



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGNEGNERIA BIOMEDICA

**“TECNICHE DI DEEP LEARNING PER LA SEGMENTAZIONE DEL FEGATO NELLA
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA”**

Relatore: Prof. Fabio Scarpa

Laureando/a: Niccolò Brusadin

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 23 settembre 2022

INDICE

INTRODUZIONE	4
1. Il fegato.....	6
1.1 Suddivisione in lobi	6
1.2 Segmenti epatici	6
1.3 Parenchima epatico	7
1.4 Vascolarizzazione epatica	8
1.5 Carcinoma nel fegato	8
1.5.1 Classificazione del carcinoma.....	9
1.5.2 Eziopatogenesi	9
1.6 Volumetria del fegato.....	10
2. Strumentazione.....	12
2.1 Tomografia Computerizzata (TC).....	12
2.2 Scala di Hounsfield	12
2.3 Tomografia Assiale Computerizzata (TAC).....	13
2.4 Tomografia Elicoidale (Spiral CT)	13
2.5 TC Multislice	14
2.6 TC Volumetrica (TCV).....	15
2.7 Tecniche di segmentazione manuale.....	16
2.7.1 Contorni attivi	16
2.7.2 Livewire	17
2.7.3 Interpolazione delle forme	17
2.7.4 SmartPaint	17
2.8 Pre-elaborazione immagine.....	17
3. Deep Learning	19
3.1 Reti neurali artificiali	19
3.1.1 Funzioni di attivazione.....	20
3.1.2 Schemi di apprendimento.....	21
3.1.3 Metodi di confronto	22
3.2 Rete neurale convoluzionale	23
3.2.1 Addestramento dei dati	25
3.3 Transfer Learning.....	26
3.4 Architettura U-Net	26
3.5 Reti neurali a convoluzione completa	28

4. Applicazione dei metodi deep learning alla segmentazione epatica	29
4.1 Sfida del Benchmark LiTS.....	29
4.2 Applicazione del modello U-Net a cascata	30
4.2.1 Pre-elaborazione.....	31
4.2.2 Segmentazione iniziale	31
4.2.3 Ricostruzione	32
4.2.4 Segmentazione finale	32
4.2.5 Risultati	32
4.3 Applicazione di un modello U-Net ibrido.....	33
4.3.1 Pre-elaborazione.....	34
4.3.2 Architettura ResUNet.....	34
4.3.3 Test e Valutazione dei risultati.....	34
CONCLUSIONE.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	39

INTRODUZIONE

Il carcinoma nel fegato rappresenta la terza causa di morte per cancro con un'incidenza che è in aumento. Il trapianto di fegato, in questi casi, è il trattamento definitivo che aumenta il tasso di sopravvivenza dei pazienti con carcinoma epatico in stadio terminale e cirrosi. Pertanto, nella diagnosi di tomografia computerizzata (TC) epatica e nella pianificazione chirurgica, la segmentazione è un prerequisito essenziale per consentire la corretta ricostruzione dei segmenti epatici. Tuttavia, di fronte a centinaia di sezioni TC, i medici devono rappresentare manualmente il contorno del fegato e le lesioni fetta per fetta, il che richiede tempo, lavoro e dipende fortemente dalle esperienze soggettive dei medici.

La segmentazione epatica viene eseguita sempre più spesso grazie ai progressi nei dispositivi chirurgici e nell'imaging diagnostico preoperatorio che consentono la delineazione accurata delle varianti anatomiche e la valutazione del volume del fegato nel trapianto di fegato vivo. I principali problemi postoperatori che si verificano a seguito della segmentazione del fegato sono dovuti a disfunzione epatica e perdite biliari. Una stima accurata del fegato residuo è fondamentale per evitare l'insufficienza epatica come complicanza più grave.

L'era della moderna tecnologia di imaging ha offerto strumenti nuovi e più accurati per stimare il volume del fegato. Oggi, il volume del fegato può essere calcolato sia da esami TC che MRI. La TC è più comunemente usata grazie alla sua maggiore accessibilità, maggiore risoluzione spaziale, robustezza e breve tempo di acquisizione.

In generale, gli approcci alla segmentazione del fegato includono la segmentazione manuale e la segmentazione automatizzata. La segmentazione manuale richiede tempo, è scarsamente riproducibile e i risultati variano a seconda degli operatori ed è un'attività che richiede competenze tecniche di alto livello. Perciò nella pratica clinica, c'è un urgente bisogno di metodi di segmentazione epatica automatica ad alta precisione.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati algoritmi di Deep Learning per l'apprendimento automatico dei dati utile a rendere più accurata la segmentazione del fegato. In particolare, le reti neurali convoluzionali (CNN) hanno mostrato risultati promettenti per l'esecuzione di vari compiti nell'imaging medico.

Le CNN hanno la capacità di apprendere le caratteristiche rilevanti, che definiscono la struttura anatomica e il tessuto del fegato, per segmentare il fegato automaticamente in un set di dati di addestramento di volumi di tomografia computerizzata (TC). Ad esempio, U-Net è un modello di codificatore-decodificatore, che nella prima parte identifica le caratteristiche principali andando a classificare ciascun pixel dell'immagine e nella seconda ricostruisce l'esatta posizione spaziale di

ciascun pixel. Inoltre, grazie a opportune connessioni tra strati non consecutivi, migliora le prestazioni compensando il “vanishing gradient”, cioè la perdita di informazione che si verifica negli stati intermedi ed iniziali durante la retro-propagazione dell’errore (calcolato in output).

1. Il fegato

Il fegato è l'organo più voluminoso tra i visceri addominali. Ha l'aspetto circa di un cuneo, dovuto alla forma della porzione superiore della cavità addominale in cui si sviluppa. La forma della faccia superiore, detta diaframmatica, è modellata dalle pareti anterolaterali dell'addome e del torace. La faccia inferiore, detta viscerale è delineata dai rapporti che essa contrae con alcuni organi addominali. Il peso del fegato nell'individuo adulto sano è di 1,2 – 1,6 kg e 1,5 - 2% del peso corporeo. Le sue dimensioni variano, in funzione del sesso, ossia è più piccolo nei soggetti di sesso femminile e in funzione delle dimensioni corporee; aumenta il proprio volume con l'accumulo di grasso. [1]

1.1 Suddivisione in lobi

Il fegato in base al suo aspetto viene suddiviso nei seguenti lobi: destro, sinistro, caudato e quadrato, che sono definiti, in parte, dalle inserzioni dei legamenti peritoneali.[1]

Il lobo destro è il più voluminoso e contribuisce a tutte le facce considerate nella descrizione generale macroscopica dell'organo. Il legamento falciforme lo separa dal lobo sinistro superiormente e anteriormente, mentre inferiormente i due lobi sono separati dal legamento

venoso e dalla fossa per il legamento rotondo. Inoltre, esso contiene la cistifellea.[1]

Il lobo sinistro è più piccolo, ma nell'infanzia il suo volume può avvicinarsi a quello del lobo destro. È situato a sinistra del legamento falciforme e rispetto al lobo destro è più stretto, con un apice che si assottiglia verso il quadrante superiore sinistro.

Il lobo quadrato appare come una sporgenza della faccia inferiore del fegato, trovandosi sulla destra rispetto alla fossa del legamento rotondo. La sua morfologia varia da soggetto a soggetto.

Il lobo caudato appare come una sporgenza sulle facce inferiore e posteriore del fegato, a destra del solco formato dal legamento venoso e posteriormente all'ilo epatico. Alla sua destra si trova il solco della vena cava inferiore. Da un punto di vista macroscopico, è descritto come porzione del lobo destro.[1]

1.2 Segmenti epatici

L'attuale suddivisione anatomofunzionale del fegato si basa sul sistema di classificazione dell'anatomista francese Couinaud (1957) che prevede la suddivisione del fegato in 8 segmenti epatici.[1] Questa classificazione viene tutt'ora seguita dai chirurghi per gli interventi di resezione epatica e per la corretta segmentazione del fegato.

I segmenti epatici costituiscono le unità anatomiche e funzionali del fegato. Ciascun segmento è indipendente l'uno dall'altro ed è costituito da un'arteria che porta il sangue arterioso ad un

determinato segmento, una vena che conduce il sangue che proviene da altre zone anatomiche, una via biliare che porta la bile nell'intestino e da una o più vene epatiche che fluiscono il sangue fuori dal segmento, per farlo rientrare nella circolazione. [1]

Il segmento epatico I corrisponde al lobo caudato ed è localizzato nella parte centrale e posteriore del fegato. Il segmento epatico II si trova nella parte posteriore di sinistra del fegato. Il segmento epatico III si trova nella parte anteriore di sinistra del fegato. Il segmento epatico IV si trova nella zona più centrale della parte sinistra del fegato e confina alla sua sinistra con i segmenti II e III, alla sua destra con i segmenti V e VIII. Il segmento epatico IV drena principalmente nella vena epatica media. Il segmento epatico V si trova nella zona più anteriore della parte centrale del fegato di destra e drena nella vena epatica destra e media; confina posteriormente con il segmento VII, alla sua sinistra con il segmento IV e alla sua destra con il segmento VI. Il segmento epatico VI si trova nella zona più anteriore della parte laterale del fegato di destra; confina posteriormente con il segmento VII; alla sua sinistra con il segmento V. Il segmento epatico VII si trova nella zona più posteriore della parte laterale del fegato di destra; confina anteriormente con il segmento VI; alla sua sinistra con il segmento VIII. Il segmento epatico VIII si trova nella zona più posteriore della parte centrale del fegato di destra; confina anteriormente con il segmento V; alla sua sinistra con il segmento IV ed alla sua destra con il segmento VII.[1]

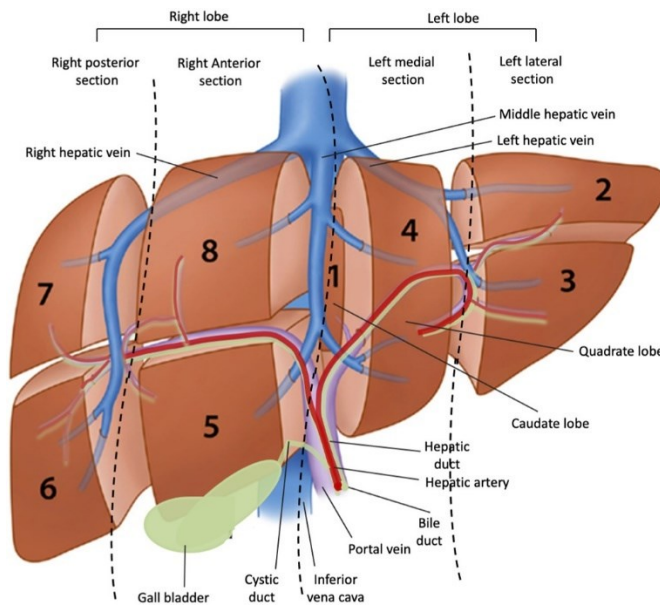


Figura 1: Anatomia del fegato e segmenti epatici [28]

1.3 Parenchima epatico

Il fegato è rivestito dal peritoneo viscerale che comprende un unico strato di cellule superficiali. Inoltre, il fegato è ricoperto da una sottile lamina di fibre elastiche e collagene che contengono

terminazioni nervose sensitive, definita come capsula di Glisson: da essa si dipartono setti e trabecole di tessuto connettivo che penetrano nel parenchima epatico, dividendolo negli spazi portalì.[1]

Il parenchima epatico è costituito da una massa spugnosa di cellule epatiche, gli epatociti, che svolgono la maggior parte delle funzioni metaboliche. Queste cellule sono poste in stretta connessione con una rete di capillari detti sinusoidi derivati dalla vena porta che scorre nello spazio portale. La capsula fibrosa che avvolge il fegato assume una maggiore importanza quando il fegato va incontro a ipertrofia in risposta a condizioni patologiche, a resezione chirurgica o a seguito di embolizzazione della vena porta o dell'arteria epatica.[2]

1.4 Vascolarizzazione epatica

Il principale vaso arterioso che irrorà il fegato è l'arteria epatica. Essa origina dal tripode celiaco da cui si dirige al fegato nel piccolo omento per poi diramarsi in tre rami principali: l'arteria gastroduodenale, la sopraduodenale e la gastrica.[2]

Il sistema venoso del fegato possiede invece due sistemi: il sistema delle vene portalì ed epatiche.

Il sistema portale è costituito dalla vena porta dove confluisce il sangue proveniente dallo stomaco, pancreas ed intestino.[2] Le tre vene epatiche, sinistra, media e destra, che si uniscono alla vena cava inferiore, costituiscono il secondo sistema venoso del fegato. Il loro decorso nel parenchima epatico permette di dividere il fegato in settori, mentre i loro peduncoli permettono di dividere ciascun settore in ulteriori segmenti.[1]

1.5 Carcinoma nel fegato

I tumori maligni del fegato che originano dal parenchima epatico e dall'epitelio dei dotti biliari rappresentano le neoplasie che hanno generalmente una prognosi negativa e il cui trattamento risulta complicato. Queste forme di tumore rappresentano una delle neoplasie di più frequente riscontro nel mondo con un'incidenza che è ancora in aumento. Più dell'80% dei casi si osserva nei Paesi in via di sviluppo a causa della maggior prevalenza dei fattori di rischio come l'epatite B. (figura 2) [2]

Poco meno di 20 anni fa queste neoplasie si presentavano al chirurgo in uno stadio talmente avanzato di diffusione da rendere inutile ogni tentativo di terapia chirurgica; la sopravvivenza di questi pazienti raramente superava i 2-3 mesi dal momento della diagnosi. Grazie alle tecniche diagnostiche non invasive ed altamente sensibili al riscontro di lesioni epatiche, quali l'ecografia e la TC, oggi è possibile una diagnosi precoce della neoplasia e quindi un intervento chirurgico conservativo.[1]

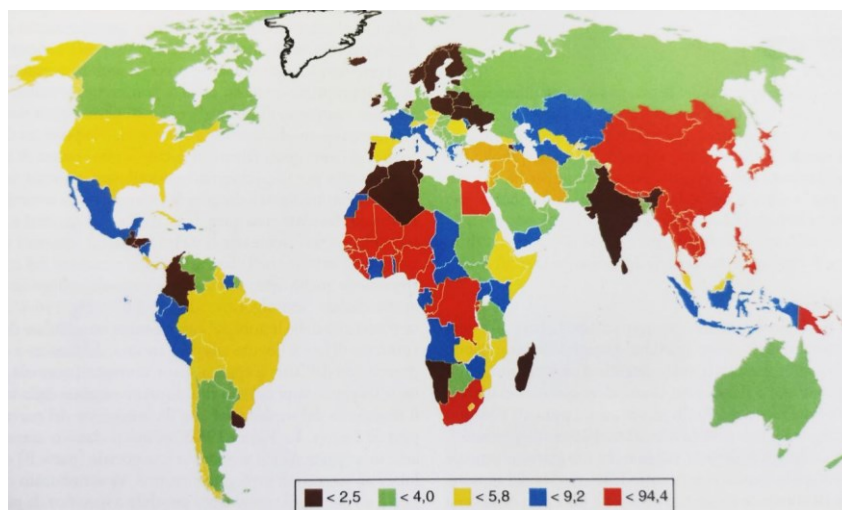


Figura 2: Stima del tasso di incidenza di carcinoma epatico standardizzato per età per 100 000

1.5.1 Classificazione del carcinoma

I tumori maligni di più frequente riscontro sono i tumori metastatici; i tumori del colon, dello stomaco e del pancreas sono, in ordine di frequenza, le neoplasie addominali che, attraverso il sangue portale, metastatizzano a livello epatico. Alcuni studi mostrano che circa il 40% dei pazienti deceduti per cancro hanno incontrato neoplasie formate da metastasi epatiche.[1]

Il carcinoma epatocellulare costituisce il tumore primitivo di più frequente riscontro, oltre l'80%, ed è responsabile di circa 1 milione di decessi nel mondo ogni anno.[1] Fisiopatologicamente questo tipo di carcinoma deriva da una trasformazione maligna degli epatociti epatici.[2] L'epatite cronica da virus B e la cirrosi epatica sono le principali cause dello sviluppo degli epatocarcinomi.

Il carcinoma colangiocellulare interessa le vie biliari e fa parte di circa 10-20%, dei tumori primitivi del fegato. Rispetto agli epatocarcinomi hanno una prognosi decisamente peggiore.[2]

1.5.2 Eziopatogenesi

I fattori di rischio legati alla patogenesi degli epatocarcinomi sono numerosi: malnutrizione, infezioni da parassiti, tossine, tabacco ed ormoni sessuali. Il maggior fattore di rischio è l'infezione cronica da virus dell'epatite B. Questo e la coesistenza di cirrosi rappresentano il 90% dei pazienti affetti da epatocarcinomi.[2]

Il riconoscimento di questi e altri fattori di rischio ha permesso di individuare una popolazione a rischio da sottoporre a periodici controlli in modo da aumentare le possibilità di una diagnosi precoce.[2]

1.6 Volumetria del fegato

La stima del volume epatico viene effettuata nella valutazione preoperatoria dei pazienti sottoposti a resezione epatica o trapianto di fegato. Nella valutazione dell'idoneità alla chirurgia, le considerazioni chiave includono la funzionalità epatica basale preoperatoria, le dimensioni del paziente, il volume epatico standardizzato (SLV) e il volume epatico residuo postoperatorio (futuro fegato residuo o FLR). La volumetria può anche essere importante per la valutazione post-terapia, ad esempio dopo il trapianto di fegato per valutare la rigenerazione dell'innesto e la valutazione della risposta al trattamento delle neoplasie epatiche.[3]

Per quanto concerne la resezione epatica è fondamentale ottenere una determinazione accurata del volume del fegato, specialmente nei pazienti con malattia epatica cronica o cirrosi, dove la dimensione del fegato residuo è considerata come fattore prognostico.[3]

L'SLV si basa sull'analisi di regressione della popolazione normale, tipicamente donatori di trapianto, e in cui una formula può essere calcolata dal peso corporeo o dalla superficie corporea del paziente.[3]

Nei pazienti con fegato normale, è stato riscontrato che un SLV <20% a seguito di resezione chirurgica maggiore è associato a una maggiore morbidità postoperatoria e insufficienza epatica.[4]

L'esatto FLR può essere specifico del paziente e in varie pubblicazioni è stata proposta una gamma di percentuali di cut-off. Ad esempio, in uno studio prospettico, Ferrero et al. hanno scoperto che un FLR di circa il 26,5% è necessario per i pazienti con un fegato sano.[5] Tuttavia, per i pazienti con malattia epatica sottostante, è generalmente accettato che l'FLR richiesto sia considerevolmente maggiore rispetto a quelli con un fegato normale, data la ridotta funzionalità degli epatociti. Al fine di garantire il successo chirurgico e di ridurre morbidità e mortalità significative, un paziente con cirrosi richiederà un FLR >50% mentre il requisito è >40% nei pazienti con steatosi di alto grado.[5]

Il volume del fegato è anche un fattore chiave nella selezione dell'individuo appropriato per il trapianto di fegato da donatore vivente (LDLT). Pertanto, una valutazione precisa del volume del fegato del donatore è fondamentale per determinare se il donatore è adatto per LDLT per garantire la sicurezza sia del donatore che del ricevente. L'imaging del ricevente deve essere eseguito il più vicino possibile al momento del trapianto pianificato in modo da ottenere un'accurata riflessione sullo stato patologico del ricevente; qualsiasi invasione vascolare o trombosi dovrebbe essere prontamente identificata, poiché ciò influenza la plausibilità del trapianto.[5]

Per una stima accurata del volume del fegato, è importante una buona comprensione dell'anatomia vascolare e biliare intraepatica. Una solida conoscenza della procedura chirurgica è necessaria per una valutazione accurata del volume del fegato del donatore. In particolare, è necessario evidenziare le principali varianti anatomiche che possono potenzialmente influenzare le tecniche chirurgiche. Per un donatore adulto, un volume residuo di fegato del 30% per il donatore è considerato la soglia

minima per procedere al trapianto, a condizione che non vi siano malattie epatiche.[6]. Alcuni autori hanno raccomandato un rapporto ponderale minimo tra trapianto e ricevente di 0,8 per prevenire la sindrome delle piccole dimensioni.[7]

2. Strumentazione

L'individuazione dei segmenti epatici e l'analisi diagnostica del carcinoma epatico vengono effettuati attraverso la raccolta di immagini di molte sezioni del fegato tramite tomografia computerizzata. Le tecniche di segmentazione adottate sulle immagini tomografiche si differenziano a seconda che queste siano manuali o automatiche. In questa sezione verranno trattate alcune tecniche manuali della segmentazione come la scontornatura assistita e la pittura assistita.

2.1 Tomografia Computerizzata (TC)

La tomografia computerizzata (TC) è una tecnica diagnostica per immagini che consente di esaminare ogni parte del corpo per la diagnosi e lo studio dei tumori e di numerose altre patologie.[8] La segmentazione del fegato dalle immagini di tomografia computerizzata addominale (TC) è un passaggio essenziale in alcuni interventi clinici assistiti da computer, come la pianificazione chirurgica per il trapianto di fegato da donatore vivente e la radioterapia.[9] In particolare la TC volumetrica consente la misurazione del volume epatico totale (TLV) e il parenchima epatico residuo (FLR) con ottima accuratezza(95%). [1] Gli algoritmi sviluppati con il deep learning oggi consentono un'ottima ricostruzione delle immagini TC del fegato e individuazione dei segmenti epatici.

2.2 Scala di Hounsfield

Per agevolare l'interpretazione dell'immagine non si rappresenta direttamente il coefficiente di attenuazione di ogni voxel, ma piuttosto una sua versione normalizzata. Pertanto, attraverso la cosiddetta Scala di Hounsfield si è in grado di visualizzare con buon contrasto la zona di interesse da analizzare.

$$HU = 1000 (\mu_t^1 - \mu_w^2 / \mu_w)$$

La scala delle HU viene partizionata in finestre più piccole con larghezza W e livello del valore centrale C. Il windowing HU è un parametro significativo per la segmentazione automatica del fegato. L'intervallo ottimale dell'unità di Hounsfield determinato sperimentalmente per la segmentazione automatica del fegato utilizzando il modello U-Net è [-150, 250]. [10]

¹ indica coefficiente di attenuazione dell'oggetto in esame

² indica coefficiente di attenuazione dell'acqua

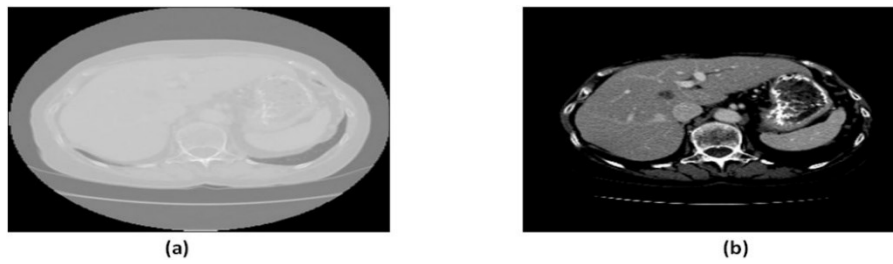


Figura 3: (a) Immagine grezza dal set di dati LiTS (b) Immagine pre-elaborata utilizzando l'unità Hounsfield[24]

2.3 Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

Nella tomografia assiale computerizzata (TAC) i dati vengono raccolti con più proiezioni attraverso il passaggio di fasci di raggi X nell'area interessata. Le varie proiezioni sono poi rielaborate da un computer, in modo da ricostruire un'immagine 2D dei diversi tipi di tessuto.[8]

La strumentazione di generazione III a fan beam, sviluppata nel 1976 prevede la sorgente di raggi X con tubo radiogeno e un array di rivelatori in movimento sincrono. Il fascio è collimato a ventaglio 30°-50° e l'unico movimento consentito è la rotazione; questo movimento è un'importante semplificazione meccanica. Il tempo di acquisizione di un'immagine va dai 5 ai 10 secondi. [11]

Il principale impiego della tomografia assiale computerizzata nel fegato è la valutazione di strutture tumorali, lesioni, infezione, dolori addominali inspiegabili od ostruzioni. Talvolta per poter valutare al meglio alcune zone di interesse del fegato vengono impiegati i mezzi di contrasto.[12]

2.4 Tomografia Elicoidale (Spiral CT)

Nella spiral CT il paziente giace in un lettino da visita che passa attraverso uno scanner a forma di ciambella, mentre un tubo a raggi X ruota attorno al lettino. Questo movimento si traduce in un set di dati continuo a forma di spirale senza spazi vuoti.[11] Con la TC elicoidale, c'è meno probabilità di perdere piccoli tumori o anomalie e la TC spirale è da 8 a 10 volte più veloce di una TC tradizionale.[13]

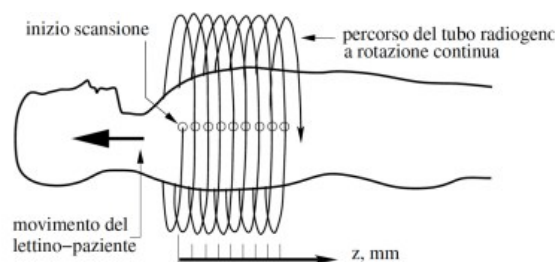


Figura 4: Tomografia elicoidale [11]

La tomografia elicoidale è impiegata maggiormente in quanto ha una risoluzione lungo l'asse longitudinale migliore rispetto a quella sequenziale. Inoltre, non presenta artefatti da movimento. Per ottenere tali risultati è stata impiegata la tecnologia slip-ring e di detection. La tecnologia slip-ring è usata nei contatti elettrici per l'alimentazione del tubo radiogeno e per il trasferimento dei data dai sensori senza l'utilizzo di cavi fisici che collegano parti stazionarie e rotanti della macchina. Il tubo radiogeno deve poter lavorare ininterrottamente, soprattutto quando viene iniettato un agente di contrasto. Per migliorare il raffreddamento e la riduzione della corrente nel tubo. Un ulteriore parametro fondamentale è il passo di avanzamento detto anche pitch ossia il rapporto di avanzamento del lettino per la larghezza della sezione.[11]

$$\text{pitch} = d^1/S^2$$

La scelta del pitch è fondamentale per poter scansionare un determinato range R di dati e interessa la dosimetria di raggi X. Un pitch < 1 determina la sovrapposizione delle sezioni e una maggiore dose necessaria, mentre un pitch > 1 comporta un minore dose di raggi X a discapito di alcune sezioni non acquisite.[11]

Per la valutazione di routine del fegato vengono usate griglie di collimazione di 7 mm e viene utilizzata un'esposizione elicoidale di 30 secondi a 330 mA. L'intero fegato con l'utilizzo di mezzi di contrasto è coperto in circa 21-25 sec. Scansione avviene bene all'interno della fase di non equilibrio, vicino al picco di potenziamento epatico e prima che i decadimenti dell'attenuazione per l'aorta e il fegato diventino paralleli durante la fase di equilibrio.[11]

2.5 TC Multislice

La TC a spirale multislice costituisce la tomografia assiale computerizzata a più strati, in cui i vari piani sono ricostruiti in maniera dettagliata attraverso dei software ad alta definizione, che consentono di acquisire più sezioni corporee in una singola rotazione di 40 secondi. Questo tipo di TC multistrato rappresenta un'evoluzione della semplice TC a spirale, in cui la qualità delle immagini è superiore, dal momento che il corpo viene suddiviso in multistrati sub-millimetrici che danno la possibilità di acquisire una scansione tridimensionale, fornendo indicazioni sulle funzionalità anatomiche esaminate, come i segmenti del fegato.[14]

¹ indica step di avanzamento lettino (mm per 360°)

² indica larghezza della sezione (mm)

L'aumento della velocità combinato con la collimazione a fetta sottile ha migliorato la risoluzione spaziale e temporale, che a sua volta ha fornito una maggiore sensibilità nel rilevamento delle lesioni focali, in particolare per il cancro epatocellulare (HCC) nei pazienti con cirrosi.[15]

Per le analisi di routine la maggior parte degli studi più recenti ha suggerito di acquisire solo le immagini della fase arteriosa tardiva insieme alle immagini della fase venosa portale. In particolare, la tecnica di scansione a doppia fase arteriosa migliora il tasso di rilevamento dei tumori epatocellulari.[15]

La TC multirilevatore si sta rivelando preziosa nella valutazione di potenziali donatori di fegato viventi, contribuendo alla sicurezza del donatore e fornendo informazioni complete sull'anatomia vascolare epatica, sul parenchima epatico e sul volume del trapianto e del residuo del fegato. Queste informazioni sono fondamentali nella scelta del potenziale donatore più idoneo, nella pianificazione chirurgica e nell'ottenimento di un innesto ottimale che mantenga l'equilibrio tra afflusso di sangue e drenaggio venoso. [16]

2.6 TC Volumetrica (TCV)

La tomografia computerizzata volumetrica (CTV) è stata ampiamente utilizzata come metodo per la valutazione volumetrica preoperatoria del fegato.[3]

La valutazione volumetrica del fegato dipende principalmente dalla fase di scansione. Esistono differenze significative nei calcoli del volume totale del fegato e del volume del fegato dell'innesto tra la fase TC più grande, venosa, e quella più piccola, senza somministrazione di mezzo di contrasto, nota anche come semplice. La TC basata sulla fase CT più grande venosa è preferita rispetto alla fase semplice perché la TC con mezzo di contrasto delinea l'anatomia vascolare e i margini di qualsiasi tumore, migliorandone il contrasto, nonostante CTV basata sulla fase TC più piccola corrisponde in modo più accurato ai risultati intraoperatori effettivi.[3]

Un altro parametro fondamentale per ottenere una segmentazione epatica precisa è lo spessore della sezione dell'immagine. In generale si ottengono risultati più accurati quando si utilizzano immagini TC con spessori di sezione più piccoli.[3]

Inoltre, esiste una relazione inversa tra lo spessore della sezione e i volumi epatici calcolati: i volumi epatici ottenuti dall'analisi di sezioni TC di spessore submillimetrico sono tipicamente maggiori del volume calcolato da immagini più spesse. Utilizzando sezioni spesse 6 mm si prevede un errore massimo del 5% nel volume dell'innesto calcolato. Tuttavia, l'uso di sezioni più sottili si traduce in un maggior numero di sezioni assiali necessarie per la segmentazione, quindi più tempo necessario per l'analisi volumetrica. Ciò richiede molto tempo quando viene utilizzato un metodo manuale di

tracciatura dei contorni. Supponendo che un'estensione tipica del fegato adulto sia di 12 cm, l'uso di sezioni da 6 mm e 0,625 mm richiede la segmentazione rispetti rispettivamente di circa 20 immagini e 192 immagini.[38]

La CTV è stata tradizionalmente eseguita tracciando manualmente i contorni dei contorni epatici e sommando l'area del fegato su ciascuna sezione assiale, solitamente da un radiologo. Il tracciamento dei contorni viene in genere eseguito utilizzando il mouse ottico standard.[3] Sono stati ideati nuovi modi per tracciare i margini del fegato, incluso l'uso di una tavoletta con penna elettromagnetica a mano libera.[17] C'è accuratezza e precisione comparabili in questi due metodi. Il tempo medio di segmentazione per paziente è significativamente più breve con l'uso del metodo di tracciamento del contorno della penna elettromagnetica a mano libera. Tuttavia, tali metodi manuali dipendono dall'operatore e richiedono molto tempo e attenzione. L'equilibrio tra l'accuratezza della stima del volume e il tempo richiesto per l'analisi dell'immagine deve essere attentamente valutato.[3]

2.7 Tecniche di segmentazione manuale

La segmentazione manuale del fegato si basa fortemente sull'interazione dell'operatore per eseguire la segmentazione. I primi approcci alla segmentazione manuale utilizzavano strumenti molto semplici come una matita, un widget spline o un pennello, mentre le tecniche manuali più recenti utilizzano algoritmi per ottimizzare il contorno o il colore. Una volta identificato il fegato su ciascuna fetta, viene utilizzato un software di post-elaborazione per generare il volume del fegato.[18]

Per eseguire la segmentazione manuale tramite contornatura, le immagini TC vengono salvate come file DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine, e caricate nel software di post-elaborazione. L'analista dell'immagine usa quindi un cursore per posizionare i nodi lungo il confine del fegato. Con questa tecnica vengono inclusi i vasi racchiusi dal parenchima, mentre sono esclusi quelli adiacenti al fegato, come la vena porta e la vena cava inferiore. Il numero totale di pixel all'interno dell'area delimitata fornisce l'area della sezione trasversale per una data fetta. Ciascuna area della fetta viene quindi moltiplicata per lo spessore della fetta e i volumi risultanti vengono sommati per fornire il volume totale del fegato. [18]

2.7.1 Contorni attivi

Nell'approccio contorno attivo, l'analista dell'immagine disegna un contorno approssimativo del fegato con il cursore. Questi contorni, chiamati anche serpenti, vengono quindi testati con un algoritmo interattivo che costringe il serpente a collassare o ad espandersi in base alle variazioni di intensità dei pixel dell'immagine, posizionandosi dove queste variazioni sono massime; il contorno dovrebbe agganciarsi ai bordi esterni del fegato. Per una segmentazione ottimale, l'immagine deve

essere adeguatamente pre-elaborata e il contorno originale deve essere vicino al confine del fegato. Ciò impedirà all'algoritmo di fuoriuscire negli organi vicini o di raggiungere un minimo locale. [18]

2.7.2 Livewire

L'approccio livewire fa parte delle tecniche di contornatura; qui l'immagine viene interpretata come un grafico ponderato. I pixel sono rappresentati dai vertici del grafico. I pixel adiacenti sono collegati da bordi del grafico; il costo di connessione tra questi vertici è rappresentato dal peso di questi bordi. L'utente fa clic sul confine per creare un cosiddetto "punto seme" e vengono calcolati i possibili percorsi a costo minimo verso tutti gli altri punti dell'immagine. Quindi, l'utente sceglie un altro punto di confine, chiamato "punto libero". Il confine del fegato si comporta quindi come un filo metallico, collegando il punto seme con il punto libero tramite un percorso a costo minimo lungo il bordo del fegato.[19]

2.7.3 Interpolazione delle forme

L'interpolazione della forma funge come base per le tecniche 3D automatiche. Questa tecnica di contorno assistito consente all'utente di interpolare una forma tridimensionale completa (3-D) tracciando un numero limitato di contorni. Ciò riduce il numero di immagini che devono essere contornate a poche sezioni chiave. Inoltre, può essere combinata con l'approccio livewire per ottimizzare ulteriormente ciascuno dei contorni interpolati.[18]

2.7.4 SmartPaint

SmartPaint utilizza un pennello "smart". L'utente passa sopra il parenchima epatico e l'algoritmo consente al pennello di attaccarsi selettivamente a determinate regioni con caratteristiche di colore e intensità analoghe ai pixel sezionati dell'utente, evitandone altre. Questo identifica i voxel sottostanti come appartenenti all'oggetto fegato o al suo sfondo. La segmentazione viene aggiornata in tempo reale per fornire un riscontro immediato agli utenti aggiornando la segmentazione. Come per le altre tecniche viste, una volta considerati tutti i voxel appartenenti al fegato, è possibile calcolare il volume dell'organo sommando i volumi di ciascun voxel.[20]

2.8 Pre-elaborazione immagine

Durante il processo di acquisizione, le immagini TC possono essere influenzate da una varietà di artefatti: rumore, movimento, dispersione e artefatti metallici. È fondamentale identificare questi artefatti nelle immagini TC e migliorarli per aiutare i sistemi di rilevamento a funzionare meglio. Uno degli approcci più frequenti per la rimozione del rumore è l'uso di tecniche di filtraggio come il filtro

mediano. Il filtro mediano è un filtro non lineare utile per rimuovere rumori come sale e pepe, gaussiani e rumori casuali. La mediana dei valori di input in una dimensione della finestra specificata viene determinata come campione di output del filtro nel filtraggio mediano. [20]

Il filtro mediano viene utilizzato anche per eliminare altri rumori, come il riempimento di piccoli fori del fegato.[21] Questa tecnica ha un vantaggio rispetto ai filtri medi e gaussiani per la segmentazione del fegato poiché mantiene le informazioni sui bordi all'interno dell'immagine.

3. Deep Learning

L'intelligenza artificiale (AI) consente ai computer di apprendere da set di dati complessi e risolvere problemi del mondo reale, portando a prestazioni pari o migliori di quelle delle loro controparti umane. Essa si riferisce ad approcci computazionali all'analisi dei dati in cui i programmi per computer non sono guidati esplicitamente da esperti ma imparano principalmente dagli esempi.[17]

L'intelligenza artificiale comprende il machine learning, ossia una classe di metodi che permettono ad una macchina di apprendere e migliorare automaticamente le proprie capacità e prestazioni nel tempo. Alla base dell'apprendimento automatico ci sono una serie di differenti algoritmi che, partendo da nozioni primitive, sapranno prendere una specifica decisione piuttosto che un'altra o effettuare azioni apprese nel tempo.[22]

Il deep learning, sbocciato negli ultimi 10 anni grazie al progresso degli algoritmi, costituisce una sottocategoria del machine learning ed asserisce all'apprendimento approfondito. In particolare, questa applicazione dell'intelligenza artificiale non fa altro che creare modelli di apprendimento su più livelli basandosi sulle reti neurali artificiali.[22] Il termine "deep" si riferisce al numero di livelli nella rete: più livelli, più profonda è la rete. Le reti neurali tradizionali contengono solo 2 o 3 livelli, mentre le reti profonde possono avere centinaia.[23]

Il deep learning utilizza metodi di apprendimento della matematica per la rappresentazione delle relazioni latenti e intrinseche dei dati in un modo automatico. [22]

A differenza dei metodi tradizionali di apprendimento automatico, quelli di apprendimento profondo hanno migliaia di parametri in più liberi rispetto ai metodi machine learning classici; questa abbondanza di parametri rende i modelli deep learning più flessibili e più adatti per l'elaborazione e la classificazione di insiemi di dati complessi per l'imaging.[26] Inoltre, l'apprendimento profondo richiede meno intervento umano, dal momento che non è basato sull'individuazione manuale di caratteristiche nei dati stessi, ma invece individua le caratteristiche appropriate automaticamente dai dati. Gli algoritmi di deep learning sono ampiamente integrati nella diagnostica epatica, soprattutto nell'applicazione di algoritmi per la segmentazione automatica del fegato o di epatocarcinomi da immagini TC.[10]

3.1 Reti neurali artificiali

I modelli di rete neurale profonda sono diventati un potente strumento di apprendimento automatico e intelligenza artificiale e si ispirano al sistema nervoso umano; possono approssimare funzioni e dinamiche imparando dagli esempi. Questi modelli sono composti da diverse unità di elaborazione, chiamate neuroni artificiali, unità non lineari che combinano più input e producono un unico output.[25] L'informazione portata dalle reti neurali consiste in un valore numerico restituito dalla

funzione di attivazione del neurone che viene trasmesso; la funzione di attivazione opera sulla somma pesata di tutti gli input al neurone. I pesi insieme ad un fattore di distorsione costituiscono i parametri apprendibili del neurone.[24]

L'architettura generica di una rete neurale artificiale prevede tre livelli: [25]

1. Livello di input
2. Livelli nascosti
3. Livello di output

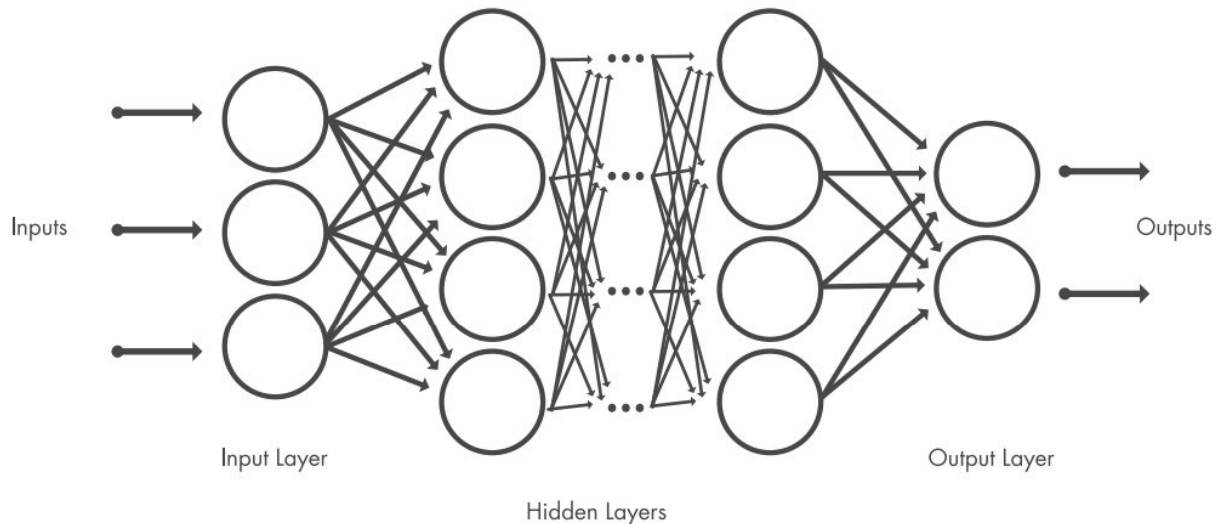


Figura 5: Architettura di una rete neurale artificiale

Gli input di addestramento vengono alimentati attraverso il livello di input. Gli strati nascosti apprendono e codificano le relazioni e gli schemi nei dati, regolando i pesi di input dei neuroni. Il risultato dei livelli nascosti viene quindi passato al livello di output che formatta l'output in base all'attività data, ad esempio numerica per attività di regressione o probabilità per attività di classificazione.[24] Oltre alle classiche reti neurali a tre livelli, esistono anche le reti neurali profonde che si differenziano dalle prima per un maggior numero di livelli nascosti. [25] Gli strati sono interconnessi tramite neuroni con ogni livello nascosto utilizzando l'output del livello precedente come suo input. [23]

Nella diagnostica medica vengono usate reti neurali profonde, in quanto quelli semplici prendono come input array unidimensionali.[25]

3.1.1 Funzioni di attivazione

Poiché i dati nel mondo reale sono per lo più non lineari, le funzioni di attivazione vengono utilizzate nelle reti neurali per la trasformazione non lineare dei dati. Le funzioni di attivazione sono funzioni

matematiche non lineari che garantiscono che la rappresentazione dei dati nello spazio di input sia mappata su uno spazio di output diverso, a seconda dei requisiti. [26]

Un esempio importante di queste funzioni sono la ReLU e la Sigmoid.

L'unità lineare rettificata (ReLU) viene implementata negli algoritmi delle reti neurali convoluzionali. Nello specifico, questa funzione non lineare prende un numero con valore reale x e converte x in 0 se x è negativo.[17]

$$f(x) = \max(0, x)$$

La Sigmoid prende un numero con valore reale x e lo comprime nell'intervallo compreso tra 0 e 1. In particolare, gli input negativi e positivi grandi sono posti molto vicini rispettivamente a 0 e all'unità.[17]

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

3.1.2 Schemi di apprendimento

I principali metodi di apprendimento per le reti neurali artificiali sono tre: l'apprendimento supervisionato, non supervisionato e semi-supervisionato.

L'apprendimento supervisionato viene normalmente utilizzato per attività di classificazione o regressione, sulla base di dati etichettati/classificati manualmente. Nell'apprendimento supervisionato, la rete viene infatti addestrata fornendo i dati di input insieme al corrispondente output corretto o verità di base. In questo modo, i parametri della rete neurale vengono sintonizzati in modo iterativo in base alla differenza tra la previsione e la verità fondamentale; in particolare si valuta quanto l'uscita discosta dalla risposta corretta.[24] Uno dei metodi chiave dell'apprendimento supervisionato è il back-propagation, ossia l'addestramento basato su propagazione dell'errore all'indietro; questo algoritmo fa in modo che la differenza tra output corretto e quello predetto dalla rete viaggi all'indietro attraverso tutti i neuroni della rete in modo da modificare i vari pesi per ridurre l'errore. Ciò viene fatto comunemente tramite il calcolo del gradiente della funzione di perdita.[30]

L'apprendimento non supervisionato è un metodo per addestrare modelli descrittivi per un determinato set di dati non classificati, in cui non viene fornito alcun risultato corretto ma sia l'algoritmo stesso a trovare nei dati caratteristiche che permettano di suddividerli in gruppi diverse.[24]

Infine, l'apprendimento semi-supervisionato racchiude una combinazione di entrambe le tecniche. Generalmente questo modello è basato su dati classificati, ma l'output, che costituisce la verità di base, non è fornito. Sono invece fornite informazioni a priori sul risultato previsto.[24]

Il metodo di apprendimento più utilizzato per la segmentazione del fegato è quello supervisionato ed utilizza come inputi i dati già classificati manualmente da clinici esperti, ottenuti dalle immagini TC pre-elaborate.[24]

3.1.3 Metodi di confronto

Per poter valutare e confrontare i metodi di deep learning vengono utilizzate una raccolta di metriche disponibili in letteratura. I parametri fondamentali per definire la qualità delle reti neurali sono:[28]

- Accuratezza (ACC)
- Sensibilità (SN)
- Specificità (SP)
- Area sotto la curva (ROC)
- Punteggio dei dadi (DICE)
- Coefficiente di somiglianza di Jaccard (Jaccard)

Il calcolo di questi parametri si basa sulla definizione di delle quattro cardinalità di base della matrice confusionale[38], ossia vero positivo (TP), vero negativo (TN), falso positivo(FP), falso negativo (FN).

L'accuratezza è il numero di tutte le previsioni corrette diviso per il numero totale di campioni nel set di dati.[28]

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

La sensibilità è il numero di previsioni vere positive diviso per il numero totale di positivi. Viene anche chiamato tasso di vero positivo.[28]

$$SN = \frac{TP}{TP + FN}$$

La specificità è il numero di previsioni negative corrette diviso per il numero totale di effetti negativi reali.[28]

$$SP = \frac{TN}{TN + FP}$$

La curva ROC è un grafico che visualizza il compromesso tra il tasso di veri positivi, ossia la sensibilità e il tasso di falsi positivi, ossia la specificità, di un classificatore. Per i classificatori di

probabilità la curva ROC ha punti diversi per soglie diverse ed è uno scalare utilizzato per riassumere le prestazioni di tale classificatore.[28]

Il dice score è una delle metriche di valutazione più comunemente utilizzate nella segmentazione di immagini. Per confrontare il risultato della segmentazione con i dati di base, DICE misura anche la riproducibilità. In particolare, questo indice assume valori nell'intervallo $[0, 1]$ dove 1 rappresenta la segmentazione perfetta. A e B sono rispettivamente la segmentazione e la verità fondamentale.[28]

$$DICE(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

Il coefficiente di Jaccard è una misura di somiglianza che stima il numero comune di voxel tra il risultato della segmentazione e le regioni ground truth come rapporto tra la loro intersezione e loro unione.[28]

$$Jaccard(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

Molto spesso è possibile trovare questo indice sottoforma di coefficiente di VOE, ossia il suo complementare.[28]

3.2 Rete neurale convoluzionale

Uno dei modelli di deep learning in grado di apprendere le caratteristiche gerarchiche dai dati è la rete neurale convoluzionale (CNN), la quale è ispirata al cervello umano.[25] Le CNN sono spesso utilizzate nelle applicazioni di visione artificiale come la classificazione, la segmentazione e il rilevamento di immagini e video.[29]

La CNN ha avuto riscontro nell'ambito medico come tecnica per la comprensione delle bioimmagini. I ricercatori hanno applicato con successo questo metodo di deep learning per molte applicazioni di analisi delle immagini mediche come il rilevamento di tumori e la loro classificazione in benigni e maligni. Infine, negli ultimi anni l'utilizzo delle reti convoluzionali si è spostato sulle tecniche di deep learning per la segmentazione dell'immagine medica.[26]

Questo tipo di reti sono architetture composte da strati convoluzionali che comprendono una serie di filtri sovrapposti, ciascuno composto da neuroni, che generano un'attivazione unica o una mappa delle caratteristiche dell'input.

L'architettura di una rete convoluzionale è composta da un livello di input, un livello di output e più livelli nascosti intermezzo. Nello specifico, i tre livelli eseguono tre principali operazioni matematiche sui dati, quali: [23]

- Convoluzione
- Pooling
- ReLU

In genere, un modello CNN ha molti livelli convoluzionali e livelli di pooling collegati ad un livello completamente connesso ed infine un livello di classificazione. In particolare, lo strato convoluzionale e lo strato di pooling sono impostati alternativamente.[31]

Gli strati di convoluzione sono costituiti da filtri, o kernel, che vengono applicati tramite l'operazione di convoluzione; il kernel è una matrice di pesi [32] di dimensione $m \times n \times d$, dove $m \times n$ è la dimensione del filtro, d è la profondità dell'immagine. L'operazione di convoluzione fa scorrere questo filtro su tutta l'immagine, applicandolo a turno all'introno di ciascun pixel.

Lo strato convoluzionale estrae varie caratteristiche locali del suo strato precedente attraverso l'operazione di convoluzione. Il primo strato di convoluzione estrae le caratteristiche di basso livello (come punti, linee e circonferenze) e gli strati più alti di strati di convoluzione estraggono le caratteristiche più sofisticate (combinazione delle precedenti).[33] Durante il passaggio in avanti, i kernel vengono convogliati lungo la larghezza e l'altezza del volume di input e viene calcolato il prodotto scalare tra i nodi del filtro e l'input.[26]

Il prodotto viene quindi passato a una funzione non lineare, la ReLU, per ottenere il valore di output di ciascun neurone nello strato convoluzionale.[26]

Il livello di pooling semplifica l'output grazie all'esecuzione non lineare di downsampling, riducendo il numero di parametri che la rete ha bisogno di conoscere.[26] Tutto ciò si traduce in una diminuzione della potenza di calcolo richiesta per elaborare i dati, in quanto si riduce la dimensione della mappa. Inoltre, controlla il problema di sovradattamento, noto come overfitting, che si verifica quando in ingresso si ha un numero in eccesso di parametri rispetto alla quantità di dati forniti.[31]

Il livello completamente connesso è simile alla rete neurale artificiale, in cui ogni nodo ha connessioni in entrata da tutti gli input e tutte le connessioni hanno pesi ad essi associati. L'output è la somma di tutti gli input moltiplicati per i pesi corrispondenti. La funzione di attivazione di riferimento che viene applicata in questo livello è la ReLU.[26]

Infine, il valore di output del livello completamente connesso viene dato in ingresso alla funzione di softmax. La funzione softmax è una funzione che trasforma un vettore di K valori reali in un vettore di K valori reali che si sommano a 1. Il livello softmax deve avere lo stesso numero di nodi del livello di output. I valori di input possono essere positivi, negativi, zero o maggiori di uno, ma la funzione li

trasforma in valori compresi tra 0 e 1, in modo da essere interpretati come probabilità. Softmax è implementato attraverso un livello di rete neurale appena prima del livello di output.[34]

In generale, i primi livelli di una CNN apprendono le caratteristiche dell'immagine di basso livello, che sono applicabili alla maggior parte delle attività visive, ma gli ultimi livelli apprendono le caratteristiche di alto livello, che sono specifiche per l'applicazione in questione. Pertanto, la messa a punto degli ultimi livelli è generalmente sufficiente per trasferire l'apprendimento.[34]

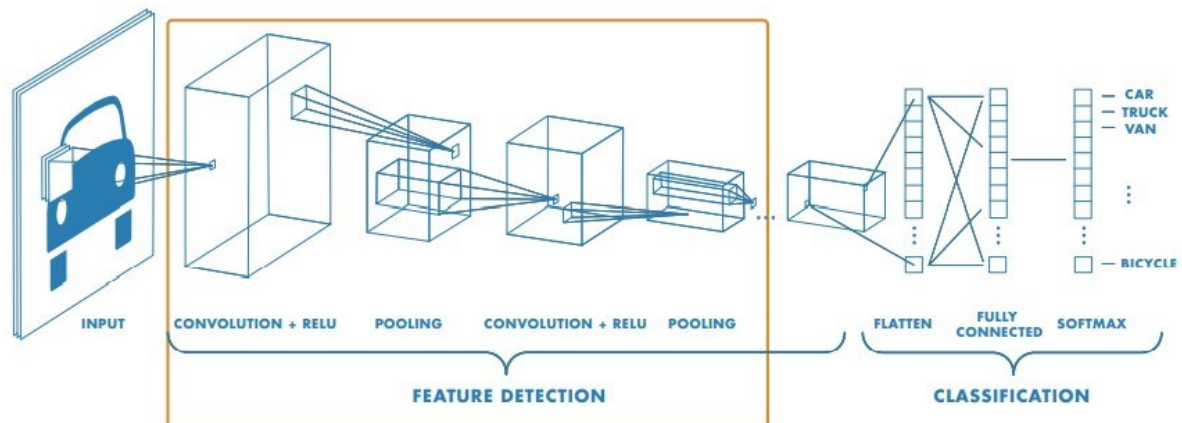


Figura 6: Architettura di una rete neurale convoluzionale [23]

3.2.1 Addestramento dei dati

I dati di input per l'addestramento devono essere preparati prima del processo di deep learning, in quanto la loro raccolta, in maggior numero possibile, può aiutare a ridurre il rischio di overfitting. In particolare, il volume di dati delle immagini di input è associato al numero di parametri CNN.[31] Pertanto, le immagini grezze ottenute dalle modalità di imaging devono essere pre-elaborate e aumentate prima di essere inviate alla CNN; esempi tipici di alterazione delle immagini sono gli artefatti da movimento e disomogeneità di intensità durante l'acquisizione.[26]

La rete neurale convoluzionale deve essere addestrata su un set di dati ampio per ottenere le migliori prestazioni ed estrarre regole generali da applicare con successo anche su immagini mai viste prima; più dati vengono usati, maggiore saranno i calcoli e tempi per addestrare la rete.[31] Per ovviare a questo problema, si utilizzano immagini ritagliate o ridimensionate.

Un altro aspetto fondamentale per l'apprendimento supervisionato è la mole di dati che deve essere addestrata. Infatti, la formazione di una CNN profonda richiede una grande quantità di dati di addestramento etichettati, un requisito che può essere difficile da soddisfare nel settore medico, dove l'annotazione degli esperti è costosa e le malattie sono scarse nei set di dati.[35]

Nel campo della segmentazione del fegato alcuni ricercatori hanno collaborato per raccogliere un training set di dati utile a confrontare le tecniche di deep learning nella letteratura.[28] L'organizzazione chiamata LiTS è riuscita a confrontare tali metodi con un set di dati di 170 scansioni TC addominali con mezzo di contrasto, di cui 130 sono state utilizzate per l'addestramento delle reti neurali convoluzionali.[28]

Oltre a questo, l'addestramento di una CNN profonda richiede ampie risorse computazionali e di memoria, senza le quali il processo di addestramento richiederebbe molto tempo.

Una valida alternativa a questa serie di problemi consiste nel mettere a punto una rete convoluzionale che è già stata addestrata utilizzando un grande set di dati etichettato da un'applicazione diversa. I modelli pre-addestrati sono applicabili con successo a varie attività di deep learning come base per il transfer learning.[24]

3.3 Transfer Learning

Come precedentemente affermato, l'addestramento di una rete neurale profonda è molto impegnativa in termini di dati richiesti e risorse di calcolo. Inoltre, nel campo medico, un training set di immagini mediche è difficile da ottenere a causa delle cure, annotazioni e motivi legali. Pertanto, è utile sfruttare modelli che vengono addestrati su un set di dati di grandi dimensioni, come precedentemente citato LiTS, trasferendo la conoscenza acquisita ad un altro modello, anche se il campo di applicazione differisce. Il transfer learning migliora l'apprendimento di un'attività trasferendo la propria conoscenza da un altro metodo che ha già appreso. [25]

Una delle principali applicazioni del transfer learning nell'ambito medico è l'utilizzo della rete pre-addestrata per la messa a punto di un'altra rete.[24]

Nel campo dell'elaborazione delle immagini biomediche, la segmentazione è una delle sfide più importanti che utilizza modelli pre-addestrati che sono stati impiegati come inizializzatori di rete deep learning. I modelli ampiamente utilizzati per l'apprendimento del trasferimento sono strutture costanti e ripetitive. Una loro applicazione è il modello di rete U-Net.[24]

3.4 Architettura U-Net

U-Net è una rete CNN ampiamente applicata per la segmentazione di immagini mediche e ha mostrato prestazioni eccellenti in questo dominio.[36]

Ronneberger et al.[37] sono stati i primi a sviluppare e utilizzare questa l'architettura per la segmentazione delle immagini biomediche. L'architettura U-Net è composta da due percorsi simmetrici, uno per lato. Il percorso di contrazione, a sinistra, è anche noto come codificatore, contiene cinque blocchi convoluzionali che utilizzano 64, 128, 256, 512, 1024 filtri. Il percorso di

espansione, a destra, è chiamato decodificatore ed è composto anch'esso dagli stessi blocchi convoluzionali, ma simmetrici. Questi percorsi di codificatore e decodificatore sono costituiti da livelli convoluzionali e di pooling, insieme a operazioni come la ReLU, concatenazione e up-sampling. Il codificatore codifica le informazioni contestuali (individua le caratteristiche delle immagini utili alla classificazione di ciascun pixel), mentre il decodificatore utilizza le convoluzioni trasposte per codificare le informazioni locali (ricostruisce giusta la posizione di ciascun pixel rispetto agli altri). Il percorso a sinistra viene utilizzato per comprimere l'immagine lungo il suo percorso. L'immagine di input viene compressa attraverso i primi cinque livelli del percorso sinistro. Lo scopo principale del percorso è estrarre quante più caratteristiche possibili. Le mappe successive raddoppiano quando l'immagine passa attraverso il percorso di compressione. Infine, l'immagine compressa viene quindi assegnata all'ultimo livello dove viene sovracampionata e inviata al percorso del decodificatore sul lato destro. Il percorso del decodificatore riporta l'immagine alle sue dimensioni reali facendola passare attraverso vari blocchi di espansione. Le mappe si dimezzano mentre l'immagine si decompone lungo il percorso del decodificatore. Alla fine, viene utilizzato uno strato convolutivo 1×1 per appiattire l'output dall'ultimo strato del percorso del decodificatore, che viene assegnato alla funzione di attivazione per la decisione finale.[28] L'output dal livello della funzione di attivazione viene quindi convertito nella dimensione desiderata simile a quella dell'immagine di input con la funzione di sigmoid.[36]

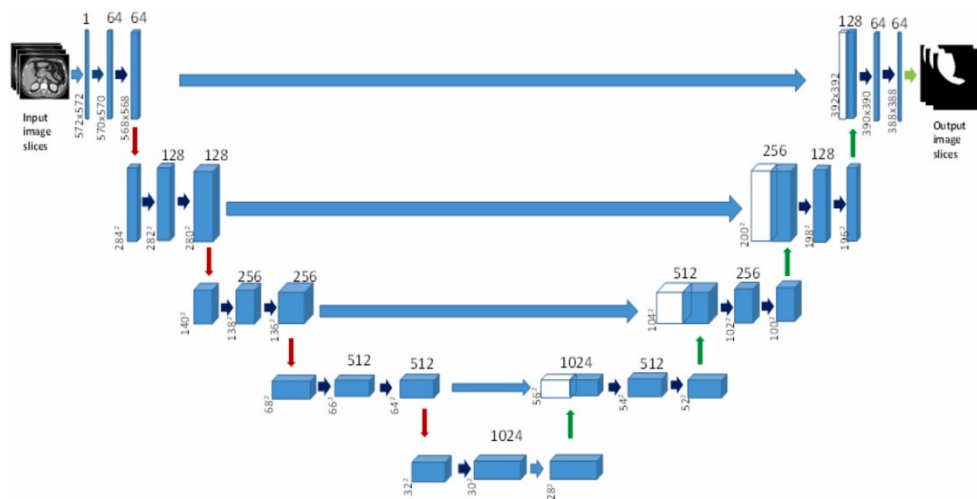


Figura 7: Struttura della rete U-Net [24]

3.5 Reti neurali a convoluzione completa

Lungo et al.[39] ha utilizzato una rete di apprendimento profondo (FCN) completamente convoluzionale basata su livelli per la segmentazione semantica. A differenza delle tradizionali reti neurali convoluzionali, le reti neurali completamente convoluzionali utilizzano strati convoluzionali per l'up-sampling piuttosto che strati completamente collegati. L'input dell'FCN può essere di qualsiasi dimensione, ma l'output viene ricampionato e dimensionato spazialmente. Il calcolo della funzione di attivazione e la backpropagation funzionano più rapidamente rispetto alle classiche reti convoluzionali dato che il calcolo viene eseguito livello per livello. Gli FCN sono anche una delle architetture di deep learning più comunemente utilizzate per segmentare il fegato e il tumore da immagini volumetriche.[40]

4. Applicazione dei metodi deep learning alla segmentazione epatica

La segmentazione manuale del fegato si basa sull'attenta intuizione e indagine di un clinico esperto, che richiede tempo e può causare errori umani. Negli ultimi anni, diversi algoritmi di apprendimento automatico sono stati utilizzati per sviluppare metodi automatici di estrazione del fegato e delle lesioni epatiche, tuttavia, la sua segmentazione accurata è ancora una sfida aperta. Recentemente, il deep learning ha guadagnato grande attenzione in termini di segmentazione in immagini biomediche acquisite con diverse modalità. Le CNN si sono notevolmente evolute in diverse architetture per la segmentazione efficiente del fegato e del tumore. Infine, Dal 2007 sono state organizzate diverse sfide per la segmentazione dei tumori del fegato. In seguito, viene illustrato uno degli algoritmi, tra quelli di deep learning presentati, utilizzato in una delle sfide per la segmentazione.

4.1 Sfida del Benchmark LiTS

Il benchmark LiTS si è tenuto per la prima volta nel 2016-2017 a Melbourne in Australia, grazie alla collaborazione di ISBI (IEEE International Symposium on Biomedical Imaging) e MICCAI (Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention). Gruppi di ricerca afferenti a varie università di tutto il mondo formavano varie squadre, a cui è stato fornito un training set di dati di TC all'addome ed i vari metodi di deep learning adottati sono stati confrontati in base al punteggio di dice.[41]

In particolare, per la fase di acquisizione è stato usato un apposito database creato in collaborazione con sette ospedali e istituti di ricerca e rivisto manualmente da tre radiologi indipendenti. Il database di immagini LiTS comprende 131 CT. Per tutti i volumi è stata fornita una marcatura specialistica delle lesioni e del fegato.[41]

Pertanto, i CT hanno risoluzioni spaziali e campi visivi diversi, poiché sono stati acquisiti utilizzando diversi protocolli di acquisizione e scanner. Tutte le immagini hanno una risoluzione di 512×512 pixel sul piano assiale e il numero di fette varia da 42 a 1026. Le varie lesioni presenti nel database hanno forme, quantità, dimensioni e contrasti diversi.[36]

Le architetture basate su reti neurali di deep learning sono state una scelta comune per lo sviluppo di modelli in questa sfida. Tra i modelli presentati, U-Net è quello che ha ottenuto risultati migliori rispetto al resto dei modelli della sfida.[29]

Numerose funzioni di attivazioni sono state implementate nei vari metodi, ma quella che ha avuto un miglior riscontro è stata la ReLU.[29]

4.2 Applicazione del modello U-Net a cascata

Lima et [36] hanno proposto un modello U-Net a cascata per la segmentazione del fegato, migliorando i metodi proposti da Li et [42] ed Yuan et [43] nella sfida LiTS. Di questi ultimi due citati sono state evidenziate alcune limitazioni. Nello specifico, il principale svantaggio del metodo basato sul profilo attivo [43] è la dipendenza dai punti di partenza del confine e dai parametri adatti all'operazione, mentre quello proposto da Li et [42], basato sulla distribuzione statistica dell'intensità ed graph-cut risulta difficile da applicare alle aree di confine, con conseguente sotto o sovra-segmentazione. Inoltre, è stata evidenziata la notevole complessità dei due algoritmi.[36]

Nel metodo proposto vengono utilizzati due U-Net in un approccio a cascata per ridurre l'esame TC a una regione contenente il fegato e la segmentazione iniziale del fegato; successivamente segue una fase di ricostruzione basata su U-Net per recuperare le regioni epatiche interessate da lesioni, non incluse nella segmentazione iniziale; per ridurre i falsi positivi e riempire i buchi per migliorare la segmentazione vengono utilizzate tecniche di post-elaborazione. Infine, nella fase di ricostruzione, viene utilizzato un metodo efficiente per segmentare il fegato, anche in presenza di lesioni. In particolare, questo metodo può essere utilizzato per la segmentazione del fegato nei sistemi di rilevamento assistito da computer (CAD). Per la fase di acquisizione è stato usato il database fornito da LiTS.

Riassumendo, il metodo proposto si compone di quattro fasi: [36]

1. Pre-elaborazione
2. Segmentazione iniziale con due U-Net in cascata
3. Ricostruzione delle regioni epatiche escluse dal punto 2 tramite U-Net
4. Tecniche di raffinamento per rilevare la segmentazione finale

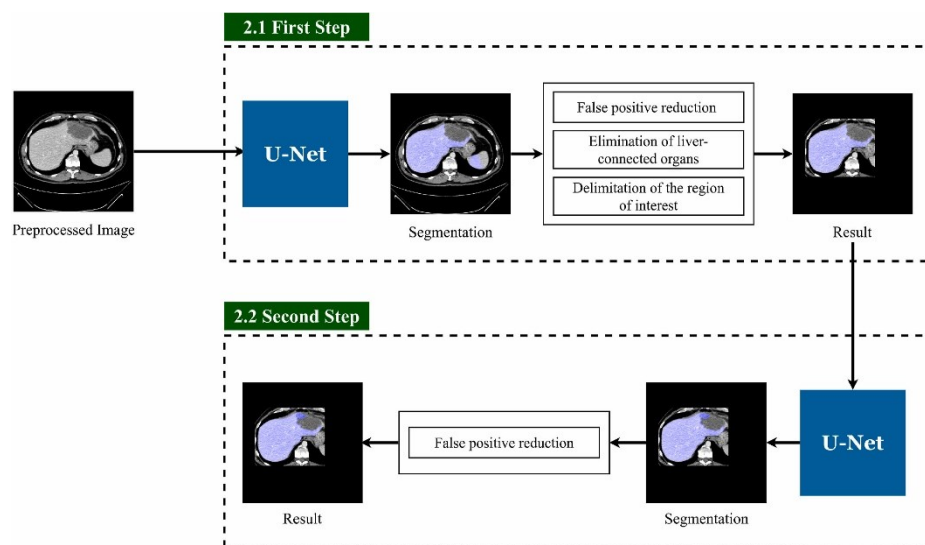


Figura 8: Modello U-Net a cascata

4.2.1 Pre-elaborazione

In questo passaggio vengono pre-elaborate le immagini TC acquisite dal database. La preelaborazione consiste nel windowing dei valori dei voxel tra $[-100, 200]$ HU per migliorare il contrasto tra il fegato, gli organi e i tessuti circostanti. Per i voxel con valori inferiori o superiori a questo intervallo, sono assegnati rispettivamente i valori degli estremi dell'intervallo di HU. Infine, i valori dei voxel sono stati ridimensionati tra 0 e 1 per ottimizzare e ridurre al minimo i problemi di stabilità nelle reti neurali convoluzionali.[36]

4.2.2 Segmentazione iniziale

La fase iniziale di segmentazione del fegato viene eseguita applicando in cascata due U-Net, in due fasi differenti. Il primo passaggio definisce una regione di interesse, che viene data in input alla seconda rete. Operando così, si riduce il numero di voxel che il secondo passaggio deve classificare e ciò consente una segmentazione del fegato più dettagliata.[36]

Per addestrare l'U-Net sono state utilizzate sezioni TC del piano assiale con dimensioni originali di 512×512 . L'input della rete neurale è costituito da una pila di tre sezioni assiali: una sezione centrale e le sue sezioni anteriore e posteriore. L'output è una mappa di segmentazione della fetta centrale dello stack di sezioni, fornito in ingresso. Combinando la segmentazione di ciascuna fetta, è possibile generare un volume di segmentazione 3D. La prima segmentazione ottenuta è influenzata negativamente da falsi positivi come frammenti, che non si trovano nel fegato. Per eliminarli, nel volume è stato mantenuto solo l'oggetto segmentato con l'area più ampia.[36] Per assicurarsi di togliere anche strutture collegate al fegato, come la milza e lo stomaco, viene analizzato l'istogramma di proiezione diagonale, una tecnica di analisi statistica che conta quanti pixel sono presenti tra due diagonali tracciate a livello del confine del fegato.[44] Infine, si procede con la delimitazione della zona di interesse in cui il fegato è individuato.

Tale zona di delimitazione viene data in input alla seconda U-Net in cascata, e nuovamente si eliminano i frammenti che danno falsi positivi, mantenendo solo l'oggetto con l'area più ampia del volume.[36]

First Step	Sen(%)	Spe(%)	Dice(%)	VOE(%)	RVD(%)
U-Net	92.97	99.65	90.06	17.35	7.65
U-Net + FP Reduction	92.97	99.84	93.75	11.49	-1.39
U-Net + FP Reduction + Elimination	92.67	99.90	94.31	10.12	-4.20

Figura 9: Risultati dopo la prima segmentazione

4.2.3 Ricostruzione

Nei pazienti con fegati sani o leggermente affetti da lesioni, la segmentazione ottenuta dalla fase di segmentazione iniziale è considerata adeguata. Tuttavia, nei casi complessi in cui il fegato presenta lesioni in uno stadio avanzato, la fase di segmentazione iniziale può escludere le regioni epatiche contenenti queste lesioni a causa della differenza tra la consistenza delle lesioni e il tessuto epatico sano. Per recuperare le sezioni epatiche lesionate si procede con una fase di ricostruzione; si segmentano le lesioni contenute nella regione di interesse, con U-Net, e si uniscono alla segmentazione iniziale.[36]

In questo modo l'accuratezza della segmentazione è migliorata grazie al recupero delle aree della lesione nella segmentazione finale. Di fatto, l'unione è costituita da un'operazione binaria (OR) sulla segmentazione iniziale e sulle maschere di segmentazione della lesione.[36]

4.2.4 Segmentazione finale

L'immagine risultante dalla fase di ricostruzione può presentare frammenti, dei falsi positivi, che non si trovano nel fegato. Inoltre, potrebbe avere dei buchi non riempiti durante i passaggi precedenti. Pertanto, la fase di segmentazione finale prevede la riduzione dei falsi positivi ed il riempimento dei buchi.[36]

Inizialmente, viene applicata una riduzione dei falsi positivi per mantenere solo l'oggetto più grande nel volume. Successivamente si utilizza un'operazione di chiusura morfologica, con un elemento strutturante circolare 7 x 7, per ridurre i fori presenti nella segmentazione finale.[36]

Steps	Sen(%)	Spe(%)	Dice(%)	VOE(%)	RVD(%)
Reconstruction	94.50	99.88	95.38	8.77	-1.88
Final Segmentation	95.45	99.86	95.64	8.28	-0.41

Figura 10: Risultati dopo la segmentazione finale

4.2.5 Risultati

Per eseguire gli esperimenti, è utilizzato un computer con una GPU NVIDIA GeForce RTX 2070 da 8 GB, Intel® Core™ i7-9700K 3,60 GHz e 16 GB di RAM. Oltre alle metriche di valutazione, prima citate nel capitolo di deep learning, sono stati usati come parametri anche la differenza di volume relativa (RDV) e la distanza di Hausdorff (HD).[45]

Nella prima segmentazione, sebbene la sensibilità sia rimasta la stessa a circa 93%, l'RVD medio si è ridotto del circa 6% portandosi a valori prossimi a 0; tali valori indicano una maggiore somiglianza con la marcatura dello specialista. La metrica della distanza di Hausdorff mostra che la distanza tra la segmentazione prevista e la marcatura dello specialista è significativamente ridotta. Inoltre, il

valore medio di Dadi è aumentato del 3,69%, raggiungendo il 94,31%, e il valore medio di VOE è stato ridotto del 5,86%, mostrando un risultato di segmentazione migliorato. Con la successiva sottofase di eliminazione degli organi c'è stato un miglioramento nelle metriche di specificità, Dadi, VOE e HD. Ciò indica una segmentazione più precisa con una diminuzione del numero di falsi positivi.[36]

Nella seconda fase dell'approccio a cascata i risultati si ripetono: ancora una volta, le metriche migliorate indicano una segmentazione più accurata, una migliore identificazione dei voxel epatici e di fondo e la rimozione dei falsi positivi. Anche nella fase di ricostruzione si percepisce un miglioramento delle metriche, in quanto essa ha consentito il recupero di parte dei voxel epatici che non erano stati segmentati nella fase di segmentazione iniziale. Infine, anche la segmentazione finale ha mostrato un miglioramento nei risultati a causa della riduzione dei falsi positivi e dell'operazione di chiusura morfologica che riempie i buchi. Anche la finestra circolare 7 x 7 si è rivelata la migliore per l'operazione di chiusura morfologica. [36]

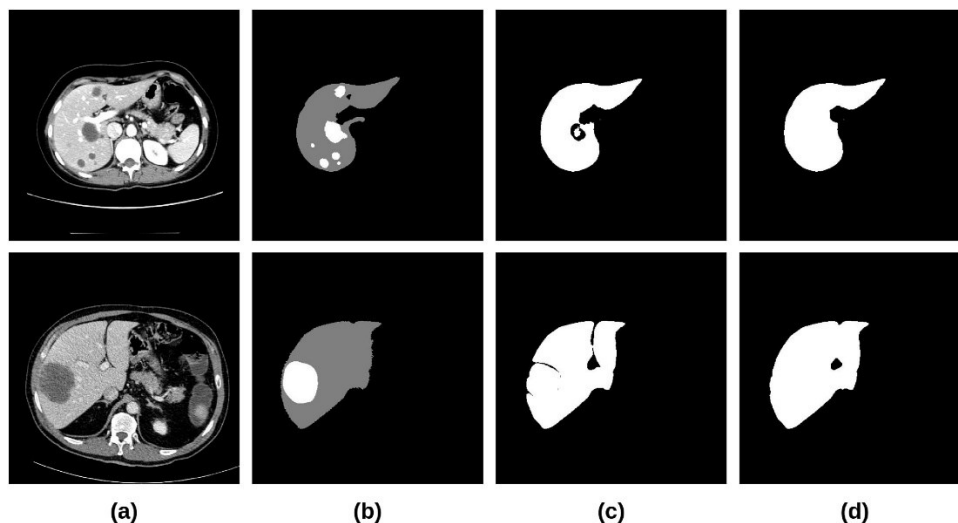


Figura 11: Esempi di segmentazione finale del fegato. (a) slice di TC, (b) marcatura dello specialista (fegato in grigio e lesione in bianco), (c) ricostruzione e (d) segmentazione finale

4.3 Applicazione di un modello U-Net ibrido

Manjunath et [46] hanno proposto un metodo di segmentazione automatica utilizzando il deep learning che segmenta il fegato e i suoi tumori utilizzando il modello ResUNet modificato. Oltre alla precisa segmentazione automatizzata del tumore, il sistema progettato mostra una capacità di segmentare accuratamente il fegato, evidenziata dalla metrica del coefficiente di somiglianza dei dadi (DSC) più alta raggiunta, rispetto al lavoro correlato per la segmentazione del tumore e del fegato ottenuto nella sfida LiTS. Per valutare il modello di segmentazione previsto, i set di dati LiTS pubblicamente disponibili vengono utilizzati per la formazione e il test del deep learning. Le

immagini DICOM originali e in formato .nii dal set di dati sono convertite in formato JPG e PNG e ridimensionate a 256×256 pixel. Queste immagini vengono suddivise in due cartelle di dati: la prima cartella di dati contiene immagini originali (JPG) e la seconda cartella di dati contiene le immagini maschera del fegato e del suo tumore (PNG). Infine, le immagini 3D del set di dati, che non contengono maschere distinte per il fegato ed il suo tumore, vengono contrassegnate sulla stessa maschera per il file di segmentazione. Entrambe le cartelle vengono addestrate utilizzando un U-Net residuo modificato addestrato con diverse opzioni. [47]

4.3.1 Pre-elaborazione

Le immagini nel set di dati LiTS sono elaborate sfruttando il software MATLAB. Il set di dati di immagini da 512×512 pixel viene ridimensionato rispettivamente in immagini da 128×128 e 256×256 pixel. Inoltre, viene applicata la normalizzazione alle immagini aventi un valore compreso tra zero e uno.[47]

4.3.2 Architettura ResUNet

L'architettura ResUNet modificata rappresenta un ibrido tra i tradizionali modelli U-Net e ResUNet. Questa rete prende i vantaggi di entrambi i modelli in un unico modello, sostituendo i blocchi di convoluzione con i blocchi residui. L'unità residua faciliterà l'addestramento della CNN e le connessioni saltate tra i bassi ed alti livelli della rete. Durante la propagazione delle informazioni l'unità residua elimina le informazioni superflue; ciò comporta un minor numero di parametri di addestramento. Il ResUNet modificato è costruito utilizzando tre percorsi che includono: il codificatore che codifica l'input in una rappresentazione solida, decodificatore che rappresenta una mappa dei livelli di pixel e il ponte che collega insieme i percorsi dell'encoder e del decodificatore. L'architettura ResUNet viene applicata al set di dati pre-elaborati dal software MATLAB.[47]

4.3.3 Test e Valutazione dei risultati

Il metodo sviluppato è stato addestrato su una macchina con 8 GB di RAM su una CPU Intel Core i5-1035G1 a 1,00 GHz–1,19 GHz e sviluppato con il software MATLAB 2020a. Utilizzando una singola CPU con una velocità di apprendimento di 0,001, la rete si è allenata per 200 epoche in cui ogni epoca ha richiesto 760 iterazioni. È stato osservato che l'aumento del numero di immagini di allenamento aumenta anche la qualità della segmentazione. [47]

Il metodo proposto è stato confrontato con la sfida LiTS. In particolare, questo approccio per la segmentazione automatica del fegato ha ottenuto un punteggio dei dati del 96,35% e una precisione del 99,71%. I punteggi delle metriche sulla segmentazione del fegato sono quindi in linea a quelli

della sfida LiTS;(figura 12) [47] sostanzialmente non c'è stato un netto miglioramento. Tuttavia, i risultati sono avvincenti per quanto concerne la segmentazione del tumore epatico. Il risultato dell'algoritmo di segmentazione insieme all'accuratezza dell'apprendimento sul tumore e alle immagini di input del fegato ha ottenuto un punteggio dice dell'89,28% e un'accuratezza del 99,72%. C'è stato quindi un netto miglioramento rispetto agli altri metodi proposti nella sfida LiTS i cui punteggi di dice non superano il 70%.(figura 13) [47] Concludendo, i principali contributi del modello ResUNet modificato riguardano la sua architettura in occasione dell'estrazione del fegato e della segmentazione del tumore. (figura 14 e 15) [47]

Method	DSC (%)	ACCURACY (%)	VOE (%)
Chen et al. [18]	95.7	–	–
Bi et al. [19]	93.4	–	–
Vorontsov et al. [20]	95.1	–	–
Yuan et al. [21]	96.3	–	–
Nanda et al. [22]	95.5	–	–
Chlebus et al. [23]	96.00	–	–
Omar Ibrahim Alirr [24]	95.6	99.31	–
Proposed method	96.35	99.71	6.89

Figura 12: Confronto epatico della segmentazione su set di dati LiTS

Method	DSC (%)	ACCURACY (%)	VOE (%)
Chen et al. [18]	66.6	–	–
Bi et al. [19]	64.5	–	–
Vorontsov et al. [20]	66.1	–	–
Yuan et al. [21]	65.7	–	–
Nanda et al. [22]	69.7	–	–
Chlebus et al. [23]	67.6	–	–
Omar Ibrahim Alirr. [24]	74.00	99.54	–
Proposed method	89.28	99.72	17.61

Figura 13: Confronto del tumore del fegato della segmentazione su set di dati LiTS

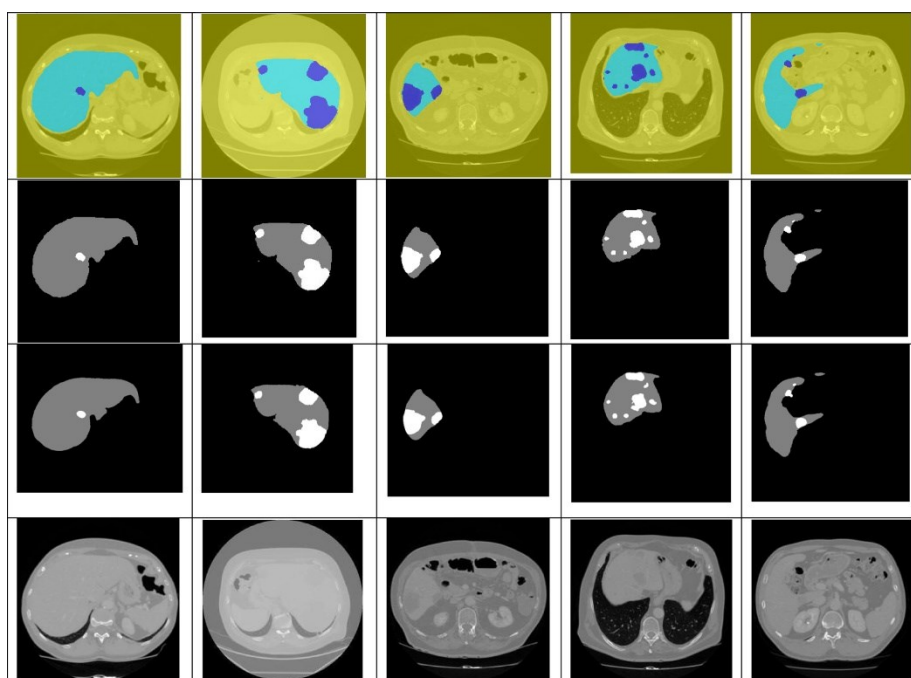


Figura 14: Risultati della segmentazione del fegato, verità di base e immagine di input

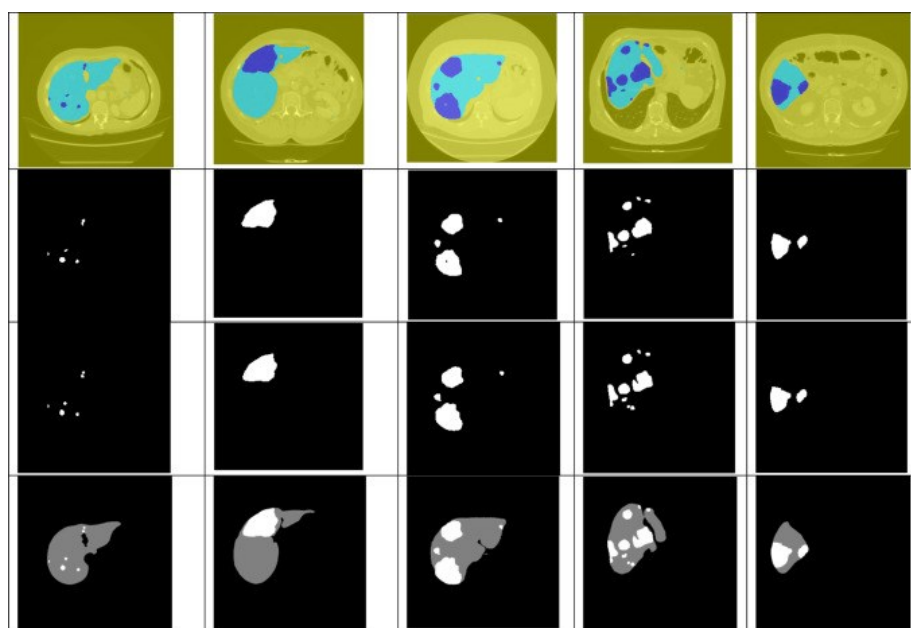


Figura 15: Risultati della segmentazione del tumore, verità di base e immagine di input

CONCLUSIONE

La diagnosi e il trattamento delle malattie del fegato dalle immagini di tomografia computerizzata (TC) è un compito indispensabile per la segmentazione del fegato e dei suoi tumori. A causa della presenza irregolare, dei bordi sfocati, delle diverse densità, forme e dimensioni delle lesioni, la segmentazione del fegato e del suo tumore è un compito difficile. Nell'imaging medico del fegato, i medici di solito rilevano, caratterizzano e monitorano le malattie valutando visivamente le immagini mediche del fegato o adottando strumenti di segmentazione manuale. Nella maggior parte dei casi, tale valutazione visiva e tali strumenti, che si basano su competenze ed esperienze, può essere imprecisa e non riproducibile.

Il contributo dell'intelligenza artificiale è quello di effettuare una valutazione quantitativa riconoscendo automaticamente le informazioni di imaging, aiutando i medici a fare diagnosi di imaging più accurate e riproducibili e riducendo notevolmente il loro carico di lavoro. In particolare, il deep learning, sta rapidamente diventando un aiuto estremamente promettente nelle attività di immagine del fegato, portando a prestazioni migliori nella segmentazione, nel rilevamento e nella valutazione delle lesioni epatiche, facilitando la terapia clinica del fegato e predicendo la risposta al trattamento del fegato.

Come dimostrato dai vari esperimenti tenuti, le reti neurali convoluzionali sono una delle migliori tecniche che possono essere utilizzate nella segmentazione del fegato e dei suoi tumori.

Queste architetture sono state migliorate nel tempo in termini di livelli, complessità e prestazioni. Inoltre, le CNN eccellono anche nella classificazione delle masse epatiche. In particolare, l'architettura U-Net è ampiamente utilizzata per la segmentazione efficiente del fegato e dei suoi tumori da immagini volumetriche 3D, con punteggi di Dice che superano il 90%. Versioni modificate di questa architettura, come l'applicazione in cascata della rete o la costruzione di una rete ibrida come ResUNet hanno portato notevoli risultati sia nella segmentazione del fegato che delle sue lesioni.

Tuttavia, questi approcci automatici non sono attualmente implementati nella medicina quotidiana per una serie di motivi: innanzitutto, la scarsa disponibilità di un training set di dati diversificato per addestrare le reti U-Net in tutte le variabili; va tenuto conto anche delle discrepanze nelle metodologie che impediscono l'incorporazione nel processo decisionale clinico. Infatti, esistono notevoli variazioni all'interno dei metodi, a partire dall'acquisizione dei dati alla selezione finale delle caratteristiche; bisogna porre attenzione anche alle differenti architetture di rete per addestrare i dati. Per quanto riguarda la preparazione dei dati di imaging per l'estrazione delle caratteristiche, le fasi di elaborazione delle immagini come l'interpolazione, la normalizzazione e la discretizzazione dipendono dalla modalità di imaging, che può influire sulla riproducibilità della regione di interesse

(ROI). Anche l'eterogeneità tra i software interni utilizzati per la selezione delle caratteristiche introduce variazioni nei risultati ottenuti.

Affinché gli algoritmi di intelligenza artificiale siano ampiamente applicabili al di là delle loro fasi iniziali di addestramento e convalida, è fondamentale generare un set di dati epidemiologicamente diversificato per garantire che tutti gli aspetti di imaging siano inclusi. Anche tra i metodi prima citati si chiede di applicare specifiche operazioni di aumento dei dati alle sezioni delle estremità del fegato per ridurre al minimo i difetti di segmentazione in tali regioni. Inoltre, l'utilizzo di tecniche di miglioramento del contorno potrebbe essere utilizzato per mettere a punto i risultati finali della segmentazione.

Concludendo, la condivisione di tutti i dettagli dello sviluppo degli algoritmi, in particolare i set di dati e il codice sorgente del computer alla base del modello, sarà fondamentale per la riproducibilità, la convalida e l'eventuale traduzione nei flussi di lavoro clinici. Di certo, la professione medica non sarà sostituita dagli algoritmi di deep learning in futuro, poiché la necessità di adattarsi a dati incompleti, l'impegno nel processo decisionale condiviso con i pazienti e l'obbligo etico e legale di assumersi la responsabilità continueranno a rimanere in medicina. Tuttavia, i medici potranno includere le previsioni dei modelli di deep learning nelle loro raccomandazioni e decisioni, e quindi utilizzare le informazioni esistenti in modo più efficace, in modo da migliorare la salute del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Susan Standring, *Anatomia del Gray – Le basi anatomiche per la pratica clinica*, Edra, 2017, 1216-1226
- [2]. Crow, Doroshov, Drazen, Griggs, Landry, Levinson, Rustgi, Scheld,, Spiegel, *GOLDMAN – CEIL Medicina Interna*, Edra, 2016, 1339-1345
- [3]. M.C. Lim, C.H. Tan, J. Cai, J. Zheng, A.W.C. Know, *CT volumetry of the liver: Where does it stand in clinical practice?* May 10, 2014 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.12.021>
- [4]. Eddie K Abdalla 1, Carlton C Barnett, Dorota Doherty, Steven A Curley, Jean-Nicolas Vauthey, *Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization* Arch Surg. 2002 Jun;137(6):675-80; discussion 680-1 PMID: 12049538 DOI: 10.1001/archsurg.137.6.675
- [5]. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, Capussotti L. *Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study*, World J Surg. 2007 Aug;31(8):1643-51. doi: 10.1007/s00268-007-9123-2. PMID: 17551779.
- [6]. Tsang LL, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Wang CC, Ou HY, Lin LH, Cheng YF. *Preoperative imaging evaluation of potential living liver donors: reasons for exclusion from donation in adult living donor liver transplantation*, Transplant Proc. 2008 Oct;40(8):2460-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.075. PMID: 18929768.
- [7]. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Bodian CA, Kim-Schluger L, Schwartz ME, Miller CM. *Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease*, Liver Transpl. 2001 Nov;7(11):948-53. doi: 10.1053/jlts.2001.29033. PMID: 11699030.
- [8]. AIRC – Fondazione per la ricerca sul Cancro [online]. Available: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/tc-tomografia-computerizzata>
- [9]. Fang Lu, Fa Wu, Peijun Hu, Zhiyi Peng, Dexing Kong *Automatic 3D liver location and segmentation via convolutional neural network and graph cut* Int J Comput Assist Radiol Surg 2017 Feb;12(2):171-182. doi: 10.1007/s11548-016-1467-3. Epub 2016 Sep 7 PMID: 27604760
- [10]. K. Kim and J. Chun, *A New Hyper Parameter of Hounsfield Unit Range in Liver Segmentation*, Journal of Internet Computing and Services, vol. 21, no. 3, pp. 103–111, Jun. 2020
- [11]. G. Avanzolini, E. Magosso, *Strumentazione biomedica. Progetto ed impiego dei sistemi di misura*. Bologna: Patron, 2015
- [12]. Cox IH, Foley WD, Hoffman RG. *Right window for dynamic hepatic CT*. Radiology 1991; 181:18 PMID: 1887031 DOI: 10.1148/radiology.181.1.1887031

- [13]. The George Washington University Hospital [online]. Available: <https://www.gwhospital.com/conditions-services/radiology/helical-spiral-ct-scan>
- [14]. Centro diagnostico Theo [online]. Available: <https://www.centrodiagnosticotheo.it/tc/>
- [15]. Cetin Atasoy 1, Serdar Akyar *Multidetector CT: contributions in liver imaging* Eur J Radiol.2004 Oct;52(1):2-17. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.03.029. PMID: 15380843
- [16]. Ana Alonso-Torres 1, Jaime Fernández-Cuadrado , Immacolata Pinilla , Manuel Parron , Emiliano de Vicente , Manuel Lopez-Santamaria *Multidetector CT in the evaluation of potential living donors for liver transplantation* Radiographics. 2005 Jul-Aug;25(4):1017-30. doi:10.1148/rg.254045032. PMID: 16009821
- [17]. David Nam, Julius Chapiro, Valerie Paradis, Tobias Paul Seraphin, Jakob Nikolas Kather, *Artificial intelligence in liver diseases: Improving diagnostics, prognostics and response prediction*, 2022, ISSN 2589-5559, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100443>.
- [18]. Gotra, A., Sivakumaran, L., Chartrand, G. et al. *Liver segmentation: indications, techniques and future directions*, Insights Imaging 8, 377–392 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0558-1>
- [19]. Campadelli P, Casiraghi E, Esposito A, *Liver segmentation from computed tomography scans: a survey and a new algorithm*, Artif Intell Med. 2009 Feb-Mar;45(2-3):185-96. doi: 10.1016/j.artmed.2008.07.020. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19059767.
- [20]. Filip Malmberg, Richard Nordenskjöld, Robin Strand & Joel Kullberg (2017) *SmartPaint: a tool for interactive segmentation of medical volume images*, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization, 5:1, 36-44, DOI: <https://doi.org/10.1080/21681163.2014.960535>
- [21]. M. Danciu, M. Gordan, C. Florea and A. Vlaicu, *3D DCT supervised segmentation applied on liver volumes*, 2012 35th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP), 2012, pp. 779-783, doi: 10.1109/TSP.2012.6256403
- [22]. Intelligenza artificiale [online]. Available: <https://www.intelligenzaartificiale.it/>
- [23]. MATLAB, *What is deep learning? How it works*, [online], available: <https://www.mathworks.com/discovery/deep-learning.html>
- [24]. Sidra Gul, Muhammad Salman Khan, Asima Bibi, Amith Khandakar, Mohamed Arselene Ayari, Muhammad E.H. Chowdhury, *Deep learning techniques for liver and liver tumor segmentation: A review*, 2022, ISSN00104825, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105620>.
- [25]. Tsiknakis N, Theodoropoulos D, Manikis G, Ktistakis E, Boutsora O, Berto A, Scarpa F, Scarpa A, Fotiadis DI, Marias K. *Deep learning for diabetic retinopathy detection and classification based on fundus images: A review*. Comput Biol Med. 2021 Aug;135:104599. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104599. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34247130.

- [26]. Sarvamangala, D.R., Kulkarni, R.V. *Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey*. *Evol. Intel.* 15, 1–22 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12065-020-00540-3>
- [27]. Vijay Kotu, Bala Deshpande, *Chapter 8 - Model Evaluation*, Editor(s): Vijay Kotu, Bala Deshpande, *Data Science (Second Edition)*, Morgan Kaufmann, 2019, Pages 263-279, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814761-0.00008-3>.
- [28]. Shanmugapriya Survarachakan, Pravda Jith Ray Prasad, Rabia Naseem, Javier Pérez de Frutos, Rahul Prasanna Kumar, Thomas Langø, Faouzi Alaya Cheikh, Ole Jakob Elle, Frank Lindseth, *Deep learning for image-based liver analysis — A comprehensive review focusing on malignant lesions*, *Artificial Intelligence in Medicine*, 2022, ISSN 0933-3657, doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2022.102331>.
- [29]. Sidra Gul, Muhammad Salman Khan, Asima Bibi, Amith Khandakar, Mohamed Arselene Ayari, Muhammad E.H. Chowdhury, *Deep learning techniques for liver and liver tumor segmentation: A review*, *Computers in Biology and Medicine*, 2022, ISSN 0010-4825, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105620>.
- [30]. Michael Nielsen, *How backpropagation algorithm works*, [online], Available: <http://neuralnetworksanddeeplearning.com/chap2.html>
- [31]. Zhou LQ, Wang JY, Yu SY, Wu GG, Wei Q, Deng YB, Wu XL, Cui XW, Dietrich CF. *Artificial intelligence in medical imaging of the liver*. *World J Gastroenterol* 2019; 25(6): 672-682 PMID: 30783371 DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.672
- [32]. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. *Deep learning*. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539. PMID: 26017442.
- [33]. Suzuki K. *Overview of deep learning in medical imaging*. *Radiol Phys Technol*. 2017 Sep;10(3):257-273. doi: 10.1007/s12194-017-0406-5. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689314.
- [34]. Google Developers – Multi-Class Neural Networks: Softmax, [online], available: <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/multi-class-neural-networks/softmax>
- [35]. N. Tajbakhsh et al., *Convolutional Neural Networks for Medical Image Analysis: Full Training or Fine Tuning?*, in *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1299-1312, May 2016, doi: 10.1109/TMI.2016.2535302.
- [36]. José Denes Lima Araújo, Luana Batista da Cruz, João Otávio Bandeira Diniz, Jonnison Lima Ferreira, Aristófanés Corrêa Silva, Anselmo Cardoso de Paiva, Marcelo Gattass, *Liver segmentation from computed tomography images using cascade deep learning*, *Computers in Biology and Medicine*, 2022, ISSN 0010-4825, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.105095>

- [37]. Ronneberger, Olaf, Philipp Fischer, and Thomas Brox. *U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation*. International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, Cham, 2015, p. 234-241
- [38]. Hori M, Suzuki K, Epstein ML, Baron RL. *Computed tomography liver volumetry using 3-dimensional image data in living donor liver transplantation: effects of the slice thickness on the volume calculation*. Liver Transpl. 2011 Dec;17(12):1427-36. doi: 10.1002/lt.22419. PMID: 21850689; PMCID: PMC3226887.
- [39]. Jonathan Long, Evan Shelhamer, Trevor Darrell; *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 2015, pp. 3431-3440 [online], available: https://openaccess.thecvf.com/content_cvpr_2015/papers/Long_Fully_Convolutional_Networks_2015_CVPR_paper.pdf
- [40]. Changjian Sun, Shuxu Guo, Huimao Zhang, Jing Li, Meimei Chen, Shuzhi Ma, Lanyi Jin, Xiaoming Liu, Xueyan Li, Xiaohua Qian, *Automatic segmentation of liver tumors from multiphase contrast-enhanced CT images based on FCNs*, Artificial Intelligence in Medicine, 2017, Pages 58-66, ISSN 0933-3657, doi:<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2017.03.008>
- [41]. Patrick Bilic, Patrick Ferdinand Christ, Eugene Vorontsov, Grzegorz Chlebus, Hao Chen, Qi Dou, Chi-Wing Fu, Xiao Han, Pheng-Ann Heng, Jürgen Hesser, Samuel Kadoury, Tomasz Konopczynski, Miao Le, Chunming Li, Xiaomeng Li, Jana Lipková, John Lowengrub, Hans Meine, Jan Hendrik Moltz, Chris Pal, Marie Piraud, Xiaojuan Qi, Jin Qi, Markus Rempfler, Karsten Roth, Andrea Schenk, Anjany Sekuboyina, Eugene Vorontsov, Ping Zhou, Christian Hülsemeyer, Marcel Beetz, Florian Ettlinger, Felix Gruen, Georgios Kaissis, Fabian Lohöfer, Rickmer Braren, Julian Holch, Felix Hofmann, Wieland Sommer, Volker Heinemann, Colin Jacobs, Gabriel Efrain Humpire Mamani, Bram van Ginneken, Gabriel Chartrand, An Tang, Michal Drozdal, Avi Ben-Cohen, Eyal Klang, Marianne M. Amitai, Eli Konen, Hayit Greenspan, Johan Moreau, Alexandre Hostettler, Luc Soler, Refael Vivanti, Adi Szeskin, Naama Lev-Cohain, Jacob Sosna, Leo Joskowicz, Bjoern H. Menze, *The Liver Tumor Segmentation Benchmark (LiTS)*, 2019, arXiv:1901.04056 .doi: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1901.04056>
- [42]. Yang Li, Yu-qian Zhao, Fan Zhang, Miao Liao, Ling-li Yu, Bai-fan Chen, Yan-jin Wang, *Liver segmentation from abdominal CT volumes based on level set and sparse shape composition*, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2020, ISSN 0169-2607, doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105533>.
- [43]. Ye Yuan, Yen-Wei Chen, Chunhua Dong, Hai Yu, Zhiliang Zhu, *Hybrid method combining superpixel, random walk and active contour model for fast and accurate liver segmentation*,

Computerized Medical Imaging and Graphics, 2018, Pages 119-134, ISSN 0895-6111, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2018.08.012>

[44]. Inunganbi, S., Choudhary, P. & Singh, K.M. *Local texture descriptors and projection histogram based handwritten Meitei Mayek character recognition*. Multimed Tools Appl 79, 2813–2836 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11042-019-08482-4>

[45] Cox DR. *Statistical significance tests*. Br J Clin Pharmacol. 1982 Sep;14(3):325-31. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01987.x. PMID: 6751362; PMCID: PMC1427620.

[46]. R.V. Manjunath, Karibasappa Kwadiki, *Automatic liver and tumour segmentation from CT images using Deep learning algorithm*, Results in Control and Optimization, 2022, ISSN 2666-7207, doi: <https://doi.org/10.1016/j.rico.2021.100087>.