, conforme a Figura 3.2.3:

O deslocamento d_i para cada pixel é proporcional ao argumento da resposta da imagem ao conjunto de filtros de quadratura. Seja então d_i a diferença de fase do filtro de quadratura na direção \mathbf{n}_i^T , ao aplicar o filtro nas imagens fixas e móveis. A Figura 15 apresenta exemplos de possíveis deslocamentos para cada uma das quatro direções descritas anteriormente.

Para encontrar \mathbf{d} , os deslocamentos direcionais (d_1, d_2, d_3 e d_4) são combinados em um único vetor de deformação \mathbf{d} , formando um sistema de equações lineares:

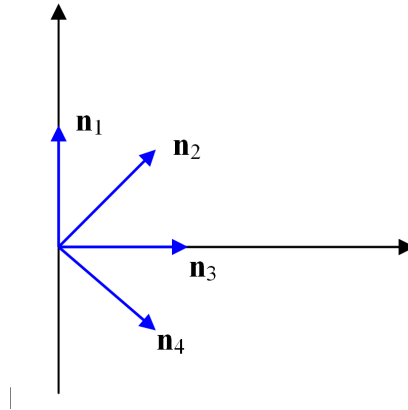


Figura 14: Representação gráfica das direções dos filtros de quadratura \mathbf{n}_1^T , \mathbf{n}_2^T , \mathbf{n}_3^T e \mathbf{n}_4^T .

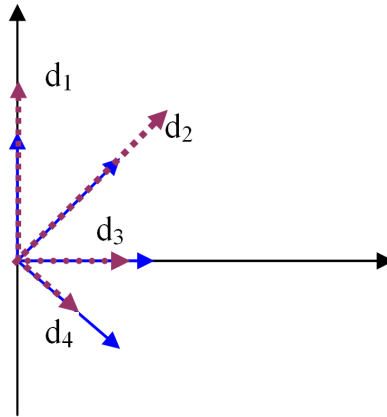


Figura 15: Representação gráfica para as diferenças de fases (d_1 , d_2 , d_3 e d_4) para cada filtro direcional.

$$\begin{aligned}
 \mathbf{n}_1^T \mathbf{d} &= d_1 \\
 \mathbf{n}_2^T \mathbf{d} &= d_2 \\
 \mathbf{n}_3^T \mathbf{d} &= d_3 \\
 \mathbf{n}_4^T \mathbf{d} &= d_4
 \end{aligned} \tag{15}$$

O sistema linear definido em 15 pode ser reescrito na forma matricial $\mathbf{A}\mathbf{d} = \mathbf{b}$, onde:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \mathbf{n}_1^T \\ \mathbf{n}_2^T \\ \mathbf{n}_3^T \\ \mathbf{n}_4^T \end{bmatrix} \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ d_3 \\ d_4 \end{bmatrix}$$

O vetor \mathbf{d} que satisfizer a restrição $\mathbf{A}\mathbf{d} - \mathbf{b} = 0$ é o vetor de deslocamento procurado. Como o sistema tem mais equações que incógnitas, em geral não existe um \mathbf{d} que satisfaça este sistema de equações. Portanto, procura-se um \mathbf{d} que fornece uma solução mais próxima de zero, ou seja:

$$\mathbf{d} : \arg \min_{\mathbf{d}} \|\mathbf{A}\mathbf{d} - \mathbf{b}\|^2$$

A solução desse problema de otimização, que é um problema de mínimos quadrados, pode ser escrita por (AGUIRRE, 2007):

$$\mathbf{d} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{b}$$

A Figura 16 ilustra o vetor deslocamento \mathbf{d} estimado para cada pixel da imagem.

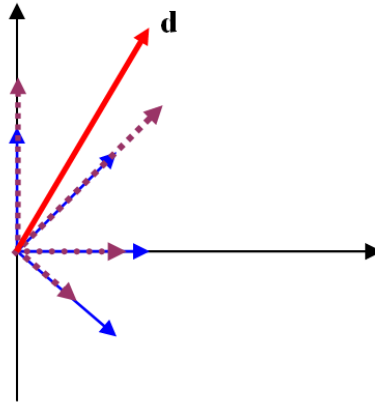


Figura 16: Representação gráfica do vetor \mathbf{d} procurado.

O método de mínimos quadrados também pode ser ponderado e escrito da seguinte forma (KNUTSSON; ANDERSSON, 2005):

$$\min_{\mathbf{d}_k} \sum_i [c_i (\hat{\mathbf{n}}_i^T \mathbf{d}_k - d_i)]^2 \quad (16)$$

onde \mathbf{d}_k é o campo de deformação procurado na iteração k , $\hat{\mathbf{n}}_i$ é a direção do filtro i , e c_i é chamado de medida de certeza e é a magnitude da equação (14).

Na etapa de **acúmulo do campo de deformação**, a cada iteração, o deslocamento estimado é adicionado ao campo de deformação acumulado, o que implica em como a imagem móvel original deve ser deformada. Tipicamente, bordas e linhas são estruturas onde a resposta do filtro de quadratura fornece valores representativos. Enquanto a fase local indica o tipo de evento que ocorreu e a sua localização, o módulo ou a amplitude da resposta ao filtro de quadratura indica o quanto de certeza se tem da presença destes eventos. Assim, o produto das amplitudes da equação (14) é usado como medida de certeza, denotado por c_i , indicando a certeza da presença de estruturas (bordas) que serão utilizadas no alinhamento das imagens.

O acúmulo do campo de deformação é calculado sob a influência de medidas de certeza que estão associadas com o deslocamento em cada direção:

$$\mathbf{d}'_a = \frac{c_a \mathbf{d}_a + c_k (\mathbf{d}_a + \mathbf{d}_k)}{c_a + c_k} \quad (17)$$

onde \mathbf{d}'_a indica o campo de deformação acumulado atualizado, \mathbf{d}_a é o campo acumulado da iteração precedente e \mathbf{d}_k é deslocamento estimado derivado na iteração atual. c_a e c_k são as certezas estimadas associadas com o acúmulo do campo de deformação e o deslocamento estimado, respectivamente; c_k são as medidas de certezas associadas com a estimação do campo de deformação iterativo, e são a soma dos valores de certezas c_i na equação (16) para todas as direções do filtro. O c_a atualizado é calculado pelo acúmulo destas certezas, de acordo com:

$$c'_a = \frac{c_a^2 + c_k^2}{c_a + c_k} \quad (18)$$

A **Regularização do campo de deformação** é obtida filtrando o campo de deformação com uma gaussiana g

$$\mathbf{d}' = \mathbf{d} * g$$

Uma distribuição gaussiana com média zero e desvio padrão σ em uma dimensão é dada por:

$$g(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}}$$

O desvio padrão da gaussiana define a elasticidade do campo de deformação, ou seja, quanto maior o desvio padrão da gaussiana, mais suave ou homogênea a deformação, enquanto que um menor desvio implica em deformações mais elásticas.

A última etapa de cada iteração é a **deformação da imagem móvel**. A imagem móvel é então deformada de acordo com o campo de deformação acumulado e regularizado.

Como o método Morphons é baseado no casamento de estruturas similares através da informação de fase ao invés de intensidades de pixels, isto o torna adequado para registros de imagens de diferentes modalidades.

3.2.4 Demons

O método de registro Demons é baseado na variação de intensidade e é derivado do conceito de fluxo óptico (optical flow)(THIRION, 1998). O fluxo óptico foi originalmente desenvolvido para detectar objetos em movimento em uma seqüência de imagens. Seja uma imagem em movimento dada por $I(\mathbf{x}, t)$, onde $\mathbf{x} = (x, y, z)^T$ é a posição do voxel na imagem I e t é o tempo.

A hipótese do fluxo óptico é que a intensidade dos pontos na imagem é preservada no movimento ou que a imagem pouco se mexeu de um quadro para outro. Assume-se então que a intensidade da imagem em movimento permanece constante(HORN; SCHUNCK, 1981), de forma que:

$$\frac{dI(\mathbf{x}, t)}{dt} = 0 \quad (19)$$

Usando a regra da cadeia, a equação (19) pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \cdot \frac{dx}{dt} + \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial y} \cdot \frac{dy}{dt} + \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial z} \cdot \frac{dz}{dt} + \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = 0 \quad (20)$$

Seja a velocidade instantânea dada por:

$$\mathbf{v} = \left[\frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}, \frac{dz}{dt} \right]$$

e o operador gradiente dado por:

$$\nabla I(x, t) = \begin{bmatrix} \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \\ \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial y} \\ \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial z} \end{bmatrix}$$

Sejam dois quadros consecutivos F e G de uma imagem em movimento separados por uma unidade de tempo, e sejam f e g as intensidades das respectivas imagens. A derivada parcial de $I(\mathbf{x}, t)$ em relação ao tempo pode ser escrita:

$$\frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = g - f$$

Reescrevendo a equação (20) tem-se:

$$\left[\frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}, \frac{dz}{dt} \right] \cdot \begin{bmatrix} \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \\ \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial y} \\ \frac{\partial I(\mathbf{x}, t)}{\partial z} \end{bmatrix} + (g - f) = 0 \quad (21)$$

Substituindo a equação (21) por \mathbf{v} e $\nabla I(x, t)$ tem-se:

$$\mathbf{v} \cdot \nabla I(\mathbf{x}, t) = f - g \quad (22)$$

Na equação (22), \mathbf{v} é a velocidade do fluxo óptico e f e g representam dois quadros consecutivos de uma imagem em movimento, ou seja, de um vídeo. Em registro interpaciente não existe o conceito *temporal*; \mathbf{v} é visto como sendo o deslocamento de cada pixel na imagem móvel em direção à imagem fixa. Para um determinado tempo t_0 , o gradiente da imagem neste instante é $\nabla I(\mathbf{x}, t_0) = \nabla g$, de forma que a equação (22) pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\mathbf{v} \cdot \nabla g = f - g \quad (23)$$

A equação (23) possui três incógnitas. Contudo, uma equação apenas não é suficiente para calcular \mathbf{v} (BEAUCHEMIN; BARRON, 1995)(HORN; SCHUNCK, 1981). Como conseqüência, não é possível calcular \mathbf{v} localmente. Dentre as infinitas soluções da equação (23), Thirion (THIRION, 1998) propôs o uso da projeção do vetor de velocidade na direção do gradiente, dando origem à seguinte expressão para o vetor de deslocamento local:

$$\mathbf{v} = \frac{(f - g)\nabla g}{|\nabla g|^2} \quad (24)$$

No entanto, a equação (24) é instável quando a norma do gradiente é pequena. Para evitar singularidades para baixos valores de gradiente, a seguinte equação é então usada:

$$\mathbf{v} = \frac{(f - g)\nabla g}{|\nabla g|^2 + (f - g)^2} \quad (25)$$

O uso do fluxo óptico para registros de imagens resulta em um campo de deformação denso, ou seja, cada elemento do campo de deformação possui um vetor que indica a direção de cada pixel/voxel da imagem móvel para que esta se deforme na imagem fixa.

3.3 Avaliação dos Métodos de Registro

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma técnica que permite delinear a dose de radiação em imagens de 2 ou 3 dimensões, delimitando de forma precisa a região a ser irradiada. Esta técnica permite que certas áreas funcionais não sofram radiação,

conseqüentemente preservando a sua funcionalidade. Contudo, para que a radioterapia tenha sucesso, é necessário delinear de forma precisa o tumor e os órgãos sãos que correm o risco de perder a sua funcionalidade com a radioterapia, como, por exemplo, a medula espinhal.

A segmentação baseada em atlas é um paradigma que tem sido usado para auxiliar na tarefa de segmentação das regiões de interesse (ROI) em diagnóstico e tratamento por imagem médica, como visto no capítulo 2. Neste trabalho, a construção do atlas tem por objetivo auxiliar na segmentação de zonas de riscos durante a radioterapia e de regiões de propagação tumoral da região do pescoço em imagens CT. Porém, para a fase de construção do atlas, é fundamental a utilização de métodos de registro não-rígido robustos e com máxima precisão possível.

A validação de métodos de registros em imagens médicas ainda é um problema (CUADRA et al., 2004) e normalmente dependente da aplicação (CASTRO et al., 2006), devido à falta de *ground truth*. Portanto, a primeira fase do trabalho é avaliar os métodos de registros não-rígidos com o objetivo de encontrar o método mais adequado para a construção de um atlas da região da cabeça e do pescoço.

A fim de utilizar o método de registro mais adequado para a construção de um atlas, foi feita uma avaliação dos métodos de registro não-rígidos baseados em B-spline e Morphons. Para testar a qualidade dos diferentes métodos, a validação foi feita comparando as segmentações manuais e baseadas em atlas nas regiões de maior interesse na radioterapia, como os órgãos em riscos e as regiões de propagação tumoral, chamados de CTV (Clinical Target Volume).

3.3.1 Base de dados

O grupo de pesquisa do hospital UCL-IMRE, de Bruxelas, disponibilizou uma base de dados de quatro imagens de pacientes 3D CT. As imagens deste banco serão referenciadas por pacientes 4, 7, 9 e 10. Estas imagens tiveram suas regiões de interesse previamente segmentadas pelo oncologista especializado do mesmo hospital. Este banco de imagens foi utilizado com o objetivo de avaliar os métodos de registro em segmentação baseada em atlas. Este banco de dados será referenciado como DB1.

O tamanho dos volumes CT é de $256 \times 256 \times 128$ voxels com tamanho de voxel de $0.9765 \times 0.9765 \times 2.1093 \text{ mm}^3$. As seguintes estruturas são segmentadas durante o planejamento de radioterapia: contornos externos do corpo, órgãos em risco (as glândulas parótidas e a medula espinhal) e a região em torno do tumor (nodal clinical target volume CTV-N). O delineamento do CTV-N é feito devido ao risco da extensão microscópica do tumor em tecidos adiposos.

3.3.2 Metodologia

Para avaliar qual método de registro apresenta o melhor resultado (desempenho) em relação ao alinhamento das regiões OAR e CTV entre dois pacientes, a seguinte metodologia foi empregada. Primeiramente, os volumes de interesse foram segmentados manualmente pelo médico e armazenados em imagens no formato dicom-RT. Para cada contorno das regiões previamente descritas, uma imagem binária foi criada, chamada máscara. A figura 17 ilustra alguns contornos feitos pelos médicos e posteriormente os volumes binários criados a partir da equação (26), onde ROI é a região de interesse.

$$M(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \Leftrightarrow \mathbf{x} \in ROI, \\ 0 & \text{outros,} \end{cases} \quad (26)$$

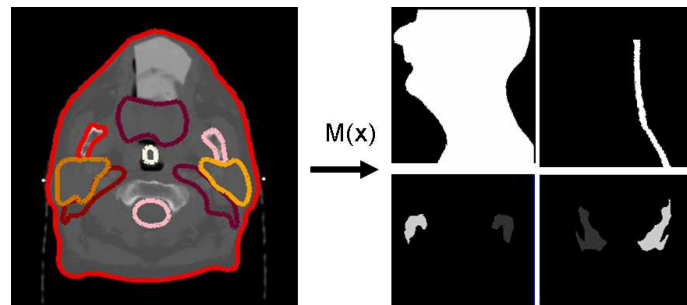


Figura 17: Vista Axial da imagem CT e alguns contornos de interesse delineados por um médico e suas respectivas máscaras binárias criadas a partir dos contornos manuais.

Um paciente do banco DB1 foi selecionado para ser a imagem de referência, ou seja, o atlas. Os outros pacientes do DB1 foram então registrados rigidamente sobre o atlas e depois de maneira não-rígida. O campo de deformação resultante de cada par de registro foi aplicado às máscaras correspondentes, representando de forma binária as regiões de interesse que estão sendo avaliadas. Uma métrica de intersecção de imagens binárias é então aplicada às máscaras para comparar a segmentação manual e a segmentação baseada em atlas. O diagrama de blocos da figura 18 descreve como foi efetuada a avaliação de cada método de registro.

A descrição do diagrama começa da esquerda para a direita seguindo o fluxo das setas:

1. Imagem do paciente e suas respectivas ROIs, criadas a partir dos contornos dos órgãos em risco e também das regiões de propagação tumoral.
2. Imagem do paciente escolhido como atlas, que é a imagem móvel no processo de registro, juntamente com as suas respectivas máscaras criadas a partir dos contornos dos órgãos em risco e também das regiões de propagação tumoral.
3. Registro rígido, atuando como pré-processamento, com o objetivo de alinhar geometricamente as imagens. Como resultado, a imagem do atlas está rigidamente alinhada com a imagem do paciente.
4. Registro não-rígido entre o paciente e o atlas registrado rigidamente nele. Como resultado, tem-se a imagem do atlas deformada na imagem do paciente e também o campo de deformação.
5. Campo de deformação resultante do registro não-rígido.
6. O campo de deformação aplicado nas máscaras associadas ao atlas.
7. Máscaras registradas de forma não-rígida sobre o paciente.
8. Medida de similaridade aplicada em cada máscara do paciente, segmentadas pelo especialista, e nas máscaras resultantes do processo de registro.

A métrica usada para comparar as regiões segmentadas pelo médico com as regiões segmentadas via atlas foi o índice de similaridade Dice (DSI) (ZIJDENBOS et al., 1994), dado por:

$$DSI = 2 \cdot \frac{|M_P \cap M_A|}{|M_P| + |M_A|} \quad (27)$$

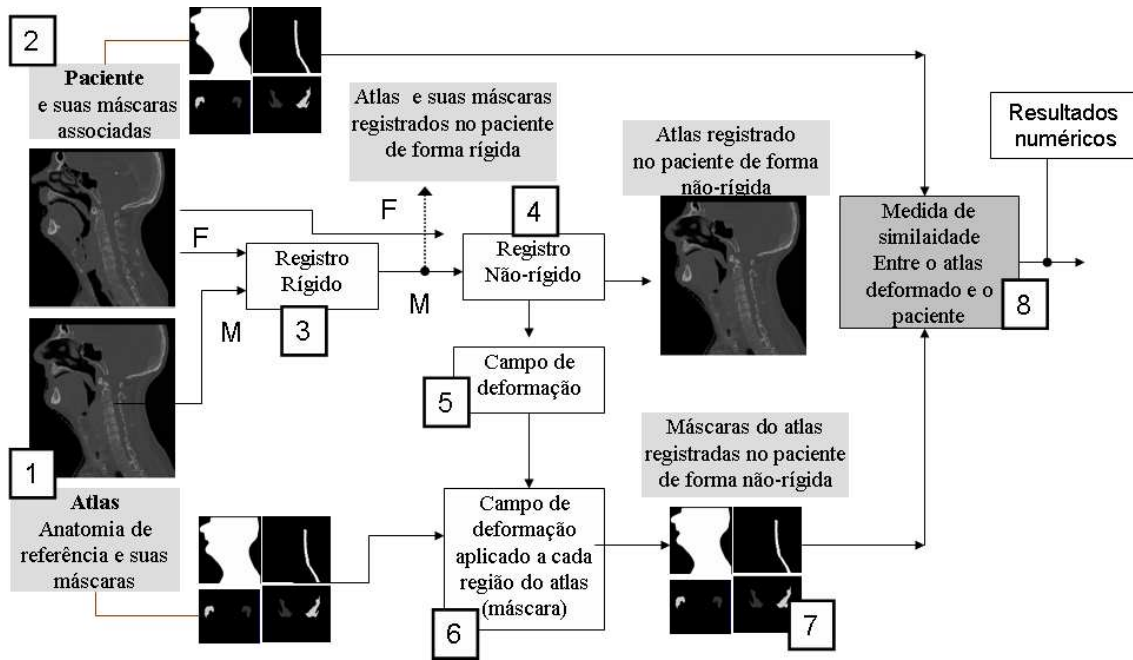


Figura 18: Diagrama de blocos ilustrando a metodologia empregada para avaliar os métodos de registro não-rígido.

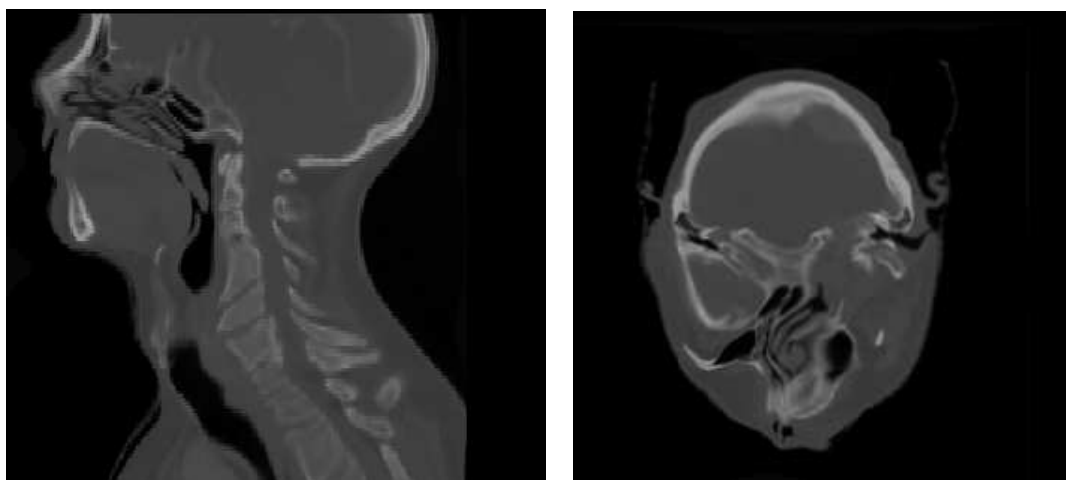
onde $|\cdot|$ é o número de pixels não zeros de um volume e $DSI \in [0, 1]$. O casamento perfeito entre duas imagens binárias provê um índice de similaridade $DSI = 1$ e no pior caso, ou seja, quando as imagens binárias estiverem totalmente descontraídas, $DSI = 0$. DSI é calculado entre as máscaras do paciente, M_P , e as máscaras do atlas sendo registrado no paciente, M_A , como na equação (27). O índice de similaridade definido na equação (27) tem sido usado na área de processamento de imagens para medir a sobreposição entre diferentes classificações (ZHANG; HOFFMAN; REINHARDT, 2006). Segundo (ZIJDENBOS et al., 1994), um DSI acima de 0.7 geralmente é aceito como excelente correspondência.

3.3.3 Implementação

Um importante fator em registro de imagens é o ajuste adequado dos parâmetros para uma determinada aplicação e um determinado domínio de imagens. O processo de registro usando o método B-spline tem como parâmetros o tamanho da malha dos pontos de controle da função B-spline, a escolha da medida de similaridade e os parâmetros do otimizador. A medida de similaridade usada no registro B-spline foi a Informação Mútua, que tem como parâmetro o número de *bins* usado no cálculo do histograma. A modalidade usada nesta tarefa é a CT, onde os ossos estão claramente visíveis. O registro não-rígido deve ser regularizado de forma a manter a rigidez da coluna vertebral, ou seja, limitar a sua deformação de forma que esta não sofra deformações irreais. Em função disto, ajustou-se os parâmetros de forma a encontrar o melhor compromisso entre o melhor alinhamento e a preservação da rigidez da coluna.

A Figura 19 apresenta uma captura de tela da vista sagital e axial do resultado do registro do paciente 4 no paciente 7 pelo método de B-spline usando uma malha de pontos de controle ou *grid* de tamanho 13. Aumentando-se o tamanho do *grid*, aumenta-se o grau de liberdade da transformação e conseqüentemente é possível obter uma deformação maior, com o custo de aumentar o tempo de processamento. Neste caso, o *grid* de tamanho

13 fez com que a imagem sofresse uma deformação que não corresponde à realidade. Ou seja, a distorção foi além dos limites reais da morfologia humana.



(a) vista sagital

(b) vista axial

Figura 19: imagem do paciente 4 registrado no paciente 7 pelo método de Bspline usando um tamanho de grid de 13: (a) vista axial (b) vista sagital.

O método de Morphons tem como parâmetros a altura da pirâmide, que determina o número de escalas do registro multi-resolução, o número de iterações em cada escala e por fim o desvio padrão usado para regularizar o campo de deformação; os valores usados foram, respectivamente, 10, 10 e 2.5.

3.3.4 Resultados

Para cada paciente do banco DB1, foram calculados os índices de similaridade, de acordo com a equação (27), para os métodos de B-spline e Morphons. Os resultados estão apresentados nas tabelas 1, 2 e 3.

Para ilustrar qualitativamente os resultados obtidos, foram adquiridas algumas imagens através de captura da tela. A Figura 20 apresenta os resultados do registro não-rígido mostrando cortes da vista axial do volume 3D. Na Figura 20(a) tem-se o paciente como imagem fixa (de referência) e um contorno azul foi colocado contornando a coluna; este mesmo contorno azul é sobreposto nas outras imagens com o objetivo de auxiliar na visualização dos resultados. A Figura 20(b) apresenta a imagem usada como atlas, ou seja, como a imagem móvel. A Figura 20(c) é o resultado do atlas que foi registrado sobre o paciente da Fig. 20(a) usando o algoritmo Morphons. A Fig. 20(d) é o resultado do atlas que foi registrado sobre o paciente da Fig. 20(a) usando o algoritmo B-spline. Pode-se observar que com os Morphons a medula espinhal ficou melhor alinhada em relação ao B-spline, região indicada pela seta vermelha.

A Figura 21 apresenta cortes da vista sagital dos resultados do registro não-rígido. Na Figura 21(a) tem-se o paciente atuando como imagem fixa (de referência) e esta imagem apresenta um contorno azul que foi sobreposto nas outras imagens. O contorno azul foi posicionado sobre os ossos apenas com o objetivo de auxiliar a visualização dos resultados. A Figura 21(b) apresenta a vista sagital da imagem usada como atlas. A Figura 21(c) é o resultado do atlas que foi registrado sobre o paciente na 21(a) usando o algoritmo

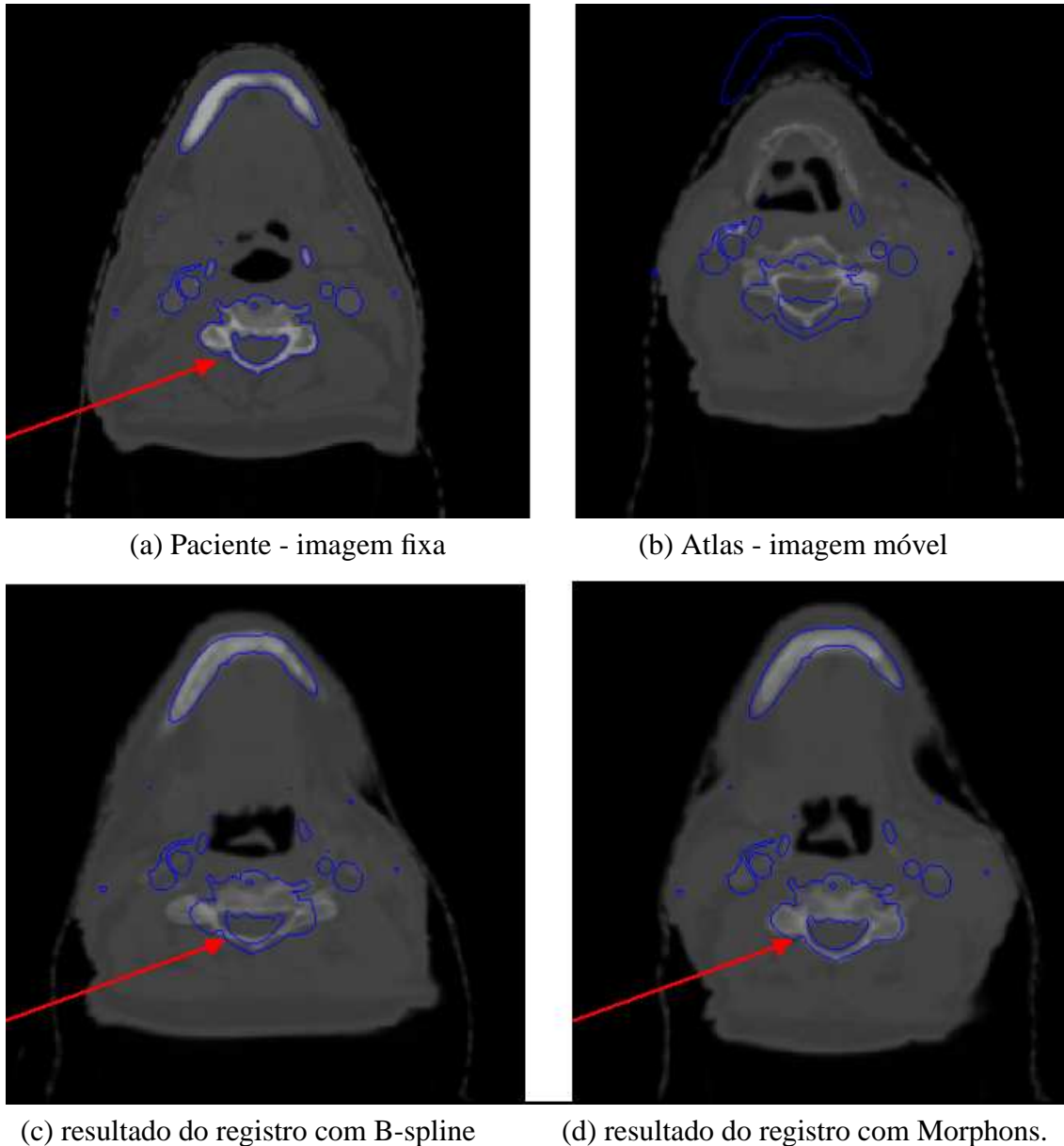


Figura 20: Resultados do registro não-rígido mostrando a vista axial de imagens 3D da região da cabeça e do pescoço (a) paciente como imagem fixa e com o contorno azul de referência que é sobreposto sobre as outras imagens (b) atlas como imagem móvel (c) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo B-spline (d) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo de Morphons.

Morphons. A Figura 21(d) é o resultado do atlas registrado sobre o paciente da Figura 21(a) usando o algoritmo B-spline. Para melhor comparar visualmente o alinhamento das imagens, o contorno verde sobre os ossos foi posicionado nas imagens do atlas e dos resultados. Os resultados que apresentam a melhor sobreposição dos contornos verdes e azul (sendo este da imagem fixa) são os que possuem o melhor desempenho. Pode-se observar novamente que com o método dos Morphons a medula espinhal está melhor alinhada em relação ao B-spline. Importante salientar a diferença anatômica entre o paciente

e o atlas, pois estas diferenças aumentam a complexidade do registro.

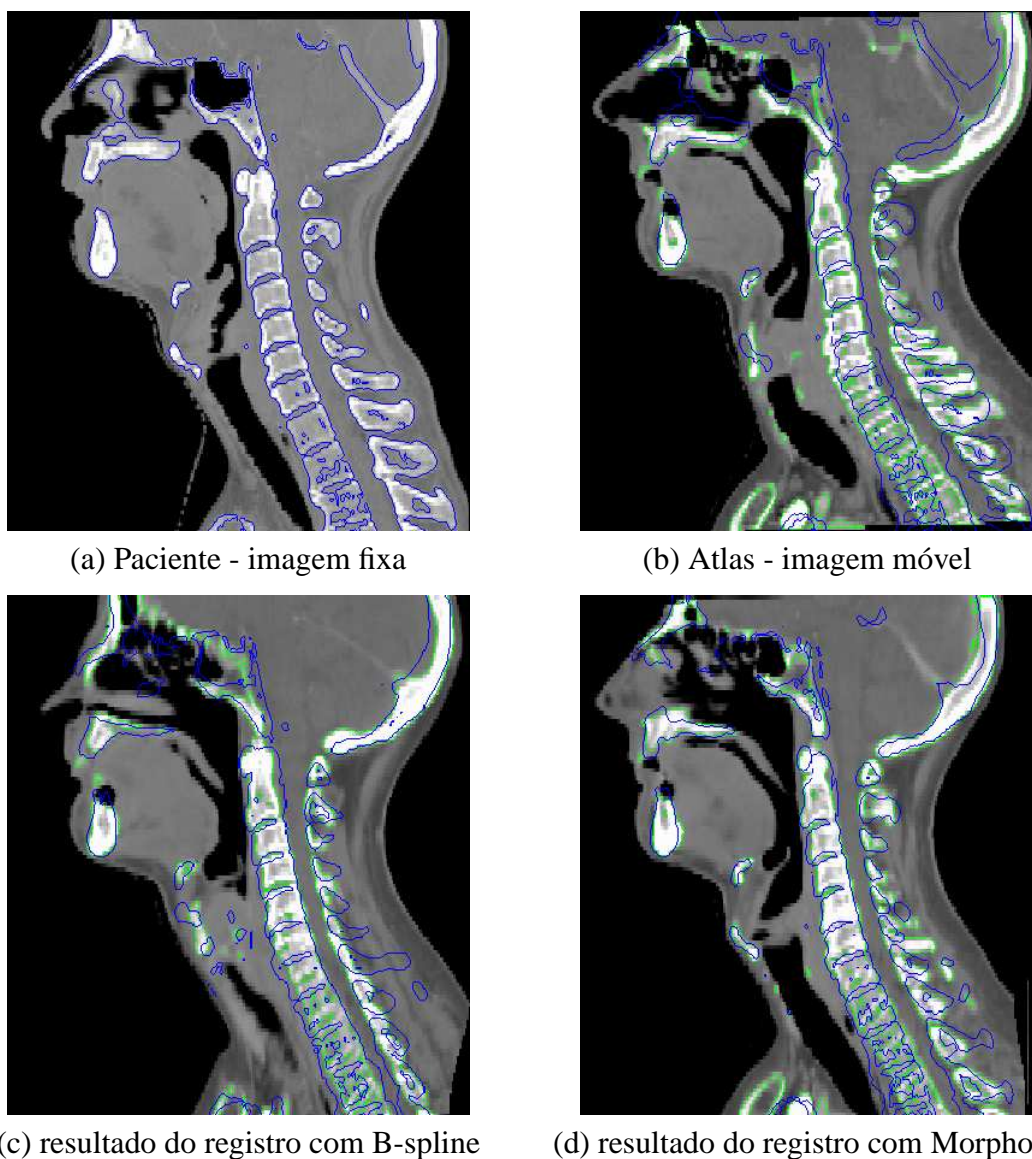


Figura 21: Resultados do registro não-rígido mostrando a vista sagital de imagens 3D da região da cabeça e do pescoço: (a) paciente como imagem fixa e com o contorno azul de referência que é sobreposto sobre as outras imagens (b) atlas como imagem móvel (c) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo B-spline (d) atlas registrado na imagem fixa usando o algoritmo de Morphons.

O método dos Demons não é adequado para capturar grandes deformações. Contudo, o método dos Demons pode ser utilizado com uma boa inicialização do campo de deformação de forma a refinar o resultado. Assim, o último método de registro testado foi a combinação dos Morphons com os Demons, inicializando o Demons com o campo de deformação proveniente do registro Morphons. Os resultados obtidos estão nas tabelas 1, 2 e 3 para cada método sendo avaliado, usando o índice de similaridade Dice.

Tabela 1: Índice de similaridade Dice entre o paciente 10 e o atlas

| ROI | B-spline | Morphons | Morphons Demons |
|----------------------------|----------|----------|-----------------|
| Contorno do corpo | 0.97 | 0.96 | 0.98 |
| CTV N esquerdo | 0.60 | 0.65 | 0.73 |
| CTV N direito | 0.59 | 0.64 | 0.66 |
| Glândula parótida esquerda | 0.63 | 0.70 | 0.76 |
| Glândula parótida direita | 0.61 | 0.70 | 0.75 |
| Medula espinhal | 0.69 | 0.73 | 0.79 |

Tabela 2: Índice de similaridade Dice entre o paciente 04 e o atlas

| ROI | B-spline | Morphons | Morphons Demons |
|----------------------------|----------|----------|-----------------|
| Contorno do corpo | 0.93 | 0.96 | 0.98 |
| CTV N esquerda | 0.43 | 0.58 | 0.64 |
| CTV N direita | 0.36 | 0.41 | 0.42 |
| Glândula parótida esquerda | 0.46 | 0.50 | 0.50 |
| Glândula parótida direita | 0.41 | 0.45 | 0.47 |
| Medula espinhal | 0.66 | 0.82 | 0.78 |

Tabela 3: Índice de similaridade Dice entre o paciente 09 e o atlas

| ROI | B-spline | Morphons | Morphons Demons |
|----------------------------|----------|----------|-----------------|
| Contorno do corpo | 0.96 | 0.97 | 0.98 |
| CTV N esquerda | 0.57 | 0.61 | 0.68 |
| CTV N direita | 0.52 | 0.61 | 0.67 |
| Glândula parótida esquerda | 0.62 | 0.70 | 0.80 |
| Glândula parótida direita | 0.71 | 0.74 | 0.78 |
| Medula espinhal | 0.66 | 0.73 | 0.79 |

3.3.5 Considerações finais

Este capítulo apresentou o estado da arte dos principais métodos de registro não-rígido. Estes métodos têm sido largamente explorados em diversas áreas de imageamento médico. Foi também apresentada uma metodologia para avaliar qual o método de registro não-rígido é o mais adequado para a construção do Atlas e mais apropriado no contexto de segmentação de determinadas regiões para o planejamento da radioterapia da região da cabeça e pescoço.

Comparando o B-spline e Morphons, o método dos Morphons se mostrou eficaz na tarefa de segmentação, fornecendo índices de similaridade DSI superior em comparação com o B-spline (PARRAGA et al., 2007a), (PARRAGA et al., 2007). As imagens resultantes foram validadas qualitativamente pelo médico, que confirmou que os ossos estão melhor alinhados (visíveis em imagens de tomografia computadorizada). O mérito do alinhamento dos ossos vem do fato que o seu alinhamento conduz ao alinhamento da medula espinhal, sendo este de importância vital no tratamento. A segmentação com Morphons foi superior ao B-spline em média 11%.

Outro ponto importante a ser discutido é que o método dos Morphons tem complexidade computacional superior ao B-spline. Por outro lado, o B-spline deve ter seus parâmetros ajustados adequadamente para não ocorrer deformação em regiões rígidas, como foi demonstrado na Figura 19. A tarefa de encontrar os parâmetros adequados pode ser bastante frustrante e é crucial no sucesso ou fracasso do registro.

Em (ROHLFING et al., 2005), foi feito um experimento onde é mostrado que o índice DSI depende do tamanho das estruturas sendo avaliadas, ou seja, quanto menor a estrutura, menor o índice. Isto explica de certa forma a razão pela qual algumas estruturas resultarem em um índice DSI com valor baixo, ou seja, com os CTVs e as glândulas que são órgãos pequenos entre as regiões sendo avaliadas. Os resultados usando a combinação Demons e Morphons mostraram que o Demons melhorou os resultados.

4 ATLAS ANATÔMICO

O atlas anatômico tem um importante papel no auxílio à segmentação de imagens. Basicamente a segmentação baseada em atlas ocorre através do registro não-rígido do atlas no paciente (KOVACEVIC et al., 2004), (CUADRA et al., 2006). Do resultado desta deformação, tem-se um campo de deformação que mapeia uma imagem na outra. Este campo de deformação resultante do registro é aplicado nos contornos do atlas, previamente segmentados manualmente nas regiões de interesse. Ao aplicar o campo de deformação nestes contornos, estes indicarão onde se encontram as regiões de interesse na imagem do paciente.

Este capítulo apresenta uma metodologia para construir um atlas anatômico da região da cabeça e do pescoço baseada na análise de campos de deformação densos. Campos de deformação trazem informações preciosas sobre a variabilidade estrutural que existe entre sujeitos de uma população, já que este fornece um mapa de transformação local entre duas anatomias. O uso de campos de deformação em construções de atlas tem sido explorado de diferentes formas na literatura, como por exemplo em (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000), (JOSHI et al., 2004).

O termo atlas anatômico a que se refere este trabalho consiste em obter um volume de referência que represente a anatomia média ou central de uma determinada população. Este volume deve representar anatomicamente uma população basicamente por duas razões: para se conhecer e estudar a variabilidade de uma determinada população e diminuir os erros causados pelo registro ao usá-lo para segmentar. O atlas estando no centro geométrico de uma população implica que a sua distância a todos os elementos de uma população é a menor possível. Este fato faz com que, em média, o registro baseado em atlas tenha um melhor desempenho.

O modelo de construção do atlas deve ser apropriado para a região da cabeça e do pescoço, onde a modalidade mais frequentemente usada na segmentação de órgãos em risco (OAR) e do volume alvo clínico (CTV) é a tomografia computadorizada (CT).

Um grande desafio trazido pelas imagens CT da região da cabeça e do pescoço é a presença de artefatos causados por obturações dentárias, como pode ser visto na Figura 22. A grande maioria dos métodos de construção de atlas propostos para a região do cérebro envolve o cálculo de imagem média. Na presença de tais artefatos, o cálculo de intensidade média resultaria numa imagem ruidosa. Portanto, o uso de métodos de construção de atlas propostos para a região do cérebro tem pouca chance de sucesso no contexto de imagens CT da região da cabeça e do pescoço.

Esta tese propõe uma metodologia de construção de atlas que seja adequada aos problemas recém citados. O atlas aqui proposto será escolhido com base na anatomia que requer o menor deslocamento médio ao registrar todo um banco de imagens em uma determinada imagem. A seguir, é apresentado o modelo de atlas no contexto de radiote-

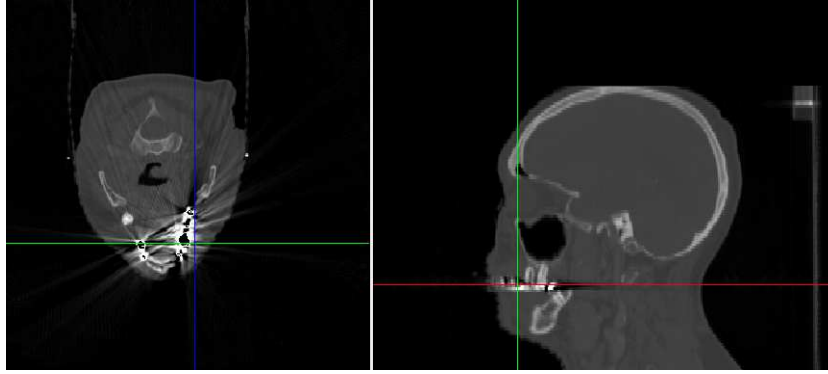


Figura 22: Imagem ilustrando artefatos causados por obturações ou implantes dentários em imagens CT da região da cabeça e do pescoço.

rapia da região do pescoço. Também será mostrado que o método proposto é fidedigno ao representar a variabilidade presente na anatomia humana, com a vantagem que o atlas proposto não possui nenhum grau de suavidade ou borramento, característica apresentada devido a reamostragem, interpolação ou média das imagens.

4.1 Modelo

O modelo de atlas proposto consiste em encontrar um sujeito que represente anatomicamente uma população. Esta escolha deve ser feita de forma criteriosa. Para isso, é proposto um critério numérico que não seja ambíguo e que indique qual sujeito possui a anatomia mais representativa da região da cabeça e do pescoço em tamanho e forma. A imagem do sujeito que satisfizer este critério será considerada o atlas.

O critério proposto para discriminar o sujeito com a anatomia mais adequada para ser o atlas é baseado nos campos de deformação densos. Campos de deformação são resultados de registros não-rígidos, que representam diferenças entre dois sujeitos de acordo com a sua variação de tamanho e forma. Baseado nisso, campos de deformação são características importantes para discriminar o melhor sujeito para ser o atlas. Para isso, a deformação resultante do registro não-rígido deve ser quantitativamente avaliada.

O atlas anatômico aqui proposto é a anatomia de um indivíduo que possui a média dos campos de deformação próxima de zero, média esta calculada após o registro não-rígido de um conjunto de sujeitos neste indivíduo. O método é formalmente introduzido a seguir e o atlas resultante será denotado a partir de agora por \mathcal{A} .

Um campo de deformação é uma função que representa uma correspondência entre duas imagens ou dois volumes quaisquer. Seja então $\mathbf{D}(x, y, z)$ o campo de deformação resultante de um registro entre dois volumes. Cada elemento do espaço (voxel) denotado por (x, y, z) em \mathbf{D} tem um vetor de deslocamento associado¹. Para simplificar a notação, um ponto no espaço será denotado por $\mathbf{x} = (x, y, z)^T$; i e j serão os índices dos sujeitos em uma base de dados com η imagens. O campo de deformação do sujeito j registrado no sujeito i , para cada direção x , y e z é respectivamente definido por:

$$D_{x_{ij}}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p$$

¹Importante ressaltar que \mathbf{D} difere do d na equação (16), na qual representa o deslocamento individual para um dado pixel/voxel

$$D_{y_{ij}}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p$$

$$D_{z_{ij}}(\mathbf{x}) \in \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p$$

onde $m \times n \times p$ são as dimensões da imagem. Combinando esta tripla, define-se o campo de deformação que registra o sujeito j no sujeito i , denotado por:

$$\mathbf{D}_{ij}(\mathbf{x}) = [D_{x_{ij}}(\mathbf{x}), D_{y_{ij}}(\mathbf{x}), D_{z_{ij}}(\mathbf{x})]$$

O campo de deformação indica o quanto um sujeito deve ser deformado para ter o mesmo tamanho/forma de outro sujeito. Será definido a seguir uma métrica para medir de forma unívoca o tamanho do campo de deformação. Registrando cada um dos sujeitos do banco de dados, denotado por j , em um determinado sujeito i , com $j = 1..n$, a média de todos os campos de deformação é calculada para cada direção x , y e z respectivamente:

$$\bar{D}_{x_i}(\mathbf{x}) = \frac{1}{\eta - 1} \sum_{j=1, j \neq i}^{\eta} D_{x_{ij}}(\mathbf{x}) \quad (28)$$

$$\bar{D}_{y_i}(\mathbf{x}) = \frac{1}{\eta - 1} \sum_{j=1, j \neq i}^{\eta} D_{y_{ij}}(\mathbf{x}) \quad (29)$$

$$\bar{D}_{z_i}(\mathbf{x}) = \frac{1}{\eta - 1} \sum_{j=1, j \neq i}^{\eta} D_{z_{ij}}(\mathbf{x}) \quad (30)$$

onde $\bar{\mathbf{D}}_i(\mathbf{x}) = [\bar{D}_{x_i}(\mathbf{x}), \bar{D}_{y_i}(\mathbf{x}), \bar{D}_{z_i}(\mathbf{x})]$ é o campo de deformação médio para o sujeito i . A representação do campo de deformação será simplesmente denotado doravante por $\bar{\mathbf{D}}_{ij}(\mathbf{x})$, onde os sub-índices de deslocamento nas diferentes direções são omitidos.

O sujeito que apresentar a média do campo de deformação mais próxima de zero será o atlas, pois isto implica que este possui a anatomia mais adequada para ser o atlas. Contudo, os campos de deformação portam extensa informação, de forma que é preciso extrair de maneira concisa qual sujeito possui a anatomia ideal para ser o atlas. É proposto então o uso da norma da magnitude como forma de extrair esta informação, definido nas equações subseqüentes. A magnitude da média do campo de deformação é dada por:

$$|\bar{\mathbf{D}}_i(\mathbf{x})| = \sqrt{\bar{D}_{x_i}(\mathbf{x})^2 + \bar{D}_{y_i}(\mathbf{x})^2 + \bar{D}_{z_i}(\mathbf{x})^2} \quad (31)$$

A norma da magnitude do campo de deformação médio para cada sujeito i é dada por:

$$\mathcal{D}_i = \frac{1}{m \times n \times p} \sqrt{\sum_{x=1}^m \sum_{y=1}^n \sum_{z=1}^p |\bar{\mathbf{D}}_i(\mathbf{x})|^2} \quad (32)$$

O sujeito que requer o menor deslocamento médio é o atlas anatômico \mathcal{A} proposto:

$$\mathcal{A} = I_k, \quad \text{onde} \quad k = \underset{i}{\operatorname{arg}(\min \mathcal{D}_i)} \quad (33)$$

4.1.1 Algoritmo

O diagrama de blocos da Figura 23 ilustra o processo de construção do atlas; neste esquema, as caixas em cinza representam sujeitos de um hipotético banco de dados com seis imagens. As caixas estão dispostas pelo seu tamanho/forma em relação à imagem do centro, sendo esta então a imagem com a anatomia mais central deste banco de dados. Os sujeitos em torno da imagem central possuem variações anatômicas em relação à imagem

central, podendo essa variação ser maior ou menor. Visto que não se sabe *a priori* qual imagem possui a anatomia mais representativa, todos os sujeitos do banco de dados serão considerados como a imagem fixa, atuando como candidato a atlas. O processo todo é repetido, sendo que em cada repetição, um novo sujeito desempenha o papel de atlas e todos os outros sujeitos são registrados de forma não-rígida nele.

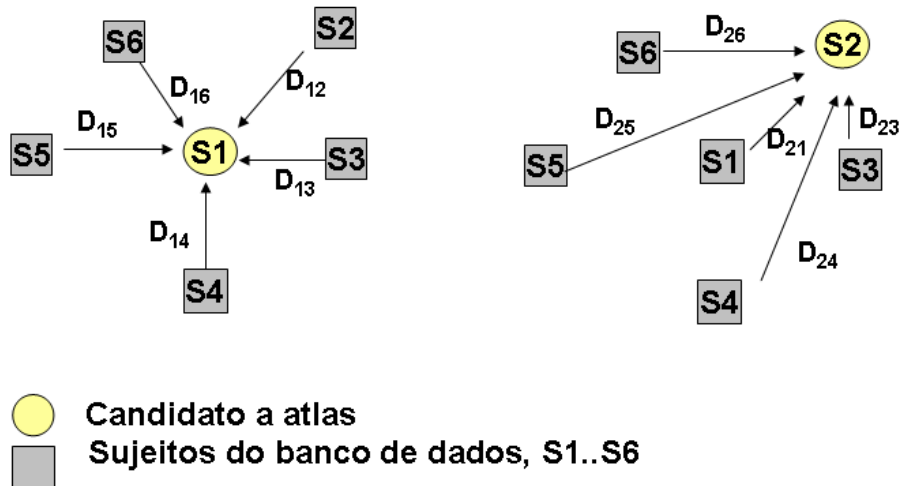


Figura 23: Esquema ilustrando o processo de escolha do atlas anatômico. Mais detalhes no texto.

O digrama da esquerda da Figura 23 representa a primeira iteração na procura da anatomia mais representativa, onde o sujeito $S1$ é o primeiro candidato a atlas. O campo de deformação resultante do registro do sujeito $S2$ em $S1$ é denotado por \mathbf{D}_{12} , o registro do sujeito $S3$ em $S1$ é denotado por \mathbf{D}_{13} , e assim por diante. Após todos os sujeitos terem sido registrados em $S1$, equações (28), (29) e (30) são calculadas para o conjunto de campos de deformação \mathbf{D}_{1j} para todos os pares $1j$, com $j = 1..6$. A magnitude do campo de deformação é então calculada para o sujeito $S1$ utilizando a equação (32).

Para encontrar a anatomia central entre todos os sujeitos do banco de imagens, cada sujeito a sua vez desempenha o papel de candidato a atlas. Na próxima iteração, todos os passos descritos anteriormente são repetidos considerando $S2$ como a imagem fixa, de acordo com esquema à direita da Figura 23. Finalmente o sujeito i que fornece o menor \mathcal{D} na equação (33) é o atlas anatômico proposto, \mathcal{A} .

Para ilustrar o método de construção do atlas, uma imagem real de uma mão foi selecionada, de acordo com a Figura 24(a). Duas outras imagens foram artificialmente criadas a partir da deformação da imagem da mão original. Foram criadas uma versão menor e outra maior da mão original, como pode ser visto nas Figuras 24(b) e 24(c), respectivamente. A imagem original será denotada por imagem 1, a imagem da mão reduzida será denotada por imagem 2 e a imagem da mão alargada será denotada por imagem 3. Para aplicar a metodologia proposta neste conjunto de imagens de mãos, a imagem 1 da mão original foi a primeira a ser usada como candidata a atlas. Ao registrar a imagem 2 na imagem 1 a norma do campo de deformação foi calculada, resultando no valor de $\mathcal{D}_{12} = 2.031$. O campo de deformação resultante deste registro encontra-se na Figura 25(a). Em seguida, a imagem 3, a mão alargada, foi registrada na imagem 1 e a norma do campo de deformação foi calculada, resultando no valor de $\mathcal{D}_{13} = 2.302$. O campo de deformação resultante deste registro encontra-se na Figura 25(b). Após o registro de am-

bas imagens modificadas na imagem da mão original, a norma da média de seus campos de deformação foi calculada, resultando no valor de $\mathcal{D}_1 = 239$.

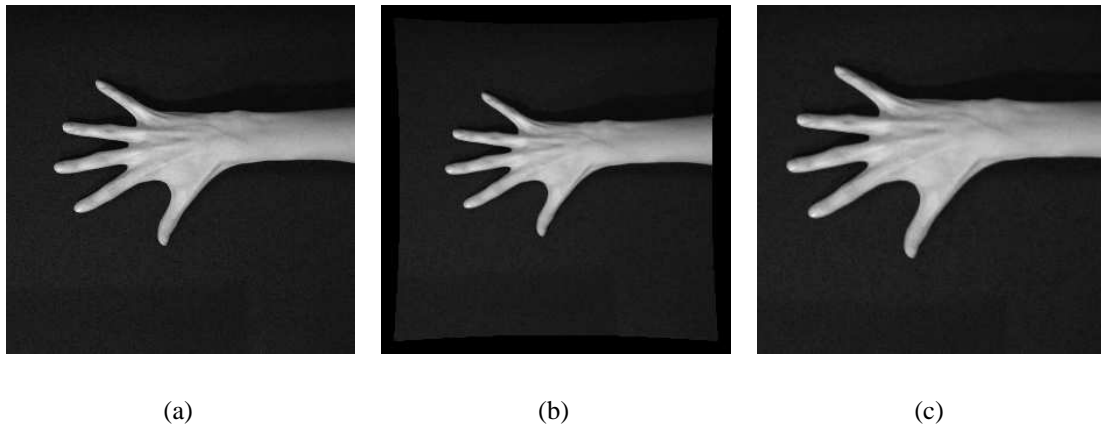


Figura 24: Conjunto de imagens de mão. (a) mão original. (b) mão artificialmente reduzida. (c) mão artificialmente alargada.

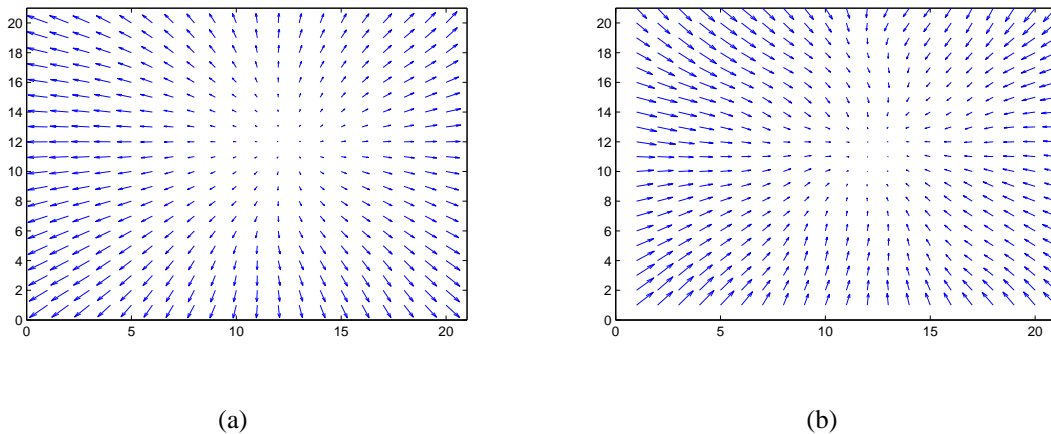


Figura 25: Campo de deformação resultante do registro: (a) da mão reduzida na mão original (b) da mão alargada na mão original.

Repetindo o mesmo procedimento anterior, porém agora usando como candidata a atlas a imagem 2 da mão reduzida. A mão alargada foi então registrada na imagem da mão reduzida; a norma do campo de deformação foi calculada, resultando no valor de $\mathcal{D}_{23} = 4.277$. A mão original foi registrada na imagem da mão reduzida e a norma do campo de deformação foi calculada, resultando no valor de $\mathcal{D}_{21} = 2.031$. Por fim, a norma da média dos campos de deformação foi calculada resultando no valor de $\mathcal{D}_2 = 1.175$ para a imagem 2. Por fim, a imagem 3 foi considerada como candidata a atlas. A norma da média dos campos de deformação foi calculada resultando no valor de $\mathcal{D}_3 = 3.282$ para a imagem 3.

O valor \mathcal{D}_1 , da imagem original como candidata a atlas, foi em torno de dez vezes menor em relação aos campos de deformações individuais. Este resultado corrobora com o resultado esperado, já que a mão original possui anatomia central em relação as outras

duas mãos que foram artificialmente modificadas. Já as imagens 2 e 3, quando candidatas a atlas, obtiveram um valor de \mathcal{D}_2 e de \mathcal{D}_3 bastante elevados em relação ao \mathcal{D}_1 , de 5 a 10 vezes superior. Isto indica, para este conjunto de imagens de mãos, que a imagem 1 possui a anatomia mais central em relação as outras imagens do conjunto usado para ilustrar a metodologia proposta.

Este exemplo recém apresentado tem como objetivo ilustrar como o valor \mathcal{D} pode ser usado para encontrar um objeto que possui uma forma/tamanho central em relação aos outros objetos da população usada no processo. A seguir esta metodologia é aplicada nas imagens de tomografia computadorizada da região da cabeça e do pescoço para encontrar o atlas desta região.

4.2 Resultados

Para encontrar o atlas da região da cabeça e do pescoço, será usada a metodologia proposta em um banco de imagens de tomografia computadorizada desta região, banco este cedido pelo Hospital Saint Luc de Bruxelas. Para aplicar a metodologia e encontrar o atlas \mathcal{A} proposto, será usado o método de registro Morphons. A escolha deste método de registro é devida aos resultados obtidos no capítulo anterior, onde foi feita uma avaliação dos métodos de registros não-rígidos robustos às variações de intensidade. O Morphons foi o método que forneceu os melhores resultados ao segmentar as regiões de interesse da região da cabeça e pescoço.

4.2.1 Banco de dados

Um banco de dados de 31 pacientes com imagens tridimensionais de tomografia computadorizada foi utilizado para construir o atlas. Cada imagem foi segmentada manualmente por radiologistas nas suas regiões de interesse. O tamanho original das imagens CT é de 512x512x128 pixels. Todas as imagens deste banco são homens com idade entre 45 e 80 anos. Este banco será referenciado nesta tese como banco de dados 2 (DB2). As imagens deste banco de dados serão referenciadas nesta tese por pacientes ou sujeitos 1, 2, ..., 31. As Figuras 26 e 27 apresentam dois pacientes do banco DB2, pacientes 17 e 22, mostrando as vistas axial, sagital e coronal, respectivamente.

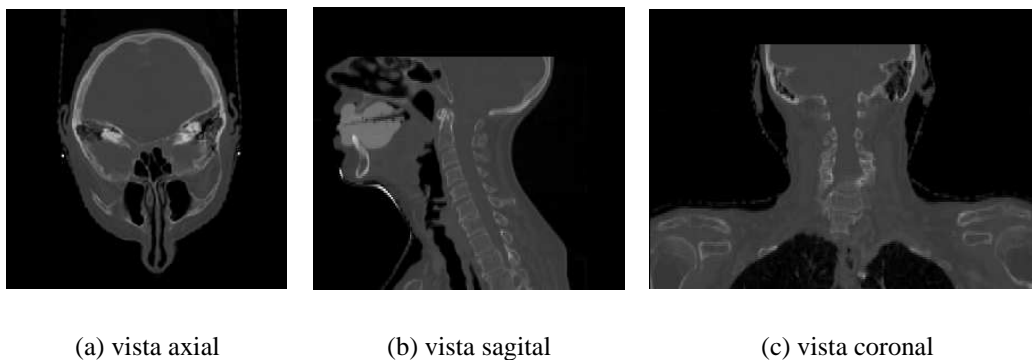
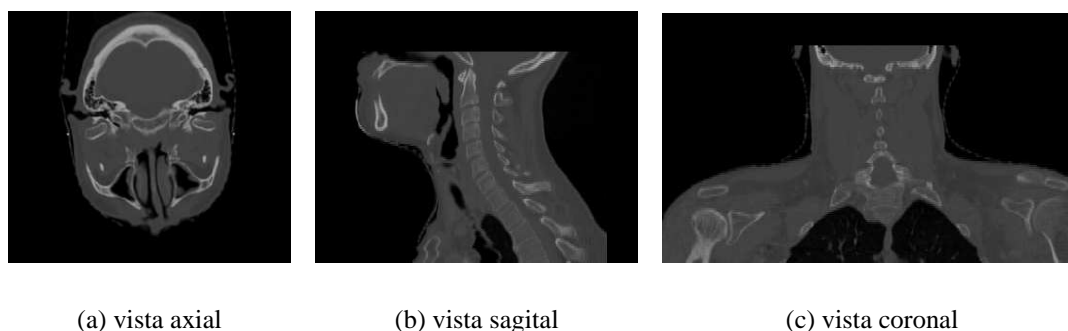


Figura 26: Exemplo de imagem do banco de dados 2. Paciente 17 nas vistas (a) axial (b) sagital (c) coronal.



(a) vista axial

(b) vista sagital

(c) vista coronal

Figura 27: Exemplo de imagem do banco de dados 2. Paciente 22 nas vistas (a) axial (b) sagital (c) coronal.

4.2.2 Implementação

Antes de executar o registro baseado em Morphons, todas as imagens do banco de dados devem estar no mesmo sistema de coordenadas, condição necessária para o método de construção do atlas. Para trazer todas as imagens a um sistema de coordenadas comum, o registro rígido foi aplicado, minimizando a informação mútua (MATTES et al., 2003) entre a imagem fixa e a móvel, usando o otimizador Aproximação Estocástica por Perturbação Simultânea - Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation (SPSA) (DE CRAENE, 2005). O registro rígido é feito somente uma vez, colocando todas as imagens da base de dados no mesmo espaço geométrico de um sujeito escolhido aleatoriamente, atuando como imagem fixa no processo de registro e todas as outras imagens como imagem móvel. A escolha do sujeito para ser a imagem fixa pode ser arbitrária, pois a transformação de corpo rígido, tal como o registro rígido, preserva a anatomia da imagem sendo transformada e conseqüentemente não interfere no resultado final. O registro foi executado usando a plataforma ITK². A etapa seguinte consiste em aplicar o método de escolha do atlas \mathcal{A} previamente explicado usando o método dos Morphons. O registro baseado em Morphons multi-resolução foi implementado em Matlab usando 10 níveis de escala e em cada escala foram executadas 10 iterações. O campo de deformação foi regularizado usando um desvio padrão de 2.0 em todos os níveis da pirâmide. No total foram feitos 30 registros rígidos e 31.30 registros não-rígidos.

Para cada imagem i atuando como fixa no processo de construção do atlas, foi calculado o índice \mathcal{D} de acordo com a equação (32). Os resultados numéricos são apresentados na tabela 4, onde o índice \mathcal{D} para cada um dos 31 sujeitos é apresentado. Analisando esta tabela, observa-se que o sujeito 3 do DB2 apresentou o menor valor \mathcal{D} , com $\mathcal{D}_3 = 1.054$.

Para ilustrar que o sujeito 3 possui uma anatomia central no que concerne seu tamanho/forma em relação aos outros sujeitos desta população, dois sujeitos com elevados índices \mathcal{D} foram selecionados: o sujeito 31 com $\mathcal{D}_{31} = 3.309$ e o sujeito 16 com $\mathcal{D}_{16} = 2.655$. Os índices elevados indicam que tais sujeitos deveriam ter uma anatomia significativamente diferente da anatomia média da população em relação ao seu tamanho/forma. De fato isso ocorre, como pode ser observado nas Figuras a seguir, que tem o intuito de exprimir qualitativamente os resultados numéricos. As Figuras 28, 29 e 30 apresentam uma vista axial (à esquerda) e sagital (à direita) dos sujeitos 3, 31 e 9, respectivamente.

²NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE INSIGHT SEGMENTATION AND REGISTRATION TOOLKIT (ITK). Disponível em: <http://www.itk.org>. Acesso em: março de 2008.

Tabela 4: Resultados numéricos para cada sujeito do banco de 31 imagens, onde cada sujeito sendo o modelo de atlas, de acordo com o esquema apresentado na Figura 23

| i | Sujeito | \mathcal{D}_i | i | Sujeito | \mathcal{D}_i |
|----|-----------|---------------------|----|-----------|---------------------|
| 1 | Sujeito1 | $1,276 \times 10^3$ | 16 | Sujeito16 | $2,655 \times 10^3$ |
| 2 | Sujeito2 | $2,473 \times 10^3$ | 17 | Sujeito17 | $1,537 \times 10^3$ |
| 3 | Sujeito3 | $1,054 \times 10^3$ | 18 | Sujeito18 | $1,536 \times 10^3$ |
| 4 | Sujeito4 | $1,444 \times 10^3$ | 19 | Sujeito19 | $1,209 \times 10^3$ |
| 5 | Sujeito5 | $2,080 \times 10^3$ | 20 | Sujeito20 | $1,414 \times 10^3$ |
| 6 | Sujeito6 | $1,059 \times 10^3$ | 21 | Sujeito21 | $1,361 \times 10^3$ |
| 7 | Sujeito7 | $1,416 \times 10^3$ | 22 | Sujeito22 | $1,190 \times 10^3$ |
| 8 | Sujeito8 | $3,240 \times 10^3$ | 23 | Sujeito23 | $2,931 \times 10^3$ |
| 9 | Sujeito9 | $1,161 \times 10^3$ | 24 | Sujeito24 | $1,362 \times 10^3$ |
| 10 | Sujeito10 | $1,154 \times 10^3$ | 25 | Sujeito25 | $1,323 \times 10^3$ |
| 11 | Sujeito11 | $1,703 \times 10^3$ | 26 | Sujeito26 | $1,262 \times 10^3$ |
| 12 | Sujeito12 | $1,653 \times 10^3$ | 27 | Sujeito27 | $1,694 \times 10^3$ |
| 13 | Sujeito13 | $1,061 \times 10^3$ | 28 | Sujeito28 | $1,198 \times 10^3$ |
| 14 | Sujeito14 | $2,004 \times 10^3$ | 29 | Sujeito29 | $1,217 \times 10^3$ |
| 15 | Sujeito15 | $1,167 \times 10^3$ | 30 | Sujeito30 | $1,254 \times 10^3$ |
| 31 | Sujeito31 | $3,309 \times 10^3$ | | | |

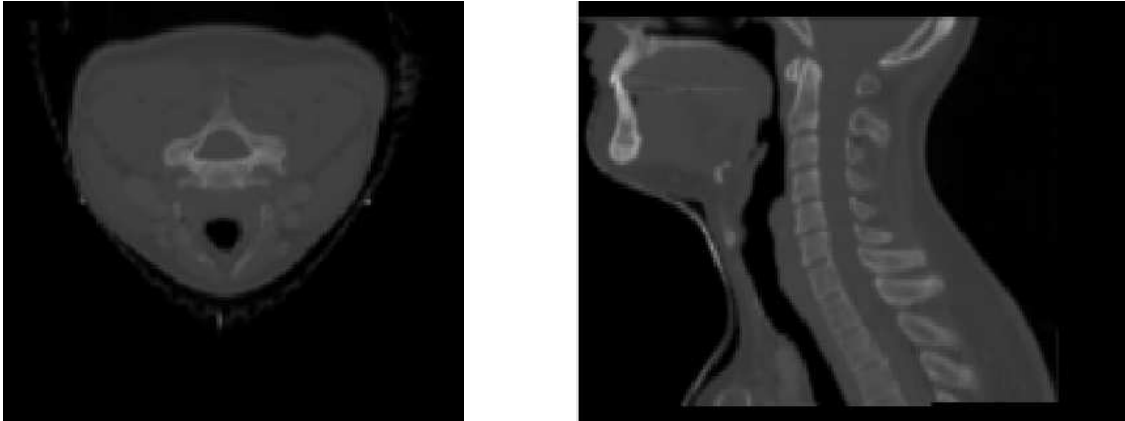


Figura 28: Vista axial e sagital do paciente 3 escolhido como atlas de acordo com a metodologia proposta. Entre todas as imagens de um banco de 31 imagens, esta é a anatomia que deu o menor valor $\mathcal{D}_3 = 1.054$.

4.2.3 Considerações finais

Nesta seção foi proposta uma metodologia para escolher o atlas que melhor representa uma população em termos de variabilidade anatômica, baseado em densos campos de deformação usando Morphons. Para ilustrar os resultados numéricos, foram apresentadas cortes dos volumes com valor \mathcal{D} elevado.

A principal vantagem da metodologia proposta para a escolha do atlas é que a imagem do atlas escolhida não apresenta nenhum grau de borramento; sendo que este poderia dificultar futuros registros ao usar o atlas para segmentação. O borramento é originado da interpolação, quando a metodologia empregada é um processo iterativo de construção, ou quando os atlas são construídos a partir de médias de imagens.

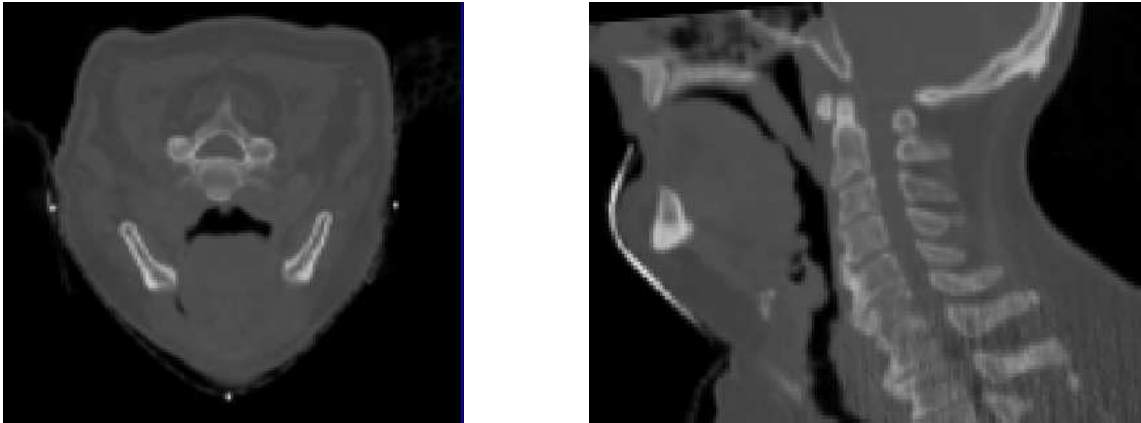


Figura 29: Vista axial e sagital do paciente 31. Esta é uma das anatomias mais extremas em relação ao atlas, com o valor $\mathcal{D}_{31} = 3.309$.

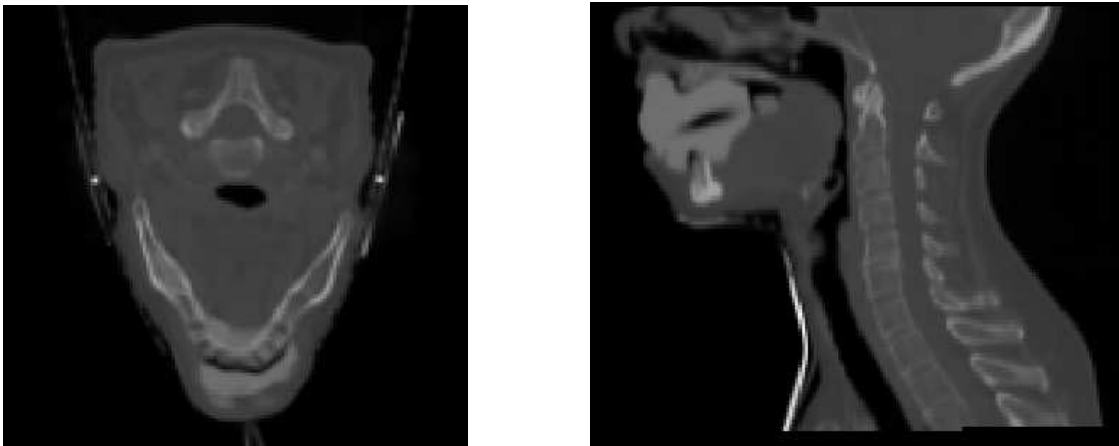


Figura 30: Vista axial e sagital do paciente 16. Esta é uma das anatomias do DB2 que apresentou um valor $\mathcal{D}_{16} = 2.655$ elevado.

Finalmente deve-se mencionar a complexidade computacional da metodologia proposta. O número de registros a serem efetuados é $\eta(\eta - 1)$. Todos os cálculos foram feitos usando processador T2500 Centrino Duo com 2,0 GHz e 1,5 GB de memória RAM. Um registro leva aproximadamente 30 minutos usando o Morphons implementado em Matlab. O banco DB2 consiste de $\eta = 31$ imagens. Apesar deste método ser computacionalmente intenso, isto não adiciona nenhum problema sério, pois os registros e os cálculos são efetuados apenas uma vez e não requer que sejam em tempo real.

Uma limitação do atlas escolhido a partir de uma anatomia de um único sujeito como modelo (JOSHI et al., 2004) é a introdução do *bias* devido à escolha arbitrária desta anatomia. Isto ocorre devido aos erros de registro originados de anatomias com morfologias que diferem significativamente do modelo (KOVACEVIC et al., 2004) além de não representar corretamente a população (PARK et al., 2005).

Com o intuito de comparar outras metodologias de construção de atlas com a proposta nesta tese, será implementada a metodologia proposta por Guimond et al. (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000). A escolha deste método para comparação se deve ao fato deste ser o trabalho pioneiro e que muitas outras metodologias subsequentes são inspiradas nesta. Outra razão é que o modelo proposto por Guimond busca eliminar o *bias* da imagem escolhida aleatoriamente para ser o atlas, onde é proposta a criação de um modelo

médio que elimina o *bias* da imagem de referência inicialmente escolhida. Assim, esta comparação tem o objetivo de verificar se o atlas proposto é *biased* em relação à imagem escolhida de acordo com o critério \mathcal{D} . A seguir o atlas Guimond é descrito em detalhes.

4.3 Comparação com o atlas Guimond

Guimond (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000) propôs a criação de um modelo médio, com intensidade e forma médias. A forma média (*Average shape*) representa a média de variações morfológicas enquanto que a intensidade média (*Average intensity*) é a média da resposta dos tecidos correspondentes em relação aos parâmetros de aquisição das imagens. O modelo médio do cérebro humano proposto consiste em usar um conjunto de imagens de ressonância magnética obtidas a partir de sujeitos normais, onde inicialmente o registro elástico de todas as imagens do conjunto em uma imagem de referência I_R , escolhida ao acaso, é efetuado.

Após registrar não-rigidamente todas as imagens I_i de um conjunto de i imagens na imagem de referência I_R , essas imagens estão com a mesma forma da imagem de referência. Então é feita a média dos pixels, criando uma imagem de referência com a intensidade média das imagens do conjunto. O próximo passo consiste em decompor esta transformação elástica em transformação afim e em componentes residuais. Estas componentes residuais correspondem as diferenças anatômicas entre as imagens do conjunto com a imagem de referência I_R . A média dos componentes residuais é computada e aplicada na imagem de referência que contém a intensidade média, dando origem ao modelo médio anatômico I_M . Todos os passos são repetidos substituindo a imagem de referência pelo modelo I_M , de forma a se obter o modelo mais próximo do baricentro do conjunto de imagens usado na construção do modelo I_M . No artigo do Guimond foram considerados dois conjuntos de dados para os testes da construção do modelo, com cinco imagens cada conjunto. Por fim é mostrado que o modelo converge para uma forma média, independente da imagem de referência escolhida inicialmente. Além disso, é mostrado que a convergência na construção do modelo I_M , eliminando assim o *bias* devido a escolha arbitrária se deu após quatro iterações. Foi concluído com isso que em poucas iterações é possível convergir em direção a um modelo próximo da solução teórica. Diversas métricas foram usadas para medir o modelo gerado e foram selecionadas duas imagens de referência. O modelo final é um pouco suavizado. Este método será referenciado nesta tese como atlas Guimond e é resumido no algoritmo a seguir (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 1998):

O modelo de atlas anatômico aqui proposto, \mathcal{A} , se diferencia em alguns aspectos do atlas Guimond. Ao contrário do Guimond, para calcular o atlas \mathcal{A} , por exemplo, todas as imagens são registradas rigidamente em uma imagem do banco de imagens. Esta escolha pode ser arbitrária como já foi discutido anteriormente.

Com o objetivo de mostrar que o método de escolha do atlas anatômico \mathcal{A} proposto não sofre da limitação de ser tendencioso (*bias*), foi aplicado o método de Guimond com o intuito de trazer o atlas \mathcal{A} da seção 4.2 ao baricentro da população e construir a imagem mais próxima da anatomia média, $\bar{\mathcal{A}}$. O atlas anatômico médio $\bar{\mathcal{A}}$ é uma abstração do atlas ideal e este só existe na teoria. O método proposto por Guimond, por exemplo, é uma estimativa do atlas $\bar{\mathcal{A}}$. Portanto, a estimativa de $\bar{\mathcal{A}}$ por Guimond será denotado por atlas G_k , onde k representa a k -ésima aproximação ao atlas médio.

A comparação tem como objetivo mostrar que a anatomia do atlas $\bar{\mathcal{A}}$ não varia significativamente da imagem escolhida como atlas \mathcal{A} . Do método do Guimond será então

Algoritmo do método Guimond

1. uma imagem de referência I_R é escolhida entre a base de dados de N imagens $I_1..I_N$;
 2. um registro elástico é efetuado entre I_R e I_i , para cada $i = 1 : N$;
 3. as imagens I_i são interpoladas, criando as imagens I'_i com a forma de I_R e com as intensidades de I_i ;
 4. a intensidade média das imagens I'_i é calculada, fornecendo uma imagem com intensidade média \bar{I} com a forma de I_R ;
 5. o registro elástico é decomposto em uma transformação afim e uma transformação residual;
 6. a média das transformações residuais \bar{T} é calculada.
 7. a transformação média \bar{T} é aplicada na imagem de intensidade média \bar{I} para obter o modelo médio I_M .
 8. os passos 2 até o 7 se repetem, substituindo a imagem de referência I_R pelo modelo médio I_M calculado. Estes passos são repetidos até que o modelo I_M não sofra mais alteração.
-

utilizada apenas a etapa iterativa, que tem por objetivo eliminar a escolha arbitrária da primeira imagem de referência, estimando a anatomia média de uma população. A eliminação do *bias* da imagem inicialmente escolhida proposta em (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000), consiste em aplicar o campo de deformação médio na imagem escolhida como referência I_R , resultante do registro de todas as imagens na imagem referência, trazendo-a para o centro das imagens daquela população e tornando-se o modelo G_1 . Na segunda iteração, todas as imagens do banco são registradas no modelo G_1 , dando origem ao modelo G_2 . Novamente o campo de deformação médio é calculado e então aplicado no modelo G_2 . Este procedimento é repetido até que o modelo da iteração atual, G_k , não sofra mais alterações em relação ao modelo da iteração anterior, G_{k-1} .

O esquema apresentado na Figura 31 ilustra o processo de eliminação do *bias*. A letra A nesta Figura representa a imagem escolhida para ser o atlas \mathcal{A} de acordo com a metodologia proposta. É importante enfatizar que no método do Guimond a imagem de referência é uma imagem escolhida ao acaso. Para fazer esta avaliação, a imagem de referência I_R do método Guimond é o próprio atlas \mathcal{A} proposto, e não uma imagem qualquer escolhida aleatoriamente. Assim, na primeira iteração todos os sujeitos do banco de dados, denotados na Figura 31 por $S_1..S_6$, são registrados no atlas \mathcal{A} . Após efetuados os registros, é calculado o campo de deformação médio resultante deste registros não-rígidos, dando origem à primeira estimativa do atlas G_1 , ilustrado no esquema da Figura 31.(b). Na segunda iteração todos os sujeitos do banco são registrados no atlas G_1 e o campo de deformação médio é novamente estimado nesta iteração, dando origem a nova estimativa do atlas médio, G_2 . Isto é executado diversas vezes ou diversas iterações até que algum critério de parada seja atendido.

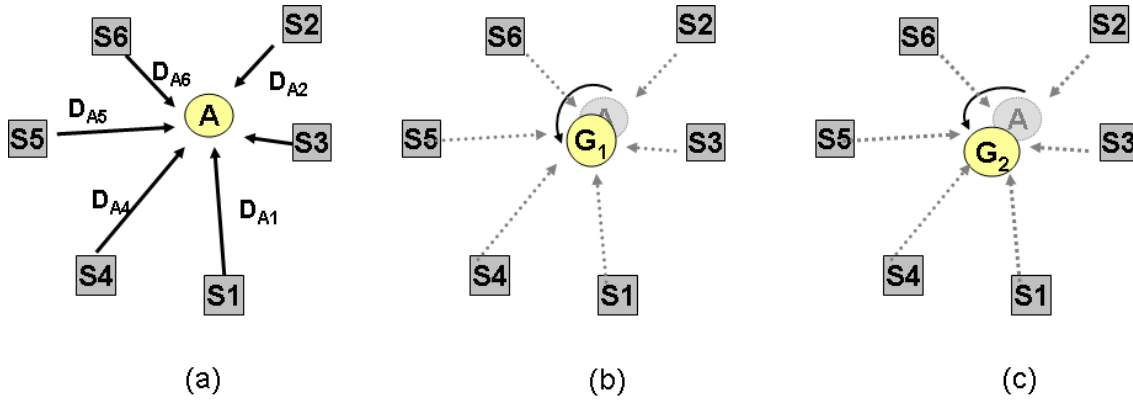


Figura 31: Esquema demonstrando duas iterações do método Guimond: (a) atlas \mathcal{A} proposto (b) método de Guimond aplicado ao atlas \mathcal{A} (c) método de Guimond aplicado G_1 .

4.3.1 Resultados

O esquema recém ilustrado na Figura 31 foi aplicado nas imagens do banco de dados 2, banco este utilizado para definir o atlas \mathcal{A} . A etapa do cálculo de intensidade média do método de Guimond não será efetuada nas imagens CT da região do pescoço por motivos de artefatos, anteriormente discutidos. Cada sujeito do banco de dados 2 é registrado no atlas \mathcal{A} e então é calculada a norma da média dos campos de deformação, conforme equação 32. Os valores em cada iteração são apresentados na tabela 3.3.2.

Tabela 5: Norma da média dos campos de deformação em cada iteração, abreviado por IT1, IT2, ...

| | IT1 | IT2 | IT3 | IT4 | IT5 | IT6 | IT7 |
|--------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <i>Norma</i> | 1054.029 | 418.500 | 276.348 | 226.607 | 203.948 | 189.994 | 178.632 |

O método Guimond foi aplicado até a sétima iteração. Conforme o gráfico da Figura 32, a partir da quinta iteração não houve modificações significativas na norma do campo de deformação médio.

A seguir são apresentados cortes axial e sagital das imagens do atlas \mathcal{A} e do atlas G para cada iteração, de acordo com o método de eliminar o *bias* proposto por Guimond. Observa-se que em cada iteração o atlas \mathcal{A} , Figura 33, vai alterando a sua forma, como pode ser observado nas Figura 34 até 40, este último sendo o atlas G . O contorno azul foi colocado sobre o contorno externo da imagem do atlas \mathcal{A} e sobreposto nas demais imagens das Figura 34 até 40. Este contorno tem o objetivo de facilitar a visualização comparativa entre as imagens obtidas em cada iteração e a imagem original.

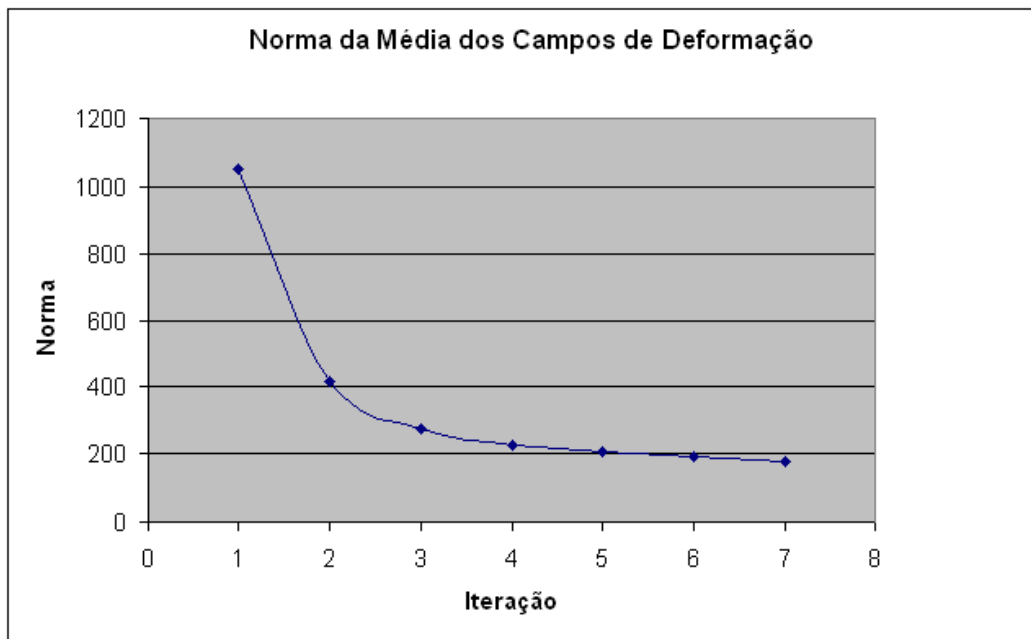


Figura 32: Norma do campo de deformação médio em cada iteração do método Guimond aplicado ao atlas \mathcal{A} .

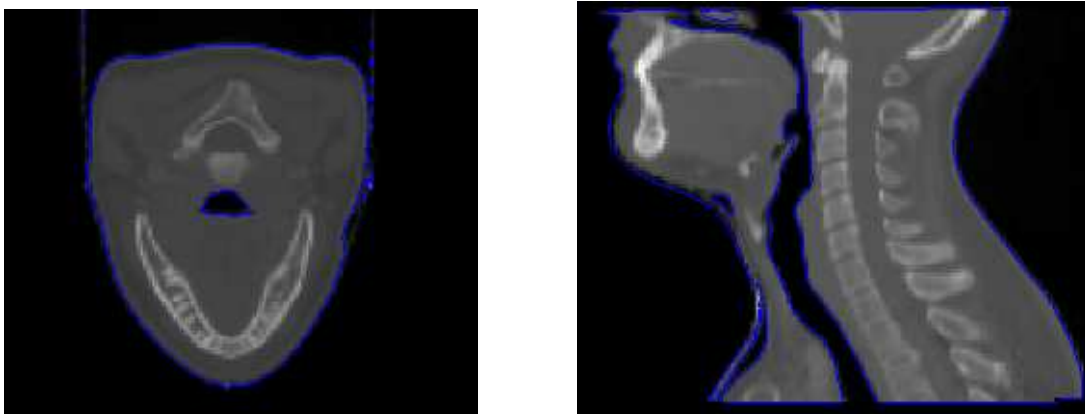


Figura 33: Imagem do atlas \mathcal{A} , apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

4.3.2 Segmentação Baseada em Atlas e Validação

O modelo aqui proposto para o atlas é baseado na informação contida nos campos de deformação. Para verificar a *bias* desta escolha, o método Guimond foi aplicado na imagem do atlas proposto, trazendo-o para o centro anatômico, denominado atlas Guimond. Para comparar os dois métodos, foram usados o atlas \mathcal{A} e o atlas Guimond na segmentação das regiões de interesse. A metodologia empregada na comparação foi a mesma descrita na seção 3.3.2. Os resultados são apresentados nas tabelas 6 e 7.

As Tabelas 6 e 7 revelam que não existe diferença significativa entre o atlas \mathcal{A} e o atlas G ao segmentar as regiões de interesse. Ou seja, mesmo que haja pequenas diferenças anatômicas, conforme visualizado nas Figuras 33 até 40, o método de registro compensa estas diferenças e conclui-se que ambos os atlas são similares do ponto de vista prático.

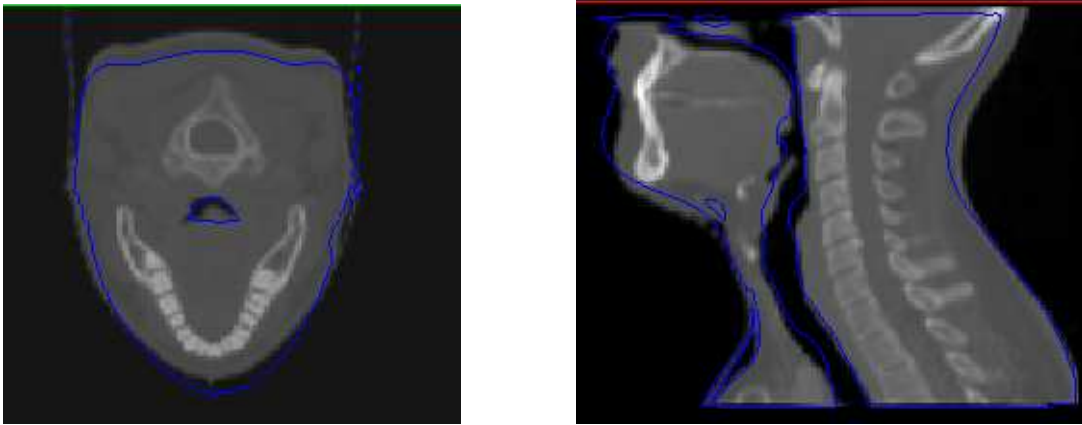


Figura 34: Imagem do resultado do método Guimond na primeira iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

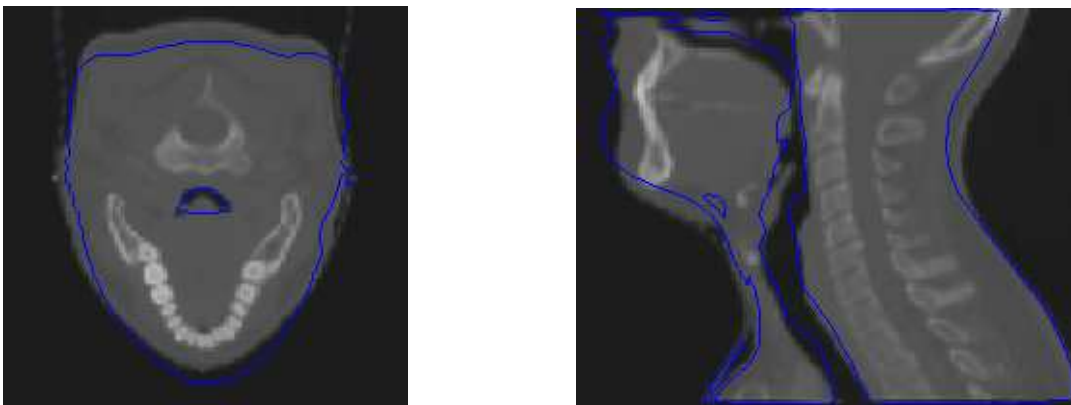


Figura 35: Imagem do resultado do método Guimond na segunda iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

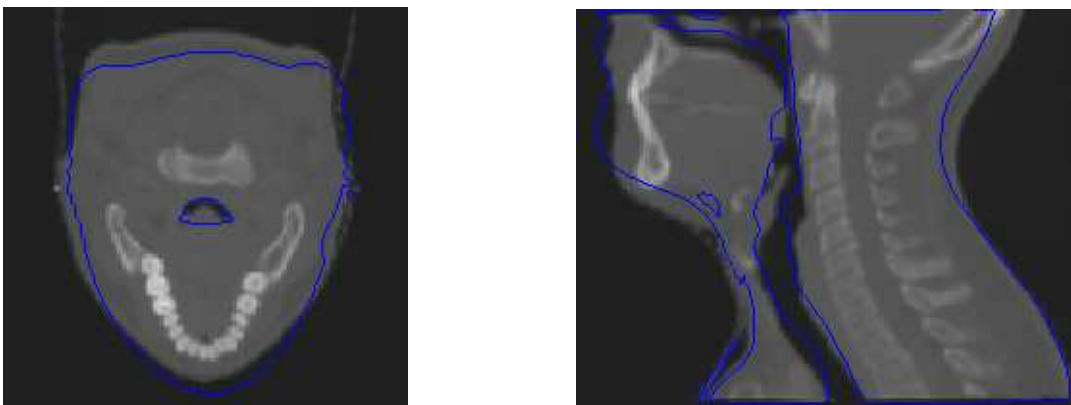


Figura 36: Imagem do resultado do método Guimond na terceira iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

4.3.3 Considerações finais

Conforme os valores obtidos pela segmentação baseada em atlas, verificou-se que praticamente não houve diferença significativa entre o atlas \mathcal{A} proposto e o método de

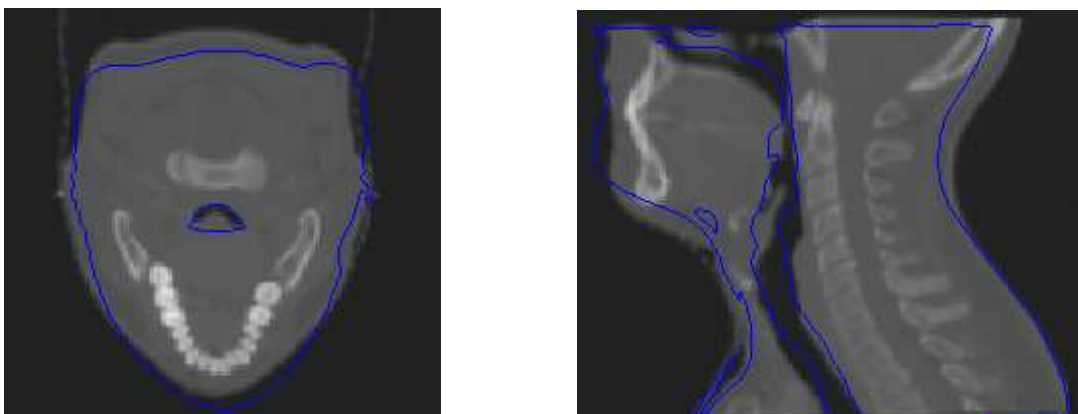


Figura 37: Imagem do resultado do método Guimond na quarta iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

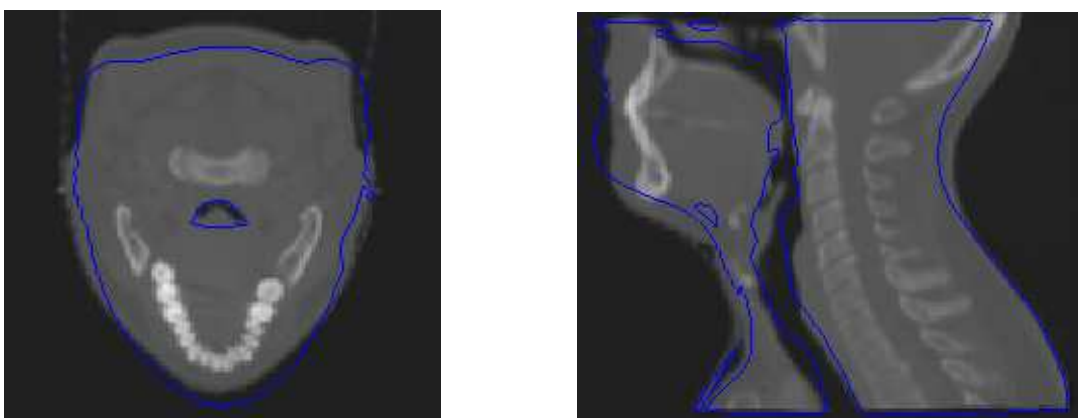


Figura 38: Imagem do resultado do método Guimond na quinta iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

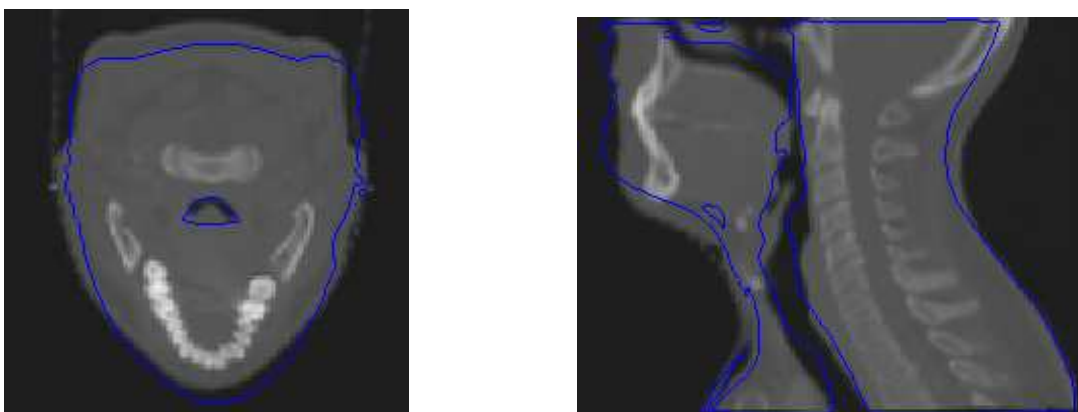


Figura 39: Imagem do resultado do método Guimond na sexta iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

eliminar o *bias* proposto por Guimond. Isto significa que o uso de uma única imagem

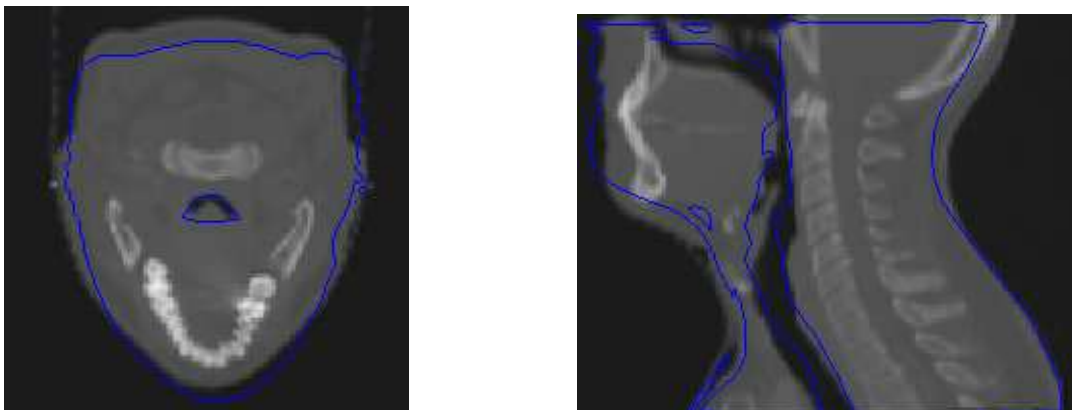


Figura 40: Imagem do resultado do método Guimond na sétima iteração, apresentando uma vista axial e uma vista sagital, respectivamente.

Tabela 6: Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas \mathcal{A} proposto da região da cabeça e do pescoço

| ROI | Suj 4 | Suj 10 | Suj 13 | Suj 16 | Suj 17 | Suj 23 | Suj 29 |
|----------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Contorno do corpo | 0.98 | 0.96 | 0.97 | 0.97 | 0.96 | 0.98 | 0.98 |
| Medula espinhal | 0.69 | 0.74 | 0.65 | 0.55 | 0.51 | 0.77 | 0.73 |
| Glândula parótida direita | 0.7 | 0.69 | 0.54 | 0.7 | 0.54 | 0.63 | 0.6 |
| Glândula parótida esquerda | 0.68 | 0.57 | 0.3 | - | 0.49 | 0.65 | 0.57 |
| CTV N direito | - | - | 0.6 | 0.7 | 0.55 | - | - |
| CTV N esquerdo | 0.73 | 0.47 | 0.57 | 0.64 | 0.59 | 0.7 | 0.65 |

Tabela 7: Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas \mathcal{G} da região da cabeça e do pescoço

| ROI | Suj 4 | Suj 10 | Suj 13 | Suj 16 | Suj 17 | Suj 23 | Suj 29 |
|----------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Contorno do corpo | 0.97 | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 0.96 | 0.97 | 0.97 |
| Medula espinhal | 0.68 | 0.74 | 0.64 | 0.54 | 0.52 | 0.73 | 0.70 |
| Glândula parótida direita | 0.66 | 0.68 | 0.54 | 0.68 | 0.56 | 0.55 | 0.60 |
| Glândula parótida esquerda | 0.60 | 0.54 | 0.31 | - | 0.48 | 0.63 | 0.6 |
| CTV N direito | - | - | 0.56 | 0.64 | 0.57 | - | 0.68 |
| CTV N esquerdo | 0.70 | 0.47 | 0.56 | 0.54 | 0.57 | 0.66 | - |

como atlas, escolhida como a imagem que produz a menor deformação das imagens de uma amostra de uma população, usando como medida a norma do campo de deformação médio, é tão eficiente quanto um atlas médio ao segmentar novas imagens. É importante notar que o atlas médio, construído a partir do método Guimond, é uma estimativa de uma anatomia média, e obviamente depende do tamanho do banco de imagens usado para a construção desta imagem média. No caso em estudo, o tamanho do banco de dados foi de 31 imagens. Além do banco utilizado ser expressivamente maior do que apresentado por Guimond, este banco consiste de uma população bastante restrita, de imagens com anatomia masculina na faixa etária entre 45 e 80 anos. O número de iterações necessárias para eliminar o *bias* foi maior do que relatado em Guimond, onde foram usadas apenas cinco imagens para construir o modelo. O método proposto em (KOCHUNOV et al.,

2001) propõe a construção de um atlas anatómico de forma similar ao atlas médio G_1 .

Outro aspecto a ser discutido é a dificuldade inerente das regiões sendo segmentadas. Devido à falta de bordas bem definidas nas regiões de interesse, como nas glândulas parótidas e a região do CTV, a segmentação automática baseada em atlas destas regiões permanece uma tarefa desafiadora, e deve ser resolvida com a combinação de outros métodos de segmentação juntamente com a informação *a priori* fornecida pelo atlas.

4.4 Estudo e análise de um sistema de atlas

Uma questão que deve ser investigada é a eficiência de uma única anatomia como atlas. Contrariamente à metodologia proposta de escolher a anatomia mais adequada para uma determinada população, investiga-se a possibilidade de que um conjunto de atlas seja mais adequado no auxílio à segmentação, minimizando os erros de registro. Em um sistema de atlas, existiriam diversos atlas, cada qual com uma anatomia representando um subgrupo da população, formando um conjunto de atlas. Uma nova imagem de um paciente é então registrada em cada uma das imagens representativas do conjunto de atlas. A imagem do conjunto de atlas que apresentar a menor distância ao paciente é usada para segmentar as regiões de interesse do paciente.

Para criar um conjunto de atlas, é necessário fazer aglomerações de imagens com características anatómicas similares. Este processo de aglomeração é mais conhecido como *clustering* (SONKA; HLAVAC; BOYLE, 1998).

O mecanismo mais simples de encontrar as aglomerações é usar medidas que capturem a similaridade ou a distância entre os elementos ou amostras. A similaridade entre os elementos é extraída de um espaço de feições, que são características que representam os elementos. Há dois grandes grupos de métodos de análises de *cluster*: hierárquico e não-hierárquico (SONKA; HLAVAC; BOYLE, 1998). O método mais comum de análise de *cluster* não-hierárquico é o método de *k-means*. Este método encontra k subgrupos baseado na análise do espaço de feições. O método de *cluster* hierárquico é baseado em um vetor de distâncias entre todos os pares de elementos.

A metodologia descrita na seção 4.1 apresenta como é calculado os valores $\mathbf{D}_{ij}(\mathbf{x})$, para os pares de imagens i e j . O valor \mathbf{D} é uma medida de distância entre as anatomias de dois sujeitos. Em função disso, o método escolhido para encontrar subgrupos com anatomias similares é a análise por aglomeração hierárquica, que utiliza medidas de distância entre pares de elementos.

A representação de um *cluster* hierárquico é um diagrama em árvore ou um dendrograma. A construção de um *cluster* hierárquico utiliza uma matriz de distâncias entre as feições ou dados de cada indivíduo ou objeto que se deseja agrupar. Inicialmente assume-se que cada indivíduo é um *cluster*. Em seguida, agrupa-se dois a dois, até obter-se um único *cluster* para todos os indivíduos, chegando ao topo de dendrograma, como ilustra a Figura 41.

O algoritmo de *cluster* hierárquico agrupa pares de indivíduos de acordo com algum critério de distância. O método de combinar cada *cluster* para fazer a fusão para o próximo nível do dendrograma (de baixo para cima na Figura 41), pode ser o critério baseado no vizinho mais próximo, vizinho mais longe, média do grupo, entre outros.

Para criar os *clusters*, foi utilizado os valores $\mathbf{D}_{ij}(\mathbf{x})$ dos pares dos registros dos sujeitos j nos sujeitos i , conforme a equação 32, para todo o banco de imagens DB2. A tabela completa com todos os valores $\mathbf{D}_{ij}(\mathbf{x})$ encontra-se em anexo.

Para escolher o método de fusão, foi gerado os dendrogramas com os critérios basea-

dos na média do grupo, no vizinho mais próximo e no vizinho mais longe. As Figuras 41, 42 e 43 apresentam os respectivos dendrogramas.

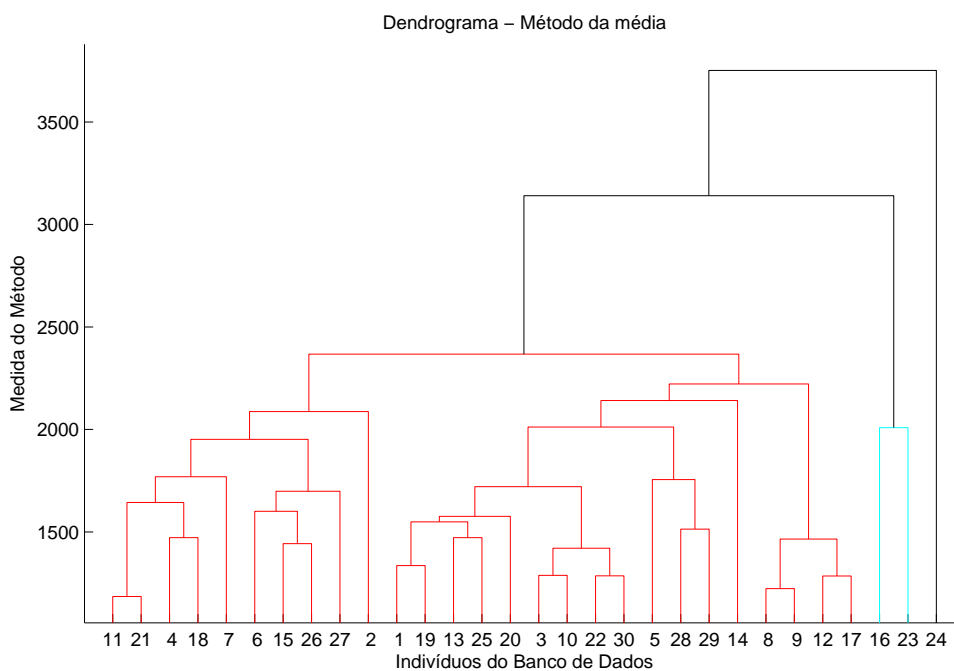


Figura 41: Dendrograma para o banco de dados de 31 sujeitos usando como critério de aglomeração a média entre os grupos.

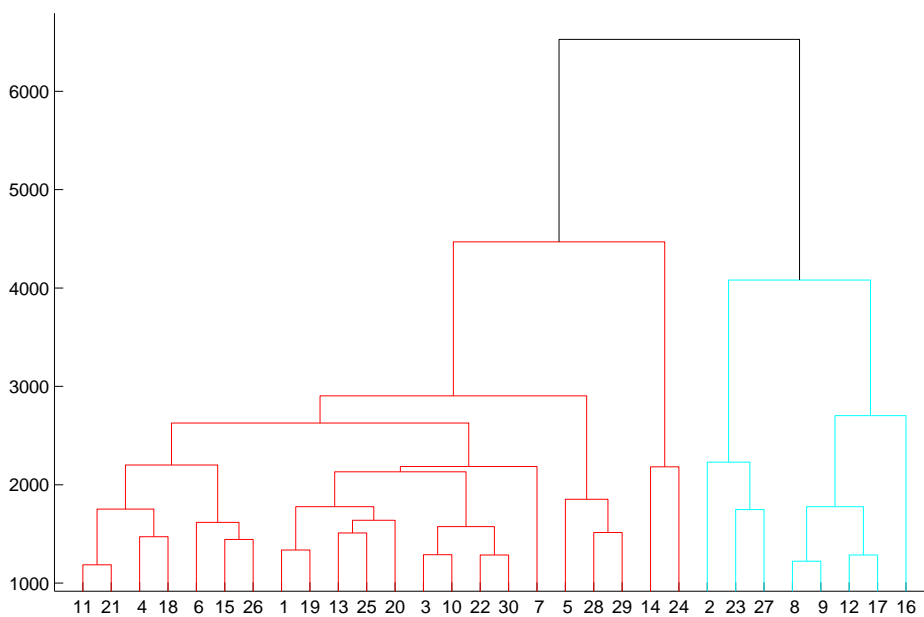


Figura 42: Dendrograma para o banco de dados de 31 sujeitos usando como critério de aglomeração o vizinho mais próximo.

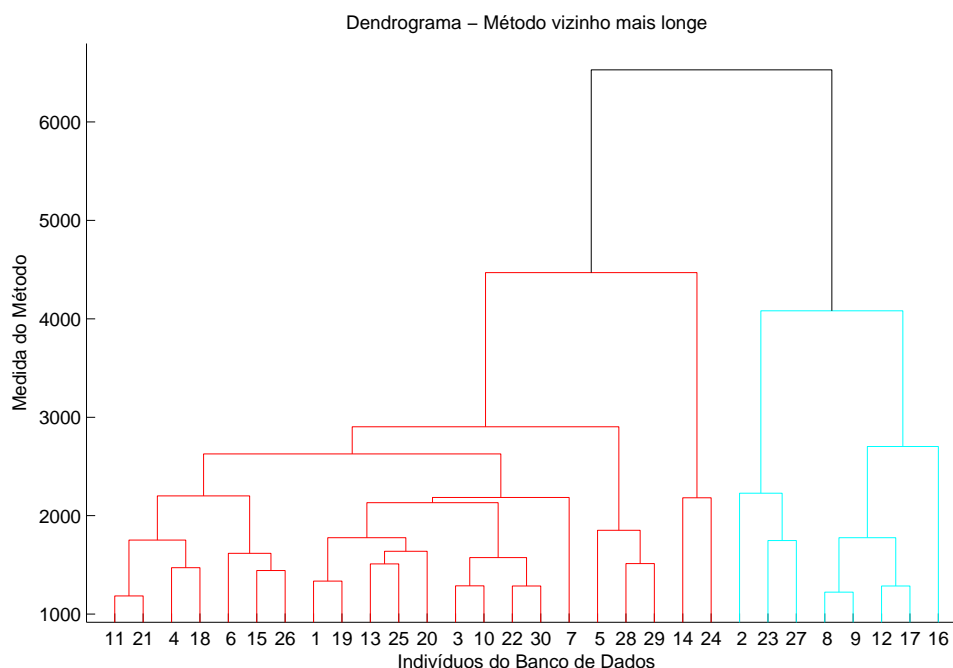


Figura 43: Dendrograma para o banco de dados de 31 sujeitos usando como critério de aglomeração o vizinho mais longe.

O coeficiente de correlação proposto em (MATANI et al., 2003) indica o grau de correlação entre os pares de distâncias antes e depois da aglomeração hierárquica. O coeficiente de correlação mais próximo de 1 indica um melhor agrupamento. O coeficiente de correlação foi então calculado para os três critérios de aglomeração hierárquica, usando a média, o vizinho mais próximo e o vizinho mais longe, com os seguintes valores de coeficiente de correlação, respectivamente: 0.73, 0.65 e 0.53. Em função dos valores dos coeficientes de correlação obtidos, foi escolhido o método de média, cujo dendrograma está na Figura 41.

Feita a escolha do critério de aglomeração do *cluster*, deve-se decidir o número de grupos que será usado. A tabela 8 apresenta diversos agrupamentos para diferentes números de *clusters*. Observa-se que aumentando o número de grupos, do 3 para o 4, por exemplo, ocorre somente uma divisão dos elementos do *cluster* 2. O mesmo ocorre ao aumentar de 4 para 5 o número de *clusters*. Aumentando o número de *clusters* para 6, 7 ou 8, surgem *clusters* unitários, ou seja, contendo apenas um elemento. Em função disto, escolheu-se um total de 5 *clusters*.

A Figura 44 ilustra separadamente os 5 *clusters* formados a partir do banco de dados DB2. O centro de cada *cluster* (em destaque) é o sujeito central de cada *cluster*. A escolha do sujeito central foi feita seguindo a mesma metodologia usada para escolher o atlas proposto \mathcal{A} , descrito na seção 4.1. O valor \mathcal{D} , de acordo com a equação 32, foi então calculado para cada membro do *cluster*, e o sujeito que teve o menor valor \mathcal{D} foi selecionado como o centróide do grupo. Os dados estão apresentados na tabela 9. Os centróides dos grupos 4 e 5 não foram selecionados pois possuem um número insuficiente de membros para este cálculo.

Para comparar o desempenho do uso de um sistema de *cluster* versus uma única anatomia, foi efetuada a comparação a seguir. Foram escolhidos aleatoriamente sujeitos de

Tabela 8: Subjets atribuídos a cada *cluster* para diferentes tamanhos de *cluster*

| Número de Clusters | Subjets do Cluster 1 | Subjets do Cluster 2 | Subjets do Cluster 3 | Subjets do Cluster 4 | Subjets do Cluster 5 | Subjets do Cluster 6 | Subjets do Cluster 7 | Subjets do Cluster 8 |
|--------------------|----------------------|----------------------|--|---|---|--|--|-----------------------------------|
| 3 Clusters | 16 23 | 31 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 26 14 15 17 18 19 20 21 22 24 25 26 27 28 29 30 | | | | | |
| 4 Clusters | 16 23 | 31 | 2 4 6 7 11 15 18 21 26 27 | 1 3 5 8 9 10 12 13 14 17 19 20 22 14 18 24 25 28 29 30 | | | | |
| 5 Clusters | 16 23 | 31 | 2 4 6 7 11 15 18 21 26 27 | 8 9 12 17 | 1 3 5 10 13 14 19 20 22 24 25 28 29 14 30 | | | |
| 6 Clusters | 16 23 | 31 | 2 4 6 7 11 15 18 21 26 27 | 8 9 12 17 | 14 | 1 3 5 10 13 19 20 22 24 25 28 29 14 30 | | |
| 7 Clusters | 16 23 | 31 | 4 6 7 11 15 18 21 26 27 | 8 9 12 17 | 14 | 2 | 1 3 5 10 13 19 20 22 24 25 28 29 14 30 | |
| 8 Clusters | 16 23 | 31 | 4 6 7 11 15 18 21 26 27 | 8 9 12 17 | 14 | 2 | 5 28 29 14 30 | 1 3 10 13 19 20 22 24 25 30 |

cada um dos *clusters*. Os sujeitos sorteados foram: do cluster 1: Suj9 e Suj12, do cluster 2: Suj10, Suj13 e Suj29, do cluster 3: Suj4, Suj15, Suj18 e Suj26 e do cluster 4 foi o Suj16. Os sujeitos sorteados foram registrados no atlas proposto \mathcal{A} , assim como no centróide do seu *cluster*. Em ambos os casos, a medida de similaridade usada foi o índice de similaridade Dice(DAWANT et al., 1999).

A Tabela 10 apresenta os resultados do registro dos sujeitos (9,12,10,13,29,4, 15) no atlas \mathcal{A} . A Tabela 11 apresenta os resultados dos sujeitos selecionados registrados no centróide de seu *cluster*, ou seja, neste caso a imagens fixas no processo de registro foram os sujeitos 17, 22, 21 e 23 dos respectivos *clusters*: 1, 2, 3 e 4.

4.4.1 Análise dos resultados e conclusões

Analisando os resultados, observa-se que houve melhoras em algumas regiões e para algumas imagens ao usar o sistema de atlas. A primeira constatação é que não houve melhoras nas imagens dos sujeitos 10, 13 e 19, do cluster 2, que é o cluster ao qual pertence a anatomia do atlas \mathcal{A} (sujeito 3). Ou seja, o atlas \mathcal{A} teve melhor desempenho

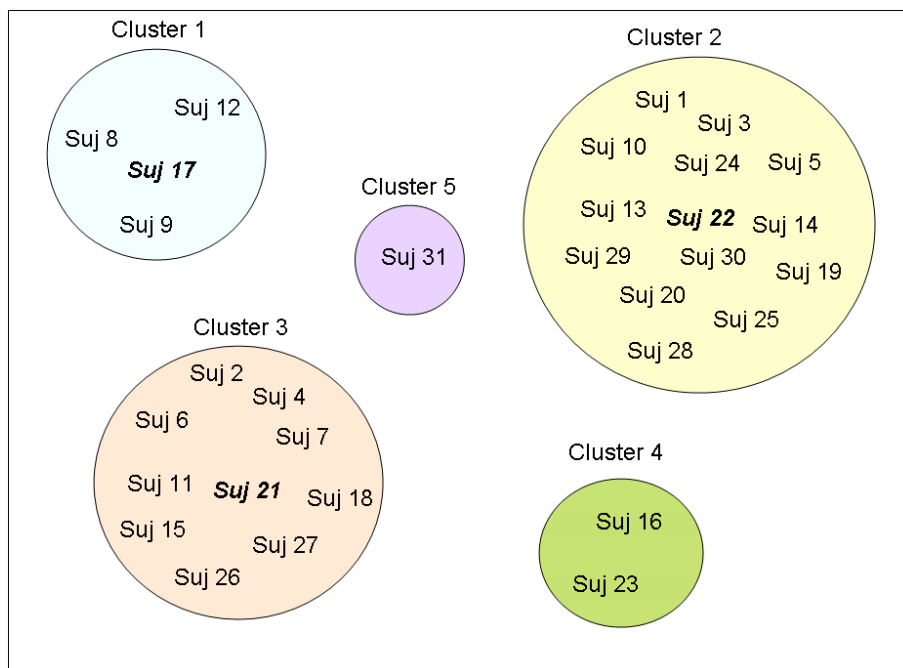


Figura 44: Representação gráfica dos 5 *clusters* e os seus elementos. A abreviação Suj significa o sujeito do banco do banco de dados. O sujeito central de cada *cluster* está destacado em negrito e itálico.

Tabela 9: Valores \mathcal{D} para cada um dos sujeitos dos *clusters* 1, 2 e 3. O sujeito que possui o menor valor \mathcal{D} em cada *cluster* é considerado o centróide daquele grupo. O centróide de cada grupo está destacado nesta tabela pelo seu valor \mathcal{D} em negrito.

| Cluster 1 | | Cluster 2 | | Cluster 3 | |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Membro | Valor \mathcal{D} | Membro | Valor \mathcal{D} | Membro | Valor \mathcal{D} |
| Sujeito 8 | 1.952×10^3 | Sujeito 1 | 1.000×10^3 | Sujeito 2 | 1.648×10^3 |
| Sujeito 9 | 0.888×10^3 | Sujeito 3 | 1.231×10^3 | Sujeito 4 | 1.209×10^3 |
| Sujeito 12 | 0.878×10^3 | Sujeito 5 | 2.190×10^3 | Sujeito 6 | 1.257×10^3 |
| Sujeito 17 | 0.717×10^3 | Sujeito 10 | 1.172×10^3 | Sujeito 7 | 1.334×10^3 |
| | | Sujeito 13 | 0.944×10^3 | Sujeito 11 | 1.045×10^3 |
| | | Sujeito 14 | 1.717×10^3 | Sujeito 15 | 0.948×10^3 |
| | | Sujeito 19 | 1.085×10^3 | Sujeito 18 | 1.298×10^3 |
| | | Sujeito 20 | 1.293×10^3 | Sujeito 21 | 0.945×10^3 |
| | | Sujeito 22 | 0.895×10^3 | Sujeito 26 | 1.173×10^3 |
| | | Sujeito 24 | 1.100×10^3 | Sujeito 27 | 1.308×10^3 |
| | | Sujeito 25 | 1.084×10^3 | | |
| | | Sujeito 28 | 1.521×10^3 | | |
| | | Sujeito 29 | 1.238×10^3 | | |
| | | Sujeito 30 | 0.998×10^3 | | |

ao segmentar estas imagens em relação ao sistema de atlas. Contudo, para as glândulas parótidas dos sujeitos 12 e 18, houve uma melhora significativa ao utilizar o centróide do cluster como atlas.

Em torno de 30% das regiões de interesse tiveram melhores índices de segmentação usando o sistema de atlas. Os erros encontrados ao segmentar as regiões de interesse são

Tabela 10: Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas proposto da região da cabeça e do pescoço

| Imagem Fixa | Atlas \mathcal{A} | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------|--------|-----------|--------|--------|-----------|--------|--------|--------|-----------|
| <i>Clusters</i> | Cluster 1 | | Cluster 2 | | | Cluster 3 | | | | Cluster 4 |
| ROI | Suj 9 | Suj 12 | Suj 10 | Suj 13 | Suj 29 | Suj 4 | Suj 15 | Suj 18 | Suj 26 | Suj 16 |
| Contorno do corpo | 0.97 | 0.97 | 0.96 | 0.97 | 0.98 | 0.98 | 0.97 | 0.97 | 0.97 | 0.97 |
| Medula espinhal | 0.63 | 0.7 | 0.74 | 0.65 | 0.73 | 0.69 | 0.65 | 0.7 | 0.77 | 0.55 |
| Glândula parótida direita | 0.73 | 0.46 | 0.69 | 0.54 | 0.6 | 0.7 | 0.63 | 0.48 | 0.65 | 0.7 |
| Glândula parótida esquerda | 0.66 | 0.39 | 0.57 | 0.3 | 0.57 | 0.68 | 0.59 | 0.51 | 0.59 | - |
| CTV N direito | | - | 0.6 | 0.65 | - | | | | | 0.7 |
| CTV N esquerdo | | 0.47 | 0.57 | - | 0.73 | | | | | 0.64 |

Tabela 11: Resultados numéricos DSI das regiões segmentadas manualmente pelo especialista e baseadas no atlas proposto da região da cabeça e do pescoço

| Imagem Fixa | Sujeito 17 | | Sujeito 22 | | | Sujeito 21 | | | | Sujeito 23 |
|----------------------------|------------|--------|------------|--------|--------|------------|--------|--------|--------|------------|
| <i>Clusters</i> | Cluster 1 | | Cluster 2 | | | Cluster 3 | | | | Cluster 4 |
| ROI | Suj 9 | Suj 12 | Suj 10 | Suj 13 | Suj 29 | Suj 4 | Suj 15 | Suj 18 | Suj 26 | Suj 16 |
| Contorno do corpo | 0.98 | 0.98 | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 0.98 | 0.96 |
| Medula espinhal | 0.44 | 0.5 | 0.71 | 0.68 | 0.68 | 0.63 | 0.65 | 0.65 | 0.67 | 0.58 |
| Glândula parótida direita | 0.68 | 0.69 | 0.62 | 0.34 | 0.46 | 0.5 | 0.68 | 0.75 | 0.44 | 0.4 |
| Glândula parótida esquerda | 0.72 | 0.71 | 0.55 | 0.31 | 0.58 | 0.58 | 0.62 | 0.71 | 0.41 | |
| CTV N direito | | 0.66 | - | | | | | | | |
| CTV N esquerdo | | 0.69 | - | | | 0.68 | | | | |

devidos aos erros de registro e da qualidade da região sendo segmentada, e não do atlas em si. De uma forma geral, o atlas proposto teve um desempenho melhor em relação a grande maioria das regiões de interesse, para este conjunto de imagens. Além do mais, analisando a Tabela 8, observa-se que para 3 *clusters*, 90% dos sujeitos ficaram no mesmo grupo. Isso significa que apenas 3 sujeitos de 31 no total não pertencem ao grande grupo, indicando que estas são anatomias extremas, conforme ilustrado anteriormente.

A conclusão final é que, para este conjunto de imagens da região da cabeça e do pescoço, o atlas proposto \mathcal{A} é ainda mais eficaz do que um sistema de atlas. Além do mais, independente do sistema de atlas ou uma única anatomia, é importante enfatizar que o uso de um atlas registrado em um novo paciente é uma aproximação da região de interesse. Portanto, deve ser investigado o uso de outros métodos de segmentação de forma a melhorar a performance das regiões sendo segmentadas.

5 REGISTRO INTRA-PACIENTE PARA A RADIOTERAPIA ADAPTATIVA

O planejamento da radioterapia tradicional é usualmente baseado em dosimetria efetuada em uma única imagem CT, feita na imagem obtida do pré-tratamento. O delineamento dos volumes alvos feito somente em imagens do pré-tratamento representa uma simplificação muito importante. Redução do tumor e perda de peso do paciente, causado pelo tratamento e outros efeitos colaterais, se opõem à localização apurada do alvo durante o tratamento, reduzindo os benefícios do IMRT. Barker et al. (BARKER et al., 2004) fizeram um estudo com 14 pacientes onde mostraram que durante um período de sete semanas de tratamento com radioterapia houve uma redução substancial do tumor (em torno de 70%) e das estruturas anatômicas (incluindo contorno externo do pescoço e estruturas normais). Devido a esta modificação anatômica, surge a necessidade de uma reavaliação e uma adaptação do tratamento através do re-imageamento periódico, dando origem à chamada radioterapia adaptativa (ART), também conhecida como radioterapia 4D (GEETS; GRÉGOIRE, 2006). A radioterapia adaptativa permite uma adequação da distribuição de dose aos volumes alvos, diminuindo as doses enviadas aos volumes irradiados e conseqüentemente diminuindo a probabilidade de complicações em tecidos normais. A Figura 45 ilustra a anatomia do mesmo paciente em diferentes momentos do tratamento, apresentando uma vista axial dos volumes.

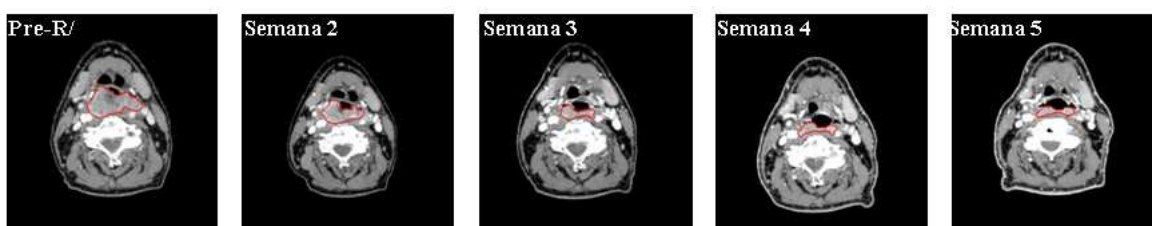


Figura 45: Vista axial da evolução do paciente ao longo da radioterapia.

A quantidade e a localização de dose a ser aplicada são geralmente calculadas uma única vez para todo o tratamento sobre a imagem CT feita no início do tratamento (BARKER et al., 2004), (GEETS et al., 2007). À quantidade de dose assim como a sua localização dá-se o nome de cartas de dose. Visto que ocorrem modificações anatômicas observadas no curso do tratamento, é necessário adaptar as cartas de dose a estas modificações.

O uso de métodos de registro não-rígidos em imagens intra-paciente visa o ajuste das distribuições de dose calculadas inicialmente, permitindo assim um re-planejamento adaptado a estas mudanças. Desta forma, é possível se beneficiar do uso da radioterapia

de intensidade modulada - IMRT - no tratamento do câncer localizado na via oral. Os benefícios incluem maior eficácia na destruição de células malignas, assim como a preservação de determinados órgãos, como por exemplo as glândulas parótidas, responsáveis pelo fornecimento da saliva. Clinicamente, o IMRT permite melhorar a qualidade de vida do paciente após a radioterapia, através da redução da severidade da xerostomia crônica, condição adversa no impacto do sabor, na deglutição, na dentição e na fala (KIM; TOMÉ, 2007).

Portanto, o registro não-rígido intra-paciente tem um papel bastante importante no tratamento baseado em radioterapia externa, no que diz respeito à adaptação de dose. As aplicações do registro não-rígido em radioterapia adaptativa exploradas neste trabalho são 1) Deformação dos mapas de dose para o re-planejamento da dose fornecida ao paciente 2) Segmentação automática para delimitar as regiões de interesse, também chamada de re-delineamento. Para atingir estes dois objetivos, que são etapas críticas em radioterapia adaptativa, os métodos de registros não-rígidos devem ser adaptados e avaliados para que sua acurácia e robustez sejam maximizados.

A seguir é apresentada uma avaliação dos métodos de registro não-rígidos com a finalidade de analisar a precisão do alinhamento anatômico da região da cabeça e do pescoço. O estudo é dirigido a imagens obtidas durante o tratamento com radioterapia, ou seja, a registros intra-paciente.

5.1 Registro intra-paciente

No capítulo 3 foi feito um estudo para verificar o método de registro mais adequado à construção do atlas da região da cabeça e do pescoço. O método de registro não-rígido que teve o melhor desempenho, entre os métodos até então pesquisados, foi o Morphons combinado com o Demons, combinação esta que trouxe melhoras na precisão das regiões analisadas. Neste capítulo, contudo, deseja-se investigar o método mais adequado à radioterapia adaptativa.

O método de Demons tem a propriedade de recuperar pequenas deformações, ou seja, é capaz de registrar duas imagens que estão anatomicamente próximas uma da outra. De forma a superar esta limitação do Demons, é necessário utilizar um esquema multi-resolução para detectar maiores deformações. Esta estratégia tem se mostrado bastante eficiente pois além de capturar grandes deformações acelera a convergência. Uma condição necessária para aplicar o método de Demons é que as imagens sejam da mesma modalidade. Em radioterapia adaptativa esta condição é satisfeita; isto porque é efetuado o registro intra-paciente, onde as imagens são provenientes do mesmo tomógrafo e as imagens são todas da mesma modalidade.

A alternativa do Demons multi-resolução não foi previamente considerada no capítulo 3, pois os métodos que estavam sendo avaliados eram somente os métodos multimodais. Os métodos multimodais são robustos à variabilidade de intensidade de pixel, que pode surgir devido a artefatos dentários e ao uso de diferentes tomógrafos. Em registro intra-paciente, contudo, não existe esta restrição e será avaliado o Demons multiresolução. A seguir é descrita a aplicação do Demons em multiresolução - **DMR**.

5.1.1 Demons multiresolução

A metodologia em multiresolução foi previamente explicada na seção 3.1.4. Na implementação do método de Demons-MR tem-se três parâmetros a serem ajustados: o número de níveis da pirâmide, o número de iterações em cada nível e o desvio padrão σ

para a regularização do campo de deformação, sendo este último um aspecto crítico.

O registro Demons-MR foi aplicado nas imagens do paciente 10 e do paciente 7 do DB1. As Figuras 46(a) e 46(b) apresentam um corte sagital dos pacientes 10 e 7, respectivamente. Um contorno azul foi posicionado seguindo o contorno do corpo externo da imagem do paciente 10, conforme a Figura 46(a). Este mesmo contorno foi sobreposto nas outras imagens da Figura 46 com objetivo de auxiliar a comparação dos resultados. Observa-se que as anatomias dos pacientes 10 e 7 diferem significativamente. A imagem do paciente 7 é trazida para o mesmo espaço geométrico da imagem do paciente 10 através do registro rígido. O resultado encontra-se na Figura 46(c). Após o alinhamento geométrico, deformações elásticas são efetuadas usando os métodos de Morphons, Morphons combinado com Demons e Demons multiresolução; os resultados encontram-se, respectivamente, nas figuras 46(d), 46(e) e 46(f). Analisando os resultados, observa-se que o Demons multiresolução forneceu os melhores resultados em termos de alinhamento anatômico.

Como visto, o Demons multiresolução é bastante eficaz para encontrar modificações anatômicas entre duas imagens. Isto foi constatado ao fazer o registro inter-paciente, onde a diferença anatômica é bastante significativa, como no exemplo recém ilustrado.

Como o objetivo é a avaliação da evolução de um mesmo paciente, foi aplicado o método do Demons multiresolução em imagens de um mesmo paciente em diferentes semanas. Com isso pretende-se avaliar se o registro do Demons-MR é adequado para ser usado para adaptar a dose recebida em determinadas regiões. Com este objetivo, as imagens do paciente 10 do pré-tratamento e a imagem da terceira semana de tratamento foram selecionadas. Capturas de tela destas imagens estão apresentadas na Figura 47.

O registro Demons em multiresolução foi aplicado nas imagens do paciente 10 do pré-tratamento com a imagem da terceira semana do tratamento. Para ilustrar se o alinhamento está correto entre as duas imagens, a figura 48 apresenta a diferença pixel a pixel entre a imagem do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10. A cor verde da Figura 48 significa que as imagens estão corretamente alinhadas, ou seja, que a diferença de intensidade de pixel é zero. Já a cor vermelha ou azul indicam as regiões onde existem um desalinhamento entre as imagens.

Observa-se, através da vista coronal da Figura 48, que existem dois pequenos pontos vermelhos que indicam um certo desalinhamento naquela região. Estas zonas vermelhas correspondem às regiões do tumor e da língua, mostrando que o algoritmo não obteve sucesso ao registrá-las.

Apesar do registro baseado em Demons multiresolução ter bom desempenho em relação ao alinhamento anatômico para a grande maioria das imagens estudadas, certas regiões importantes em radioterapia não obtiveram a mesma eficiência, como o tumor. Como seu alinhamento é essencial para que a radioterapia adaptativa tenha sucesso, outro método de registro é então investigado com o objetivo superar esta limitação. O método Level Set é apresentado a seguir.

5.1.2 Level Set

O registro baseado em Level Set foi proposto por Vermuri (VEMURI et al., 2003). Em seu trabalho são demonstradas duas formulações de registro de imagens baseadas em Level Set. Como a primeira formulação não fornece um campo de deformação explícito do resultado, não foi considerada nesta tese. Já a outra formulação, que fornece um campo de deformação explícito, é apresentada na equação (34):

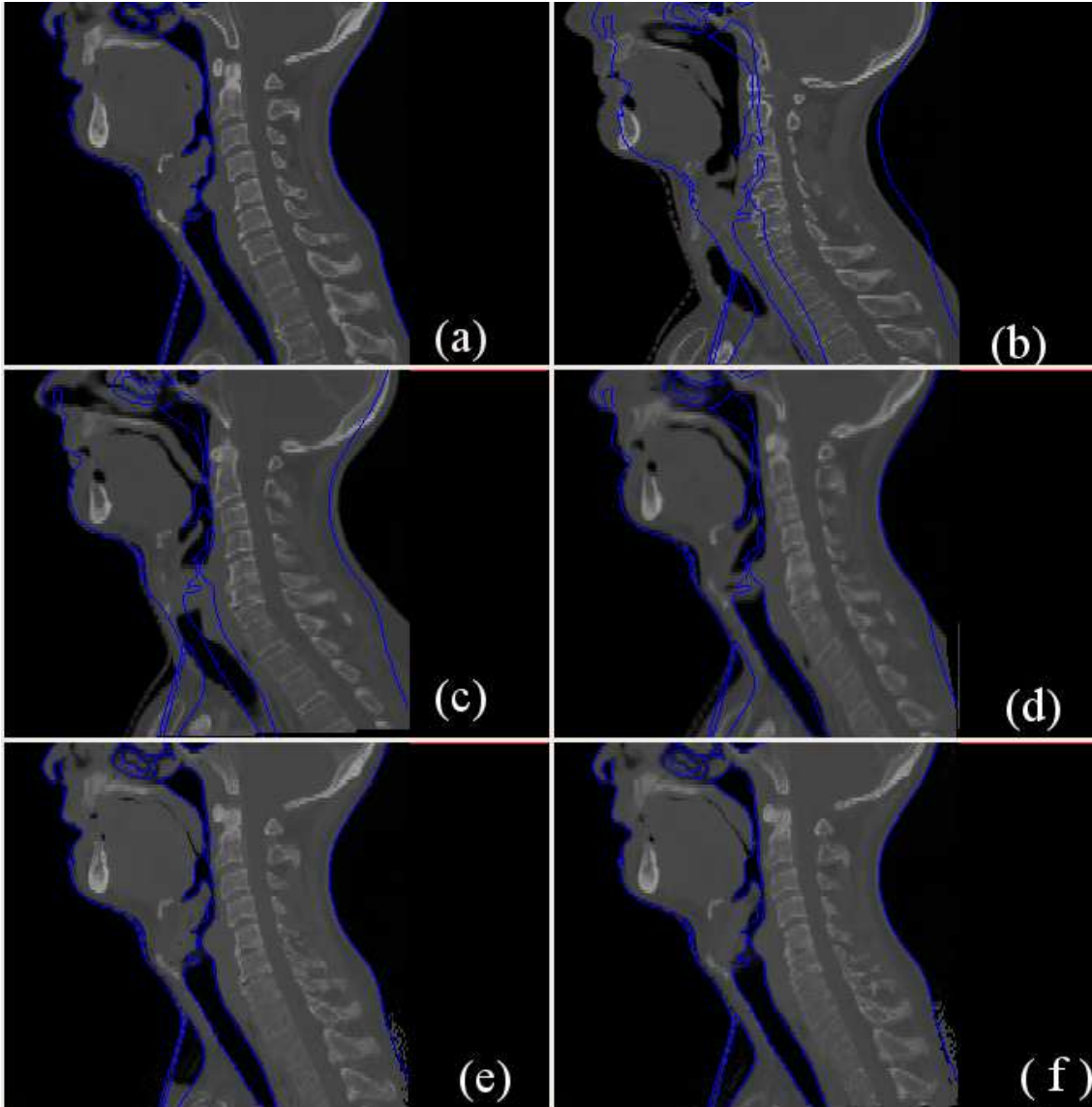


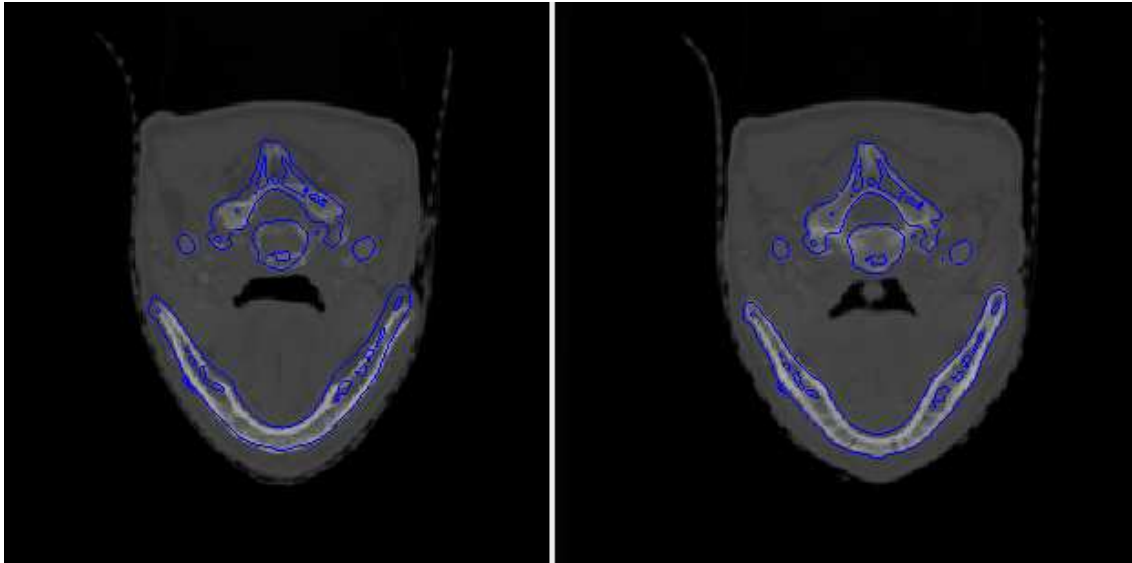
Figura 46: Vista sagital do: (a) paciente 10; (b) paciente 7; (c) resultado do paciente 7 registrado rigidamente no paciente 10; (d) resultado do paciente 7 registrado no paciente 10 usando o método de Morphons; (e) resultado do paciente 7 registrado no paciente 10 usando o método de Morphons combinado com Demons; (f) resultado do paciente 7 registrado no paciente 10 usando o método de Demons multiresolução;

$$\vec{V}_t = [I_2(\mathbf{x}) - I_1(\vec{V}(\mathbf{x}))] \frac{\nabla I_1(\vec{V}(\mathbf{x}))}{\|\nabla I_1(\vec{V}(\mathbf{x}))\|} \quad (34)$$

onde $\vec{V}(\mathbf{x})$ é o vetor de deslocamento em \mathbf{x} , $I_2(\mathbf{x})$ é a imagem fixa e $I_1(\mathbf{x})$ é a imagem móvel.

Como o cálculo do gradiente é sensível ao ruído presente na imagem, a imagem é filtrada por uma Gaussiana antes do cálculo do gradiente. Isso leva à seguinte modificação da equação (34):

$$\vec{V}_t = [I_2(\mathbf{x}) - I_1(\vec{V}(\mathbf{x}))] \frac{\nabla(G_\sigma * I_1(\vec{V}(\mathbf{x})))}{\|\nabla(G_\sigma * I_1(\vec{V}(\mathbf{x})))\|} \quad (35)$$



(a) vista axial



(b) vista sagital

Figura 47: imagem do paciente 10 no pré tratamento e na terceira semana de tratamento, respectivamente: (a) vista axial (b) vista sagital.

onde G_σ denota o kernel gaussiano com desvio padrão σ e $*$ o operador convolução. Devido a problemas numéricos quando o gradiente é próximo de zero, um fator estabilizador α é adicionado à equação (36):

$$\vec{V}_t = [I_2(\mathbf{x}) - I_1(\vec{V}(\mathbf{x}))] \frac{\nabla(G_\sigma * I_1(\vec{V}(\mathbf{x})))}{\|\nabla(G_\sigma * I_1(\vec{V}(\mathbf{x})))\| + \alpha} \quad (36)$$

O parâmetro α deve ser pequeno, real e positivo. O valor utilizado em (VEMURI et al., 2003) foi de $\alpha = 0,1$, e é o mesmo usado neste trabalho.

A Figura 49 apresenta uma captura de tela da diferença entre a imagem do pré-

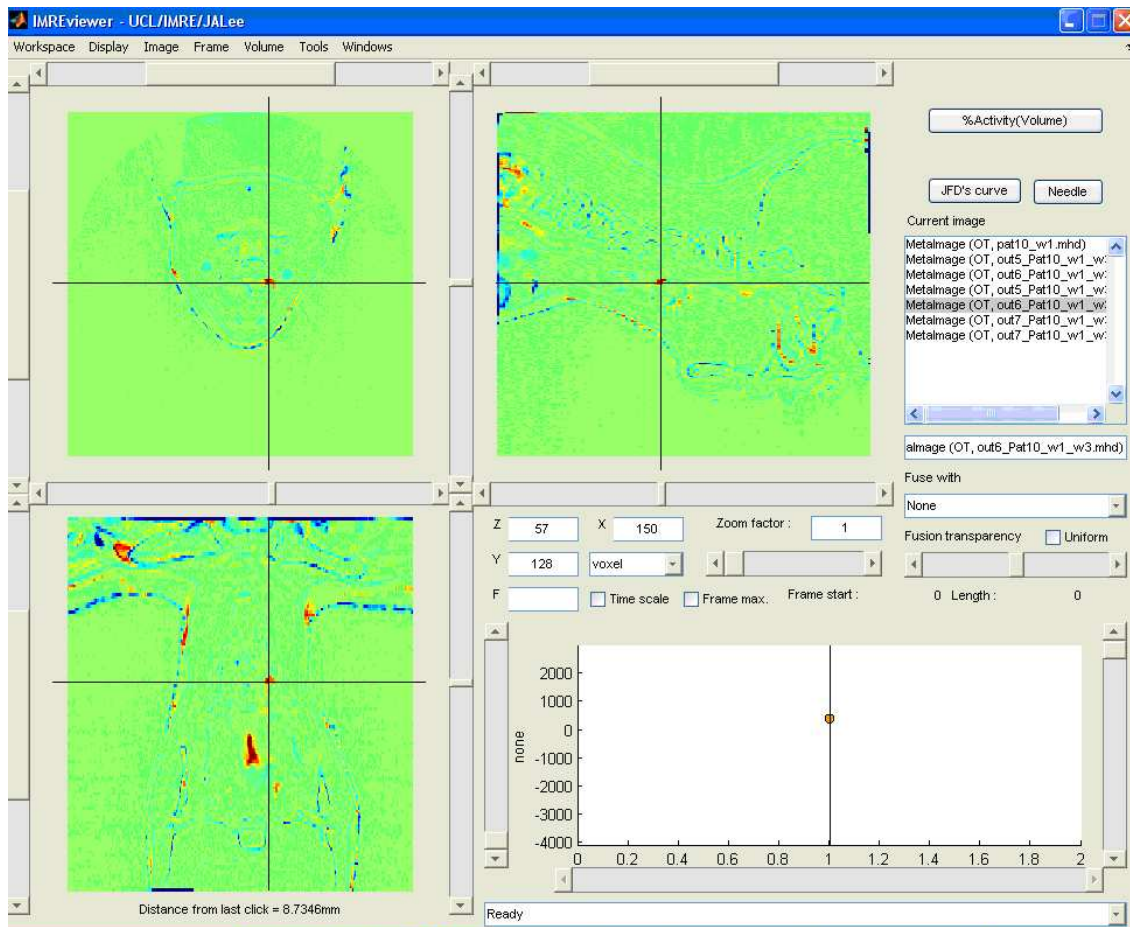


Figura 48: Captura de tela mostrando as 3 vistas da diferença entre as imagens do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10 após o registro baseado em Demons multiresolução. A cor verde significa ótimo alinhamento e a cor vermelha ou azul indica as regiões onde existem desalinhamento entre elas.

tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento (para mesmo par de imagens da Fig 48) usando o algoritmo Level Set. Observa-se que houve uma redução da região vermelha, quando comparada à Figura 48. Contudo, ainda existem resquícios de vermelho que significa que estas regiões não estão totalmente alinhadas com o algoritmo Level Set.

Como mostrado anteriormente, o resultado usando Demons multi-resolução não obteve sucesso ao tentar alinhar a região tumoral e também a região da língua; apesar do alinhamento da língua não ter relevância, o correto alinhamento da região tumoral é de suma importância no avanço da radioterapia adaptativa. Já o método Level Set melhorou o alinhamento nesta região, mas o resultado não foi totalmente satisfatório.

Para solucionar o problema, foi proposta a combinação de Demons com o método Level Set. Nesta combinação, o registro Demons multiresolução é executado, e o campo de deformação resultante deste registro é usado para inicializar o registro LevelSet. A opção de combinar os dois métodos é motivada pelo fato de que o Demons apresenta um excelente alinhamento na maioria das estruturas anatômicas. O método de Level Set aplica uma gaussiana para o cálculo do gradiente da imagem devido à sensibilidade do ruído. O uso da Gaussiana deve melhorar a região do tumor e conseqüentemente aumentar a capacidade do algoritmo ao tentar alinhar o tumor. Isto se deve ao fato de que

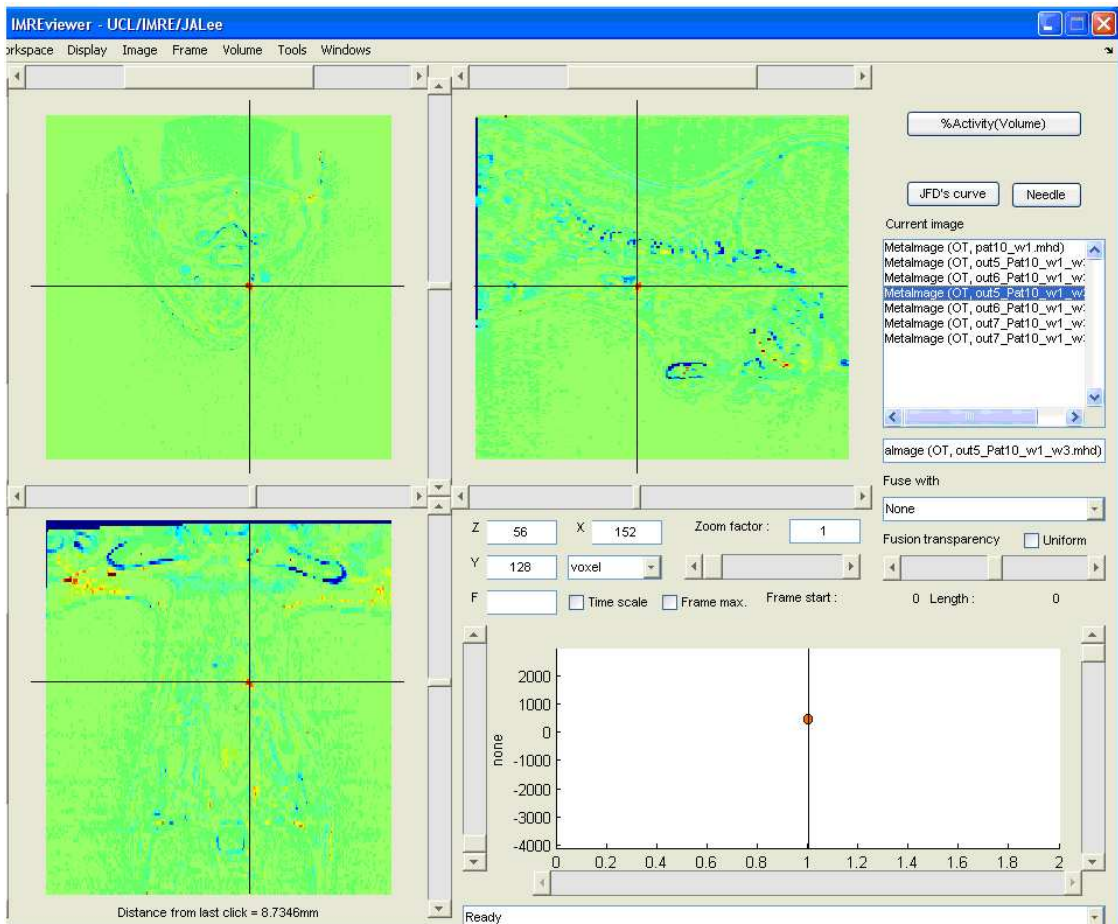


Figura 49: Captura de tela mostrando as 3 vistas da diferença entre as imagens do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10 após o registro baseado em Level Set. A cor verde significa ótimo alinhamento e a cor vermelha ou azul indica as regiões onde existe um desalinhamento entre elas.

a região tumoral é bastante difusa, ou seja, sem bordas bem definidas e levemente ruidosa. Esta estratégia foi aplicada nas mesmas imagens anteriormente descritas, nas imagens do paciente 10 do pré-tratamento e na terceira semana. O resultado é apresentado na Figura 50. Como pode ser visualizado, ao combinar os dois métodos foi possível alinhar de forma correta a região do tumor.

A combinação contrária não foi considerada, ou seja, primeiro aplicar o método do LevelSet e depois inicializar o método de Demons. A razão pela qual esta ordem não foi considerada é porque o método Level Set, para o mesmo par de imagens e para o mesmo número de iterações e rodando no mesmo computador, é mais pesado computacionalmente do que o Demons.

5.1.3 Discussão dos resultados

Esta seção focou na análise do correto alinhamento das regiões de interesse de forma a encontrar o método de registro adequado para a radioterapia adaptativa. Os resultados qualitativos apresentados foram validados pelo médico oncologista, concluindo que a combinação proposta teve melhor desempenho do que cada um dos métodos individuais. A principal aplicação dos métodos de registros no contexto da ART é no ajuste de dose de acordo com a deformação encontrada entre as imagens CT adquiridas no pré-tratamento

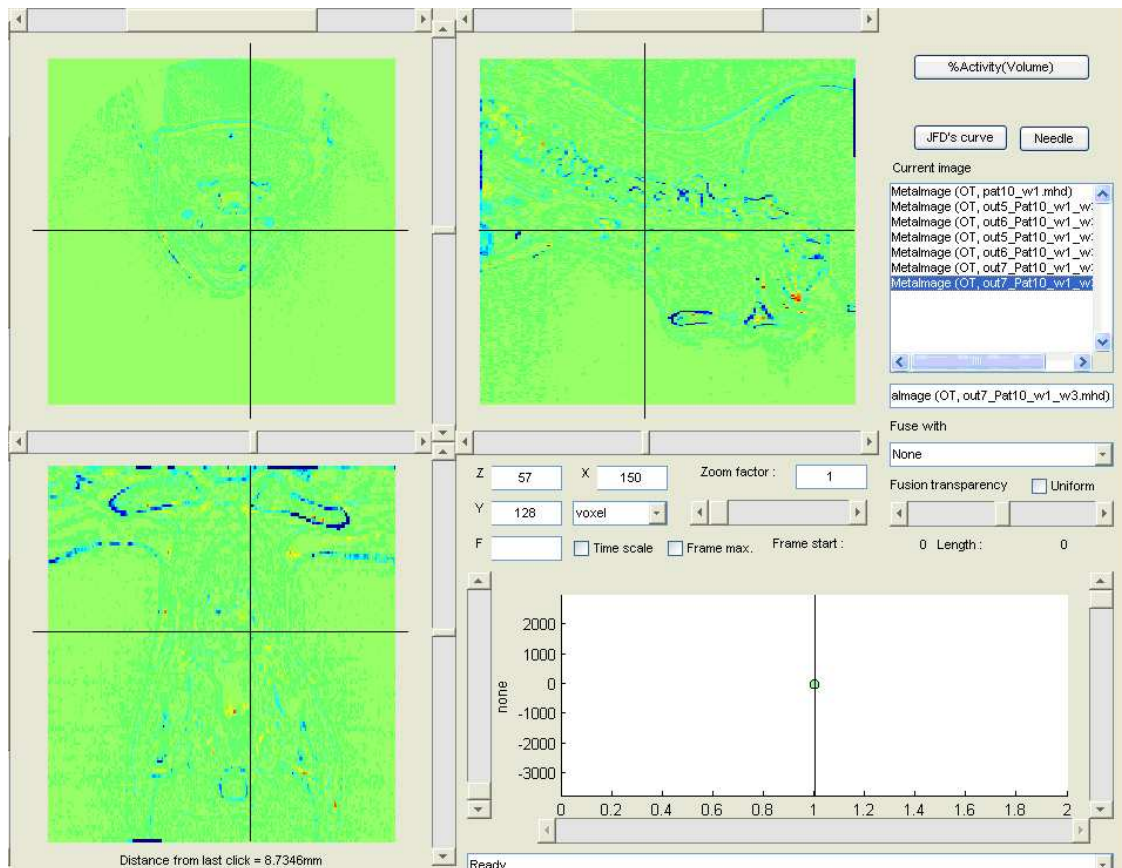


Figura 50: Captura de tela mostrando as 3 vistas da diferença entre as imagens do pré-tratamento com a imagem da terceira semana de tratamento do paciente 10 após o registro baseado em Demons-LevelSet. A cor verde significa ótimo alinhamento e a cor vermelha ou azul indica as regiões onde existe um desalinhamento entre elas.

com as imagens adquiridas durante o tratamento. A distribuição real de dose em um determinado órgão de interesse não pode ser obtida sem o conhecimento do seu deslocamento ao longo da radioterapia. Contudo, o campo de deformação pode ser usado nos mapas de dose e conseqüentemente seguir as modificações anatômicas de um paciente durante a radioterapia; assim é possível somar a energia recebida por cada voxel, mesmo que a anatomia do paciente tenha sofrido alterações. Isto permite estimar o total de dose recebida nos tecidos ao longo tratamento baseado em radioterapia (SCHALY et al., 2004). Esforços recentes com objetivo de seguir os contornos dos tecidos (LU et al., 2006) e também a dose fornecida em anatomias modificadas (RIETZEL; CHEN, 2006), (ROSU et al., 2007) têm mostrado que os métodos de registro não rígidos são ferramentas promissoras para resolver estes problemas.

Ao comparar a equação (34) com a equação apresentada por Demons em (21), fica evidente que ambas equações têm a mesma formulação. A diferença entre os métodos finalmente aparece em nível de implementação (como por exemplo nos detalhes do cálculo do gradiente). Ademais, o gradiente no Demons é calculado diretamente sobre a imagem, enquanto que no método Level Set ele é calculado na imagem móvel após ela ter sido filtrada por um filtro gaussiano. A regularização do método proposto por Level Set se dá pela escolha do desvio padrão do filtro gaussiano aplicado à imagem móvel.

Devido a esta diferença, o algoritmo do Level set é computacionalmente mais pesado

que o Demons. Porém ele é capaz de encontrar deslocamentos em regiões mais ruidosas, como é o caso de tumores. A conclusão é que a combinação dos 2 algoritmos tem melhor desempenho em alguns casos em relação a cada algoritmo individual. Neste caso, o Demons fornece uma boa aproximação anatômica (sendo que o Demons é mais rápido) e o Level Set alinha as regiões na qual o Demons não obteve sucesso em registrar.

A seguir é apresentada uma comparação mais ampla de diversos métodos de registros, considerando regiões de interesse à radioterapia adaptativa da região da cabeça e do pescoço.

5.2 Comparação e validação clínica de métodos de registros aplicados à radioterapia adaptativa em pacientes com câncer na região da cabeça e do pescoço

Para comparar e validar os métodos de registros com o objetivo de selecionar o mais indicado para a radioterapia adaptativa, é apresentada uma avaliação de diversos métodos de registro, levando em consideração as regiões de interesse que devem ser segmentadas.

5.2.1 Banco de dados

Para este estudo, foram selecionados cinco pacientes com carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço com estágio III-IV (com idade média de 57 anos de idade; na faixa de 45-80). Estas imagens foram adquiridas pelo hospital Saint Luc da Bélgica. Neste estudo, pacientes com artefatos dentários foram descartados. Todas as imagens dos pacientes nas semanas 3, 4 e 5 do tratamento e pré-tratamento foram utilizadas, eliminando-se as imagens da semana 2 devido a sua proximidade com a imagem de pré-tratamento.

As imagens de tomografia computadorizada foram adquiridas pelo tomógrafo com injeção endovenosa por meio de contraste iodado, antes e durante a radioterapia. Em todas as aquisições, os pacientes foram imobilizados por uma máscara termoplástica fixa na mesa do exame. O uso deste dispositivo para a imobilização permite o reposicionamento adequado do paciente entre diversas aquisições das imagens. As imagens foram adquiridas usando uma matriz de pixels de $512 \times 512 \times 128$, e reconstruídas com o tamanho de pixel de $0.52 \times 0.52 \times 1 \text{ mm}^3$ nas direções x, y e z, respectivamente.

As estruturas anatômicas, os volumes alvos clínicos (CTVs) e os órgãos em risco foram cuidadosamente delineados pelos oncologistas do departamento de radiação oncológica do Hospital Saint Luc e salvas no formato Dicom-RT. As estruturas anatômicas que foram delineadas incluem os contornos externos do corpo, a coluna vertebral, o osso hióide, a mandíbula, as cartilagens e glândulas tireóideas. Os CTVs foram delineados nos níveis II, III e IV, seguindo as orientações internacionais estabelecidas no consenso descrito em (GRÉGOIRE et al., 2003). Os órgãos em risco que foram delineados incluem a medula espinhal, as glândulas parótidas e as glândulas submaxilares.

5.2.2 Metodologia de comparação dos algoritmos

A avaliação de resultados de registros não-rígidos é uma tarefa difícil devido ao fato de não existir uma referência ideal, chamada de *ground truth*. A forma mais usual na validação de métodos de registros é usar diversos critérios baseados em voxels. Estes critérios comparam as imagens registradas através das regiões delineadas por um ou vários especialistas. As regiões manualmente delineadas por especialistas são chamadas de

padrão ouro (*gold standard*). Os critérios numéricos para a comparação da alinhamento dos volumes podem ser a raiz quadrada do erro médio quadrático - RMSE, a correlação cruzada - CC, o índice de similaridade Dice - DSI (DICE, 1945), a distância de Hausdorff (ZHAO; SHI; DENG, 2005) e a distância baseada em marcas.

Nesta avaliação serão utilizados a correlação e o índice de similaridade Dice. A correlação expressa a medida de similaridade entre -1 e 1. Se a imagem de referência e a imagem registrada forem idênticas (registro perfeito), CC será unitário. A correlação normalizada é definida pela equação (WANG et al., 2005):

$$CC(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{\sum_{i \in R} (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})(\mathbf{y}_i - \bar{\mathbf{y}})}{\left[\sum_{i \in R} (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^2 \sum_{i \in R} (\mathbf{y}_i - \bar{\mathbf{y}})^2 \right]^{1/2}}$$

onde \mathbf{x}_i é o i -ésimo voxel na região de interesse R da imagem fixa e \mathbf{y}_i é o i -ésimo voxel na região de interesse da imagem móvel; $\bar{\mathbf{x}}$ e $\bar{\mathbf{y}}$ são as intensidades médias das regiões.

As vantagens dos critérios de similaridade CC e do DSI escolhidos são: 1) simplicidade sem nenhum parâmetro de ajuste; 2) descrição abrangente do ajuste entre os volumes avaliados; 3) completamente objetiva (contrário aos critérios baseados em marcas).

Uma questão a ser definida é se o registro deve ser efetuado na ordem cronológica ou anti-cronológica. Portanto, será investigado qual a seqüência de tempo produz os resultados mais satisfatórios em termos de qualidade de registro. Para decidir qual metodologia deve ser adotada, serão investigadas as duas estratégias: a seqüência cronológica e a seqüência anti-cronológica. Na seqüência cronológica, a imagem móvel é a imagem adquirida no pré-tratamento e a imagem fixa é a imagem adquirida durante o tratamento. De forma similar, na seqüência anti-cronológica a imagem móvel é a imagem adquirida durante o tratamento e a imagem fixa é a imagem adquirida no pré-tratamento.

As imagens foram sub-amostradas por um fator de 2 ao longo dos eixos x e y ; a seguir o registro rígido, baseado em informação mútua, é feito como um pré-processamento. O pré processamento é fundamental para obter um bom desempenho no registro não-rígido, pois ao trazer as imagens para um mesmo espaço geométrico as imagens diferem somente no que diz respeito a diferenças anatômicas, e não de posição, como translação e rotação. Para evitar interpolações após o registro rígido, os parâmetros desta transformação são representados por um campo de deformação denso. Este campo é então usado para inicializar a deformação não-rígida. Desta forma, o campo de deformação final terá toda a informação necessária para mapear a imagem móvel na imagem fixa de uma única vez, evitando assim interpolações intermediárias.

5.2.3 Resultados e análise estatística

Para este estudo, foram aplicadas quatro estratégias de registros não-rígidos para selecionar o melhor método para a radioterapia adaptativa da cabeça e pescoço. As estratégias avaliadas são: Level-set (LS), Level-set em multiresolução (LSMR), Demons em multiresolução (DMR), DMR seguido por LS (DMR-LS). As estratégias de registros deformáveis também foram comparadas ao registro rígido baseado em informação mútua (MI). Para esta avaliação foi utilizada uma base de dados de imagens CT de 5 pacientes com aquisições feitas antes e durante a radioterapia. Um conjunto de 16 volumes de interesse manualmente delineados, descritos anteriormente, foram agrupados e comparados usando os critérios CC e DSI.

Para cada paciente um duplo registro foi efetuado; o primeiro é em ordem cronológica, ou seja, a imagem móvel sendo a imagem do pré-tratamento (pré-T) e a imagem fixa a imagem adquirida ao longo do tratamento (per-T). O outro é a ordem anti-cronológica, com a imagem móvel sendo as imagens durante o tratamento e a imagem fixa sendo a imagem do pré-tratamento. Assim, foram efetuados dez registros por paciente. Na primeira etapa desta avaliação, os métodos de registros são comparados tanto usando a análise cronológica como anti-cronológica. Os resultados obtidos dos diferentes órgãos e regiões de interesse foram agrupados para cada estratégia. Para cada estratégia foi calculada a DSI e CC e os resultados estão apresentados nas Tabelas 12 e 13, respectivamente.

Tabela 12: Descrição estatística para a análise DSI nos volumes agrupados

| | Mediana | Média | IQR | [P5P95] |
|--------|---------|--------|-------------------|-------------------|
| MI | 0.7084 | 0.6744 | [0.6298 ; 0.7678] | [0.4330 ; 0.8361] |
| LS | 0.7834 | 0.775 | [0.7126 ; 0.8649] | [0.5912 ; 0.9161] |
| LSMR | 0.7809 | 0.7677 | [0.7086 ; 0.8463] | [0.5722 ; 0.9057] |
| DMR | 0.8616 | 0.864 | [0.8252 ; 0.9209] | [0.7457 ; 0.9589] |
| DMR-LS | 0.8482 | 0.853 | [0.8127 ; 0.9141] | [0.7404 ; 0.9517] |

Tabela 13: Descrição estatística para a análise CC nos volumes agrupados

| | Mediana | Média | IQR | [P5: P95] |
|--------|---------|--------|-------------------|-------------------|
| MI | 0.371 | 0.3573 | [0.3134 ; 0.4882] | [0.0385 ; 0.6759] |
| LS | 0.915 | 0.852 | [0.7763 ; 0.9620] | [0.5440 ; 0.9772] |
| LSMR | 0.9078 | 0.8593 | [0.8117 ; 0.9554] | [0.5709 ; 0.9747] |
| DMR | 0.9447 | 0.8986 | [0.8347 ; 0.9829] | [0.6851 ; 0.9914] |
| DMR-LS | 0.9588 | 0.9261 | [0.8909 ; 0.9810] | [0.7634 ; 0.9911] |

Analisando o resultado usando DSI, conforme a Tabela 12, todas as estratégias obtiveram melhores resultados em relação ao registro rígido. E em termos de média, a melhor estratégia foi o DMR (0.864), seguido pelo DMR-LS (0.853). Em termos de precisão do registro, expresso pela faixa interquartilica (IQR), os métodos que deram a menor dispersão nos resultados foram o DMR e o DMR-LS, com as amplitudes interquartilicas dadas por (9.57%) e (10.14%), respectivamente.

Analisando os resultados usando CC, conforme a Tabela 13, todas as estratégias de registro foram fortemente superiores em relação ao registro rígido. Em termos de média dos resultados, a melhor estratégia foi o DMR-LS (0.9261) seguida do DMR (0.8986). A melhor precisão observada é o DMR-LS, com a amplitude interquartilica dada por (9.00%).

5.2.4 Análise de Variância

Os resultados agrupados foram então comparados usando análise de variância de fator único. A análise de variância - ANOVA é um método estatístico para verificar se a diferença entre duas ou mais médias populacionais ou tratamentos é significativa. Este teste verifica se pelo menos uma das estratégias é estatisticamente diferente das outras. Primeiro testa-se a hipótese nula, H_0 , que considera que as médias de diversos tratamentos ou populações são iguais:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_l$$

No caso da hipótese nula ser rejeitada, significa que existe diferenças significativas entre as médias populacionais; neste caso é necessário efetuar o teste de comparações múltiplas, permitindo assim averiguar quais pares de estratégia diferem entre si.

O método de ANOVA adequado para dados não-paramétricos é o Kruskal-Wallis. Este método foi aplicado para detectar se a diferença entre as estratégias eram significativas. O resultado mostrou que existe diferença significativa entre as estratégias, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada.

Para encontrar quais pares de estratégias diferem entre si, foi utilizado o teste de *Bonferroni* para cada par de estratégia sendo avaliada. A tabela 14 apresenta todos os valores do teste de *Bonferroni* para o critério DSI de similaridade. As medianas são significativamente diferentes, para o critério CC de similaridade, se o valores de z forem maiores que 3.45. A tabela 15 apresenta todos os valores z do teste de *Bonferroni* (em negrito na tabela para valores de z maiores que 3.45).

Tabela 14: Valores z do teste de *Bonferroni* para o critério DSI de similaridade. As medianas são significativamente diferentes se o valores de z na tabela forem maiores que 3.45 (em negrito).

| | MI | LS | LSMR | DMR | DMR-LS |
|--------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| MI | 0 | 6.54 | 6.07 | 15.08 | 13.82 |
| LS | 6.54 | 0 | 0.47 | 8.55 | 7.28 |
| LSMR | 6.07 | 0.47 | 0 | 9.02 | 7.75 |
| DMR | 15.08 | 8.55 | 9.02 | 0 | 1.26 |
| DMR-LS | 13.82 | 7.28 | 7.75 | 1.26 | 0 |

Tabela 15: Valores z do teste de *Bonferroni* para o critério CC de similaridade. As medianas são significativamente diferentes se o valores de z na tabela forem maiores que 3.45 (em negrito)

| | MI | LS | LSMR | DMR | DMR-LS |
|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| MI | 0 | 14.59 | 14.52 | 18.11 | 19.59 |
| LS | 14.59 | 0 | 0.06 | 3.52 | 5.00 |
| LSMR | 14.53 | 0.06 | 0 | 3.58 | 5.06 |
| DMR | 18.11 | 3.52 | 3.58 | 0 | 1.47 |
| DMR-LS | 19.59 | 5.00 | 5.06 | 1.47 | 0 |

Análise temporal

Foram comparadas também as seqüências cronológica e anti-cronológica, com objetivo de investigar a influência do registro temporal. Os resultados usando os critérios CC e DSI são apresentados nas Tabelas 16 e 17, onde (c) indica cronológico e (a) anti-cronológico. De acordo com as tabelas 16 e 17, as seqüências anti-cronológica e cronológica apresentam pequenas diferenças. Para verificar se estas diferenças são estatisticamente significativas, foi aplicado o teste de valor-z de comparação múltipla Kruskal-Wallis. As tabelas 18 e 19 apresentam os valores para o teste de valor-z para DSI e CC, respectivamente. As médias são significativamente diferentes se o valor-z for maior que 3.82; onde **NS** significa não-significativo. De acordo com o teste estatístico, as seqüências cronológicas e anti-cronológicas não apresentaram diferenças significativas para cada estratégia de registro sendo avaliada.

Tabela 16: Descrição estatística para a análise DSI nos volumes agrupados considerando as seqüências cronológica (c) e a seqüência anti-cronológica (a)

| | Mediana | Média | IQR | [P5-P95] |
|-----------|---------|--------|-------------------|-------------------|
| MI(c) | 0.7148 | 0.6754 | [0.6283 ; 0.7671] | [0.4365 ; 0.8371] |
| MI(a) | 0.7064 | 0.6736 | [0.6301 ; 0.7684] | [0.4297 ; 0.8365] |
| LS(c) | 0.7801 | 0.7694 | [0.7015 ; 0.8609] | [0.5752 ; 0.9243] |
| LS(a) | 0.7916 | 0.7806 | [0.7163 ; 0.8664] | [0.6026 ; 0.9092] |
| LSMR(c) | 0.762 | 0.7551 | [0.7020 ; 0.8449] | [0.5315 ; 0.9097] |
| LSMR(a) | 0.798 | 0.7802 | [0.7152 ; 0.8468] | [0.6232 ; 0.9052] |
| DMR(c) | 0.8613 | 0.8619 | [0.8187 ; 0.9196] | [0.7470 ; 0.9577] |
| DMR(a) | 0.8653 | 0.8661 | [0.8271 ; 0.9223] | [0.7450 ; 0.9612] |
| DMR-LS(c) | 0.8418 | 0.847 | [0.8027 ; 0.9124] | [0.7029 ; 0.9546] |
| DMR-LS(a) | 0.8619 | 0.8591 | [0.8183 ; 0.9183] | [0.7426 ; 0.9526] |

Tabela 17: Descrição estatística para a análise CC nos volumes agrupados para as seqüências cronológica (c) e anti-cronológica (a)

| | Mediana | Média | IQR | [P5-P95] |
|-----------|---------|--------|-------------------|--------------------|
| MI(c) | 0.3787 | 0.3585 | [0.2301 ; 0.4912] | [-0.0230 ; 0.6798] |
| MI(a) | 0.3516 | 0.3561 | [0.2041 ; 0.4849] | [0.0479 ; 0.6668] |
| LS(c) | 0.9153 | 0.854 | [0.7515 ; 0.9651] | [0.5564 ; 0.9781] |
| LS(a) | 0.9147 | 0.8501 | [0.7814 ; 0.9565] | [0.5051 ; 0.9739] |
| LSMR(c) | 0.9119 | 0.8522 | [0.7595 ; 0.9649] | [0.5755 ; 0.9781] |
| LSMR(a) | 0.9046 | 0.8663 | [0.8310 ; 0.9511] | [0.5463 ; 0.9708] |
| DMR(c) | 0.9468 | 0.8956 | [0.8197 ; 0.9858] | [0.6479 ; 0.9917] |
| DMR(a) | 0.9408 | 0.9026 | [0.8374 ; 0.9796] | [0.7120 ; 0.9908] |
| DMR-LS(c) | 0.9621 | 0.9199 | [0.8745 ; 0.9824] | [0.7483 ; 0.9918] |
| DMR-LS(a) | 0.9556 | 0.9324 | [0.8977 ; 0.9803] | [0.8062 ; 0.9885] |

Tabela 18: Teste de valor-Z para comparação múltipla Kruskal-Wallis na análise de seqüência temporal para DSI nos volumes agrupados

| | valor-z | valor-p |
|-------------------------|---------|---------|
| MI(c) vs. MI(a) | 0.0201 | NS |
| LS(c) vs. LS(a) | 0.5118 | NS |
| LSMR(c) vs. LSMR(a) | 1.1639 | NS |
| DMR(c) vs. DMR(a) | 0.3515 | NS |
| DMR-LS(c) vs. DMR-LS(a) | 0.9386 | NS |

As tabelas 20 e 21 apresentam análise estatística usando DSI e CC para as seqüências temporais cronológicas versus anti-cronológica, agrupando todas as estratégias consideradas.

Tabela 19: Teste de valor-Z para comparação múltipla Kruskal-Wallis na análise de sequência temporal para CC nos volumes agrupados

| | valor-z | valor-p |
|-------------------------|---------|---------|
| MI(c) vs. MI(a) | 0.0817 | NS |
| LS(c) vs. LS(a) | 0.2118 | NS |
| LSMR(c) vs. LSMR(a) | 0.017 | NS |
| DMR(c) vs. DMR(a) | 0.0641 | NS |
| DMR-LS(c) vs. DMR-LS(a) | 0.2203 | NS |

Tabela 20: Análise estatística do DSI para as seqüências temporais cronológicas versus anti-cronológica (para todas as estratégias e os volumes)

| | Mediana | Média | IQR | [P5-P95] |
|--------------------------|---------|--------|-------------------|-------------------|
| Análise cronológica | 0.8276 | 0.817 | [0.7689 ; 0.8928] | [0.6346 ; 0.9420] |
| Análise anti-cronológica | 0.8359 | 0.8267 | [0.7807 ; 0.8926] | [0.6557 ; 0.9429] |

Tabela 21: Análise estatística do CC para as seqüências temporais cronológicas versus anti-cronológica (para todas as estratégias e os volumes)

| | Mediana | Média | IQR | [P5-P95] |
|--------------------------|---------|--------|-------------------|-------------------|
| Análise cronológica | 0.9117 | 0.849 | [0.7578 ; 0.9681] | [0.5573 ; 0.9900] |
| Análise anti-cronológica | 0.9096 | 0.8543 | [0.7996 ; 0.9634] | [0.5392 ; 0.9975] |

5.2.5 Discussão dos resultados

Nesta seção foi feita uma comparação de diferentes métodos de registro não-rígido com o objetivo de investigar e avançar na radioterapia adaptativa da região da cabeça e do pescoço. A relevância deste tema é incontestável, pois a radioterapia adaptativa pode garantir uma melhor qualidade de vida para o paciente, devido à diminuição da quantidade de radiação recebida nos órgãos e tecidos adjacentes ao tumor.

Dos resultados numéricos apresentados, o DMR e o DMR-LS são os métodos que forneceram os melhores desempenhos entre as estratégias. O DMR-LS foi o melhor resultado para o critério baseado em voxel e o segundo lugar para o critério de volumes. Já o DMR foi o líder em termos dos critérios baseados em volume e o segundo baseado em voxel. Apesar desta pequena diferença entre CC e DSI para as duas metodologias, verificou-se que não existe diferença significativa entre DMR e DMR-LS, conforme mostram as tabelas 14 e 15. Além disso, as duas medidas de similaridade medem essencialmente características diferentes. A CC mede a correlação entre as imagens, baseada na intensidade de pixel. Já o DSI mede a intersecção entre dois volumes binários. Adotando estas estratégias, obteve-se DSI global de mediana de aproximadamente 0.86 e um CC global de 0.95. Além do mais, estes algoritmos apresentaram boa precisão para todos os órgãos analisados.

O grau de sucesso ou fracasso dos registros ocorre devido a diversos fatores, que podem ser explicados por: 1) gradiente de intensidade muito baixo nos níveis de bordas de algumas estruturas como as glândulas submaxilares, parótidas, glândulas tireóidea, medula espinhal. 2) a variabilidade intra-observadores e a subjetividade nos delineamentos devido à falta de características significativas nas imagens CT (e.g. CTVs) 3) variabilidade na concentração de contraste dentro dos órgãos devido às diferenças de tempo das imagens de CT ou 4) o pequeno tamanho de algumas estruturas (e.g. cartilagem tireóidea

e o osso hióide).

Em Zhang et al. (ZHANG et al., 2007) foi desenvolvido um método automático de delineamento para radioterapia automática. Com este objetivo, eles implementaram um método de registro não rígido e compararam os volumes deformados com os volumes contornados manualmente. Eles obtiveram um DSI global de 0.80, confirmando que os resultados aqui obtidos são promissores. Além do mais, em (ZHANG et al., 2007) foi utilizado um menor número de órgãos, ou seja, seis, o que oferece dificuldades na comparação com o trabalho aqui proposto.

Outro aspecto importante que foi discutido é se o registro deve ser efetuado na ordem cronológica ou não. Apesar da seqüência anti-cronológica ter apresentado um desempenho ligeiramente melhor que a seqüência cronológica em termos de média e mediana, exceto pela mediana encontrada pelo CC das regiões de interesse (0.9096 vs. 0.9117), a análise estatística revelou que não existe diferença significativa entre as médias dos resultados dos registros em relação à seqüência cronológica.

5.3 Considerações finais

Este capítulo apresentou um estudo detalhado de diferentes métodos de registro não-rígidos aplicados às imagens de um mesmo paciente. O método que forneceu o melhor resultado para esta aplicação foi a combinação proposta, que combina os métodos do Demons multiresolução e o Level Set. Neste caso, a combinação conseguiu registrar a região do tumor que não tinha sido perfeitamente alinhada com nenhum dos métodos aplicados individualmente.

Na seção 5.2 foram validados algoritmos para serem usados em radioterapia adaptativa, usando a metodologia de comparação de diferentes estratégias de registro e levando em consideração os critérios de comparação de intensidade de voxel e de volume. Foi demonstrado que DMR e DMR-LS são efetivos para deformar imagens do mesmo paciente em diferentes fases no curso do tratamento. Assim, é possível usar a mesma transformação para mapear os contornos das estruturas previamente delineadas nas novas imagens CT, permitindo um re-delineamento automático. Estes algoritmos forneceram um bom rastreamento anatômico. Com isso é possível auxiliar na otimização do cálculo de dose, melhorando a qualidade de vida do paciente pós tratamento via radioterapia.

6 CONCLUSÃO

Esta tese apresentou um sistema de ferramentas para auxílio ao planejamento de radioterapia e tratamento baseado em radioterapia direcionada à região da cabeça e do pescoço. Este sistema foi apresentado em duas partes, que correspondem às principais contribuições deste trabalho. A primeira contribuição desta tese diz respeito à criação de um atlas anatômico para efetuar a segmentação automática de um paciente baseada em atlas; a segunda concentra-se no auxílio à radioterapia adaptativa, onde os volumes alvos e as quantidades de doses são ajustados às modificações anatômicas dos pacientes durante o tratamento. Em radioterapia adaptativa o objetivo é adaptar a dose projetada no início do tratamento, assim como estimar a dose total recebida por um determinado órgão ao final do tratamento.

Para alcançar estes objetivos, investigou-se métodos de registro não-rígidos, adaptando-os e combinando-os para o tratamento do câncer da região da cabeça e do pescoço. Também foi proposta uma metodologia para encontrar um atlas anatômico mais adequado à região anatômica em estudo, cuja modalidade principal é a tomografia computacional.

6.1 Discussão dos resultados

Para alcançar os objetivos propostos, foi apresentada uma metodologia para avaliar qual o método de registro não-rígido é o mais adequado para a construção do atlas e o mais apropriado no contexto de segmentação de determinadas regiões para o planejamento da radioterapia da região da cabeça e pescoço. Os métodos robustos à variação de intensidade de pixel que foram investigados são os métodos B-spline e Morphons. Comparando-os, o método dos Morphons se mostrou eficaz na tarefa de segmentação fornecendo índices de similaridade Dice superiores em comparação com o B-spline. Além disso, as imagens resultantes foram validadas qualitativamente por um médico com especialidade em oncologia, que confirmou que os ossos ficaram melhor alinhados usando o método de Morphons (visíveis em imagens de tomografia computadorizada). O mérito do alinhamento dos ossos vem do fato que o seu alinhamento conduz ao alinhamento da medula espinhal, sendo este de importância vital no tratamento por radioterapia. A segmentação com Morphons foi superior ao B-spline em média 11% (PARRAGA et al., 2007), (PARRAGA et al., 2007a).

O método dos Morphons tem complexidade computacional superior ao B-spline. Porém o método do B-spline deve ter seus parâmetros ajustados adequadamente para não ocorrer deformação em tecidos duros, como foi demonstrado na Figura 19. A tarefa de encontrar os parâmetros adequados pode ser bastante frustrante e é crucial no sucesso ou fracasso do registro. Portanto, para a aplicação aqui considerada, o método de Morphons mostrou-se o mais adequado em relação ao B-spline.

Após a fase de escolha do método de registro não-rígido, foi proposta uma metodologia de construção de atlas, baseada na escolha criteriosa da anatomia que melhor representa uma população em termos de variabilidade anatômica. A principal vantagem da metodologia proposta para a escolha do atlas é que o atlas não apresenta nenhum grau de borramento, sendo que este poderia dificultar futuros registros ao usar o atlas para segmentação. O borramento é originado da interpolação, quando a metodologia empregada é um processo iterativo de construção, ou quando o atlas é construído a partir de médias de imagens. Apesar do método proposto ser computacionalmente intenso, isto não adiciona nenhum problema sério, pois os registros e os cálculos são efetuados apenas uma vez e não se requer que o sejam em tempo real.

Uma limitação do atlas sendo uma imagem de um único sujeito como modelo, segundo (JOSHI et al., 2004), é a introdução do *bias* devido à escolha arbitrária desta anatomia. Isto ocasionaria erros de registro devido a anatomias com morfologias que diferem de forma significativa do modelo (KOVACEVIC et al., 2004), além de não representar corretamente a população (PARK et al., 2005). Em Guimond et al. (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000) é proposta a criação de um modelo médio que elimina o *bias* da imagem de referência inicialmente escolhida para ser o atlas. Com o intuito de comparar outras metodologias de construção de atlas com a proposta nesta tese, foi implementada uma parte da metodologia proposta por Guimond et al. (GUIMOND; MEUNIER; THIRION, 2000). A escolha deste método para comparação se deve ao fato deste ser o trabalho pioneiro e que muitas outras metodologias subsequentes são inspiradas nesta. Outra razão é que o modelo proposto por Guimond busca eliminar o *bias* da imagem aleatoriamente escolhida.

Conforme os valores obtidos pela segmentação baseada em atlas, verificou-se que não houve diferença significativa de desempenho entre o atlas \mathcal{A} proposto neste trabalho e o método de eliminar o *bias* proposto por Guimond. Isto significa que o uso de uma única imagem como atlas, escolhida como a imagem que produz a menor deformação das imagens de uma população, usando como medida a norma do campo de deformação médio, foi tão eficiente quanto um atlas médio ao segmentar novas imagens. É importante notar que o atlas médio, construído a partir do método Guimond, é uma estimativa de uma anatomia média, e obviamente depende do tamanho do banco de imagens usado para a construção desta imagem média. O número de iterações necessárias para eliminar o *bias* foi maior do que relatado em Guimond, onde foram usadas apenas 5 imagens para construir o modelo, enquanto que neste trabalho o tamanho do banco de dados foi de 31 imagens. Além do banco utilizado ser expressivamente maior do que apresentado por Guimond, a imagem inicial para estimar o atlas médio foi a imagem do atlas proposto.

Também foi investigada a eficiência de uma única anatomia como atlas *versus* um conjunto de atlas. Desta forma, existiriam diversos atlas, cada qual com uma anatomia representando um subgrupo da população, formando um sistema de atlas. Para cada nova imagem de um paciente seria usado um atlas que tivesse a anatomia mais próxima do paciente. A imagem do sistema de atlas que apresenta a menor distância ao paciente é usada para segmentar as regiões de interesse do paciente.

Porém, apenas em torno de 30% das regiões de interesse investigadas tiveram melhores índices de segmentação usando o sistema de atlas. Os erros encontrados ao segmentar as regiões de interesse são devidos aos erros de registro e da qualidade da região sendo segmentada, e não do atlas. De uma forma geral, o atlas proposto \mathcal{A} teve um desempenho melhor em relação ao sistema de atlas para a grande maioria das regiões de interesse. Ademais, analisando a Tabela 8, observa-se que para um total de 3 *clusters*, 90% dos

sujeitos ficaram no mesmo grupo. Isso significa que apenas 3 sujeitos, no total de 31 sujeitos, não pertencem ao grande grupo, indicando que estas são anatomias extremas. O que contribui para este resultado foi certamente o fato de que o banco de dados consiste de uma população restrita, com imagens de anatomia masculina na faixa etária entre 45 e 80 anos.

A conclusão final é que não foi observada diferença significativa no desempenho da segmentação com o atlas proposto \mathcal{A} e com o sistema de atlas, para o conjunto de imagens utilizado, ou seja, imagens de tomografia computadorizada da anatomia da região da cabeça e do pescoço de adultos do sexo masculino. Isso certamente se deve ao fato que a população considerada possui pouca variabilidade anatômica e esta variabilidade é capturada pelos métodos de registros. Neste caso, portanto, uma única anatomia escolhida de forma criteriosa é representativa para esta população.

Por outro lado, é importante enfatizar que o uso de um atlas para segmentar um novo paciente fornece uma aproximação para algumas regiões de interesse. Portanto, é necessário após o registro utilizar um outro método de segmentação de forma a aperfeiçoar a região sendo segmentada. Este aspecto se deve a dificuldade inerente das regiões sendo segmentadas. Devido à falta de bordas bem definidas nas regiões de interesse, como nas glândulas parótidas e na região do CTV, a segmentação automática baseada em atlas destas regiões permanece uma tarefa desafiadora, e deve ser resolvida com a combinação de outros métodos de segmentação (COOTES et al., 1995) juntamente com a informação *a priori* fornecida pelo atlas.

A última contribuição desta tese diz respeito à radioterapia adaptativa (CASTADOT et al., 2008). Pesquisas recentes têm mostrado que o volume alvo reduz-se de forma significativa ao longo do tratamento, necessitando assim um ajuste de dose, como o redelineamento dos órgãos de interesse. A principal contribuição desta tese neste tema foi adaptar o método de registro Demons multiresolução (DMR) para esta tarefa. Apesar do sucesso no alinhamento anatômico na maioria das imagens com este método de registro, em alguns casos o tumor não ficou perfeitamente alinhado; foi necessário então o aperfeiçoamento do alinhamento da região do tumor. Para isso, foi proposta a combinação do método de Demons multiresolução seguido do método Level Set, DMR-LS.

Da análise qualitativa entre o DMR e DMR-LS, a combinação apresentou vantagens para algumas imagens. Em função disto, elaborou-se uma comparação mais ampla de diferentes métodos de registro não-rígido com o objetivo de investigar e avançar na radioterapia adaptativa da região da cabeça e do pescoço. Dos resultados quantitativos apresentados, o DMR e o DMR-LS são os métodos que forneceram os melhores desempenhos entre as estratégias para diferentes regiões sendo analisadas. O DMR-LS foi o melhor resultado para o critério baseado em voxel e o segundo lugar para o critério de volumes. Já o DMR foi o líder em termos dos critérios baseados em volume e o segundo baseado em voxel. Apesar desta pequena diferença entre CC e DSI para as duas metodologias, não foi observada diferença significativa de desempenho entre DMR e DMR-LS, conforme mostra o teste de hipótese efetuado, apresentado nas tabelas 14 e 15. Além do mais, as duas medidas de similaridade medem essencialmente características diferentes. A CC mede a correlação entre as imagens, baseada na intensidade de pixel. Já o DSI mede a intersecção entre dois volumes binários. Adotando estas estratégias, obteve-se DSI global da mediana de aproximadamente 0.86 e um CC global de 0.95. Estes algoritmos apresentaram boa precisão para todos os órgãos analisados.

O grau de sucesso ou fracasso dos registros ocorre devido a diversos fatores, que podem ser explicados por: 1) gradiente de intensidade muito baixo nos níveis de bordas

de algumas estruturas como as glândulas submaxilares, parótidas, glândulas tireóidea, medula espinhal; 2) variabilidade intra-observadores e subjetividade nos delineamentos devido à falta de características significativas nas imagens CT (e.g. CTVs); 3) variabilidade na concentração de contraste dentro dos órgãos devido às diferenças de tempo das imagens de CT; 4) o pequeno tamanho de algumas estruturas (e.g. cartilagem tireóidea e o osso hióide).

Outro aspecto importante que foi analisado é a ordem do registro, ou seja, se ele deve ser efetuado na ordem cronológica ou não. Apesar da seqüência anti-cronológica ter apresentado um desempenho ligeiramente melhor que a seqüência cronológica em termos de média e mediana, a análise estatística revelou que não existe diferença significativa entre as medianas dos resultados dos registros em relação à seqüência temporal.

A principal contribuição desta etapa foi a combinação proposta, que combina os métodos do Demons multiresolução e o Level Set. Neste caso, a combinação conseguiu registrar a região do tumor que não tinha sido perfeitamente alinhada com nenhum dos métodos aplicados individualmente. Estes resultados foram apresentados através das diferenças das imagens e foram avaliados qualitativamente por um médico oncologista. A opção de combinar os dois métodos foi motivada pelo fato de que o Demons apresenta um excelente alinhamento na maioria das estruturas anatômicas. O método de Level Set filtra a imagem por uma gaussiana para o cálculo do gradiente. O uso da gaussiana deve melhorar a região do tumor e conseqüentemente aumentar a capacidade do algoritmo ao tentar alinhar o tumor. Isto se deve ao fato de que a região tumoral é bastante difusa, sem bordas bem definidas e ruidosa.

Contudo, é importante comparar a equação (34) com a equação apresentada por Demons em (21); apesar do Level Set ter sido apresentado como um método independente de registro, fica evidente que ambas equações são derivadas do conceito do *optical flow*. A diferença entre os métodos finalmente aparece em nível de implementação (como por exemplo nos detalhes do cálculo do gradiente). Ademais, o gradiente no Demons é calculado diretamente sobre a imagem, enquanto que no método Level Set ele é calculado na imagem móvel após ela ter sido filtrada por um filtro gaussiano. A regularização do método proposto por Level Set se dá pela escolha do desvio padrão do filtro gaussiano aplicado à imagem móvel.

Level set é um algoritmo computacionalmente mais pesado que o Demons. Porém ele se mostrou eficaz em encontrar deslocamentos em regiões mais ruidosas, como é o caso de tumores. A conclusão é que a combinação dos 2 algoritmos é melhor em relação a cada algoritmo individual, pois o Demons fornece uma boa aproximação anatômica (sendo que o Demons é mais rápido) e o Level Set alinha as regiões na qual o Demons não obteve sucesso em registrar.

Foi demonstrado que DMR e DMR-LS são efetivos para deformar imagens do mesmo paciente em diferentes fases no curso do tratamento. Porém, a combinação deve ser usada somente quando o médico decidir que o alinhamento da região tumoral deve ser melhorado. Assim, é possível usar a mesma transformação para mapear os contornos das estruturas previamente delineadas nas novas imagens CT, permitindo um re-delineamento automático. Com isso é possível auxiliar na otimização do cálculo de dose, melhorando a qualidade de vida do paciente após a radioterapia.

6.2 Trabalhos Futuros

O paradigma de segmentação baseada em atlas mostrou resultados promissores. Contudo, este paradigma depende fortemente da qualidade do registro não-rígido. Como visto, estes métodos têm resultados satisfatórios para a maioria das estruturas, mas nem tão bons para outras regiões de interesse. Deve-se então investigar métodos que melhorem os índices de segmentação em algumas regiões, como as glândulas parótidas e os CTVs. A proposta é após a segmentação baseada em atlas, que fornece uma localização da estrutura de interesse, usar outros métodos de segmentação, com o objetivo de refinar os resultados obtidos. A idéia é investigar o uso métodos de segmentação como contornos ativos ou *Snakes* (ROOVER et al., 2005), que são métodos que necessitam de inicialização próxima à região de interesse. Outra sugestão para melhorar o desempenho da segmentação de determinadas regiões de interesse é a criação de atlas estatístico ou modelos de forma ativa (active shape model (COOTES et al., 1995)). Estes modelos fornecem uma descrição dos sujeitos de uma população pela anatomia média juntamente com seus modos de variação (RUECKERT; FRANGI; SCHNABEL, 2003).

É importante também o desenvolvimento de uma plataforma computacional que permita a visualização das imagens, que integre todas as ferramentas de segmentação automática, que contenha o atlas para estudo e segmentação, possibilitando ao mesmo tempo um ajuste manual, caso este se faça necessário. Outro trabalho futuro é o desenvolvimento de uma ferramenta que contabilize a soma total de dose recebida durante o tratamento por radioterapia em cada órgão ou região de interesse.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, L. A. **Introdução à Identificação de Sistemas**. 3.ed. [S.l.]: Editora UFMG, 2007. v.1.

ASHBURNER, J.; FRISTON, K. Unified segmentation. **NeuroImage**, [S.l.], v.26, p.839–851, July 2005.

BAILLARD, C.; HELLIER, P.; BARILLOT, C. Segmentation of 3D brain structures using level sets and dense registration. In: IEEE WORKSHOP ON MATHEMATICAL METHODS IN BIOMEDICAL IMAGE ANALYSIS (MMBIA'00), 2000, CA, USA. **Proceedings...** New York: IEEE, 2000.

BARKER, J. et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, New York, v.59, n.4, p.960–70, 2004.

BEAUCHEMIN, S. S.; BARRON, J. L. The computation of optical flow. **ACM Computing Surveys**, New York, v.27, n.3, p.433–467, 1995.

BHATIA, K. K. et al. Consistent groupwise non-rigid registration for atlas construction. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING: from nano to macro, 2004, New York. **Proceedings...** New York: IEEE, 2004. p.908–911.

BONDIAU, P. Y. **Mise en oeuvre et évaluation d'outils de fusion d'image en radiothérapie**. 2004. Thèse (docteur en sciences), Université de Nice-Sophia Antipolis, France, 2004.

BONDIAU, P.-Y. et al. Atlas-based automatic segmentation of MR images: validation study on the brainstem in radiotherapy context. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, New York, v.61, n.1, p.289–98, Jan. 2005.

BOOKSTEIN, F. L. Principal Warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, Washington, DC, USA, v.11, n.6, p.567–585, 1989.

CASTADOT, P. et al. Comparison of twelve deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. **Radiotherapy and Oncology**, New York, v.89, n.1, p.1–12, Oct. 2008.

CASTRO, S. et al. A cross validation study of deep brain stimulation targeting: from experts to atlas-based, segmentation-based and automatic registration algorithms. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.25, n.11, p.1440–1450, 2006.

COLLIGNON, A. et al. 3D multi-modality medical image registration using feature space clustering. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTER VISION, VIRTUAL REALITY AND ROBOTICS IN MEDICINE, 1995, London, UK. **Proceedings...** New York: Springer-Verlag, 1995. p.195–204.

COMMOWICK, O. **Création et utilisation d'atlas anatomiques numériques pour la radiothérapie**. 2007. Thèse (docteur en sciences), Université de Nice-Sophia Antipolis, France, 2007.

COMMOWICK, O. et al. An efficient locally affine framework for the registration of anatomical structures. In: IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING, 2006, Arlington, Virginia, USA. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2006. p.478–481.

COMMOWICK, O.; MALANDAIN, G. Evaluation of atlas construction strategies in the context of radiotherapy planning. In: SA2PM WORKSHOP (FROM STATISTICAL ATLASES TO PERSONALIZED MODELS), 2006, Copenhagen. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2006. (held in conjunction with MICCAI 2006).

COOTES, T. F.; TAYLOR, C. J.; COOPER, D. H.; GRAHAM, J. Active shape models: their training and application. **Computer Vision and Image Understanding**, New York, USA, v.61, n.1, p.38–59, 1995.

CUADRA, M. B. et al. Atlas-based segmentation of pathological brain MR images. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON IMAGE PROCESSING, 2003, Barcelona, Spain. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2003.

CUADRA, M. B. et al. Atlas-based segmentation of pathological MR brain images using a model of lesion growth. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, [S.l.], v.23, n.10, p.1301–1314, Oct. 2004.

CUADRA, M. B. et al. Dense deformation field estimation for atlas-based segmentation of pathological MR brain images. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, [S.l.], p.66–75, Aug. 2006.

CUISENAIRE, O. et al. Automatic registration of 3D MR images with a computerized brain atlas. In: SPIE MEDICAL IMAGING, 1996, CA, USA. **Proceedings...** Bellingham: SPIE, 1996. p.438–448.

D'AGOSTINO, E. et al. A viscous fluid model for multimodal non-rigid image registration using mutual information. In: MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION (MICCAI), 2002, Tokyo, Japan. **Proceedings...** New York: Springer, 2002. p.541–548.

DAISNE, J.-F. **Multi-modality imaging in planning patients with head and neck squamous cell carcinomas: myths and reality**. 2005. Thèse (docteur en sciences), Unité d'Imagerie Moléculaire et de Radiothérapie Expérimentale, UCL, 2005.

DAWANT, B. M. et al. Automatic 3D segmentation of internal structures on the head in MR images using a combination of similarity and free form transformations: part I, methodology and validation on normal subjects. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.18, n.10, p.909–916, 1999.

DE CRAENE, M. **Dense deformation field estimation for pairwise and multi-subjects registration**. 2005. Thèse (docteur en sciences), Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique, 2005.

DE CRAENE, M. et al. Multi-subject registration for unbiased statistical atlas construction. In: **MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION**, 2004, Saint-Malo, France. **Proceedings...** New York: Springer, 2004. v.3216, p.655–662.

DENGLER, J.; SCHMIDT, M. The dynamic pyramid: a model for motion analysis with controlled continuity. **International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence**, [S.l.], v.2, n.2, p.275–286, 1988.

D'HAESE, P.-F. et al. Automatic segmentation of brain structures for radiation therapy planning. In: **SPIE MEDICAL IMAGING**, 2003, San Diego, California, USA. **Proceedings...** Bellingham: SPIE, 2003.

DICE, L. Measures of the amount of ecologic association between species. **ESA Ecology**, Washington, DC, USA, n.26, p.297–302, July 1945.

ELSEN, P. van den; POL, E.-J.; VIERGEVER, M. Medical image matching: a review with classification. **Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE**, [S.l.], v.12, n.1, p.26–39, Mar. 1993.

EVANS, A. C. et al. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: **IEEE NUCLEAR SCIENCE SYMPOSIUM AND MEDICAL IMAGING CONFERENCE**, 1993, San Francisco, USA. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 1993. p.1813–1817.

FERRANT, M.; CUISENAIRE, O.; MACQ, B. Multi-object segmentation of brain structures in 3D MRI using a computerized atlas. In: **SPIE MEDICAL IMAGING**, 1999, San Diego, CA, USA. **Proceedings...** Bellingham: SPIE, 1999.

FLEET, D. J.; JEPSON, A. D. Computation of component image velocity from local phase information. **International Journal of Computer Vision**, Hingham, MA, USA, v.5, n.1, p.77–104, 1990.

FORSSSEN, P.-E.; GRANLUND, G. H. Sparse feature maps in a scale hierarchy. In: **INTERNATIONAL WORKSHOP ON ALGEBRAIC FRAMES FOR THE PERCEPTION-ACTION CYCLE**, 2., 2., 2000, London, UK. **Proceedings...** New York: Springer-Verlag, 2000. p.186–196.

FREEMAN, W.; ADELSON, E. H. The design and use of steerable filters. **IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, USA, v.13, n.9, p.891–906, 1991.

GEETS, X. et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose

distribution using helical tomotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, New York, v.85, n.1, p.105–115, 2007.

GEETS, X.; GRÉGOIRE, V. Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. **Radiotherapy and Oncology**, New York, v.78, n.3, p.291–297, 2006.

GRÉGOIRE, V. et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. **Radiotherapy and oncology**, New York, v.69, n.3, p.227–236, 2003.

GUIMOND, A.; MEUNIER, J.; THIRION, J.-P. Automatic computation of average brain models. **Lecture Notes in Computer Science**, Berlin, v.1496, p.631–648, 1998.

GUIMOND, A.; MEUNIER, J.; THIRION, J.-P. Average brain models: a convergence study. **Computer Vision and Image Understanding**, Holanda, v.77, n.2, p.192–210, 2000.

HILL, D. L. G. et al. A Strategy for automated multimodality image registration incorporating anatomical knowledge and image characteristics. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON INFORMATION PROCESSING IN MEDICAL IMAGING, 13., 1993, London, UK. **Proceedings...** New York: Springer-Verlag, 1993. p.182–196.

HORN, B. K.; SCHUNCK, B. G. Determining optical flow. **Artificial Intelligence**, [S.l.], v.17, p.185–203, 1981.

HOUHOU, N.; DUAY, V.; ALLAL, A.; THIRAN, J. Medical images registration with a hierarchical atlas. In: EUROPEAN SIGNAL PROCESSING CONFERENCE, 13., 2005, Turquia. **Proceedings...** New York: IEEE, 2005.

JEAN, P. S. et al. Automated atlas integration and interactive 3-dimensional visualization tools for planning and guidance of functional neurosurgery. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.17, n.5, p.672–680, 1998.

JOSHI, S.; DAVIS, B.; JOMIER, M.; GERIG, G. Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. **NeuroImage**, USA, v.23, 2004.

KIKINIS, R. et al. A digital brain atlas for surgical planning, model-driven segmentation and teaching. **IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics**, New York, v.2, n.3, p.232–241, 1996.

KIM, Y.; TOMÉ, W. A. On the radiobiological impact of metal artifacts in head-and-neck IMRT in terms of tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP). **Medical and Biological Engineering and Computing**, [S.l.], v.45, n.11, p.1045–1051, Nov. 2007.

KNUTSSON, H.; ANDERSSON, M. Morphons: segmentation using elastic canvas and paint on priors. In: IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON IMAGE PROCESSING, 2005, Genova, Italy. **Proceedings...** New York: IEEE, 2005.

KOCHUNOV, P. et al. Regional spatial normalization: toward an optimal target. **Journal of Computer Assisted Tomography**, Portugal, v.25, n.5, p.805–816, 2001.

- KOVACEVIC, N. et al. Deformation based representation of groupwise average and variability. In: **MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION - MICCAI, 2004**, Saint-Malo, France. **Proceedings...** New York: Springer, 2004. v.3216, p.615–622.
- KYRIACOU, S. K.; DAVATZIKOS, C.; ZINREICH, S. J.; BRYAN, R. N. Nonlinear elastic registration of brain images with tumor pathology using a biomechanical model. **IEEE Transactions On Medical Imaging**, New York, v.18, n.7, p.580 – 592, July 1999.
- LALIBERTÉ, F.; GAGNON, L.; SHENG, Y. Registration and fusion of retinal images: an evaluation study. **IEEE Transactions On Medical Imaging**, New York, v.22, n.5, p.661–673, May 2003.
- LEE, S.; WOLBERG, G.; SHIN, S. Y. Scattered data interpolation with multilevel B-Splines. **IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics**, Los Alamitos, CA, USA, v.03, n.3, p.228–244, 1997.
- LEEMPUT, K. V.; MAES, F.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.18, n.10, p.88–896, 1999.
- LORENZEN, P. et al. Multi-modal image set registration and atlas formation. **Medical Image Analysis**, Holanda, v.10, n.3, p.440–451, June 2006.
- LU, W. et al. Fast free-form deformable registration via calculus of variations. **Physics in Medicine & Biology**, [S.l.], v.49, n.14, p.3067–3087, July 2004.
- LU, W.; OLIVERA, G.; CHEN, Q.; CHEN, M.-L.; RUCHALA, K. J. Automatic re-contouring in 4D radiotherapy. **Physics in Medicine & Biology**, [S.l.], v.51, n.5, p.1077–1099, march 2006.
- MAES, F. et al. Multimodality image registration by maximization of mutual information. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.16, n.2, p.187–198, 1997.
- MAINTZ, J. B. A.; VIERGEVER, M. A. A survey of medical image registration. **Medical Image Analysis**, [S.l.], v.2, n.1, p.1–36, March 1998.
- MATANI, A.; MASUDA, Y.; OKUBO, H.; CHIHARA, K. Hierarchical clustering and filtering in half-inverse space for MEG and/or EE hypothesis-free analysis. **IEEE Transactions on Signal Processing**, New York, v.51, n.2, p.350–361, 2003.
- MATTES, D. et al. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.22, n.1, p.120–128, 2003.
- OURSELIN, S.; ROCHE, A.; PRIMA, S.; AYACHE, N. Block matching: a general framework to improve robustness of rigid registration of medical images. In: **CONFERENCE ON MEDICAL ROBOTICS, IMAGING AND COMPUTER ASSISTED SURGERY (MICCAI), 3.**, 2000, Pittsburgh, Penn, USA. **Proceedings...** New York: Springer, 2000. v.1935, p.557–566.
- PARK, H.; BLAND, P. H.; HERO, A. O.; MEYER, C. R. Least biased target selection in probabilistic atlas construction. In: **MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION - MICCAI, 2005**. **Proceedings...** New York: Springer, 2005. v.3750, p.419–426.

PARK, H.; BLAND, P.; MEYER, C. R. Construction of an abdominal probabilistic atlas and its application in segmentation. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.22, n.4, p.483–492, 2003.

PARRAGA, A.; PETTERSSON, J.; SUSIN, A.; MACQ, B.; CRAENE, M. D. Non-rigid registration methods assessment of 3D CT images for head-neck radiotherapy. In: SPIE MEDICAL IMAGING, 2007, San Diego, CA, USA. **Proceedings...** Bellingham: SPIE, 2007.

PARRAGA, A.; SUSIN, A.; PETTERSSON, J.; MACQ, B.; CRAENE, M. D. Quality assessment of non-rigid registration methods for atlas-based segmentation in head-neck radiotherapy. In: IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON ACOUSTICS, SPEECH, & SIGNAL PROCESSING, 2007, Honolulu, Hawaii, USA. **Proceedings...** New York: IEEE, 2007.

PARRAGA, A.; SUSIN, A.; PETTERSSON, J.; MACQ, B.; CRAENE, M. D. 3D Atlas building in the context of head and neck radiotherapy based on dense deformation fields. In: BRAZILIAN SYMPOSIUM ON COMPUTER GRAPHICS AND IMAGE PROCESSING, 20., 2007, BH, Brazil. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2007.

PERIASWALY, S. **General-purpose medical image registration**. 2003. Thesis (doctor), Dartmouth College, Hanover, NH, USA, 2003.

PETTERSSON, J. **Automatic generation of patient specific models for hip surgery simulation**. 2006. Thesis (doctor), Linköpings universitet, Department of Biomedical Engineering, Linköping, Sweden, 2006.

PLUIM, J. P. W.; MAINTZ, J. B. A.; VIERGEVER, M. A. Mutual information based registration of medical images: a survey. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.22, n.8, p.986–1004, 2003.

RAO, A. et al. Spatial transformation of motion and deformation fields using nonrigid registration. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.23, n.9, p.1065–1076, 2004.

RIETZEL, E.; CHEN, G. T. Y. Deformable registration of 4D computed tomography data. **Medical Physics**, [S.l.], v.33, n.11, p.4423–30, 2006.

ROHLFING, T.; BRANDT, R.; MAURER JR., C. R.; MENZEL, R. Bee brains, B-splines and computational democracy: generating an average shape atlas. In: IEEE WORKSHOP ON MATHEMATICAL METHODS IN BIOMEDICAL IMAGE ANALYSIS, 2001, Kauai, HI, USA. **Proceedings...** New York: IEEE, 2001. p.187–194.

ROHLFING, T.; BRANDT, R.; MENZEL, R.; RUSSAKOFF, D.; MAURER, C. **Handbook of biomedical image analysis**. USA: Springer, 2005. v.III.

ROHLFING, T.; RUSSAKOFF, D. B.; MAURER JR., C. R. Extraction and application of expert priors to combine multiple segmentations of human brain tissue. In: MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION - MICCAI, 2003, Montréal, Canada. **Proceedings...** New York: Springer-Verlag, 2003. v.2879, p.578–585.

- ROOVER, C. D. et al. Multimodal segmentation combining active contours and watersheds. In: EUROPEAN SIGNAL PROCESSING CONFERENCE - EUSIPCO, 2005, Antalya, Turkey. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2005.
- ROSU, M. et al. How extensive of a 4D dataset is needed to estimate cumulative dose distribution plan evaluation metrics in conformal lung therapy? **Medical Physics**, [S.l.], v.34, n.1, p.233–45, 2007.
- RUECKERT, D. et al. Non-rigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.18, n.8, p.712–721, 1999.
- RUECKERT, D.; FRANGI, A. F.; SCHNABEL, J. A. Automatic construction of 3D statistical deformation models of the brain using non-rigid registration. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.22, n.8, p.1014–1025, 2003.
- SCHALY, B.; BAUMAN, G. S.; BATTISTA, J. J.; DYK, J. V. Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. **Physics in Medicine & Biology**, [S.l.], v.49, p.791–805, 2004.
- SEGHERS, D.; D'AGOSTINO, E.; MAES, F.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P. Construction of a brain template from MR images using state-of-the-art registration and segmentation techniques. In: MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION (MICCAI), 2004. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2004. p.696–703.
- SELESNICK, I.; BARANIUK, R. G.; KINGSBURY, N. C. The dual-tree complex wavelet transform. **IEEE Signal Processing Magazine**, [S.l.], v.22, n.6, p.123–151, 2005.
- SONKA, M.; HLAVAC, V.; BOYLE, R. **Image Processing, Analysis, and Machine Vision**. 2.ed. CA,USA: Thomson, 1998. v.1.
- STUDHOLME, C.; HILL, D. L. G.; HAWKES, D. J. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. **Pattern Recognition**, [S.l.], v.32, n.1, p.71–86, 1999.
- SUBSOL, G.; THIRION, J.-P.; AYACHE, N. Non-Rigid registration for building 3D anatomical atlas. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON PATTERN RECOGNITION, 12., 1994, Jerusalem, Israel. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 1994.
- TENG, C.-C.; SHAPIRO, L. G.; KALET, I. Head and neck lymph node region delineation using a hybrid image registration method. In: IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING: from nano to macro, 2006, Arlington, VA, USA. **Proceedings...** New York: IEEE, 2006. p.462–465.
- THEVENAZ, P.; UNSER, M. A. Spline pyramids for intermodal image registration using mutual information. In: SPIE MEDICAL IMAGING, 1997. **Proceedings...** Bellingham: SPIE, 1997. v.3169, n.1, p.236–247.
- THIRAN, J.-P.; WARSCOTTE, V.; MACQ, B. A queue-based region growing algorithm for accurate segmentation of multi-dimensional digital images. **Signal Processing**, [S.l.], v.60, 1997.

THIRION, J.-P. Image matching as a diffusion process: an analogy with maxwell's demons. **Medical Image Analysis**, [S.l.], v.2, n.3, p.243–260, 1998.

THOMPSON, P.; TOGA, A. A framework for computational anatomy. **In Computing and Visualization in Science**, [S.l.], v.5, p.1–12, 2002.

VEMURI, B. C.; YE, J.; CHEN, Y.; LEONARD, C. M. Image registration via level-set motion: applications to atlas-based segmentation. **Medical Image Analysis**, Holanda, v.7, n.1, p.1–20, Mar. 2003.

VIOLA, P.; W.M. WELLS, I. Alignment by maximization of mutual information. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTER VISION, 5., 1995, Los Alamitos, CA, USA. **Proceedings...** New York: IEEE, 1995. v.00, p.16.

WANG, H.; DONG, L.; LII, M. F.; LEE, A. L.; CREVOISIER, R. de; MOHAN, R.; COX, J. D.; KUBAN, D. A.; CHEUNG, R. Implementation and validation of a 3-dimensional deformable registration algorithm for targeted prostate cancer radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics**, [S.l.], v.61, n.3, p.725–735, March 2005.

WANG, Q. et al. Construction and validation of mean shape atlas templates for atlas-based brain image segmentation. In: INFORMATION PROCESSING IN MEDICAL IMAGING - IPMI, 2005. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2005. v.3565, p.689–700.

WARFIELD, S. K.; KAUS, M.; JOLESZ, F. A.; KIKINIS, R. Adaptive, template moderated, spatially varying statistical classification. **Medical Image Analysis**, Amsterdam, v.4, n.1, p.43–55, Mar. 2000.

WARFIELD, S. K.; ZOU, K. H.; III, W. M. W. Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.23, n.7, p.903–921, 2004.

WRANGSJÖ, A.; PETTERSSON, J.; KNUTSSON, H. Non-rigid registration using Morphons. In: SCANDINAVIAN CONFERENCE ON IMAGE ANALYSIS (SCIA), 14., 2005, Joensuu. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2005.

XIAO, H. F. B. Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.26, n.4, p.479–486, April 2007.

ZHANG, L.; HOFFMAN, E.; REINHARDT, J. M. Lung lobe segmentation in volumetric X-ray CT images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.25, n.1, p.1–16, 2006.

ZHANG, T.; CHI, Y.; MELDOLESI, E.; YAN, D. Automatic delineation of on-line head-and-neck computed tomography images: toward on-line adaptive radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, [S.l.], v.68, n.2, p.522–530, Jun. 2007.

ZHAO, C.; SHI, W.; DENG, Y. A new Hausdorff distance for image matching. **Pattern Recognition Letters**, [S.l.], v.26, n.5, p.581–586, 2005.

ZIJDENBOS, A.; DAWANT, B.; MARGOLIN, R.; PALMER, A. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v.13, n.4, p.716–724, Dec. 1994.

ZITOVA, B.; FLUSSER, J. Image registration methods: a survey. **Image and Vision Computing**, [S.l.], v.21, n.11, p.977–1000, Oct. 2003.

ZÖLLEI, L. et al. Efficient population registration of 3D data. In: **COMPUTER VISION FOR BIOMEDICAL IMAGE APPLICATIONS**, 2005, Beijing, China. **Proceedings...** [S.l.: s.n.], 2005. p.291–301.

APÊNDICE A

A tabela A apresenta os valores D para todos os pares de registros efetuados ao banco de dados 2 desta tese.

