



UNIVERSITÀ DI PADOVA FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

TESI DI LAUREA

**NEVOMETRO:
UN DISPOSITIVO PORTATILE
PER LO SCREENING DOMESTICO
DELLE LESIONI MELANOCITICHE**

Relatore: **Chiar.mo Prof. Enoch Peserico Stecchini Negri De Salvi**
Correlatore: **Ing. Alberto Silletti**

Laureando: **Massimo Battistella**

Anno Accademico: 2010-2011

Ringraziamenti

Desidero in primo luogo ringraziare il Prof. Enoch Peserico, l'Ing. Alberto Silletti, il Prof. Andrea Peserico e tutti i medici della Clinica Dermatologica dell'Università di Padova per l'attenzione ed il tempo dedicatomi.

Un ringraziamento va anche a Giulio, Michele, Marco, Antonio e gli altri ragazzi del team di Naevi in Silico per il loro utile lavoro.

Ringrazio Tobia e Gabriele per avermi prestato i loro nevi, essendone io quasi completamente privo.

Grazie a tutti i miei amici e compagni di Università per avermi regalato grandi momenti di serenità.

Il più grande ringraziamento va ai miei genitori per il supporto morale ed economico, senza di voi nulla di tutto questo sarebbe stato possibile.

Sommario

Il melanoma è una delle forme di tumore più pericolose, è molto difficile eseguirne una diagnosi poiché somiglia ad un normale nevo. Le persone a rischio eseguono il controllo delle proprie lesioni cutanee una o due volte all'anno, ma purtroppo un nevo può evolvere in melanoma maligno nel giro di pochi mesi. L'unica vera soluzione è la diagnosi precoce del tumore. Nevometro è un strumento che consente a queste persone di eseguire uno screening domestico più frequente delle proprie lesioni melanocitiche. Lo strumento ha un'architettura Client-Server. Il lato Client si compone di un hardware, una lente dermoscópica universale in grado di essere applicata a qualsiasi cellulare di nuova generazione, ed un software, un'applicazione Android che guida l'utente nella mappatura e acquisizioni delle immagini. Il software è in oltre in grado di eseguire automaticamente delle analisi sulle immagine dermoscópiche dei nevi al fine di avvertire l'utente dell'eventuale evoluzione della lesione. Sarà illustrato nei dettagli l'algoritmo di registrazione dell'immagini sviluppato appositamente per questa applicazione dermatologica. Il software invia automaticamente tutti i dati al sito internet www.naeviinsilico.com, il lato Server, dal quale il dermatologo di fiducia può controllarle comodamente da casa. Nevometro non vuole sostituire il lavoro del dermatologo, anzi vuole essere d'ausilio nel processo di diagnosi precoce del tumore fornendo informazioni che la strumentazione attuale ed una singola visita all'anno non sono in grado di fornire.

Indice

1	Il Melanoma	1
1.1	Definizione	1
1.2	Classificazione	2
1.3	Etiologia	4
1.4	Diagnosi	5
2	Motivazioni	9
2.1	Procedure attuali	9
2.2	Ricerca scientifica	10
3	Nevometro: architettura Client-Server	11
3.1	Lato Client	12
3.1.1	Hardware	12
3.1.2	Software	14
3.1.2.1	GUI: interfaccia grafica	14
3.1.2.2	Elaborazione delle immagini	16
3.2	Lato Server	20
4	Registrazione delle immagini dermoscopiche	21
4.1	Introduzione alla registrazione delle immagini dermoscopiche	21
4.2	Preprocessing: smart-contrast e thresholding	23
4.3	Approccio multiscala	25
4.4	Risultati	27
5	Conclusioni	33

Capitolo 1

Il Melanoma

In queste pagine introduttive verrà descritta la patologia in questione ponendo particolare interesse alle metodologie di classificazione e diagnosi adottate.

1.1 Definizione

Il melanoma è un tumore maligno, cutaneo o extra-cutaneo, derivante da una crescita incontrollata delle cellule melanocitiche preposte alla produzione di melanina. Il melanoma può insorgere in tutti i distretti corporei in cui sono normalmente presenti i melanociti, quindi la cute ovviamente, ma anche le mucose, le meningi e l'occhio. Il melanoma è caratterizzato da una crescita bifasica: radiale e verticale. La crescita radiale è contraddistinta da cellule con citoplasma chiaro, atipie cellulari, mitosi non frequenti, non è interessato tutto lo spessore dell'epidermide e possono esserci gruppi di cellule neoplastiche al di sotto della membrana basale. La crescita radiale è associata ancora ad una buona prognosi. La crescita verticale è invece uno stadio più maligno del tumore, sono più evidenti e frequenti le atipie e le mitosi, le cellule hanno acquisito un forte impulso proliferativo, occupano tutto lo spessore dell'epidermide e possono raggiungere finanche il tessuto adiposo sottocutaneo. Questo evento si associa ad aumentato rischio di metastasi¹, vista l'intensa vascolarizzazione che si ha scendendo nel derma. Spesso può esistere una risposta infiammatoria che riduce le dimensioni del melanoma, ma non ne cambia la prognosi.

Nonostante si tratti di uno dei più rari tipi di tumori alla pelle, il melanoma maligno è la causa del 75% dei decessi dovuti a queste patologie. A livello mondiale, si stima che nell'ultimo decennio il melanoma cutaneo abbia raggiunto i 100.000 nuovi casi l'anno: un aumento di circa il 15% rispetto al decennio precedente. E' stata riscontrata una incidenza maggiore negli individui maschi e di razza Caucasica, specialmente abitanti in zone particolarmente soleggiate come California, Australia e Nuova Zelanda. Nell'uomo le sedi preferenziali sono

¹metastasi: disseminazione di un processo evolutivo dalla sua sede di origine ad altri organi dell'individuo

rappresentate dal tronco, dal collo e dal capo; nella donna dagli arti inferiori. La patologia è molto rara in età prepubere, mentre aumenta notevolmente di frequenza dopo i 50 anni.

1.2 Classificazione

Ci sono diversi metodi di classificazione della lesione melanocitica, i più significativi sono per stadiazione e per tipologia. Si usa la Stadiazione di Breslow per quantizzare lo spessore occupato dal melanoma: 1a) è inferiore ad 1 mm, sopravvivenza a 7 anni del 95%; 1b) fra 1 e 1,69 mm; 2) compreso fra 1,70 e 3,99 mm, melanoma a rischio moderato; 3) superiore a 4 mm, melanoma ad alto rischio. La suddivisione per tipologia è invece la seguente:

- **Melanoma Lentigo Maligna:** è una macchia estesa, bruno-nera, irregolarmente pigmentata, con una o più noduli rilevati, in aree fotoesposte (faccia, collo, estremità) di soggetti anziani. Comprende circa il 5% dei melanomi. Istologicamente il nucleo centrale della lesione, asimmetrica, è formato da melanociti atipici, perlopiù fusati, che infiltrano il derma o talora anche l'ipoderma. Le cellule mostrano spiccato polimorfismo e anisodimensionalità e formano fasci irregolarmente intersecati. Il contenuto di melanina è variabile. Lateralmente l'epidermide, ipotrofica e appiattita, mostra un aumento numerico di melanociti atipici, spesso fusati, singolarmente disposti lungo la giunzione dermo-epidermica e nello strato basale dei follicoli piliferi. E' raro che i melanociti formino piccoli nidi nello strato basale, talora essi si osservano negli strati superiori. Il derma superficiale mostra elastosi solare, melanofagi e un denso infiltrato linfocitico a banda.
- **Melanoma Nodulare:** è un nodulo, talora polipoide e/o ulcerato, di colore nero, bluastro o roseo; la cute adiacente non è pigmentata. Istologicamente è un nodulo costituito da melanociti atipici, rotondi, talora pagetoidi, con ampio citoplasma, chiaro o debolmente roseo, talora contenenti melanina in fini granuli, che infiltrano profondamente il derma, talora anche l'ipoderma, in formazioni alveolari o solide. Sono rare le forme che infiltrano solo il derma papillare (III livello). I nuclei sono grandi, atipici, iper o ipocromatici, vescicolosi (nuclei vuoti), con nucleolo prominente ed eosinofilo. Le mitosi e necrosi cellulare sono presenti. La melanina è contenuta nel tumore in quantità variabile, sia nelle zone superficiali che profonde, e può anche mancare (forme acromiche). Alla base del tumore o tra le cellule neoplastiche si può osservare un infiltrato linfoistiocitico. L'epidermide è infiltrata dai melanociti atipici e può essere ulcerata, ma le cellule tumorali tendono soprattutto a infiltrare verso il basso; il quadro epidermico francamente pagetoide manca o è minimo. Lateralmente alla componente invasiva si osserva l'epidermide indenne da proliferazione melanocitica atipica o coinvolta solo per un breve tratto, non superiore a tre creste interpapillari.

- **Melanoma a diffusione superficiale:** è una lesione piatta o poco rilevata, disomogeneamente pigmentata, marrone, nera o roseo-grigia, con aree bianche di depigmentazione, asimmetrica, a margini frastagliati e irregolari, da 1 a più centimetri di diametro, che presenta uno o più noduli. I noduli sono interamente o parzialmente pigmentati, talora acromici. Istologicamente la lesione è grande e asimmetrica. La componente invasiva è composta da melanociti atipici rotondi epitelioidi, fusati o nevocitosimili, che invadono il derma e l'ipoderma, in nidi discreti, in formazioni alveolari o più massivamente. Le melanina è contenuta nel tumore in quantità variabile, sia nelle zone superficiali che profonde, e può anche mancare (forme acromiche). Nelle forme invasive iniziali i melanociti atipici invadono il derma papillare in nidi o in formazioni alveolari discrete; in seguito tendono a riempire tutto il derma papillare e dopo infiltrano il derma reticolare. Talora il tumore assume un aspetto polipoide, esofitico, con eventuale ulcerazione epidermica. L'epidermide adiacente alla componente invasiva mostra un quadro tipo melanoma in situ: numerosi melanociti atipici rotondeggianti, isolati o in nidi polimorfi, confluenti, anisodimensionali, invadono tutti gli strati epidermici (quadro pagetoide). Più distalmente la severità della proliferazione melanocitica si attenua fino alla cute sana. Il tratto di epidermide interessato in genere è esteso, comunque più di tre creste interpapillari. Alla base del tumore e continuantesi al di sotto della componente in situ, si trova un denso infiltrato linfocitico a banda. A volte zonalmente la proliferazione melanocitica scompare, persistendo solo la banda flogistica sottostante con melanofagi, vasi e fibrosi (regressione).
- **Melanoma Acrale Lentiginoso:** è una macchia estesa, marrone-nera, irregolarmente pigmentata, con zone grigie per lo spessore dello strato corneo o biancastre per aree di regressione, a contorno irregolare, localizzata al piede (specie pianta e tallone) o alla mano (palmo), talora subungueale, che presenta noduli bruno-neri, talora ulcerati. Istologicamente la lesione, grande e asimmetrica, è costituita da melanociti atipici perlopiù fusati, che raccolti in fasci infiltrano il derma, talora anche l'ipoderma. Le cellule, anche epitelioidi o nevocito-simili, contengono talora melanina in fini granuli. Le melanina, contenuta nel tumore in quantità variabile, sia nelle zone superficiali che profonde, può anche mancare (forme acromiche). Alla base del tumore si può osservare un infiltrato linfocitico lichenoidale, frequente la desmoplasia, assente l'elastosi solare. L'epidermide, notevolmente iperplastica e con alte papille, è infiltrata dai melanociti atipici e può essere ulcerata; lateralmente mostra un aumento numerico di melanociti atipici, grandi rotondi, pagetoidi, fusati o dendritici, perlopiù singolarmente disposti lungo la giunzione, ma anche negli strati superiori, compreso il corneo, molto ispessito.
- **Melanoma della Coroide:** si localizza nel bulbo oculare. La sua origine è dovuta a molti fattori: è necessaria l'interazione di fattori genetici ed ambientali perché si sviluppi. Sebbene non siano ancora ben conosciuti i fattori di rischio, è evidente una predisposizione della razza caucasica e

un'età compresa tra i 50 e i 60 anni. I melanomi insorgono nella maggioranza dei casi ex novo, mentre in una ridotta percentuale si sviluppano a partire da una lesione di un neo oculare.



Figura 1.2.1: Tipologie di melanoma maligno: 1) lentigo maligna, 2) nodulare, 3) diffusione superficiale, 4) acrale palmoplantare, 5) acrale subungueale, 6) oculare.

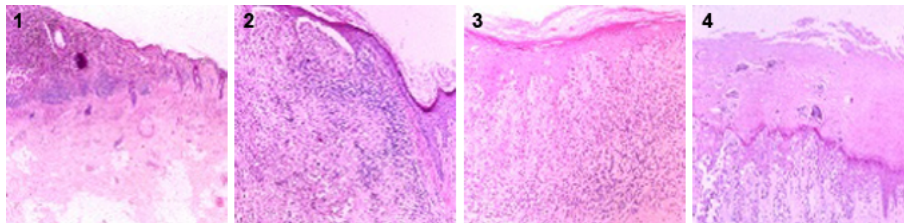


Figura 1.2.2: Immagini da biopsia: 1) lentigo maligna, 2) nodulare, 3) diffusione superficiale, 4) acrale lentiginoso.

1.3 Etiologia

Il rischio di sviluppare melanoma è maggiore nei soggetti di pelle chiara, si pensa che i raggi ultravioletti contribuiscano allo sviluppo del tumore, benché possa

insorgere in qualunque distretto corporeo. Esiste anche una quota di melanomi familiari, che fa pensare ad una certa ereditarietà di questa patologia.

Già verso la metà del Novecento, grazie agli studi in Australia su un campione di uomini bianchi e di colore, è stata evidenziata la correlazione fra la pelle chiara, esposizione ai raggi solari e l'insorgenza del melanoma. Alla fine degli anni ottanta gli scienziati proposero due cause scatenanti il melanoma indotte dai raggi: la prima è la mutazione di geni specifici delle cellule cutanee, con conseguenti proliferazioni cellulari e disabilitazione del gene oncosoppressore; la seconda prevede una disabilitazione della risposta immunitaria della cute. Verso la fine degli anni novanta i ricercatori hanno rilevato i danni che il DNA delle cellule cutanee, dopo lunghe esposizioni alla luce solare, subisce a causa dalla componente ultravioletta B dello spettro. Mentre, di solito, le cellule inabili a riparare il proprio DNA si autodistruggono (apoptosi), una lunga esposizione al sole può alterare il gene p53 e quindi la cellula "malata" continua a vivere e proliferare senza limiti.

1.4 Diagnosi

L'unica cura efficace per questa patologia è la rimozione chirurgica del tumore primario prima che raggiunga uno spessore di Breslow maggiore di 1 mm, cioè prima che le cellule tumorali intacchino i linfonodi provocando così una diffusione veloce del tumore.

La diagnosi istologica del melanoma è una conquista recente, è infatti solo dalla seconda metà degli anni 60 che è cominciato faticosamente ad emergere il profilo patologico del tumore, ad opera soprattutto di alcuni medici oggi scomparsi. Sophie Spitz, morta a soli 46 anni, ha insegnato che atipia citologica e disordine architetturale non equivalgono costantemente a malignità, separando il cosiddetto melanoma giovanile benigno, oggi nevo di Spitz, dal melanoma maligno (Figura 1.4.1); Vincent Mc Govern, scomparso in un incidente stradale nel 1983, ha riconosciuto assieme a Clark, l'istotipo più frequente di melanoma, il melanoma a diffusione superficiale; Wallace Clark, scomparso nel 1997, ha ideato la classificazione istologica del melanoma usata oggi in tutto il mondo ed il sistema di stadiazione in livelli che usiamo quotidianamente; Alexander Breslow, infine, col semplice gesto di avvicinare un righello all'oculare del microscopio ha misurato lo spessore del melanoma, trovando il parametro prognostico più importante, che resiste ancor oggi tra tecniche sofisticate.

Ma perché è difficile la diagnosi del melanoma? La diagnosi del melanoma è resa difficile, in tutto o in gran parte, dalla esistenza dei nevi. Queste entità, così comuni e tuttavia così enigmatiche, possono mostrare infatti caratteri citologici e architetturali molto variabili, talora allarmanti e straordinarie analogie col melanoma: le cellule nevice iniziano a proliferare alla giunzione dermoepidermica, come le cellule di melanoma, e, caso forse unico in patologia benigna, ad un certo momento attraversano la membrana basale epidermica, passando nel derma, come le cellule di melanoma, ma, a differenza di queste, senza malignità. Queste impressionanti somiglianze morfologiche associate a

comportamenti biologici fortemente divergenti creano spesso grandi difficoltà nella diagnosi del melanoma. Nevi e melanomi hanno certamente caratteristiche proprie che ne permettono la distinzione, ma in entrambi gli schieramenti si annidano formidabili simulatori. Innanzitutto i nevi che simulano il melanoma: il nevo di Spitz che spesso mostra marcate anomalie citologiche e architetturali, ma che ha un comportamento benigno; il nevo di Reed, caratteristico di pazienti di sesso femminile e localizzato spesso agli arti inferiori, considerato una sorta di variante iperpigmentata del precedente; il nevo desmoplastico, speciale variante di nevo ove la desmoplasia e alcuni caratteri citologici possono creare quadri inquietanti; il cosiddetto nevo profondo penetrante, lesione imparentata in qualche modo coi nevi blu e coi nevi combinati che può raggiungere anche l'ipoderma, proponendo preoccupanti interrogativi; il nevo ricorrente dopo parziale asportazione, ove la rigenerazione irregolare dei melanociti giunzionali crea quadri di difficile interpretazione; i nevi di determinate sedi come i nevi dei genitali, i nevi plantari e palmari, che possono mostrare irregolari architetture e fenomeni di pseudoinfiltrazione; infine il nevo displastico, entità sulla quale non si è raggiunta una concordanza sui parametri diagnostici, ma che mostra proliferazione lentiginosa, proliferazione a nidi disordinati, discariosi, fibrosi e flogosi dermiche. Poi i melanomi che simulano i nevi: il melanoma nevoide che mostra architettura e citologia falsamente tranquillizzanti e blanda citologia e il melanoma a piccole cellule, con cellule piccole nevocitosimili, di difficile differenziazione rispetto alle vere cellule neviche. Ancora, lesioni che simulano i simulatori come il melanoma spitzoide, melanoma a cellule fusate che simula il più classico dei simulatori, il nevo di Spitz. Ma non è tutto, nevi e melanoma non si escludono a vicenda, ma esiste la possibilità che un melanoma insorga su un preesistente nevo: il melanoma su nevo. Per orientarsi in questo intricato labirinto di lesioni che qualche volta dicono la verità, ma che troppo spesso mentono, accanto alla istologia tradizionale (ematossilina-eosina e istochimica) sono state messe in campo numerose nuove tecniche: immunistochemica (proteina S 100, HMB45, NK1/C3, Ki 67 [MiB1], PCNA, NSE, PALM 1, PALM2,

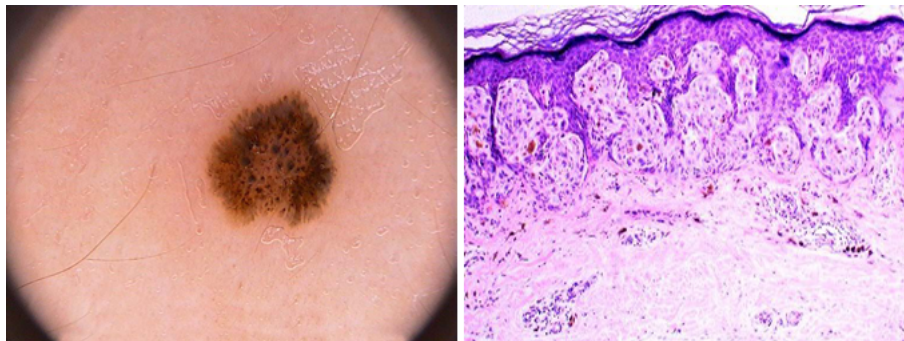


Figura 1.4.1: Nevo di Spitz: immagine da dermoscopio sulla sinistra, immagine da biopsia sulla destra.

etc.), cinetica cellulare (label index con timidina triziata), citofluorimetria e biologia molecolare (PCR), ma a tutt'oggi non esiste la molecola magica che rivela la malignità, che distingue il melanoma dal nevo. Di queste tecniche speciali, solo alcune sono utilizzate nella diagnostica. La proteina S100, positiva nelle cellule neviche e nelle cellule di melanoma, può essere utilizzata per una valutazione di alcuni parametri prognostici (livello e spessore), per riconoscere cellule di melanoma in lesione in pressoché totale regressione, o per differenziare metastasi di melanoma da metastasi di altri tumori indifferenziati, ma non può distinguere tra nevi e melanomi. L'HMB45 è espressa, sebbene incostantemente, dalle cellule di melanoma, ma anche dalle cellule neviche giunzionali e dermiche superficiali, non dalle profonde, ma esistono delle eccezioni. Il Ki 67 che è un marcatore di proliferatività ha dato elementi promettenti per un uso diagnostico, probabilmente potrà trovare impiego nella diagnosi, specie di lesioni composite (melanoma su nevo). Tuttavia la diagnosi di nevi e melanomi è ancora largamente basata sulla morfologia e le nuove tecniche hanno tutte un ruolo al momento subordinato.

La metodica oggi più utilizzata, efficace ed indolore per la diagnosi precoce del melanoma è la dermatoscopia che permette l'osservazione di pattern non visibili ad occhio nudo; nel caso del melanoma oculare, invece, si ricorre all'esame oftalmoscopico indiretto e all'ecografia oculare. La regola dell'ABCDE (Figura 1.4.2) fornisce inoltre una buona metodica di controllo, l'incidenza di uno o più di questi punti deve fare sorgere un sospetto da parte del dermatologo:

- **A**simmetria della lesione
- **B**ordi irregolari
- **C**olore, usualmente il melanoma ha una varietà di colori
- **D**iametro, nevi con diametro maggiore ai 5 mm sono più a rischio rispetto nevi più piccoli
- **E**voluzione temporale, crescita

L'evoluzione (E) è universalmente riconosciuta come il parametro più discriminante per una diagnosi precoce, ma è al contempo quello di più difficile misurazione. La dermatoscopia digitale può offrire al dermatologo un valido ausilio diagnostico basato su valutazioni oggettive arrivando in alcuni casi addirittura alla diagnosi assistita basata sull'analisi delle immagini e sistemi d'intelligenza artificiale.

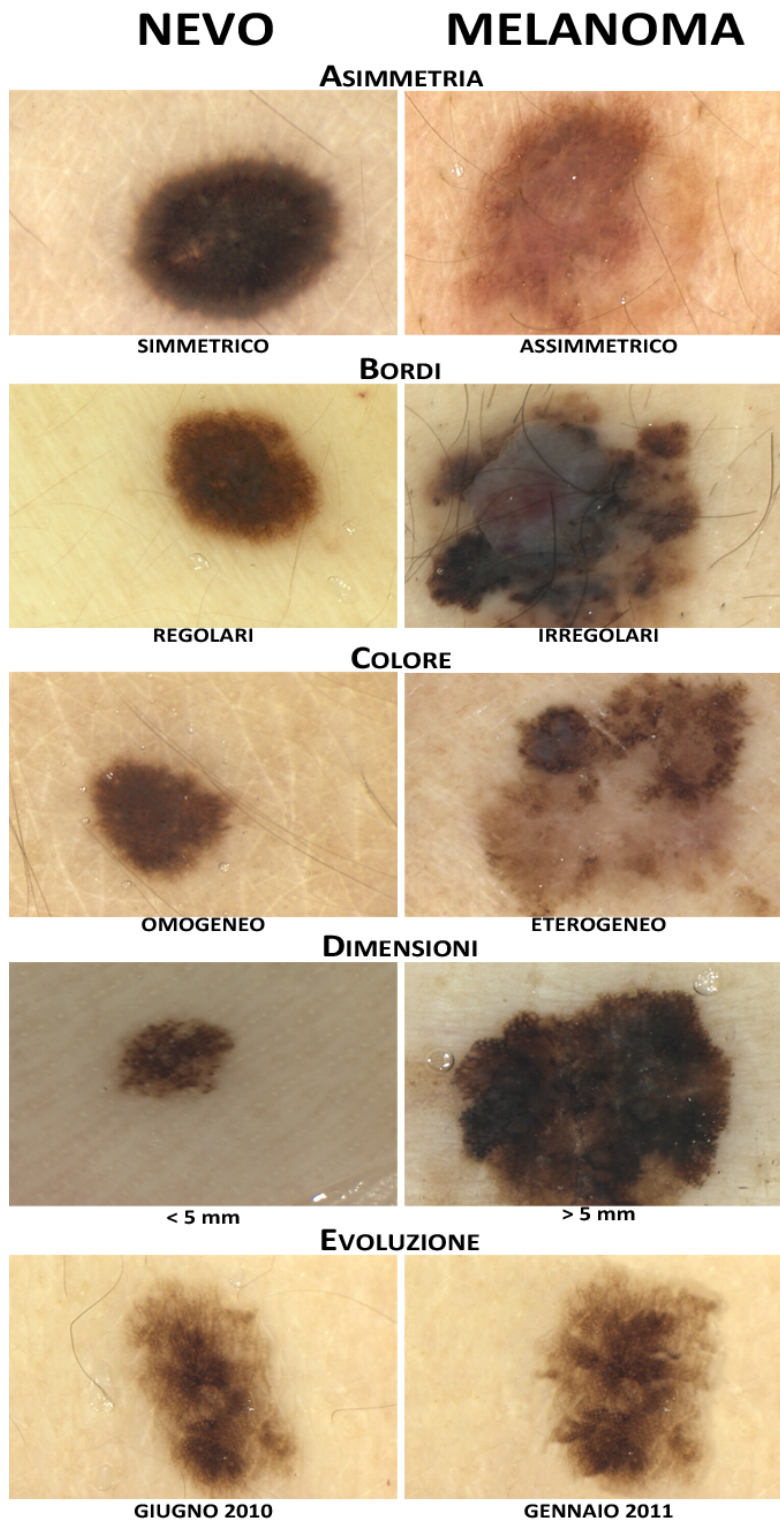


Figura 1.4.2: Regola dell'ABCDE.

Capitolo 2

Motivazioni

In questo capitolo verranno illustrate le attuali procedure di screening della popolazione, le carenze di dati per quanto riguarda la ricerca scientifica e saranno poi evidenziati i motivi per i quali sono necessari degli strumenti di nuova concezione per l'ausilio alla diagnosi precoce del melanoma.

2.1 Procedure attuali

Al giorno d'oggi le procedure mediche (private e pubbliche) per il monitoraggio delle lesioni melanocitiche della popolazione prevedono l'uso del dermatoscopio: una lente ottica con potere d'ingrandimento da 20x a 40x e con un sistema di illuminazione LED. Le tipologie di visite più diffuse sono due. La prima è un esame "statico": il dottore controlla le lesioni sospette con il dermatoscopio e decide se farle rimuovere chirurgicamente con la sola informazione derivante da quest'unica visita corrente; il costo della visita è sull'ordine dei 100 - 150 €. La seconda è la cosiddetta "mappatura": ad ogni visita il dermatologo, tramite software, acquisisce le immagini dermoscopiche delle lesioni e le archivia in modo tale da poterle utilizzare per la diagnosi ad ogni visita successiva. Questo genere di visita permette di notare eventuali evoluzioni del nevo, è quindi più potente e anche più costosa della prima, circa 250 - 300 €.

Una prima motivazione deriva dalle risorse necessarie allo screening della popolazione, esami come quelli suddetti vanno ripetuti ogni 6-8 mesi con relativi costi da parte dei pazienti e aziende sanitarie pubbliche. Sarebbe necessario un controllo a frequenza più alta, ma anche lasciando stare l'aspetto economico, le risorse umane, il personale, rappresentano un ostacolo non essendo in numero adeguato a garantire un servizio così impegnativo.

Lo strumento a cui abbiamo pensato permette direttamente al paziente di acquisire da casa foto delle proprie lesioni cutanee e di inviarle tramite connessione internet ad un sito da cui il medico può prenderne visione. Questo strumento aumenta di molto la frequenza di controllo e non intasa il sistema sanitario, anzi può esserne d'aiuto.

2.2 Ricerca scientifica

Ci sono ancora molti punti irrisolti riguardo il melanoma: il passaggio da nevo benigno a melanoma maligno, l'incredibile evoluzione a cui sono soggette le lesioni cutanee in età infantile, il momento preciso in cui la crescita radiale lascia spazio alla crescita verticale, ecc. La comunità scientifica possiede molti dati tecnici derivanti da esami e biopsie, ma è carente per quanto riguarda il materiale fotografico. Più precisamente non è molto comune che un medico abbia a disposizione tutto lo storico di un nevo, ovvero delle immagini dermoscopiche che lo ritraggano dalla sua comparsa fino all'evoluzione maligna con un'alta frequenza di acquisizione.

Lo strumento da noi pensato non soltanto permette di avere una serie di immagini dermoscopiche acquisite a poco tempo l'una dall'altra, ma mette a disposizione del dermatologo una serie innovazioni derivanti dall'elaborazione automatica delle immagini che saranno approfondite in seguito: depilazione digitale, riallineamento ad un'immagine di riferimento ed estrazione dei bordi. Essere in possesso di uno storico di un melanoma sarebbe davvero utile alla ricerca del settore in più i dati derivanti dall'elaborazione permetterebbero una valutazione più oggettiva dell' ABCDE del nevo in questione. L'aumento di superficie può ad esempio essere quantificata con una reale misura numerica.

Capitolo 3

Nevometro: architettura Client-Server

Il Nevometro è un innovativo strumento per lo screening domestico delle lesioni melanocitiche. Attrezzando lo smartphone Android del paziente con una apposita ottica (simile a quella utilizzata dai dermatologi durante le loro visite) ed una applicazione software, si può trasformare un comune cellulare in un dermatoscopio digitale, capace di analizzare, memorizzare e catalogare tutte le lesioni melanocitiche del paziente ed il loro evolversi. I pazienti possono scattare immagini dermoscopiche di alta qualità direttamente da casa ed in qualunque istante, il software le analizzerà e le invierà al medico automaticamente. Se il telefono è connesso ad internet, il sistema effettua automaticamente l'invio delle immagini e del risultato dell'analisi al server (visitabile all'url: <http://www.naeviiinsilico.com>) dove il dermatologo di fiducia, autenticato dal nostro sistema, può visionarle.

Il prodotto ha un'architettura del tipo Client - Server: da un lato c'è il paziente che con il cellulare acquisisce, immagazzina e analizza le immagini, dall'altro lato, Server, c'è il dermatologo di fiducia che tramite il sito accede al profilo del paziente e controlla le sue lesioni cutanee.

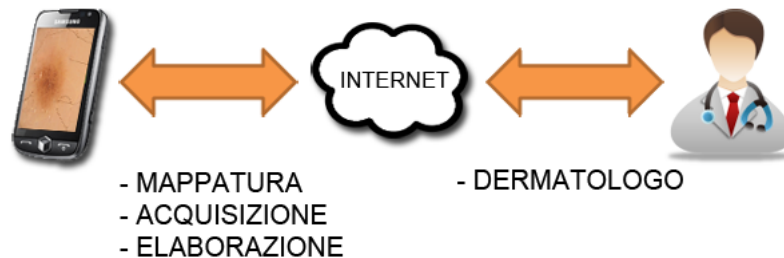


Figura 3.0.1: Architettura Client -Server del Nevometro.

3.1 Lato Client

Il lato Client dello strumento sviluppato consiste essenzialmente in due parti: l'hardware, l'apposita lente ottica da applicare al cellulare, ed il software, che permette di acquisire, archiviare, analizzare e spedire le immagini. A sua volta la parte software si compone dell'interfaccia grafica (GUI), che guida l'utente nella mappatura e nelle varie funzionalità dello strumento, e della parte dedicata alle analisi automatiche delle immagini.

3.1.1 Hardware

Per poter acquisire foto dermoscopiche è necessario utilizzare una lente con ingrandimento di almeno 20x con un certo sistema di illuminazione uniforme ed un'interfaccia tra la pelle e la lente - il sistema da noi pensato ricalca del tutto quello utilizzato attualmente nelle cliniche dermatologiche (questo accorgimento permette di ottenere immagini di ottima qualità su cui ha senso eseguire delle analisi, normali foto acquisite senza lente sono sfuocate e non offrono i dettagli utili).

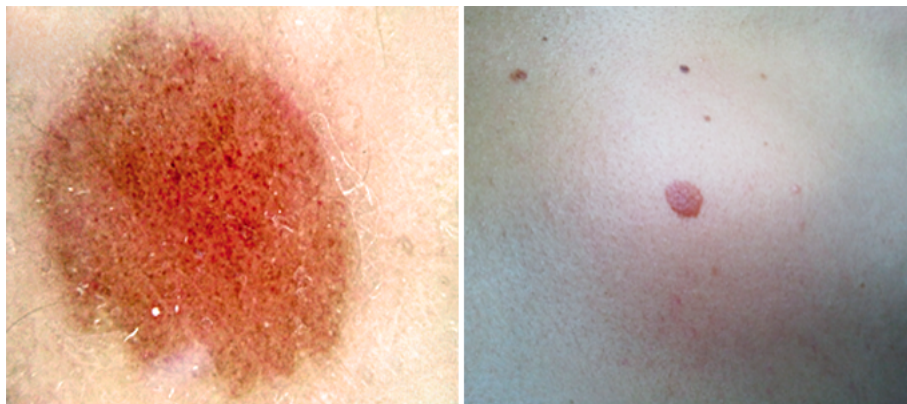


Figura 3.1.1: Una fotografia scattata con lente (sinistra) e senza lente (destra). La qualità dell'immagine senza lente è insufficiente per una qualsiasi diagnosi.

Il punto più critico è l'aggancio di questa lente al cellulare: il sistema non deve andare bene soltanto per un modello di cellulare, ma potenzialmente per tutti gli smartphone di modo che il telefono hardware sia un elemento indipendente dallo strumento pensato, ogni persona dev'essere in grado di utilizzare il proprio. A tal proposito abbiamo realizzato un prototipo di lente con aggancio "universale" utilizzando una lente da gioielliere con illuminazione a LED ed un morsetto porta cellulare per auto. Entriamo nei dettagli.

La lente, di diametro 3.5 cm e con potere d'ingrandimento 20x, è applicata in corrispondenza della fotocamera del cellulare. I LED bianchi montati sulla corona della lente forniscono un'illuminazione uniforme e indipendente dalle

condizioni luminose esterne. La lente (in realtà una doppia lente ricurva) annulla l'aberrazione cromatica e la distorsione geometrica di modo da permettere l'acquisizione di immagini fedeli all'originale, fedeli nel colore e nelle dimensioni.

Un distanziatore in plastica antigraffio trasparente funge da interfaccia tra lente e pelle. L'utilizzo del distanziatore assicura una messa a fuoco ottimale e migliora la qualità dell'immagine lisciando la pelle con una leggera pressione. Il sistema di illuminazione basato su LED assicura un basso consumo energetico, alta affidabilità e assenza di calore irradiato. L'assenza di calore evita l'arrossarsi della pelle che potrebbe compromettere la qualità dell'analisi.

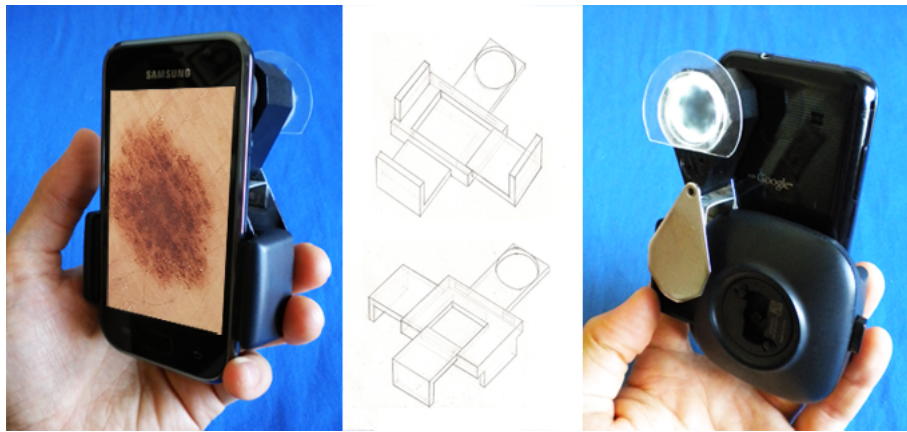


Figura 3.1.2: Il prototipo pensato permette l'aggancio / sgancio di qualsiasi tipo di cellulare con un semplice gesto.

L'aggancio e lo sgancio della lente dal cellulare sono stati oggetto di molti studi. Abbiamo ritenuto fondamentali i seguenti aspetti:

- la lente deve essere rimovibile di modo da consentire un uso normale del telefono quando non utilizzato come dermatoscopio;
- quando installata, la lente deve essere solidale al cellulare, di modo da preservare l'allineamento con il sensore della fotocamera;
- la lente deve essere adattabile a tutti i modelli di cellulare esistenti, contemplando una gamma di posizionamenti della fotocamera e dimensioni dei cellulari;
- l'aggancio e lo sgancio devono essere di rapida e facile esecuzione da chiunque, in un tempo al massimo di 6-7 secondi.

Il prototipo sviluppato dal team si basa su un morsetto con due gradi di libertà ed un "fermo-corsa". In questo modo è possibile posizionare la lente sfruttando i gradi di libertà verticale/orizzontale. Con questi accorgimenti rimuovere ed installare la lente diventa una operazione molto semplice ed eseguibile velocemente.

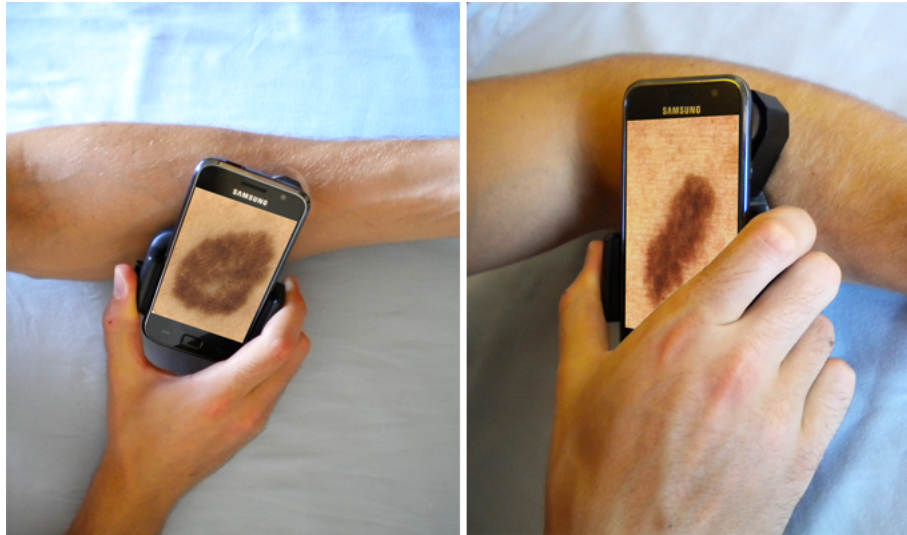


Figura 3.1.3: Impugnatura ed esempio d'uso del sistema di acquisizione.

3.1.2 Software

Il software sviluppato è una applicazione Android (versione 2.2), testata su un cellulare Samsung Galaxy S GT-I9000, di nome “Nevometro”. L'applicazione è stata progettata in collaborazione con i medici della Clinica Dermatologica dell'Università di Padova, il continuo dialogo con i dermatologi è stato indispensabile per assicurare l'utilità e la qualità dello strumento.

Il software è essenzialmente un raccoglitore intelligente di immagini, è in grado di gestire fino a quattro utenti in modo da coprire il fabbisogno di una famiglia tipica. E' possibile proteggere i dati relativi ad un utente con una password, in modo da poter utilizzare il prodotto anche per situazioni non “di famiglia” (come ad esempio dei coinquilini che decidono di utilizzare congiuntamente lo strumento).

Si compone dell'interfaccia grafica (GUI) e di una parte dedicata all'elaborazione delle immagini.

3.1.2.1 GUI: interfaccia grafica

L'applicazione si presenta con un'interfaccia pulita ed intuitiva. Al primo avvio l'utente inserisce i propri dati anagrafici, quali età, sesso, fototipo ed anamnesi. L'applicazione guida poi l'utente nella “prima acquisizione”, facendogli fotografare le trenta zone del corpo nelle quali è suddiviso il modello di corpo umano, senza la lente dermoscopica. Queste foto servono per la mappatura dei nevi, ovvero per memorizzare la loro posizione. L'utente segnala successivamente la presenza e la posizione dei nei toccando lo schermo, come fosse “tag”.

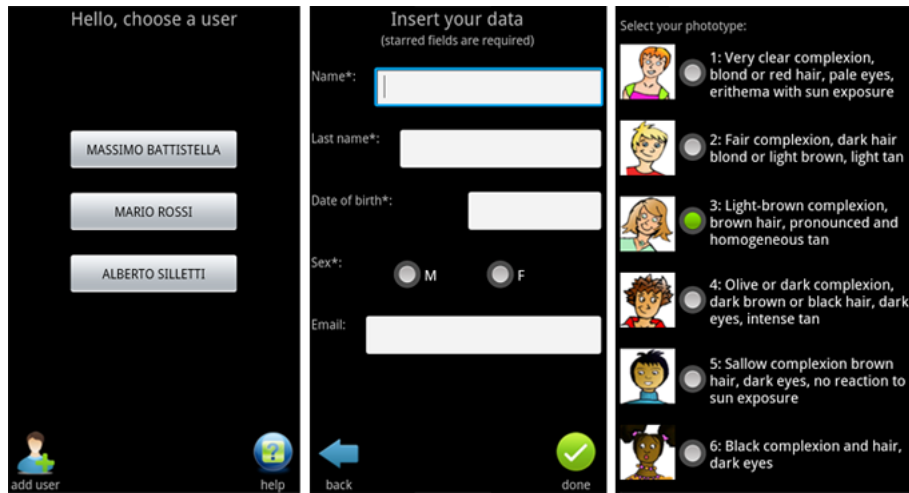


Figura 3.1.4: All'avvio l'utente è accolto dalla schermata di selezione o creazione di un nuovo utente (a sinistra). Vengono chiesti dati personali (in centro), fototipo (a destra) e alcune domande di anamnesi.

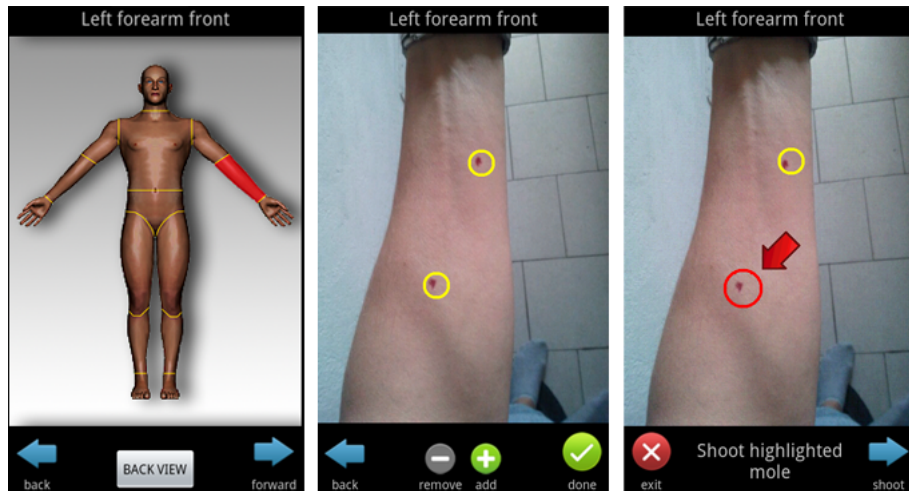


Figura 3.1.5: Nevometro chiede di fotografare le parti del corpo indicate nel modellino (a sinistra) e di identificare i nei toccando lo schermo (al centro). Una "visita completa" di Nevometro si compie scattando una fotografia ad ogni neo indicato dall'applicazione (a destra).

Successivamente viene chiesto all'utente di applicare la lente dermoscopica e di acquisire delle immagini ai nei nello stesso ordine in cui sono stati salvati, suggerendoli tramite le immagini scattate ed i tag effettuati in precedenza, l'u-

tente non deve ricordarsi e non può decidere l'ordine. Queste prime immagini dermoscopiche dei nevi saranno prese come riferimento per tutte le successive, tutte le prossime immagini dello stesso nevo saranno infatti riallineate rispetto la prima immagine.

Nelle scansioni successive l'applicazione guida l'utente ripercorrendo tutte le parti del corpo e scattando per ognuna di essa una fotografia per ogni nevo. Rispetto ad altre soluzioni, questo approccio ordinato abbatte in maniera considerevole i tempi di visita ed evita duplicazioni ed omissioni. Questo procedura è stata pensata e collaudata dai medici dermatologi della Clinica Dermatologica dell'Università di Padova, che stanno supportando il team non solo a livello di conoscenze mediche ma anche a livello di metodologie operative e usabilità. Da questo punto di vista il "tocco medico" si vede anche in una applicazione snella e facile da usare, laddove un "ingegnere tipico" potrebbe perdere di vista l'usabilità e privilegiare unicamente l'aspetto tecnologico.

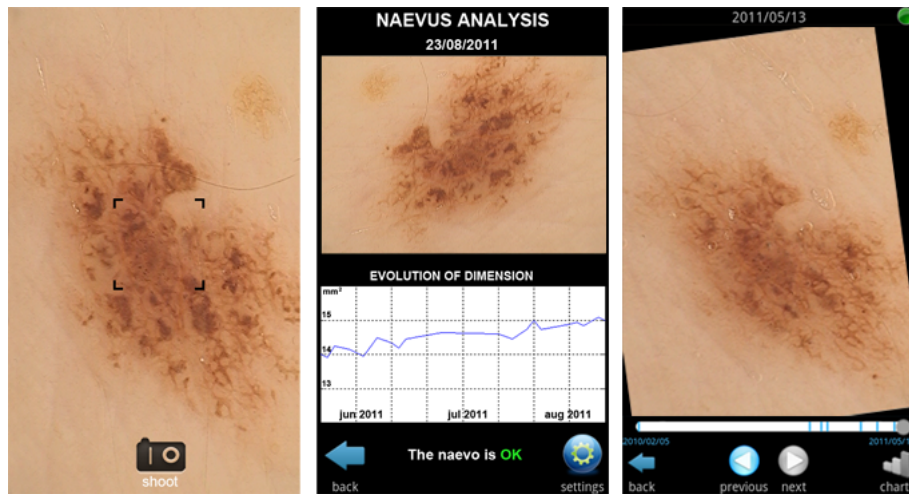


Figura 3.1.6: Una volta acquisita l'immagine dermoscopiche con la lente apposta (a sinistra), il sistema analizza in automatico il nevo e mostra subito all'utente il risultato dell'analisi (al centro). In caso di situazioni pericolose Nevometro avverte l'utente consigliandolo di anticipare la visita. L'utente può visionare lo storico del nevo, ovvero tutte le foto dello stesso nevo scattate in istanti temporali differenti. L'allineamento automatico consente di scorrere le foto come uno slideshow ed apprezzare oggettivamente un eventuale evoluzione.

3.1.2.2 Elaborazione delle immagini

Dopo ogni acquisizione, l'applicativo analizza l'immagine e la confronta con le precedenti. L'analisi è totalmente automatica e non richiede alcuna interazione da parte dell'utente. Nel seguito descriviamo le fasi di elaborazione (depilazione digitale, allineamento, estrazione bordi ed analisi), e discutiamo perché la loro presenza è di fondamentale importanza per una corretta analisi.

Queste elaborazioni non sono manifeste all'utente che ne vedrà solo il risultato finale.

In ordine di esecuzione le elaborazioni effettuate ad ogni immagine dermoscópica sono: depilazione digitale, allineamento rispetto la prima immagine di riferimento ed in fine l'estrazione dei bordi. A valle di questi calcoli viene effettuata l'analisi dell'ABCDE (Area, Bordi, Colore, Dimensioni ed Evoluzione).



Figura 3.1.7: Dopo l'acquisizione su ogni immagine dermoscópica vengono eseguite le seguenti elaborazioni: depilazione digitale, allineamento rispetto un'immagine riferimento ed in fine l'estrazione dei bordi.

1. **Depilazione digitale:** la rimozione dei peli è il primo e fondamentale passo per ottenere una corretta analisi automatica dei nei. Se presenti, i peli potrebbero falsare la catena di elaborazioni successive, come l'allineamento e l'individuazione del bordo, e quindi falsare il calcolo dei parametri sui quali si basa la diagnosi di pericolosità. I peli sono individuati mediante filtri morfologici ed in seguito rimossi impiegando tecniche di ricostruzione basate su equazioni differenziali. Il risultato è indistinguibile per un essere umano da quello di una depilazione manuale - le immagini elaborate sono cioè indistinguibili da quelle naturalmente prive di peli. L'elaborazione ricostruisce l'immagine depilata anche in forte presenza di peli, senza alterare la forma del neo, il colore o la struttura [41]. Nel caso di immagini già naturalmente depilate, la depilazione digitale semplicemente restituisce l'immagine originale, senza alcuna alterazione. Il team ha validato la bontà dell'approccio consultando i medici dermatologi della Clinica Dermatologica e della Clinica Pediatrica dell'Università di Padova, che hanno espresso un parere entusiasta nei confronti della tecnica.
2. **Allineamento:** dopo lo scatto e dopo la depilazione digitale, ogni foto viene ruotata e traslata per combaciare con quella di riferimento (tipicamente la prima in ordine di acquisizione). L'allineamento delle immagini è fondamentale perché permette di valutare "a colpo d'occhio" quali sono le porzioni del neo rimaste inalterate e quali hanno subito modifiche (per esempio nel colore o nella forma). La semplice sovrapposizione di due immagini scattate in due tempi diversi non permette una corretta valutazione dell'evoluzione. Le prime due righe della *** si riferiscono agli stessi nei fotografati a distanza di due mesi. Notiamo come il loro confronto sia impossibile a causa del diverso angolo di scatto e della diversa posizione rispetto al centro dell'immagine. La terza riga mostra invece lo stesso neo "allineato": porzioni in crescita, modifiche del colore in specifiche zone, allargamenti e restringimenti saltano subito all'occhio e sono di facile individuazione sia da parte delle procedure automatiche sia dal

medico. L'allineamento delle immagini è particolarmente robusto e riesce ad allineare anche nei casi che si sovrappongono anche solo parzialmente (per esempio perché cresciuti troppo oppure perché male inquadrati, 3.1.9 terza colonna a destra). L'algoritmo di allineamento (o "registrazione" nel linguaggio del computer vision) verrà spiegato nei dettagli nel Capitolo 4.

3. **Estrazione dei bordi:** i bordi del neo sono automaticamente estratti con un algoritmo di classificazione ad-hoc basato su fuzzy k-clustering [38]. Lo spazio colore dell'immagine viene convertito in un opportuno spazio colore basato sulle componenti principali, e su di esso viene calcolato l'istogramma 2D. Nei nostri esperimenti l'algoritmo di estrazione bordi è stato duramente messo alla prova, rivelandosi molto robusto ed offrendo un bordo indistinguibile da quello tracciato da un dermatologo. Questo permette il calcolo di tutta una serie di metriche, quali area, colore del neo e perimetro e naturalmente, i "classici" parametri ABCD.

A coronamento dei precedenti passi, l'applicazione estrae i parametri e li mostra all'utente, controllando che nessuno di questi parametri sia "fuori scala". Una schermata permette all'utente di visionare le lesioni acquisite in passato e di confrontare, sia visivamente che numericamente, la loro evoluzione. Il controllo manuale da parte dell'utente non è tuttavia necessario in quanto l'applicazione controlla automaticamente i parametri ed avvisa in caso di bisogno.



Figura 3.1.8: La depilazione digitale individua la presenza dei peli tramite l'utilizzo di filtri morfologici ed in seguito ricostruisce l'immagine in corrispondenza di questi tramite l'utilizzo di equazioni differenziali.

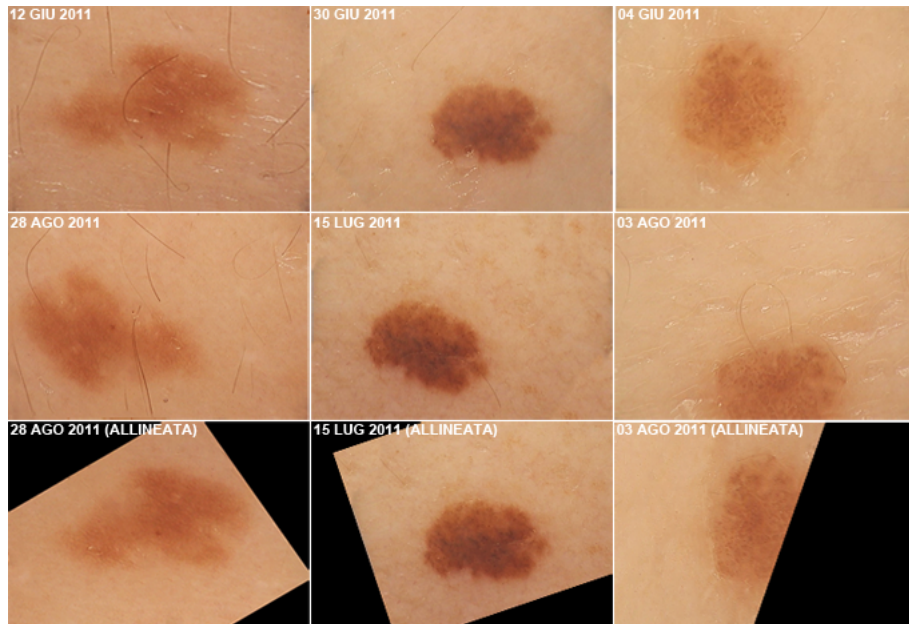


Figura 3.1.9: La semplice sovrapposizione di due immagini scattate in due tempi diversi non permette una corretta valutazione dell'evoluzione. Le immagini devono essere allineate rispetto una di riferimento per poter valutare quali porzioni del nevo sono eventualmente mutate.

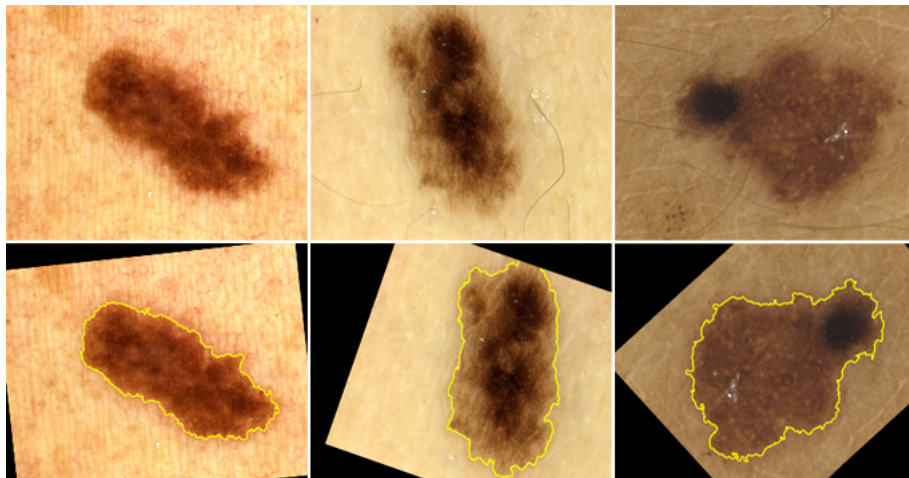


Figura 3.1.10: I risultati dell'estrazione automatica dei bordi.

3.2 Lato Server

Il server del team raccoglie ed organizza i dati provenienti dai cellulari e li mostra organizzati in una comoda interfaccia (visitabile all'indirizzo <http://www.naeviinsilico.com>). I dottori, autenticati con il nostro sistema, possono vedere direttamente da casa ed in ogni momento le foto che i loro pazienti scattano. Anche i pazienti stessi possono accedervi per visionare le proprie foto, tramite username e password fornite direttamente dal software. L'esperienza di navigazione nel sito web è simile a quella dell'applicazione Android.

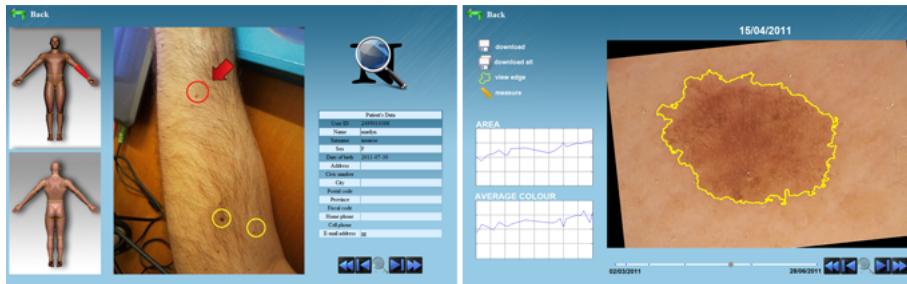


Figura 3.2.1: Il sito www.naeviinsilico.com fornisce una user-experience del tutto simile all'applicazione Android.

Capitolo 4

Registrazione delle immagini dermoscopiche

In questo capitolo saranno spiegate le ragioni e le tecniche di allineamento delle immagini (o “registrazione”). Dopo una breve introduzione generale verrà descritto nei dettagli l’algoritmo di registrazione con correlazione multiscala pensato ed implementato in linguaggio Java.

4.1 Introduzione alla registrazione delle immagini dermoscopiche

In via generale, due immagini rappresentanti la stessa scena o lo stesso oggetto, in tempi diversi o con diversa prospettiva, sono diverse in termini di sistema di coordinate. L’allineamento, o registrazione, è quel processo che trasforma i dati di un’immagine nelle coordinate dell’altra, detta riferimento.

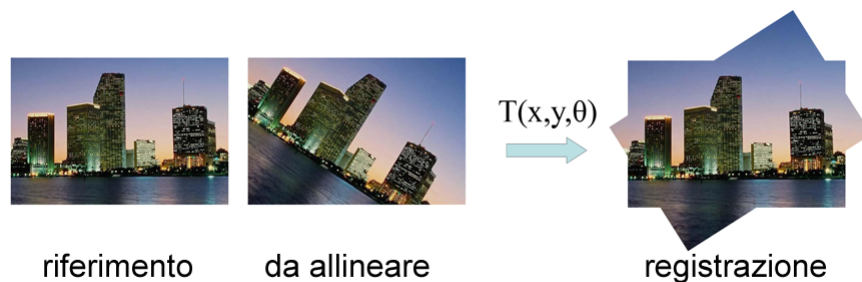


Figura 4.1.1: Esempio di allineamento di immagini non dermoscopiche.

L'allineamento di immagini mediche usualmente comprende la registrazione elastica per sopperire alla deformazione del soggetto dovuta, ad esempio, alla respirazione o a cambiamenti anatomici. In sostanza la trasformazione cercata può includere fattori di scala, traslazione verticale ed orizzontale, rotazione e di prospettiva. Nel nostro caso particolare tratteremo di registrazioni relative sistemi di coordinate traslati e ruotati solamente, come in Figura 4.1.1, in quanto tali sono le immagini derivanti dall'esame dermoscopic.

Andiamo nello specifico, il problema a cui si va incontro è il seguente: date due immagini, acquisite a distanza di qualche mese, rappresentanti la stessa lesione cutanea, vogliamo registrare le immagini calcolando le traslazioni e le rotazioni da applicare al target. Allineando così le immagini, si potrà notare e quantificare oggettivamente l'eventuale deformazione nel tempo della lesione, come in Figura 4.1.2. In questo modo la diagnosi medica, altrimenti basata sul confronto ad occhio nudo, sarà facilitata. Prima di proseguire occorre giustificare l'esclusione delle trasformazioni comprendenti fattori di scala, prospettiva ed elasticità. Lo stesso fattore di scala è assicurato dalla modalità di acquisizione così come la prospettiva. Non avrebbe senso cercare di alterare le deformazioni elastiche (la crescita) in quanto quest'ultime sono proprio il parametro medico utile alla diagnosi.

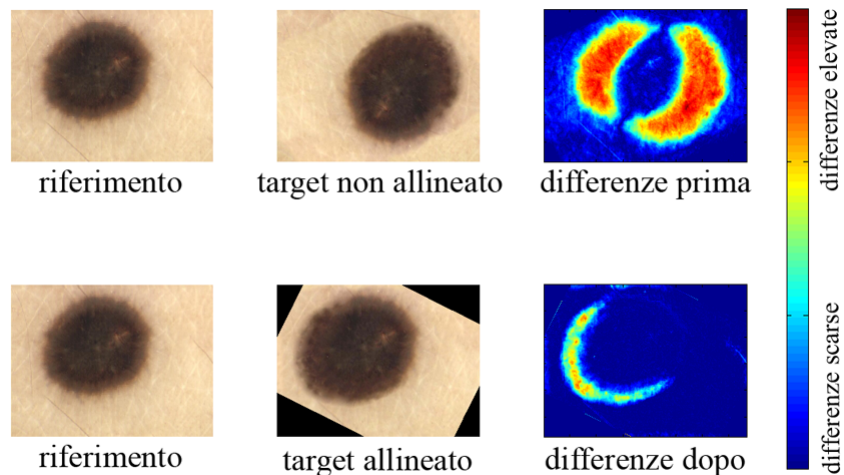


Figura 4.1.2: Registrazione di immagine dermoscopiche.

Gli algoritmi di registrazione delle immagini possono essere classificati come intensity-based o feature-based. I metodi intensity-based confrontano l'intensità delle immagini pixel per pixel attraverso i parametri di correlazione, mentre i metodi feature-based trovano la corrispondenza tra le forme più caratteristiche dell'immagine come punti, linee e contorni. Questi metodi stabiliscono una corrispondenza tra un numero di punti in una immagine ed un'altra permettendo

così di determinare la trasformazione che mappa l'immagine target nel sistema di coordinate di quella di riferimento. I metodi feature-based, contrariamente agli intensity-based, stabiliscono la corrispondenza forma per forma.

4.2 Preprocessing: smart-contrast e thresholding

L'algoritmo di registrazione appartiene alla categoria intensity-based, infatti sfrutta la tecnica della cross-correlazione non normalizzata tra le due immagini in scala di grigio. Date due immagini $I_1(x, y)$ e $I_2(x, y)$, a media nulla in scala di grigio delle stesse dimensioni X e Y rappresentanti lo stesso soggetto traslato, si esegue lo zeropadding in modo che le dimensioni diventino $M = 2X + 1$ ed $N = 2Y + 1$. Gli indici i e j del valore massimo della cross-correlazione forniscono una stima dello spostamento relativo del soggetto nelle due immagini:

$$C(i, j) = \sum_{m=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{N-1} I_1(m, n) I_2 * (m + i, n + j)$$

E' possibile eseguire la correlazione anche nel dominio delle frequenze, con evidenti vantaggi computazionali:

$$C = F^{-1}[F(I_1)F(I_2)*]$$

Per aumentare l'efficacia della stima e per ovviare al problema della finestra è stato implementato un sistema di aumento di contrasto locale in prossimità del nevo. Innanzi tutto è stato implementato un sistema di ricerca automatica del nevo all'interno dell'immagine: si ricerca la posizione del centro $c(x, y)$ ed il raggio r della circonferenza che meglio approssima la forma del nevo. La funzione costo da minimizzare, che rappresenta la bontà del fit della circonferenza è:

$$V(x, y, r) = \alpha * \text{mean}[C_{in}(x, y, r)] - \beta * \text{mean}[C_{out}(x, y, r)]$$

dove $C_{in}(x, y, r)$ è il sottoinsieme dell'immagine interno alla circonferenza $C(x, y, r)$ e $C_{out}(x, y, r)$ è il sottoinsieme esterno. I parametri α e β servono per pesare le medie e sono settati rispettivamente a 2 ed 1. Variando il valore di questi parametri è possibile far coincidere il punto di minimo della funzione costo con altri particolari dell'immagine caratterizzati da altri livelli di luminosità.

La funzione costo $V(x, y, r)$ presenta una forte concavità attorno il suo punto di minimo, è quindi consigliabile eseguire una ricerca che non tocchi tutti i possibili valori delle variabili ricercate. In particolare è stato sfruttato l'algoritmo di "Simulated Annealing" dove la temperatura iniziale rappresenta il valore del salto possibile in pixel. In questo modo la ricerca si muove lungo il gradiente della funzione compiendo salti sempre più piccoli, per poi finire inevitabilmente nel minimo globale. Non è necessario che la precisione della stima della circonferenza ottima $C(x_c, y_c, r_c)$ sia elevata. Per lo scopo finale, successivamente

illustrato, basta che la circonferenza fitti in largo modo il nevo. E' allora possibile eseguire la ricerca su una versione riscalata dell'immagine guadagnando molto tempo di calcolo.

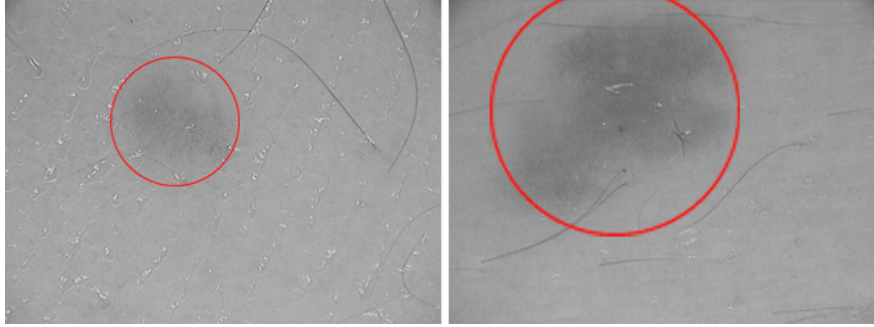


Figura 4.2.1: In figura i risultati della ricerca della circonferenza che meglio fitta il nevo.

Una volta a conoscenza della posizione della circonferenza ottima $C(x_c, y_c, r_c)$ è possibile aumentare localmente il contrasto all'interno di questa ed abbatterlo all'esterno con la seguente operazione:

$$\hat{I}(x, y, r) = [I(x, y) - \text{mean}(I(x, y))] * \exp -\left[\frac{(x - x_c)^2}{r_c^2} + \frac{(y - y_c)^2}{r_c^2}\right]$$

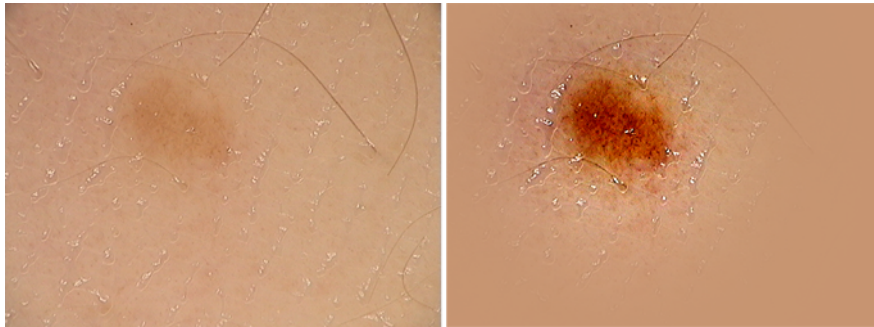


Figura 4.2.2: A sinistra l'immagine originale, a destra l'immagine migliorata. Lo smart-contrast aumenta il contrasto localmente al nevo e lo abbatte altrove. Per apprezzare visivamente il risultato è stato applicato lo smart-contrast a ciascuno dei livelli RGB dell'immagine per ottenere così l'immagine a colori visibile in figura.

Un altro aspetto da considerare è il rumore causato dalle bolle bianche di aria presenti sull'immagine a causa dell'uso di un lubrificante che migliora la

qualità dell'immagine. Queste macchie bianche possono sfalsare le stime della correlazione, vanno quindi rimosse. Per questo task si è provveduto con una semplice sogliatura: data l'immagine $I_0(x, y) = \hat{I}(x, y) - \text{mean}[\hat{I}(x, y)]$, a media nulla, se ne ottiene la nuova $\tilde{I}(x, y)$ secondo la seguente funzione

$$\tilde{I}(x, y) = \begin{cases} I_0(x, y) & I_0(x, y) \leq k \\ 0 & I_0(x, y) > k \end{cases}$$

con k a valore 0, stabilito empiricamente.

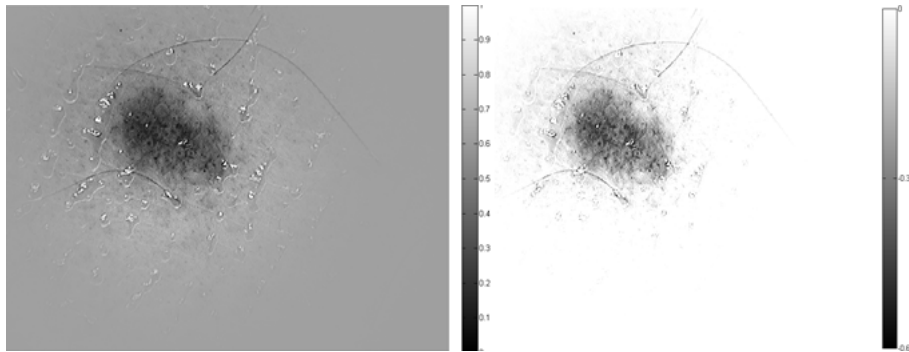


Figura 4.2.3: Risultato della sogliatura: le bolle bianche d'aria non sono più visibili.

4.3 Approccio multiscala

Una volta eseguito il preprocessing, le immagini sono pronte ad essere cross-correlate. Ricordiamo lo scopo finale dell'elaborazione: stimare i parametri di trasformazione rigida (traslazione T_x , traslazione T_y e rotazione θ) del nevo in immagini scattate in istanti temporali diversi. Eseguire la cross-correlazione per ogni possibile combinazione di parametri T_x , T_y e θ comporterebbe a dei tempi di esecuzione improponibili: le combinazioni sono più di 4 mila miliardi (con immagini di dimensioni 1200x1600). Implementando la cross-correlazione nel dominio della frequenza è possibile scomporre il problema in due sotto problemi: al ricerca dell'angolo ottimo e la ricerca della traslazione ottima. Eseguendo una sola operazione di moltiplicazione (escludendo le trasformate) riusciamo ad avere informazioni per tutte le traslazioni possibili rispetto un dato angolo di rotazione. Si prenderà quindi il valore massimo della correlazione come indice di bontà del relativo angolo di rotazione. Con questo approccio si può concentrare l'attenzione nella ricerca dell'angolo ottimo in primo luogo e successivamente dedicarla alla ricerca della traslazione nelle due dimensioni.

Data un'immagine $I(x, y)$ di dimensioni X ed Y , definiamo il minimo angolo di rotazione significativo quello che sposta un solo punto all'estremità dell'immagine:

$$\theta_{min}(X, Y) = \arcsin \frac{1}{\max(X, Y)}$$

I possibili angoli sono troppi per pensare di eseguire una cross-correlazione per ognuno di essi, si tratta di oltre 500.000 angoli per immagini 1200x1600. Non è soltanto la quantità di angoli significativi il problema, ma anche il tempo di esecuzione della Trasformata di Fourier per immagini di queste dimensioni - essendo nell'ordine dei decimi di secondo la ricerca dell'angolo ottimo impiegherebbe oltre 48 ore di calcolo.

Per ovviare a questi problemi è stato pensato un algoritmo "multiscala" che opera a diversi livelli di risoluzione. Si lavora con foto di dimensioni inferiori guadagnando quindi in termini di tempo di computazione della Trasformata di Fourier ed in termini di numero dei possibili angoli da controllare. Si calcola l'angolo ottimo ad una risoluzione scarsa, si aumenta via via la risoluzione correggendo la stima dell'angolo ottimo precedente. Si utilizza inoltre una struttura ad albero per gestire più angoli candidati. Avendo a disposizione i migliori n angoli al livello di risoluzione S , si aumenta passa al livello $S - 1$, di risoluzione maggiore, e partendo dagli n angoli ottimi del livello precedenti si calcola il valore massimo della cross-correlazione tra quegli angoli ed altri che ne differiscono di θ_{min} (dipendente dalla risoluzione attuale). Via via aumentando la risoluzione, si diminuisce il numero n di angoli candidati in modo tale da arrivare alla risoluzione originale (livello 0) con un solo angolo candidato.

Di seguito viene schematizzato l'algoritmo multiscala, date due immagini I_1 e I_2 di dimensioni X ed Y :

1. le due immagini vengono riscalate dimezzandole S volte (livello S), si calcola l'angolo significativo minimo θ_{min} e si eseguono tutte le $360/\theta_{min}$ rotazioni e cross-correlazioni tra l'immagine riferimento e quella da registrare, si salvano i migliori n angoli;
2. le due immagini vengono riscalate dimezzandole $S - 1$ volte (livello S-1), si calcola l'angolo significativo minimo θ_{min} e si eseguono $3n$ cross-correlazioni con le n migliori rotazioni precedenti più e meno θ_{min} attuale, si salvano i migliori $n/2$ angoli;
3. si reitera il punto 2 fino al livello 0 compreso continuando a diminuire n in modo da arrivare qui con $n = 1$, l'angolo ottimo è il migliore tra l'angolo candidato al livello 1 e lo stesso più e meno θ_{min} attuale.

Una volta ottenuta la stima dell'angolo ottimo θ si può sfruttare la posizione del massimo della cross-correlazione tra l'immagine riferimento e l'altra ruotata di θ per ottenere le stime delle traslazioni orizzontale T_x e verticale T_y relativa tra le due immagini.

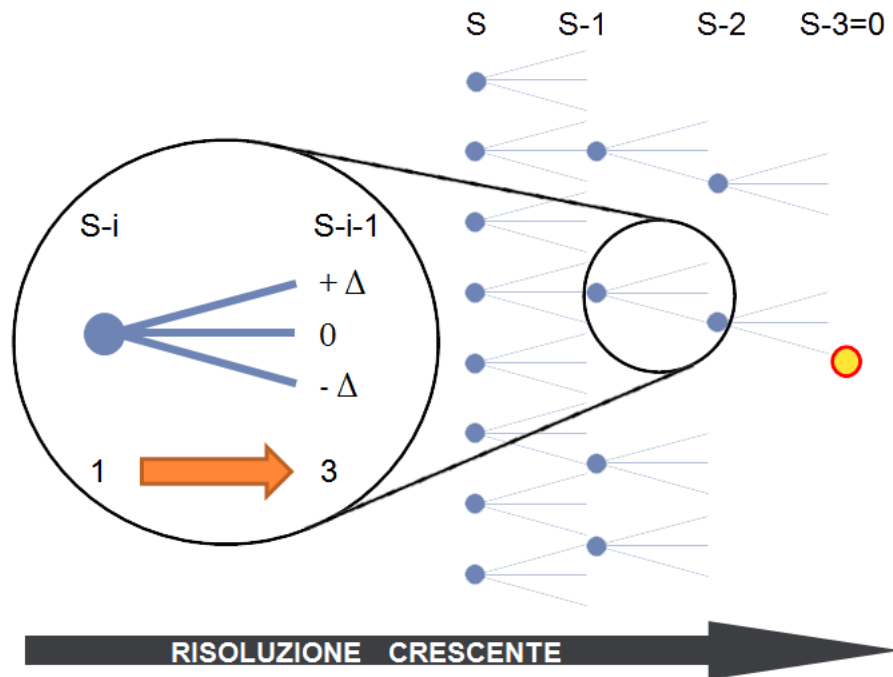


Figura 4.3.1: Schema ed albero dell'approccio multiscale.

4.4 Risultati

L'algoritmo di registrazione multiscale è stato implementato in linguaggio Java 1.7 con l'utilizzo della libreria per l'elaborazione dell'immagine ImageJ e la libreria SST (un wrapper della libreria FFTW per la Trasformata di Fourier). I test sono stati eseguiti su un pc HP 6730s con processore Intel Core 2 Duo P8400 (2.26 GHz, 3MB cache L2, FSB 1066 MHz) e 3GB di RAM. Il tempo di esecuzione va dai 3 ai 6 secondi per immagini 1200x1600. La durata dell'elaborazione dipende dalla grandezza del nevo, il codice è infatti estremamente ottimizzato e se possibile viene eseguito un crop dell'immagine in prossimità del nevo per poter lavorare con immagini ridotte.

Per la valutazione degli errori si è adottata la seguente procedura: si è considerata errata la registrazione che propone una traslazione che differisce di più di 5 pixel da quella reale e/o una rotazione che differisce di almeno 5° da quella esatta. Il ground truth è stato fornito da un medico della clinica di Dermatologia dell'Università di Padova che ha allineato a mano le immagini; i parametri di rotazione e traslazioni sono poi stati calcolati da queste immagini registrate. Eseguendo i test su un data set di 400 immagini (80 nevi in tutto), il 4.3% delle registrazioni sono risultate errate. Tra le registrazioni errate la media dell'errore

è di 9.8° per la rotazione e di 11.2 pixel per la traslazione (media orizzontale e verticale) Abbiamo potuto notare che tra le immagini che conducono ad una errata registrazione ci sono essenzialmente due caratteristiche particolari: quelle in cui il nevo non è centrato nell'immagine ovvero non è completamente visibile (come in Figura 4.4.1 a sinistra), oppure quelle in cui ci sono molti peli (Figura 4.4.1, a destra). I test sul data set privo delle immagini con queste caratteristiche hanno portato ad una percentuale d'errore del 0.5%. Se poi si considera errata la registrazione che differisce in traslazione di 7 pixel e/o 7° in rotazione da quella reale, la percentuale di registrazioni sbagliate si azzera.

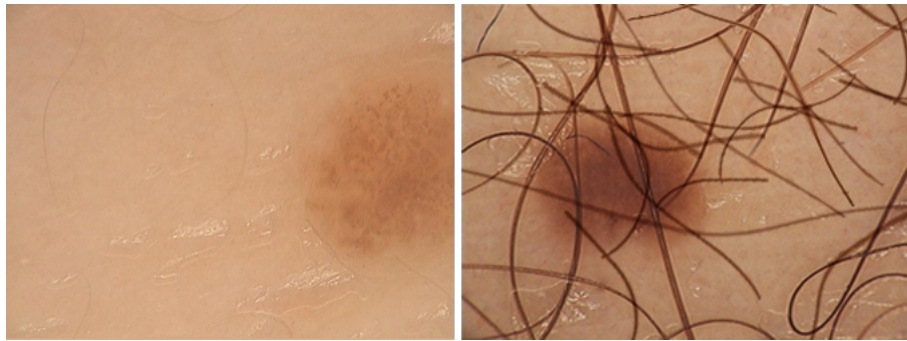


Figura 4.4.1: Immagini che non conducono ad una buona registrazione, il nevo non è completamente visibile oppure è circondato da molti peli.

Per quanto riguarda le immagini con il nevo non centrato, non c'è molto da fare in fase di postprocessing. Abbiamo provveduto ad inserire un "mirino" nella schermata dell'applicazione dedicata all'acquisizione delle immagini ed un messaggio per ricordare all'utente di centrare il soggetto.

La presenza dei peli è un disturbo non banale in quanto hanno gli stessi livelli di luminosità dei nevi. Non solo aggrava l'allineamento, ma anche la segmentazione. Un'altro lavoro di tesi di uno studente del team è stato dedicato appunto alla rimozione digitale di queste strutture rumorose. L'algoritmo funziona con successo consentendo una corretta registrazione e segmentazione.

Di seguito vengono presentati alcuni risultati della registrazione:

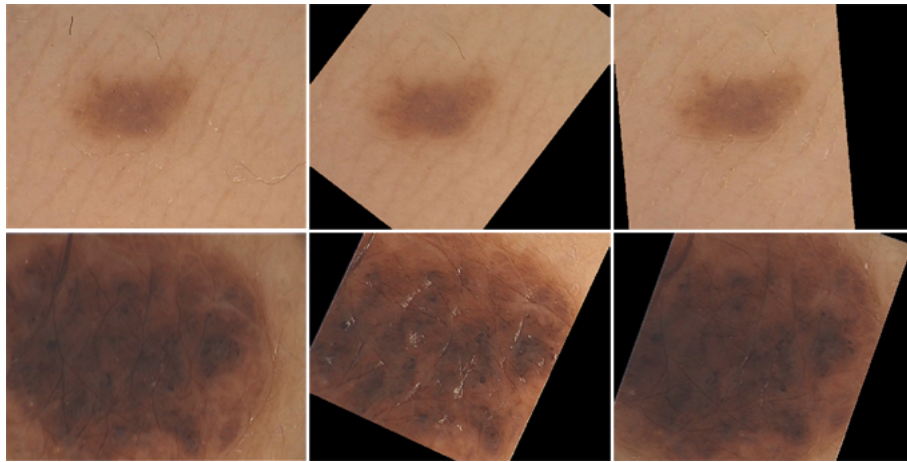


Figura 4.4.2: Due esempi di registrazione, le immagini a sinistra sono i riferimenti.

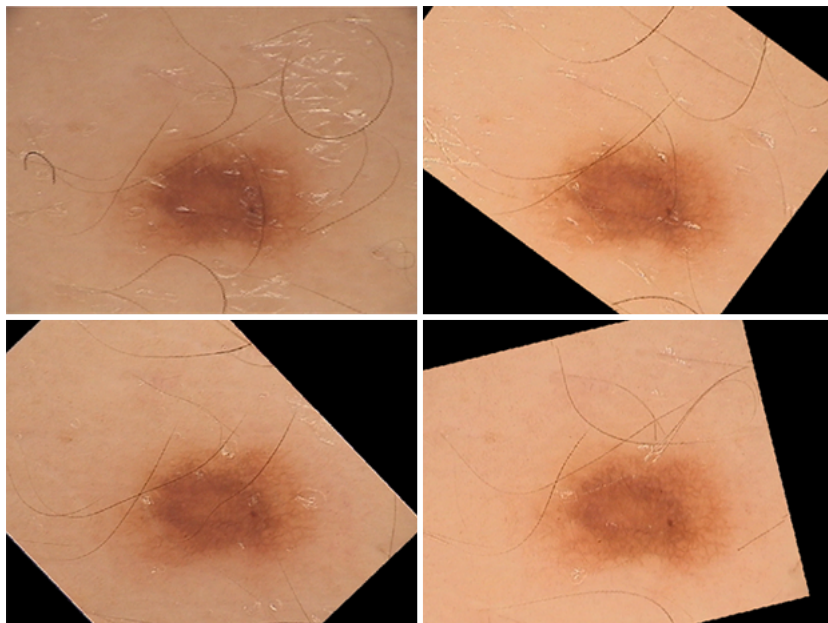


Figura 4.4.3: Registrazione di quattro immagini rappresentanti lo stesso nevo anche in diverse condizioni di luce.

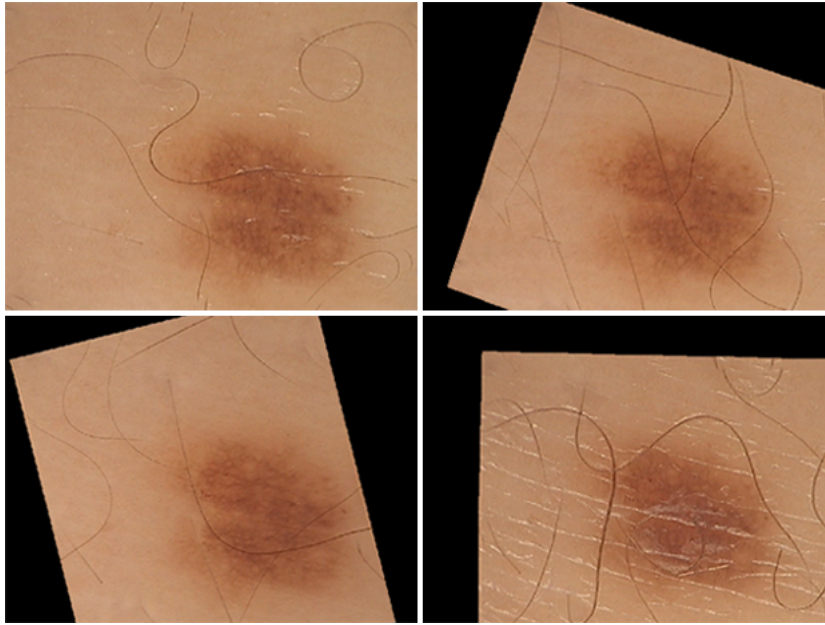


Figura 4.4.4: Quattro immagini diverse rappresentanti lo stesso nevo registrate.

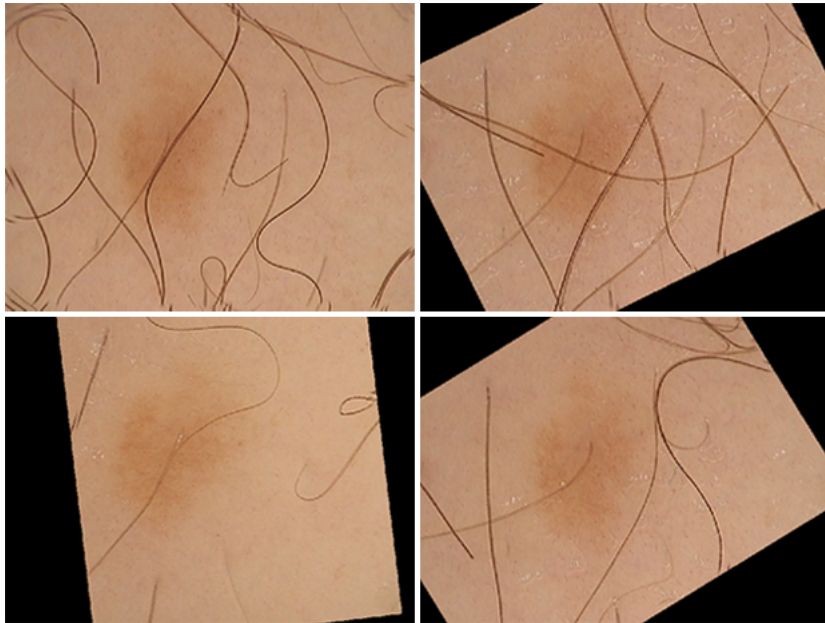


Figura 4.4.5: L'algoritmo multiscala con un nevo molto chiaro.

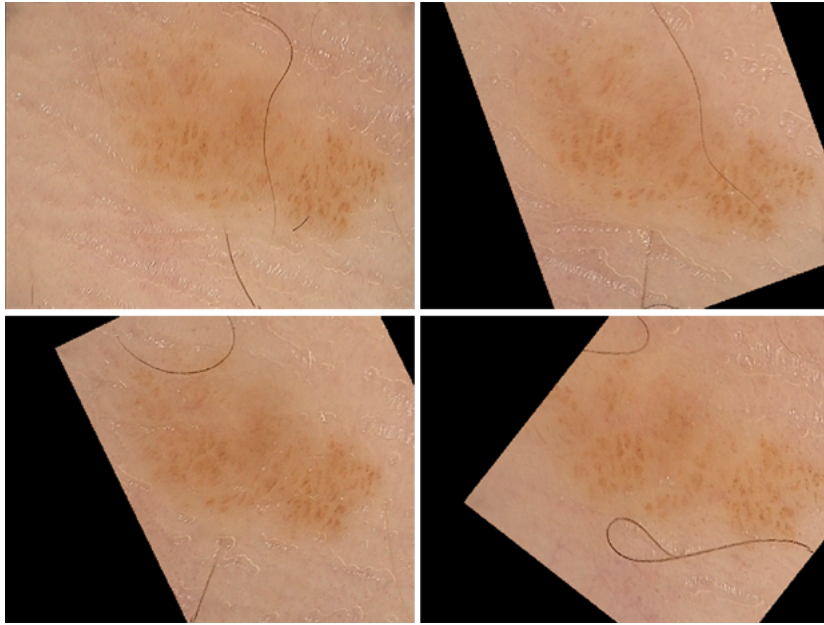


Figura 4.4.6: L'algoritmo multiscala con un nevo asimmetrico.

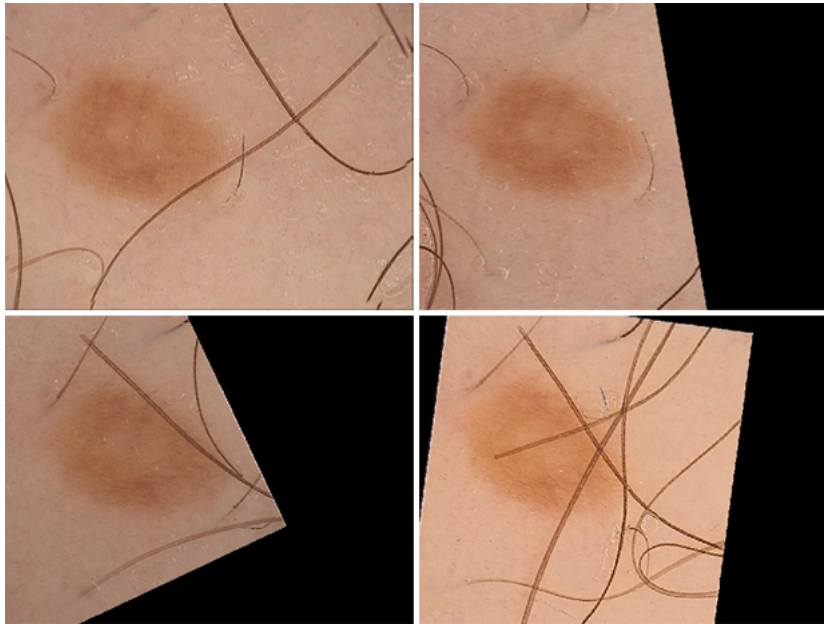


Figura 4.4.7: L'algoritmo multiscala in presenza di peli.

Capitolo 5

Conclusioni

Il melanoma è uno dei tumori più pericolosi che ci siano, è molto difficile eseguirne la diagnosi poiché assomiglia ad un comune nevo. Le persone a rischio (cioè con casi di melanoma in famiglia, che hanno subito l'asportazione di un nevo, con più di 100 nevi di diametro maggiore ai 4 mm, che hanno subito ustioni solari e di fototipo basso) vanno dal proprio dermatologo ogni 6-12 mesi per un controllo. Questo non basta perché un nevo può diventare un melanoma maligno nel giro di un paio di mesi. L'unica reale soluzione è la diagnosi precoce del tumore. Durante questo lavoro di tesi, il team ha realizzato uno strumento per lo screening domestico delle lesioni cutanee cosicché le persone a rischio possano eseguire loro stesse un controllo più frequente.

Nevometro ha un'architettura Client - Server. Il lato Client si compone di una parte hardware ed una parte software. L'hardware è un lente dermoscopia universale, in grado di trasformare qualsiasi cellulare di nuova generazione in un dermoscopio digitale. Il team ne ha realizzato un prototipo funzionante che rispetta i requisiti fondamentali: la lente deve essere rimovibile di modo da consentire un uso normale del telefono quando non utilizzato come dermatoscopio; quando installata, la lente deve essere solidale al cellulare, di modo da preservare l'allineamento con il sensore della fotocamera; la lente deve essere adattabile a tutti i modelli di cellulare esistenti, contemplando una gamma di posizionamenti della fotocamera e dimensioni dei cellulari; l'aggancio e lo sgancio devono essere di rapida e facile esecuzione da chiunque, in un tempo al massimo di 6-7 secondi. La parte software è stata realizzata come applicazione Android ed è stata testata con un cellulare Samsung Galaxy GT i9000 (processore ARM Cortex A8 a 1 GHz, 512 Mb di RAM). L'applicazione, chiamata appunto "Nevometro", è in grado di guidare l'utente nella mappatura dei propri nevi e nell'acquisizione delle immagini in maniera tale da evitare ogni possibile errore di duplicazione o di omissione. Le schermate dell'applicazione suggeriscono infatti all'utente la parte del corpo ed i relativi nevi da scannerizzare, in questo modo non è il paziente a doversi ricordare l'ordine di scansione. Dopo l'acquisizione di ogni immagine, il software esegue automaticamente delle elaborazioni sull'immagine, quali la depilazione digitale, l'allineamento e la segmentazione, Da queste sare-

mo in grado di estrapolare gli indici ABCDE tipici per la diagnosi del melanoma: asimmetria, regolarità dei bordi, omogeneità di colore, dimensione ed evoluzione temporale.

Il lato Server è il sito web www.naeviinsilico.com al quale vengono inviate automaticamente dall'applicazione Android ogni foto scattata ed ogni dato elaborato. Tramite il sito è possibile fare controllare a distanza le immagini da un dermatologo ovunque egli sia ed in qualsiasi momento. Lo strumento sviluppato non sostituisce il lavoro del dermatologo, ma vuole essere un ausilio nel processo di diagnosi precoce del tumore.

Un punto critico dello strumento, in un ottica di possibile commercializzazione, è proprio il coinvolgimento del medico. Egli potrebbe infatti fornire gratuitamente questo servizio al proprio paziente che quindi sarà invogliato a continuare le visite presso la sua clinica, altrimenti esigere un compenso per la sua assistenza. Un'altra possibilità è la presenza di dermatologi professionisti dietro le quinte del team che quindi fornirebbero consulenza ai pazienti iscritti al servizio del Nevometro.

Un altro aspetto è l'affidabilità delle elaborazioni, non tanto della depilazione digitale, dell'allineamento e della segmentazione, ma piuttosto della successiva operazione di valutazione dell'evoluzione. Cosa succede se il Nevometro non riconosce l'evoluzione maligna di un nevo? La risposta a questa domanda è che comunque lo strumento deve funzionare in simbiosi con il dermatologo a distanza che da il proprio feedback medico, per cui se le analisi non identificano sospetti lo dovrebbe fare il dermatologo. Nevometro non pensato come un dispositivo medico, non deve quindi superare le certificazioni CE o FDA.

Oltre all'applicazione Android, il lavoro di tesi del sottoscritto consiste anche nell'implementazione del sistema di registrazione delle immagini dermoscopiche. In particolare è stato sviluppato un algoritmo di registrazione intensity-based che sfrutta la cross-correlazione non normalizzata per identificare la migliore trasformazione rigida che permette di sovrapporre lo stesso soggetto presente nelle due immagini. La ricerca dei parametri di registrazione (traslazione orizzontale, traslazione verticale e rotazione) è stata implementata secondo una filosofia multiscala, ovvero prima si registra l'immagine a bassa risoluzione, successivamente si aumenta la risoluzione e si corregge la stima. E' stata usata una struttura ad albero per poter gestire più valori candidati dei parametri cercati. E' stato necessario pensare ad un preprocessing per migliorare la registrazione altrimenti non corretta in caso di nevi chiari simili alla pelle e disturbata a causa delle bolle chiare d'aria. Il preprocessing consiste nella ricerca della circonferenza che meglio approssima il nevo nell'immagine e successivamente nell'aumento del contrasto all'interno di questa e nell'abbattimento dello stesso al di fuori. In fine una semplice soglia pone al valore di media quei pixel troppo chiari e quindi rappresentanti le bolle d'aria.

I risultati sono molto promettenti con un errore del 4.3% che si riduce a 0.5% se si escludono le immagini in cui il nevo non compare totalmente e se si utilizza prima l'algoritmo di depilazione digitale.

Nonostante l'hardware per cellulare oggi in circolazione continui ad aumentare le prestazioni, la parte di elaborazione dell'immagine risulta molto

pesante da eseguire sul telefono stesso. Una soluzione può essere l'utilizzo di linguaggi di programmazione a basso livello più performanti piuttosto che Java, oppure esiste la possibilità fare eseguire le elaborazioni da un server. Basta quindi creare un sistema che appena scattata l'immagine spedisca al server i dati che, una volta elaborati, ritornano al telefono il cui compito si riduce quindi ad un upload ed un download.

Un'ultima osservazione è il fatto che un sistema di questo tipo potrebbe essere integrato totalmente con qualche altra strumentazione da clinica. Condividendo uno stesso database il medico potrebbe vedere le immagini scattate dal paziente a casa tramite stesso programma con il quale esegue poi la visita. Questo permetterebbe di sfruttare foto in comune, ad esempio i quadri generali tramite i quali si esegue poi la mappatura. La condivisione dei quadri generali eviterebbe quindi ogni tipo di errore e risparmierebbe al paziente la prima procedura scomoda e noiosa durante la quale sarebbe anche necessaria la presenza di un medico per identificare i nevi degni di essere monitorati.

Bibliografia

- [1] AAVV. 1999. Enciclopedia Medica Italiana USES: Firenze.
- [2] Leigh, G. (1995) Testo e atlante di dermatologia, Pavia, Edizioni medico scientifiche
- [3] Reddy, B.S. & Chatterji, B.N. (1996), "An FFT-based technique for translation, rotation, and scale-invariant image registration", *Image Processing, IEEE Transactions*, Volume 5, Issue 8, Aug. 1996 Page(s):1266 - 1271
- [4] De Castro, E. & Morandi, C. (1987), "Registration of Translated and Rotated Images Using Finite Fourier Transforms", *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, Sept. 1987
- [5] Duda, R. O. & P. E. Hart (1972), "Use of the Hough Transformation to Detect Lines and Curves in Pictures," *Comm. ACM*, Vol. 15, pp. 11–15 (January, 1972)
- [6] Q. Abbas, M.E. Celebi, and I.F. Garcia. Hair removal methods: A comparative study for dermoscopy images. *Biom. Signal Proc. and Control*, In Press., 2011.
- [7] M. Bertalmio, G. Sapiro, V. Caselles, and C. Ballester. Image inpainting. *Proc. of SIGGRAPH Conf.*, pages 417–424, 2000.
- [8] F. Bornemann and T. Mrz. Fast image inpainting based on coherence transport. *J. of Math. Imaging and Vision*, 28:259–278, 2007.
- [9] A. Criminisi, P. Perez, and K. Toyama. Object removal by exemplarbased inpainting. *Proc. of IEEE CVPR Conf.*, 2:721–728, 2003.
- [10] R. O. Duda and P. E. Hart. Use of the hough transformation to detect lines and curves in pictures. *Commun. of the ACM*, 15:11–15, 1972.

- [11] K.C. Fan, D.F. Chen, and M.G. Wen. Skeletonization of binary images with nonuniform width via block decomposition and contour vector matching. *Pattern Recognition*, 31(7):823–838, 1998.
- [12] M. A. Fischler and R. C. Bolles. Random sample consensus: A paradigm for model fitting with applications to image analysis and automated cartography. *Comm. of the ACM*, 24:381–395, 1981.
- [13] Inc. FotoFinder Systems. FotoFinder dermoscope. <http://www.fotofinder.de/en.html>.
- [14] T. Lee, V. Ng, R. Gallagher, A. Coldman, and D. McLean. Dull-razor: A software approach to hair removal from images. *Comp. Biol. Med.*, 27(6):533–43, 1997.
- [15] N. Otsu. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans. on Systems, Man and Cyb.*, 9(1):62–66, 1979.
- [16] P. Perona and J. Malik. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Trans. on Patt. Analysis and Machine Intell.*, 12:629–639, 1990.
- [17] P. Schmid-Saugeon, J. Guilloid, and J.P. Thiran. Towards a computeraided diagnosis system for pigmented skin lesions. *Comp. Med. Imaging and Graphics*, 27(1):65–78, 2003.
- [18] A. Silletti, E. Peserico, A. Mantovan, E. Zattra, A. Peserico, and A. Belloni Fortina. Variability in human and automatic segmentation of melanocytic lesions. *Proc. of IEEE EMBS Conf.*, 1(1):5789–92, 2009.
- [19] I. R. Terol-Villalobos. Morphological connected contrast mappings based on top-hat criteria: A multiscale contrast approach. *Proc. of SPIE Conf.*, 43(7):1577–1595, 2004.
- [20] G.W. Wei. Generalized perona-malik equation for image restoration. *IEEE Signal Proc. Lett.*, 6:165–167, 1999.
- [21] F.Y. Xie, S.Y. Qin, Z.G. Jiang, and R.S. Meng. PDE-based unsupervised repair of hair-occluded information in dermoscopy images of melanoma. *Comp. Med. Imaging and Graphics*, 33(4):275–82, 2009.
- [22] F. Yue, W.M. Zuo, and K.Q. Wang. Decomposition based twodimensional threshold algorithm for gray images. *Acta Automatica Sinica*, 35:1022–1027, 2009.
- [23] J.X. Zeng, G.M. Zhang, J. Chu, and Y.M. Lu. The application of hough transform in the detection of exponent function curve. *J. of Image Graph.*, 10(2):236–40, 2005.

- [24] M. Zeng and J.X. Li. Optimized design of morphological improved top-hat filter based on improved genetic algorithms. *Acta Optica Sinica*, 26(4):510–5, 2006.
- [25] H. Zhou, M. Chen, R. Gass, J.M. Rehg, L. Ferris, J. Ho, and L. Drogowski. Feature-preserving artifact removal from dermoscopy images. *Proc. of SPIE Conf.*, 6914, 2008.
- [26] M. E. Celebi et al., Border Detection in Dermoscopy Images using Statistical Region Merging, *Skin Res. Tech.*, 14:347-353, 2008
- [27] M. E. Celebi et al., Unsupervised Border Detection in Dermoscopy Images, *Skin Res. Tech.*, 13(4):454-462, 2007
- [28] M. E. Celebi, G. Schaefer and H. Iyatomi, Objective evaluation of methods for border detection in dermoscopy images, *Proc. of IEEE EMBS*, 3056-9, 2008
- [29] A. Cenedese and A. Silletti, A robust generalized Active Contour approach for studying cell deformation from noisy images, *ICMBE*, 2009
- [30] R. Cucchiara et al., Exploiting Color and Topological Features for Region Segmentation with Recursive Fuzzy C-Means, *Mach. Graph. Vis.*, 11(2/3):169-182, 2002
- [31] B. Erkol et al., Automatic Lesion Boundary Detection in Dermoscopy Images using Gradient Vector Flow Snakes, *Skin Res. Tech.*, 11:17-26, 2005
- [32] J. Gao et al., Segmentation of Dermatoscopic Images by Stabilized Inversediffusion Equations, *Proc. ICIP*, 3:823-827, 1998
- [33] J. Guilloid et al., Validation of Segmentation Techniques for Digital Dermoscopy, *Skin Res. Tech.*, 8(4):240-249, 2002.
- [34] H. Iyatomi et al., Quantitative Assessment of Tumour Extraction from Dermoscopy Images and Evaluation of Computer-Based Extraction Methods for an Automatic Melanoma Diagnostic System, *Melanoma Res.* 16(2):17-26, 2005
- [35] R. Melli, C. Grana, R. Cucchiara, Comparison of Color Clustering Algorithms for Segmentation of Dermatological Images, *Proc. of SPIE* 6114, 2006
- [36] F. Nachbar et al. The ABCD rule of dermatoscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 30:551-559, 1994
- [37] R. Nock and F. Nielsen, Statistical Region Merging. *IEEE Trans. on Pattern An. and Machine Intell.*, 1452-1458, 2004

- [38] E. Peserico and A. Silletti, Evaluating segmentation of melanocytic lesions with (N)PRI: an anomaly, Univ. of Padova Tech. Report, www.dei.unipd.it/silletti/enoch/npri.pdf, 2009
- [39] P. L. Rosin, Measuring shape: ellipticity, rectangularity, and triangularity, *Machine Vision and App.*, 14(3):172-184, 2003
- [40] P. Schmid, Segmentation of Digitized Dermatoscopic Images by Two- Dimensional Color Clustering Comparison, *IEEE Trans. on Medical Imag.* 18(2):164-171, 1999
- [41] M. Fiorese, E. Peserico, A. Silletti, VirtualShave: automated hair removal from digital dermatoscopic images, *IEEE Trans. on Medical Imag.* 40(5):12-17, 2010