



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute

Corso di Laurea magistrale a ciclo unico in
MEDICINA VETERINARIA

**APPLICAZIONE DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE
NELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA PER LA
SEGMENTAZIONE DELLE LESIONI NODULARI
POLMONARI NEI CANI**

Relatore

Dott.ssa Burti Silvia

Correlatore

Prof. Banzato Tommaso

Laureanda: Rachele Brusco

Matricola n. 1233880

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

INDICE

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1. La tomografia computerizzata e la sua anatomia	3
1.2. Fisiologia di base del tubo a raggi X.....	4
1.3. Acquisizione dell'immagine	5
1.4. L'unità di Hounsfield e la finestra di visualizzazione	6
1.5. I parametri della TC	7
1.6. Artefatti	9
1.6.1. Artefatti basati sulla fisica	9
1.6.2. Artefatti basati sul paziente.....	10
1.6.3. Artefatti basati sullo scanner.....	11
1.7. Mezzo di contrasto.....	12
1.8. La TC in medicina veterinaria.....	12
1.9. TC applicata ai polmoni.....	13
1.9.1. Lesioni nodulari in immagini TC del polmone	15
1.10. Segmentazione	17
1.11. L'intelligenza artificiale	18
1.11.1. Machine learning	18
1.11.2. Reti neurali e deep learning	20
1.11.2.1. U-net.....	21
1.11.3. La radiomica.....	21
1.12. IA in medicina veterinaria applicata alla diagnostica per immagini	23
1.13. Dice score.....	24
2. OBIETTIVO DELL'ELABORATO	27
3. MATERIALI E METODI.....	29
3.1. <i>Selezione del campione</i>	29

3.2. <i>Elaborazione dei dati</i>	29
3.3. <i>Implementazione dell'algoritmo</i>	32
4. RISULTATI	35
5. DISCUSSIONE	37
5.1. <i>Limiti del metodo</i>	37
5.2. <i>Confronto con la letteratura</i>	39
5.3. <i>Prospettive future</i>	44
6. CONCLUSIONE	47
BIBLIOGRAFIA	49

ABSTRACT

Negli ultimi anni, la tomografia computerizzata (TC) ha acquisito un'importanza crescente in medicina veterinaria, soprattutto nello studio delle vie aeree e del parenchima polmonare, affermandosi come tecnica diagnostica di secondo livello di riferimento in questo ambito. Il suo impiego maggiore si ha in oncologia, dove la segmentazione dei tumori è fondamentale per monitorare, diagnosticare e pianificare il trattamento. Attualmente, la segmentazione è eseguita manualmente, ma presenta limiti come variabilità tra osservatori, errore umano e alto consumo di tempo. L'intelligenza artificiale, in particolare il deep learning, rappresenta una soluzione per automatizzare questo processo, con il modello U-Net come approccio più promettente.

L'obiettivo di questa tesi è lo sviluppo di un algoritmo di deep learning capace di segmentare autonomamente le lesioni nodulari polmonari. Sono stati analizzati tre database provenienti dalle università di Padova e Pisa e dalla compagnia Antech, selezionando 120 TC. Ogni immagine è stata segmentata manualmente con il software "3D Slicer", fornendo così la verità di base per l'addestramento dell'algoritmo. Dopo le fasi di training e validation, il modello è stato testato, ottenendo un Dice score di 0,4. Questo punteggio indica che l'algoritmo è in grado di identificare le lesioni, ma con una precisione insufficiente per l'applicazione clinica.

Per migliorare le prestazioni dell'algoritmo, è necessario ampliare e rendere più omogeneo il dataset di riferimento, se possibile standardizzando i parametri di acquisizione delle immagini e coinvolgendo più esperti per ottenere una segmentazione più accurata dei margini delle lesioni. Inoltre, l'implementazione di tecniche avanzate come il data augmentation, la normalizzazione del batch e l'uso di algoritmi come l' α -hull potrebbe contribuire significativamente a migliorare la precisione del modello. Questi interventi permetterebbero di ottenere risultati più accurati e avvicinare l'algoritmo a un'applicazione clinica concreta.

1. INTRODUZIONE

1.1. La tomografia computerizzata e la sua anatomia

La tomografia computerizzata (TC), introdotta nel 1972, è una delle innovazioni mediche più rilevanti degli ultimi quarant'anni. Da allora, la TC è diventata uno strumento fondamentale per l'imaging diagnostico in molte applicazioni cliniche. L'evoluzione costante delle apparecchiature ha permesso di passare dai primi tomografi degli anni '70 alle moderne TC multistrato, dando la possibilità di produrre immagini ad alta risoluzione di interi distretti corporei in tempi brevissimi.¹

Un apparecchio per la tomografia computerizzata è composto da:

- gantry, struttura a forma di anello che contiene il tubo a raggi x, l'array dei rilevatori e le attrezzature associate;
- tavolo per il paziente, preferibilmente in fibra di carbonio (non causa artefatti). Il movimento del tavolo è indicato come incremento (incrementazione);
- attrezzature hardware;
- console operativa, posizionata in un'altra stanza o dietro uno schermo radioprotettivo;
- workstation aggiuntive opzionali, solitamente per sola visualizzazione.

Il paziente attraversa il gantry grazie al movimento del tavolo, mentre il tubo a raggi X ruota attorno al soggetto in movimento (in alcuni apparecchi il meccanismo è inverso: il gantry si muove lasciando il tavolo fermo). In questo modo è possibile suddividere il corpo del paziente in tante slice, più o meno sottili, ognuna caratterizzata da un asse x (orizzontale) e un asse y (verticale); l'asse z rappresenta la terza dimensione, che segue l'orientamento del tavolo del paziente.

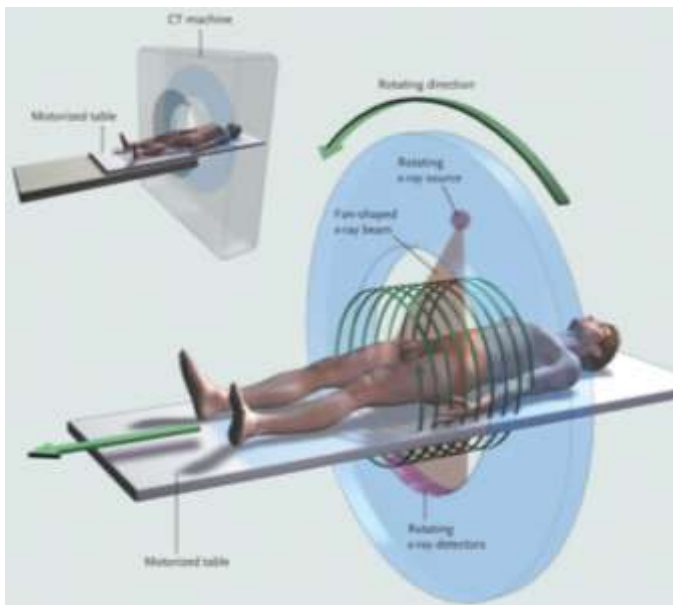


Figura 1: Principi di base della TC.⁴¹

I sistemi CT sono equipaggiati con collimatori, filtri e schermature, progettati per filtrare gli spettri dei raggi X, definire con precisione le fette misurate, salvaguardare i rilevatori dalle radiazioni diffuse e garantire una protezione complessiva dall'esposizione.²

1.2. Fisiologia di base del tubo a raggi X

Il tubo radiogeno è la fonte dei raggi x, è composto da un catodo (filamento di tungsteno) e da un anodo (target) immersi nel vuoto.

Una corrente di 4-8 A riscalda il filamento di tungsteno, rilasciando elettroni nel vuoto. Un'alimentazione ad alta tensione (30-150 kV) accelera queste particelle verso l'anodo, generando un flusso di elettroni che, collidendo con l'anodo, converte circa l'1% dell'energia in raggi X. Il resto dell'energia si trasforma in calore, riscaldando il tubo a raggi X; la temperatura del catodo può arrivare a 1000-1500 °C. Il calore si dissipa per conduzione (all'anodo) e radiazione termica (custodia del tubo). Sistemi di sicurezza impediscono il surriscaldamento.

Nella TC, le esigenze relative alla fonte di raggi X sono superiori rispetto alla radiografia e non hanno mai smesso di aumentare. Queste richieste includono maggiore potenza e velocità di rotazione, raffreddamento rapido e macchie

focali più piccole, senza che vi sia una compromissione della risoluzione e della qualità dell'immagine.²

1.3. Acquisizione dell'immagine

Il rivelatore è il sistema attraverso il quale avviene la registrazione quantitativa della radiazione ionizzante incidente: recepisce i fotoni dei raggi x incidenti grazie a recettori sensibili ai raggi x stessi e li traduce in un corrispondente segnale elettrico (traduzione e amplificazione da analogico a digitale).²

Durante una scansione TC, i raggi X passano attraverso il corpo, e il loro attenuarsi viene misurato dai detector. Il coefficiente di attenuazione lineare (μ) in TC misura l'intensità di assorbimento o dispersione dei raggi X da parte di un oggetto; esso dipende da densità, spessore e composizione del corpo.³

La rotazione del tubo radiogeno attorno al paziente consente l'acquisizione di numerose immagini con angolazioni diverse. Il software interpola ed elabora i dati raccolti, consentendo la creazione di immagini su vari piani e particolari elaborazioni 3D.⁴

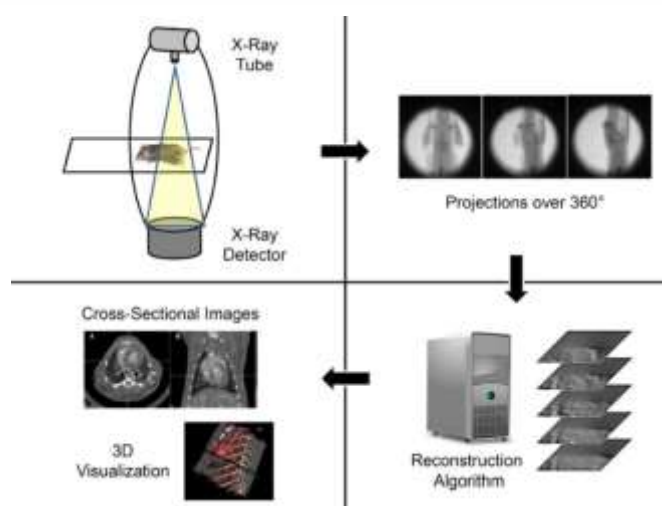


Figura 2: Schema del processo di imaging CT con acquisizione di immagini, ricostruzione e visualizzazione di dati tomografici.⁴²

Gli scanner TC moderni sono generalmente multistrato e possono effettuare acquisizioni sia assiali che elicoidali (con tempi di acquisizione più rapidi). Gli scanner TC a file di rivelatori multipli possono avere 4, 8, 16, 64, 128, 256, 320

o persino 640 file di rivelatori, che lavorano insieme per coprire una regione anatomica più ampia in ogni rotazione del gantry, permettendo un'indagine più veloce.⁵

1.4. L'unità di Hounsfield e la finestra di visualizzazione

L'unità Hounsfield (HU) è una misura quantitativa della densità radiologica utilizzata nella TC per interpretare le immagini. Durante la ricostruzione delle immagini TC, il coefficiente di assorbimento delle radiazioni dei tessuti (proporzionale alla densità del tessuto stesso) viene trasformato in una scala di grigi. Viene definita l'acqua distillata (a temperatura e pressione standard) pari a 0 HU e l'aria a -1000 HU. I valori positivi indicano tessuti più densi e appaiono luminosi, mentre i valori negativi indicano tessuti meno densi e appaiono scuri. Il grasso corrisponde a valori tra -135 e -100 HU, i tessuti molli tra +1 e +100HU, i polmoni tra -1000 e -700HU, le ossa da +1000 HU (2000 HU per ossa dense come la coclea) e oltre 3000 HU per metalli.^{5,6}

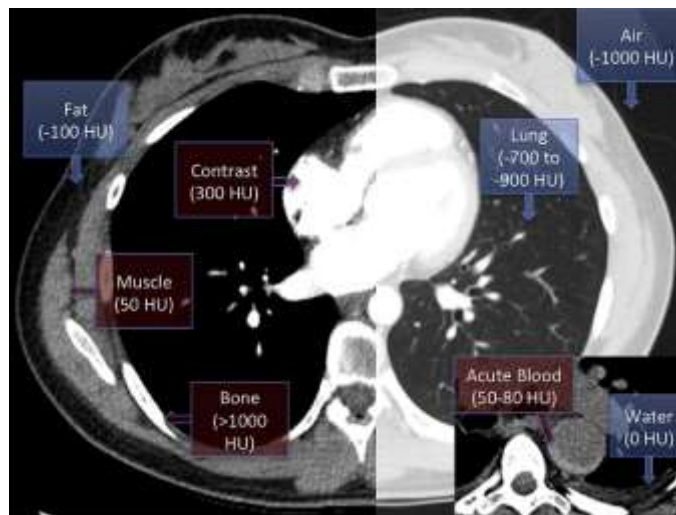


Figura 3: Valori tipici dell'unità Hounsfield alla TC toracica normale. L'insero nell'angolo mostra un ematoma intramurale aortico acuto luminoso e a forma di mezzaluna con una semplice attenuazione del fluido e un piccolo versamento pleurico sinistro.⁴³

Per una corretta visualizzazione delle immagini TC è importante impostare la larghezza e il livello della finestra di visualizzazione. La larghezza della finestra ("W" o "finestra") determina l'intervallo di densità rappresentato dai toni di grigio nell'immagine. Un'ampiezza di finestra stretta (WW bassa) aumenta il contrasto

tra strutture simili, mentre un'ampiezza larga (WW alta) riduce il contrasto, mostrando più dettagli in una gamma più ampia di densità. Il livello della finestra ("L", "livello" o "centro") determina il valore centrale della scala di grigi ed è scelto in base alla densità del tessuto che si desidera analizzare. Un incremento del livello corrisponde ad immagini più scure, mentre una sua diminuzione ad immagini più luminose.

Per i polmoni sono consigliati finestra pari a 1600 HU e livello a -550 HU.⁵

1.5. I parametri della TC

Per ottenere la miglior immagine TC è necessario impostare diversi parametri, tra cui: tempo di rotazione del tubo radiogeno, corrente e mAs, kilovoltaggio, campo di scansione, inclinazione del gantry, spessore della fetta, incremento degli strati e pitch elicoidale.

Il tempo di rotazione del tubo radiogeno deve essere più breve possibile (0,5-1 sec) per le parti del corpo che sono soggette a movimento indipendente dall'anestesia (come torace e addome), mentre per le altre parti del corpo può essere utile aumentare il tempo di rotazione (2 sec) per ridurre l'aliasing visivo (descritto in seguito).

Per quanto riguarda la corrente, nelle unità TC moderne solitamente varia da circa 50 mA a 400 mAs. Di maggiore importanza è però la corrente applicata durante l'intera rotazione del tubo, descrivibile attraverso i mAs. mAs e kilovoltaggio (kV) sono corresponsabili nel surriscaldamento del tubo radiogeno, pertanto, impostazioni alte dei due parametri vengono limitate in accordo con la capacità termica del tubo.

I kV hanno impostazioni elevate e limitate, solitamente a 80, 120 e 140 kV. Per pazienti di piccola taglia sono adatti 120 kV, mentre per pazienti di mole maggiore è preferibile utilizzare 140 kV in modo da ottenere un'adeguata penetrazione.

Kilovoltaggio massimo è spesso ottimale se correlato a mAs bassi; si preferisce tuttavia massimizzare i mAs e mantenere i kV a livelli moderati.

Il campo di scansione (SFOV) è l'area del gantry in cui vi è una sovrapposizione di tutte le immagini acquisite durante una rotazione completa del tubo. Considerato che la ricostruzione ottimale dell'immagine in una matrice è possibile solo avendo a disposizione tutti i dati da tutte le proiezioni, un'immagine TC può essere selezionata solo all'interno del SFOV. Nelle TC moderne solitamente viene già preimpostato lo SFOV maggiore.

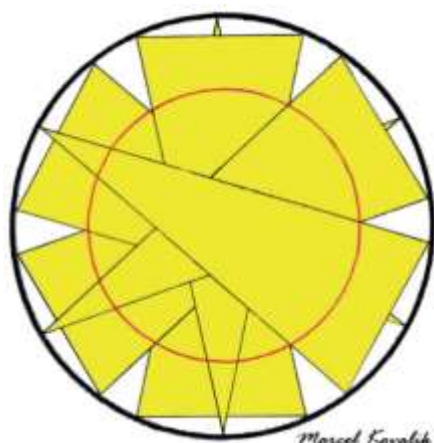


Figura 4: Illustrazione del gantry con la traccia del tubo a raggi X rotante (anello nero) e le proiezioni a forma di cuneo ottenute lungo il suo percorso (cunei gialli).

L'area SFOV (all'interno dell'anello rosso) è l'area inclusa in tutte le proiezioni. Solo per quest'area viene acquisito un set completo di dati e le immagini possono essere ricostruite solo all'interno dell'SFOV.²

L'inclinazione del gantry, nella maggior parte dei casi, è possibile fino a 30° in entrambe le direzioni. Questo parametro migliora la qualità delle immagini allineando il piano dell'immagine con i piani anatomici di interesse (come la colonna vertebrale lombare e cervicale) e può essere essenziale per ottenere immagini prive di artefatti in pazienti con materiale estraneo metallico o per evitare l'inclusione di strutture del paziente che inducono artefatti, come la testa nella TC del gomito.

Lo spessore della fetta è direttamente proporzionale all'entità della media del volume (o artefatto del volume parziale) e inversamente proporzionale all'entità del rumore dell'immagine. A fette più sottili corrisponde il prolungamento dei tempi di scansione.

L'incremento degli strati è l'intervallo al quale le immagini TC vengono acquisite in modalità sequenziale, scelto in relazione allo spessore della fetta.

Il pitch è descritto dalla relazione tra l'incremento del tavolo durante una rotazione completa del gantry e lo spessore della fetta. Il pitch è direttamente proporzionale alla sfocatura dell'immagine.²

1.6. Artefatti

“Un artefatto di imaging diagnostico può essere definito come un'apparenza in un'immagine che non è rappresentativa di una struttura all'interno del paziente”.²

1.6.1. Artefatti basati sulla fisica

Sono artefatti che derivano da interazioni descritte da leggi fisiche tra paziente e macchina.

- L'indurimento del fascio si può presentare con bande scure o stiaure vicino a strutture altamente attenuanti, oppure come "cupping", dove oggetti densi e spessi appaiono ipodensi (scuri) al centro. Tale fenomeno si verifica a causa dell'assorbimento selettivo dei fotoni a bassa energia da parte di strutture dense. In oggetti con forme non sferiche e densità variabili, questo artefatto crea strie dovute alle differenze nei valori di attenuazione tra le diverse angolazioni del fascio per lo stesso pixel.²
- Il rumore (o rumore di Poisson) deriva da un numero insufficiente di fotoni che raggiungono il rilevatore e si manifesta con strisce casuali chiare e scure che appaiono preferenzialmente lungo la direzione di maggiore attenuazione. Con un aumento del rumore, oggetti ad alto contrasto come le ossa possono essere ancora visibili, ma i confini dei tessuti molli a basso contrasto possono essere oscurati. Il rumore di Poisson può essere ridotto aumentando il mAs.^{7,8}



Figura 5: Effetto di indurimento del fascio sulla qualità dell'immagine. L'artefatto è contrassegnato dagli asterischi rosso.⁴⁴



Figura 6: Immagine TC a bassa dose ottenuta durante una biopsia guidata da TC mostra un rumore di Poisson esteso.⁷

- Lo scattering Compton è un fenomeno in cui un fotone X incidente colpisce un elettrone, trasferendogli parte della sua energia. Il fotone risultante, con energia residua, ha una traiettoria diversa da quella del fotone incidente. Questi fotoni si diffondono andando a distorcere il segnale e causano artefatti nelle immagini ricostruite. Si ha dunque una diminuzione del contrasto dell'immagine e un aumento del rumore di fondo.²

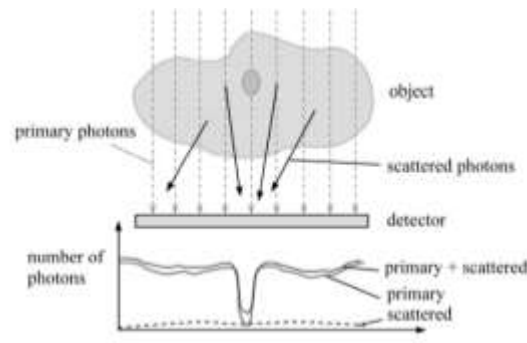


Figura 7: Rappresentazione schematica dell'effetto dello scattering Compton.⁴⁵

- Lo pseudoenhancement è un fenomeno che descrive un'attenuazione TC falsamente aumentata di oltre 10 HU all'interno di una lesione senza enhancement nella TC con contrasto a causa degli effetti di indurimento del fascio del parenchima iodato adiacente.⁹

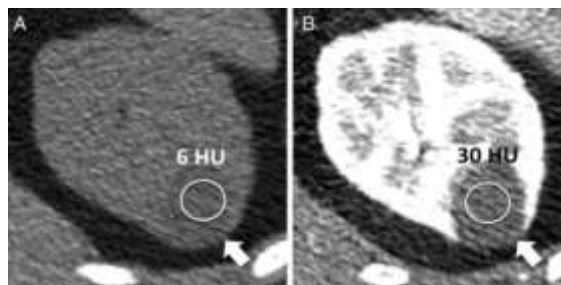


Figura 8: Immagine pre-contrasto (A) e post-contrasto (B) di una cisti intrarenale (freccia) dimostrano pseudoenhancement di 24-HU.⁴⁶

1.6.2. Artefatti basati sul paziente

Si tratta di artefatti dovuti a fattori riconducibili al paziente.

- Gli artefatti metallici sono comuni nelle immagini TC e sono causati dalla presenza di materiali metallici o fortemente radio-opachi. Essi derivano da vari meccanismi, inclusi scattering, volume parziale, e rumore di Poisson. Questi artefatti vengono esaltati in caso di sotto-campionamento o movimento dell'oggetto.²

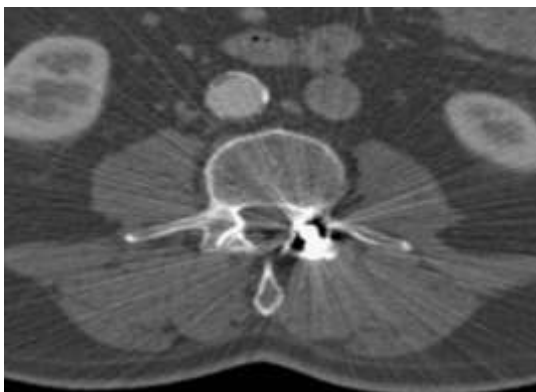


Figura 10: Artefatto da metallo causato da un perno vertebrale metallico.⁸

- Gli artefatti da movimento sono causati dal movimento del paziente, volontario e involontario (cardiaco, respiratorio, intestinale). Si manifesta con sfocature, immagini doppie, strisce di lungo raggio. Scanner più veloci riducono tale fenomeno.²

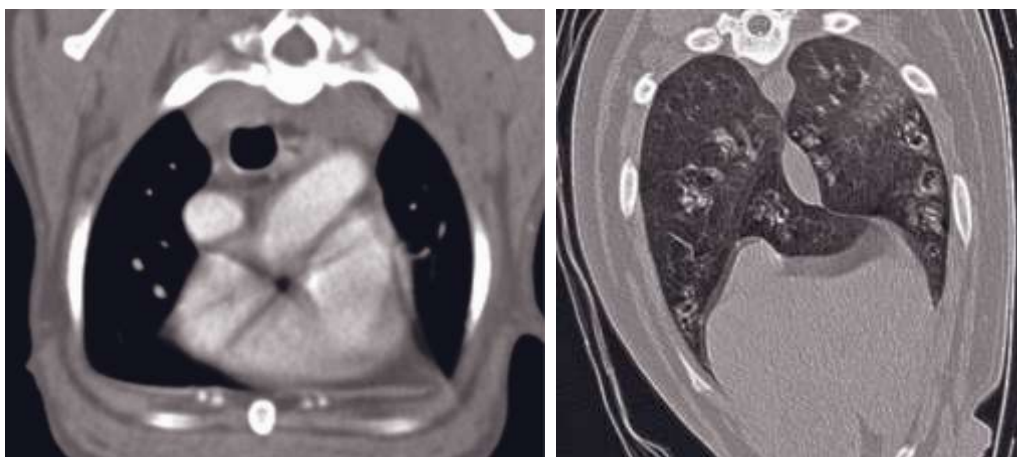


Figura 9: Artefatti da movimento. A sinistra visibili striature che si irradiano dalla base del cuore dovute al movimento cardiaco. A destra doppi margini polmonari, chiamati immagini fantasma, in un cane che respira durante la scansione.²

1.6.3. Artefatti basati sullo scanner

Sono artefatti riconducibili a imperfezioni nella funzione dello scanner.

- L'aliasing (o sottocampionamento) si manifesta come strisce regolari che partono da bordi duri e ad alto contrasto. Questo effetto si ha quando la ricostruzione dell'immagine viene fatta con un numero esiguo di proiezioni.⁸

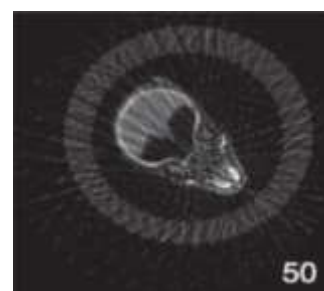


Figura 11: Immagini TC di un topo ottenuta con 50 proiezioni.⁸

- L'effetto del volume parziale si verifica quando un oggetto è solo parzialmente incluso nella slice scansionata, la attraversa obliquamente o è più piccolo di essa. Questo effetto si manifesta come sfocatura dei margini dell'oggetto, misurazioni errate dell'attenuazione, pseudolesioni e striature (dovute alla geometria a cuneo del campo di raggi X).²
- L'artefatto ad anello si ha quando un elemento del rivelatore è mal calibrato o difettoso e si manifesta con un anello chiaro o scuro posizionato sul centro di rotazione. Questo può a volte simulare una patologia.⁷

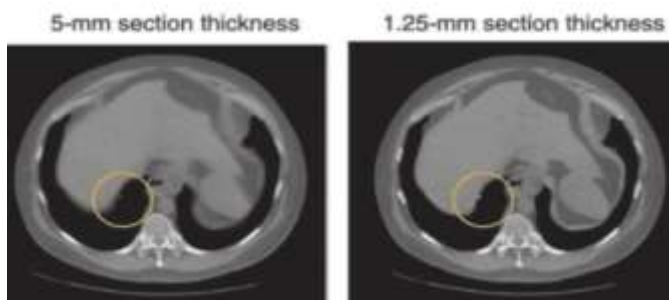


Figura 13: L'artefatto del volume parziale (cerchiato in giallo) diminuisce con la riduzione dello spessore della slice.⁸



Figura 12: TC pelvica che mostra un grave artefatto ad anello.⁷

1.7. Mezzo di contrasto

I mezzi di contrasto vengono somministrati tramite un catetere (preferibilmente fisso) in una vena periferica con l'obiettivo di migliorare la capacità di visione dei dettagli anatomici. Vengono utilizzati agenti di contrasto iodati.

Il miglioramento del contrasto avviene in due modi. In primo luogo, il mezzo di contrasto raggiunge un'area attraverso i vasi sanguigni, quindi gran parte del miglioramento del tessuto è un riflesso diretto del flusso sanguigno. Poiché la maggior parte dei mezzi di contrasto è costituita da particelle piccole in grado di diffondersi liberamente attraverso le pareti endoteliali, il secondo meccanismo di miglioramento è un riflesso della permeabilità vascolare.²

1.8. La TC in medicina veterinaria

L'impiego della TC in medicina veterinaria ha seguito un percorso di sviluppo analogo a quello della medicina umana, con le stesse indicazioni cliniche, ed è ormai diventato una pratica di routine. La TC è considerata uno degli strumenti più preziosi soprattutto per l'imaging dei pazienti neurologici, ortopedici e

oncologici, canini e felini, e rappresenta una modalità di secondo livello per lo studio dello scheletro (in particolare quello assiale), del torace e dell'addome.^{3,10}

Sebbene la TC sia una tecnica comprovata e ampiamente utilizzata in medicina veterinaria, ottenere immagini di buona qualità non è sempre facile. La scala di grigi della tomografia computerizzata dipende dal coefficiente di attenuazione lineare, valore direttamente proporzionale allo spessore del corpo. Nel campo veterinario, è difficile impostare un coefficiente di attenuazione lineare di ciascun paziente a causa della grande variabilità delle dimensioni del paziente.

Un altro problema significativo è rappresentato dai movimenti del paziente, che possono compromettere la qualità dell'immagine. Per limitare tale rischio si ricorre alla contenzione farmacologica. È inoltre preferibile il controllo della ventilazione tramite un dispositivo di respirazione automatico, poiché talvolta è essenziale mantenere l'apnea per ottenere immagini TC di alta qualità.

La TC negli animali, inoltre, si differenzia da quella negli esseri umani anche per il posizionamento del paziente. Per studiare torace e addome in veterinaria si utilizza il decubito sterno-addominale, con arti anteriori e posteriori tirati rispettivamente in avanti e indietro. Questo posizionamento permette di ridurre al minimo la comparsa di opacità a vetro smerigliato dovute all'atelettasia nelle porzioni polmonari dipendenti, effetto più pronunciato quando si utilizza il decubito dorsale (usato, invece, per lo studio della colonna vertebrale). Talvolta, il paziente può essere posizionato in decubito laterale (sinistro o destro), soprattutto negli animali traumatizzati.³

1.9. TC applicata ai polmoni

I progressi nella diagnostica delle vie aeree e del parenchima polmonare si basa in larga misura sulla TC, tuttavia, l'uso completo della TC toracica è ancora agli inizi in medicina veterinaria, probabilmente a causa dell'acquisizione tardiva di scanner TC multidetector row, alla loro scarsa diffusione, ai costi elevati e alla necessità di ricorrere all'anestesia generale per evitare artefatti da movimento e ottenere studi inspiratori/espatori e di contrasto abbinati.⁵

Il parenchima polmonare è costituito da uno spazio aereo alveolare vasto e a pareti sottili, interstizio con strutture bronco vascolari e linfatiche.² Le pareti delle vie aeree di grandi e medie dimensioni sono distinguibili, e l'aria al loro interno contrasta con il parenchima polmonare circostante. Le arterie polmonari seguono intimamente il lato laterale (esterno) del bronco, mentre la vena polmonare si estende inizialmente lungo il lato mediale (interno) del bronco lobare, per poi continuare il suo corso nel tessuto polmonare in modo incoerente e meno definito.⁵



Figura 14: Immagini TC di polmoni sani di cane (W: 1600 HU; L: -550 HU).⁵

I cani presentano un lobo craniale e uno caudale per ciascun polmone (di cui il craniale sinistro è suddiviso a sua volta in craniale e caudale da una scissura intralobare), un lobo medio (cardiaco) e un lobo accessorio sul polmone destro.¹¹

Nei polmoni sani ventilati il parenchima è solitamente di attenuazione omogenea, sebbene ci sia un certo grado di attenuazione dovuto all'atelettasia causata dalla contenzione farmacologica, dal decubito prolungato e dalla minor necessità di capacità polmonare a riposo. Sulla base delle differenze nelle densità radiografiche è possibile distinguere tra aree polmonari iperinflati (da -1.000 a -901 HU), normalmente aerate (da -900 a -501 HU), scarsamente aerate (da -500 a -101 HU) e non aerate (da -100 a 100 HU).¹² I livelli di densità media stabiliti nei cani sono -713 HU in espirazione e -846 HU in inspirazione gonfiata (varia in base al grado di espansione polmonare). L'attenuazione polmonare aumenta con l'obesità, l'ingrossamento addominale e disturbi della cavità pleurica.^{2,5}

La TC viene utilizzata principalmente per la stadiazione dei pazienti oncologici. Nei cani, i tumori polmonari primari hanno un'incidenza relativamente bassa, al contrario, le metastasi sono più frequenti (i polmoni sono il sito più comune di

metastasi distanti in questa specie), e la loro identificazione precoce è fondamentale per stadiazione, decisione dell'iter terapeutico e prognosi.^{3,13} La superiore risoluzione di contrasto e la mancanza di rumore anatomico sovrapposto rendono la TC più accurata della radiografia nel rilevare i noduli polmonari e la tecnica diagnostica d'elezione per l'imaging delle metastasi polmonari.^{13,14}

La TC viene utilizzata anche nei traumi toracici, nelle malattie emboliche vascolari polmonari, nella torsione del lobo polmonare e nella ricerca di corpi estranei vegetali inalati.¹⁵

1.9.1. Lesioni nodulari in immagini TC del polmone

Le lesioni nodulari sono classificate secondo il Fleischner Society Glossary of Terms for Thoracic Imaging come micronoduli (diametro <3 mm), piccoli noduli (diametro 3–10 mm), grandi noduli (diametro >10 mm ma ≤30 mm) e masse (diametro >30 mm).¹⁵

Tra le malattie che si possono manifestare come lesioni nodulari riconosciamo:

- Neoplasie primarie, principalmente maligne e di origine epiteliale (carcinoma) (Figura 15). Si sviluppano più frequentemente nei lobi polmonari caudali.
- Metastasi polmonari, lesioni da diffuse e miliari a poche e di aspetto massivo, scarsamente o ben delimitate (Figura 16).

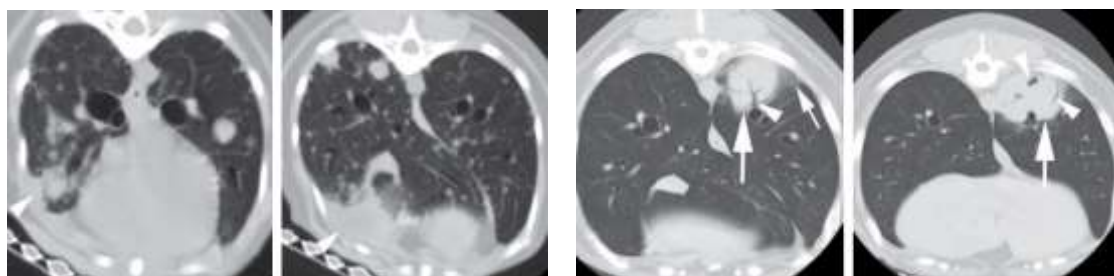


Figura 15: Molteplici noduli polmonari con attenuazione dei tessuti molli (diametro tra 1 e 6 mm), distribuiti nel parenchima polmonare. Nella parte ventrale dell'emitorace destro regione focale in cui i noduli diventano coalescenti (punte di freccia).¹⁶

Figura 16: Massa ad attenuazione dei tessuti molli che comprime alcune vie aeree (punta di freccia immagine a destra), lasciandone inalterate altre (punta di freccia immagine a sinistra). L'infiltrato a vetro smerigliato riflette probabilmente l'invasione tumorale locale.¹⁶

- Polmonite granulomatosa, osservabile in corso di malattie fungine o microbiche e broncopneumopatia eosinofila (manifestazione non tipica) (Figura 17). I noduli sono di grandi dimensioni, solidi, con attenuazione da tessuto molle e margini irregolari (per la natura infiammatoria).

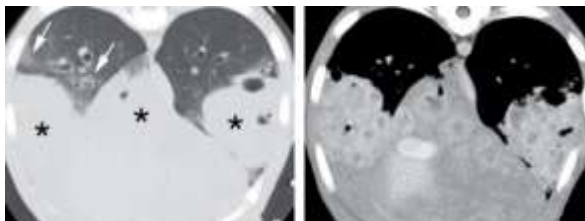


Figura 17: Immagini TC rivelano masse polmonari nelle regioni accessorie e dipendenti dei lobi polmonari caudali (asterischi). Infiltrati da vetro smerigliato ad alveolari sono presenti anche nelle regioni non dipendenti dei lobi polmonari caudali (freccie). Aspetto a grappolo d'uva complesso (visibile nell'immagine a destra) indicativo di ulteriori vie aeree ispessite e piene di liquido incorporate nel parenchima polmonare consolidato.¹⁶

- Ascesso, solitamente batterici, talvolta sterili o fungini. È caratterizzato da materiale non contrastato o gas all'interno e una parete regolarmente contrastata (Figura 18).



Figura 18: Grande massa cavitaria ovale, parzialmente riempita di liquido e a pareti spesse (freccie) con associati edema mediastinico e sottocutaneo diffuso (punte di freccia immagine a sinistra), infiltrati alveolari regionali e versamento pleurico focale (immagine a destra, rispettivamente freccia piccola e punte di freccia).¹⁶

- Metaplasia ossea polmonare, si manifesta come numerosi noduli polmonari mineralizzati distribuiti ampiamente (soprattutto zona subpleurica e campi polmonari ventrali), di solito di diametro pari o inferiore a 3 mm (Figura 19).

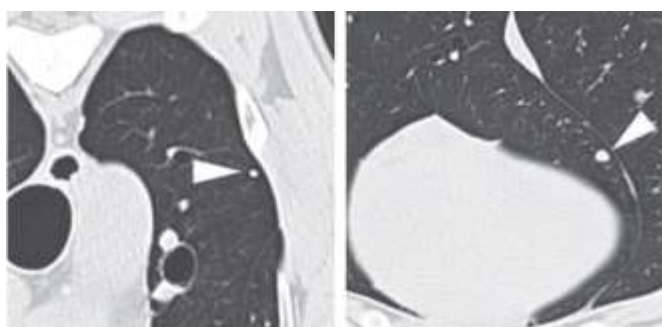


Figura 19: Noduli miliari fortemente attenuanti e ben delimitati (punte di freccia).¹⁶

- Linfoma, in cui la forma nodulare rappresenta una delle possibili presentazioni (Figura 20).^{2,16}

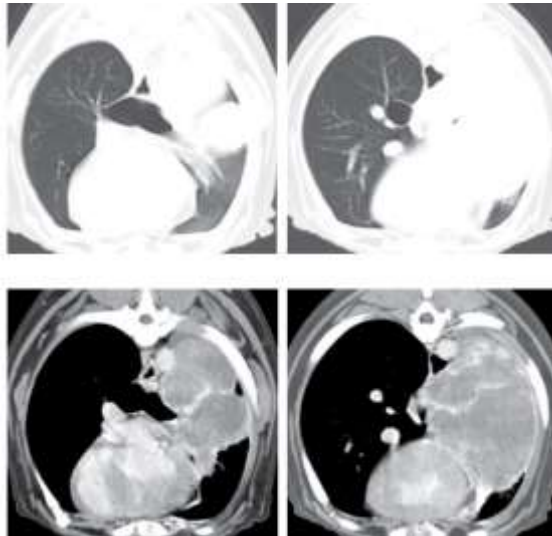


Figura 20: Le immagini TC in alto sono senza contrasto e visualizzate con impostazioni per i polmoni, quelle in basso sono immagini comparabili acquisite post-contrasto e visualizzate con impostazioni per i tessuti molli. Una massa lobulare con attenuazione dei tessuti molli coinvolge tutti i lobi polmonari caudale e gran parte di quello craniale sinistro. La massa post-contrasto mostra un'attenuazione centrale moderata e uniforme, con un sottile bordo di enhancement più intenso perifericamente.¹⁶

1.10. Segmentazione

La segmentazione è un processo volto a definire l'entità di un'anomalia e può essere usato per la misurazione bidimensionale del diametro massimo di una lesione nodulare nel piano, o anche per misurazioni volumetriche più complesse che considerano l'intero tumore e i tessuti circostanti. Queste informazioni sono cruciali per attività diagnostiche successive e per il calcolo dei dosaggi nella pianificazione della radioterapia.

Nella pratica clinica attuale, i tumori vengono generalmente segmentati manualmente. Tuttavia, questo approccio presenta diverse limitazioni, tra cui la variabilità tra osservatori, una riproducibilità spesso incoerente anche tra esperti, e un notevole dispendio di tempo e risorse. Anche se la segmentazione manuale è spesso considerata il punto di riferimento per valutare gli algoritmi di segmentazione automatica, può non riuscire a rilevare malattie subcliniche ed è soggetta a errori umani.

L'intelligenza artificiale rappresenta un'opportunità significativa per trasformare il processo di segmentazione, incrementando in modo sostanziale l'efficienza, l'uniformità e la qualità delle misurazioni tumorali mediante l'automazione. Con

l'aumento della capacità computazionale e l'evoluzione continua degli algoritmi di intelligenza artificiale, si prevede che in futuro l'analisi delle lesioni tumorali potrà essere effettuata senza la necessità di una segmentazione preliminare, consentendo agli algoritmi di analizzare direttamente i dati di imaging dell'intero corpo.¹⁷

1.11. L'intelligenza artificiale

L'intelligenza artificiale (IA) è un insieme di sistemi in grado di effettuare inferenze accurate da una grande quantità di dati, sulla base di algoritmi computazionali avanzati. Proprio come negli esseri umani, l'apprendimento è un'esigenza fondamentale per qualsiasi comportamento intelligente delle macchine.¹⁸

L'IA include una varietà di diversi tipi di algoritmi, come il machine learning (ML), che a sua volta comprende gli algoritmi di deep learning (DL) più complessi.¹⁹

Oggi, la tecnologia IA fornisce numerosi strumenti indispensabili per l'analisi intelligente dei dati per risolvere diversi problemi medici, in particolare per questioni diagnostiche.¹⁸

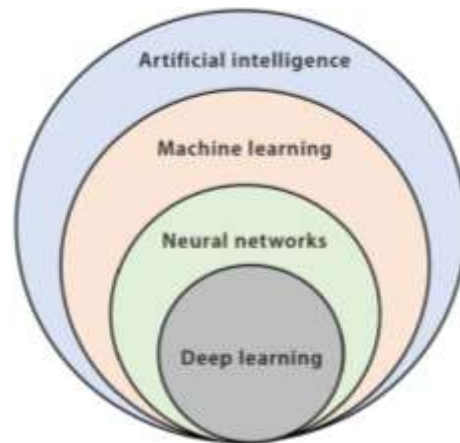


Figura 21: Diagramma di Venn dei concetti correlati all'AI.¹⁸

1.11.1. Machine learning

Il machine learning (ML), o apprendimento automatico, è un sottocampo dell'informatica che combina tecniche matematiche e statistiche con algoritmi computazionali. Queste procedure consentono di estrarre conoscenza nascosta nella complessità dei Big Data e di identificare pattern al loro interno, dai quali le macchine apprendono senza essere state specificamente programmate. Questo processo permette all'IA di prevedere risultati di interesse basandosi su

tendenze statistiche ed eseguire compiti complessi e risolvere problemi in modo simile agli esseri umani.²⁰⁻²²

Il processo di sviluppo di un algoritmo di machine learning (ML) si articola in quattro fasi principali:

- preelaborazione, dove si organizzano i dati, si definisce la domanda di ricerca e si suddividono i dati in set di training, validation e test.
- Addestramento, in cui il modello apprende le relazioni e i pattern nascosti nei dati e la correlazione tra input e output. Per questa fase viene usato il training set, insieme di dati che dovrebbe essere il più rappresentativo possibile dell'intero dataset.
- Validazione, fase che permette di avere una reale capacità predittiva. Viene fornito al modello il validation set, nuovi dati mai visti, al fine di valutare le prestazioni del modello durante l'addestramento. Serve a regolare alcuni parametri e a evitare l'overfitting, cioè impedire che il modello diventi troppo specifico sui dati di training e non riesca a generalizzare su dati nuovi. Dopo ogni epoca, il modello viene testato sul set di validazione per assicurarsi che l'addestramento stia progredendo correttamente.
- Test, eseguito sulla base del test set una volta che il modello avrà buone performance su training set e validation set. Fornisce una metrica imparziale delle prestazioni del modello finale in termini di accuratezza, precisione, ecc.^{21,23,24}

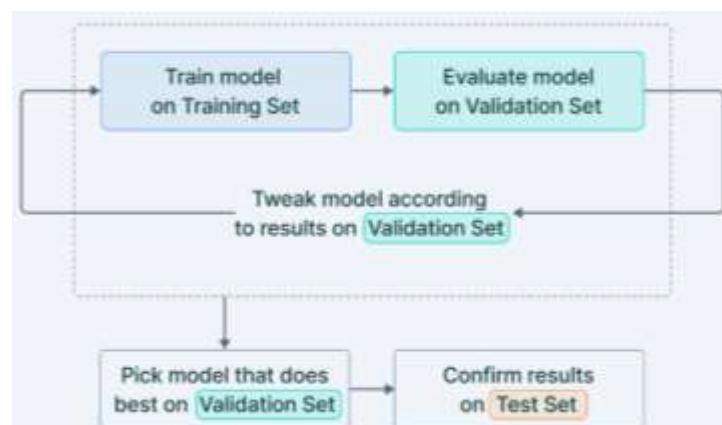


Figura 22: schema di funzionamento del Machine learning.²⁴

In questo modo, gli algoritmi ML apprendono tramite osservazioni ripetute, creando un modello di mappatura che consente di etichettare accuratamente e in modo affidabile nuovi dati, mai analizzati prima dall'algoritmo.²¹

1.11.2. Reti neurali e deep learning

Le reti neurali artificiali (ANN) sono sistemi informatici che cercano di imitare il funzionamento del cervello umano. Sono composte da strati di nodi (neuroni) connessi e coordinati da pesi regolabili: ogni nodo riceve informazioni, le elabora e le passa al nodo successivo, creando una rete di calcoli. I pesi regolabili sono come dei controlli che modificano l'intensità delle connessioni tra i nodi.

Il DL è una forma avanzata di machine learning che utilizza ANNs con molti strati, chiamati livelli nascosti (in genere molti più di 10). Questi strati profondi aiutano la rete a gestire e semplificare dati complessi, conservando solo le informazioni più rilevanti per fare previsioni accurate. I pesi delle connessioni tra i neuroni vengono regolati durante l'addestramento per minimizzare gli errori di previsione, migliorando così le capacità della rete.

Le ANNs e il DL sono strumenti potenti per l'analisi delle immagini mediche, grazie alle loro capacità.^{25,26}

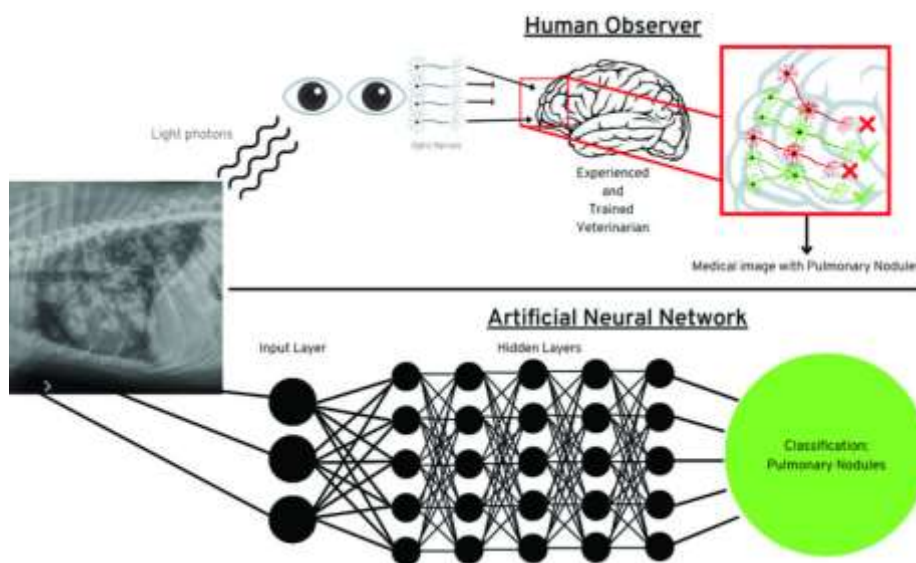


Figura 23: Esempio illustrativo di classificazione delle immagini da parte di un osservatore veterinario esperto (utilizza la retina e il cervello per attivare selettivamente neuroni e classificare un'immagine basandosi sull'esperienza) e di una rete neurale artificiale (elabora i dati dei pixel attraverso strati nascosti, attivando o disattivando nodi, per classificare correttamente l'immagine).²⁵

1.11.2.1. U-net

La U-Net è un tipo di rete neurale usata soprattutto nel campo medico per individuare, ad esempio, tumori nei polmoni o nel cervello, grazie alla segmentazione di immagini.

L'architettura U-Net è composta da due fasi principali:

- Encoder (Contrazione): necessaria per identificare le caratteristiche importanti dell'immagine in input. Qui viene ridotta la risoluzione spaziale dell'immagine e vengono utilizzati dei filtri (pooling layers) per selezionare gli elementi chiave, come bordi, forme, ecc. Dopo ogni compressione e pooling la risoluzione dell'immagine si riduce, ma la profondità (cioè il numero di caratteristiche) aumenta, così la rete può "vedere" aspetti sempre più complessi e astratti.
- Decoder (Espansione): permette di ricostruire l'immagine originale e localizzare le caratteristiche in modo preciso (nel caso della TC per calcolare le mappe di segmentazione). Gli strati decoder ampliano le mappe delle caratteristiche ridotte durante la contrazione, ripristinando la risoluzione spaziale dell'immagine. Le connessioni skip collegano direttamente le informazioni dal percorso di contrazione al percorso di espansione, aiutando a preservare i dettagli e a migliorare la qualità della ricostruzione.^{27,28}

1.11.3. La radiomica

Le applicazioni di IA in diagnostica per immagini possono ricorrere alla radiomica, un campo di ricerca in rapida evoluzione che si occupa dell'estrazione di informazioni quantitative, definite caratteristiche radiomiche, dalle immagini mediche. Attraverso la radiomica, vengono ottenute informazioni spaziali dettagliate sui voxel delle immagini, che possono essere utilizzate per creare algoritmi capaci di supportare la diagnosi medica. La logica alla base di questo approccio si fonda sull'idea che le immagini mediche digitali racchiudano informazioni che superano ciò che è visibile all'occhio umano, che riflettono

meglio le proprietà dei tessuti e possono migliorare l'accuratezza diagnostica o prognostica.^{18,25,26,29}

Le caratteristiche radiomiche quantitative si dividono in quattro categorie principali: morfologiche, statistiche, regionali e basate su modelli. Le caratteristiche morfologiche forniscono dettagli sulla forma e sulle proprietà fisiche di un tumore. Le caratteristiche statistiche, calcolate tramite metodi statistici, si suddividono ulteriormente in caratteristiche di primo ordine (istogramma) e caratteristiche di ordine superiore (texture) e descrivono la distribuzione o la disposizione spaziale dei valori dei voxel all'interno della lesione. Le caratteristiche regionali misurano l'eterogeneità clonale all'interno del tumore, estendendosi anche oltre le sue immediate vicinanze. Infine, le caratteristiche basate su modelli vengono estratte utilizzando approcci matematici.³⁰

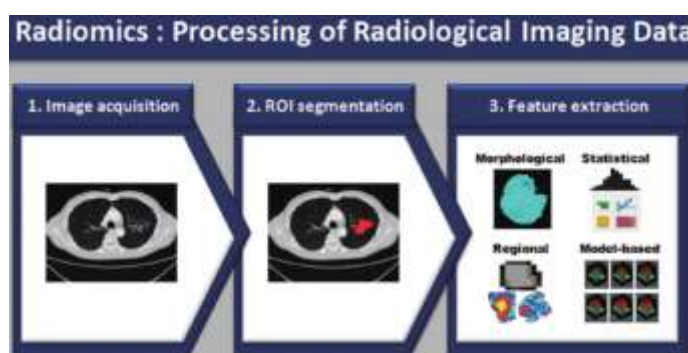


Figura 24: La radiomica è definita come l'elaborazione dei dati di imaging radiologico, comprese le fasi sequenziali di acquisizione dell'immagine, la segmentazione della regione di interesse (ROI) e l'estrazione di più caratteristiche.³⁰

Le caratteristiche radiomiche vengono poi utilizzate nella creazione di algoritmi con l'intento di fornire supporto per la diagnosi e la risoluzione di problemi clinici, da sole o in combinazione con dati demografici, istologici, genomici o proteomici.³¹

1.12. IA in medicina veterinaria applicata alla diagnostica per immagini

I grandi sviluppi avvenuti nel corso degli ultimi anni nel campo dell'AI hanno permesso l'integrazione di questa tecnologia in vari settori, tra cui quello medico, facilitando l'esecuzione di diverse attività e migliorando i processi decisionali.³² Le applicazioni dell'IA nella comunità veterinaria, in particolare nell'imaging diagnostico, rappresentano attualmente una realtà ancora sconosciuta e controversa. Tuttavia, l'IA sta gradualmente venendo incorporata nell'imaging diagnostico veterinario e giocherà un ruolo sempre più rilevante in futuro.³³ Ad oggi la quantità di studi su algoritmi di DL applicati all'imaging veterinario è sensibilmente inferiore rispetto a quelli riferiti alla medicina umana.¹⁹

L'applicazione dell'IA in imaging veterinario è fortemente stimolata dal crescente utilizzo della diagnostica per immagini e dalla conseguente maggiore richiesta di medici specializzati in questo settore. L'algoritmo potrebbe offrire informazioni preliminari immediate mentre si attende la stesura del referto da parte di uno specialista, utile in particolare per quelle aree anatomiche la cui interpretazione può essere impegnativa.^{19,34}

Ulteriore elemento che ha incentivato questo progresso tecnologico è l'effetto degli errori di diagnostica per immagini, fenomeno studiato a fondo in medicina umana. La svista di una lesione in un'area anatomica trascurata (definita punto cieco), l'uso improprio delle impostazioni della finestra, la sovrapposizione di lesioni o la presentazione atipica di una lesione sono tutti esempi di fattori che possono portare a errori di interpretazione nell'imaging diagnostico e, di conseguenza, avere un impatto sul paziente. La prevalenza degli errori di interpretazione in medicina veterinaria non è stata studiata in modo così esteso come in medicina umana.¹⁹

I metodi di valutazione automatica delle immagini TC basati sull'intelligenza artificiale sono stati raramente esplorati in letteratura veterinari. I principali ambiti di applicazione dell'IA in TC veterinaria sono la classificazione automatica delle immagini e la segmentazione automatica delle lesioni¹⁹

1.13. Dice score

Il Dice Similarity Coefficient (DSC), o Dice score, è una misura frequentemente usata in AI e imaging medico per valutare quanto due insiemi di dati siano simili tra loro o si sovrappongono. Applicata alla segmentazione di immagini TC tramite AI mi permette di capire quanto bene la regione identificata dal modello (come i confini degli oggetti) corrisponda alla situazione reale.

Il DSC si calcola con la seguente formula:

$$DSC = \frac{2 \times \text{intersezione}}{\text{Area del Set A} + \text{Area del Set B}}$$

Dove Area del Set A rappresenta il numero totale di elementi (es. voxel) nella segmentazione prevista, Area del Set B rappresenta il numero totale di elementi nella segmentazione di verità di base e l'intersezione indica il numero di elementi comuni tra Set A e Set B.

Il DSC fornisce un valore compreso tra 0 e 1, dove 0 indica nessuna sovrapposizione tra i due set (la segmentazione prevista non ha elementi comuni con la verità di base) e 1 una sovrapposizione perfetta (la segmentazione prevista è identica alla verità di base).³⁵

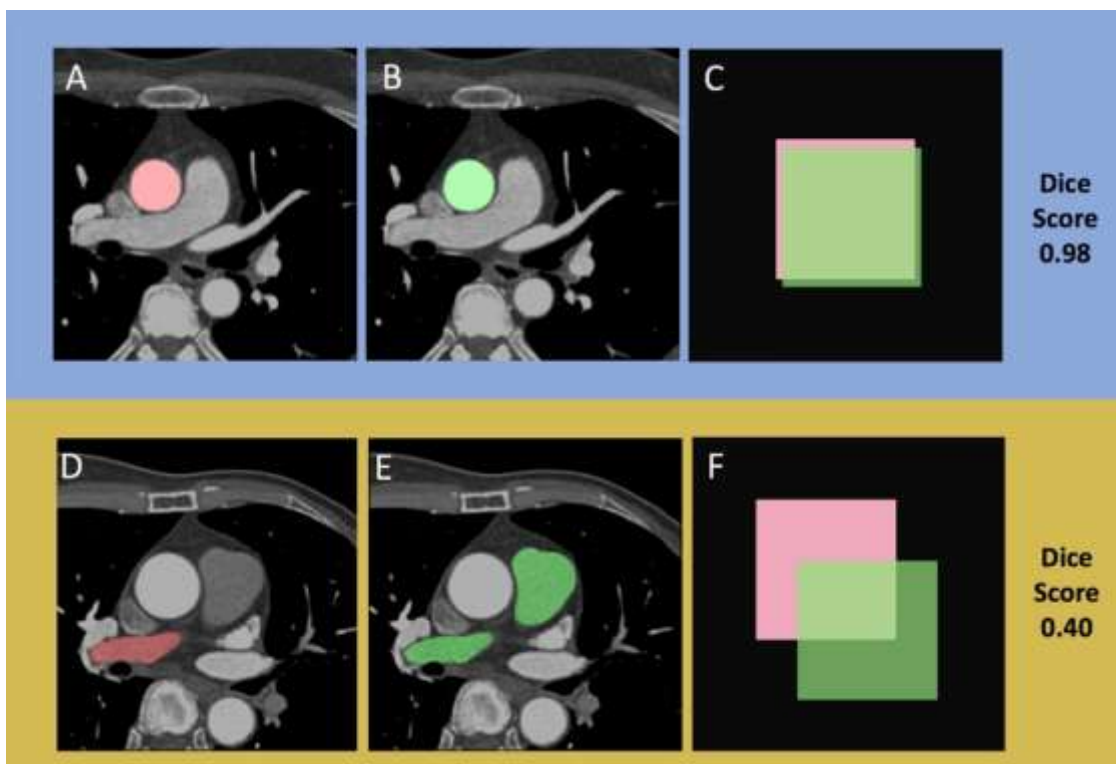


Figura 23: Il primo esempio rappresenta un Dice Score di 0,98: c'è un'alta sovrapposizione (rappresentata in C) tra l'output del modello di deep learning (A) e la ground truth (B). Nel secondo caso il Dice Score è di 0,4, perciò: c'è una minor sovrapposizione (F) tra l'output (D) e la relativa ground truth (E): l'algoritmo non ha predetto l'arteria polmonare principale che è stata annotata in (E).⁴⁷

2. OBIETTIVO DELL'ELABORATO

La segmentazione delle lesioni rappresenta un elemento chiave per monitorare l'andamento di una patologia, valutarne la risposta alla terapia e impostare la procedura terapeutica più adatta. Attualmente, in medicina veterinaria questa procedura viene eseguita manualmente, richiedendo un considerevole dispendio di tempo.

L'obiettivo di questo progetto è quello di sviluppare un'intelligenza artificiale basata su tecniche di deep learning, in grado di segmentare autonomamente da immagini TC lesioni nodulari polmonari, inclusi casi nuovi mai incontrati dall' algoritmo. L'efficienza dell'algoritmo viene valutata utilizzando un set di immagini di test, non utilizzate nelle fasi di training e validation. La performance del modello viene quindi quantificata tramite il calcolo del Dice score.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Selezione del campione

Per conseguire lo scopo di questa tesi è stata fatta una query dei database dell'Università di Padova (basate sulla diagnostica eseguita presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico di Legnaro), dell'Università di Pisa e della Antech, azienda leader a livello mondiale nel campo della diagnostica veterinaria.

Questo lavoro si inserisce in uno studio più ampio, che ha previsto l'inclusione e la segmentazione di lesioni polmonari di diversa natura. Tra queste, il gruppo più numeroso si è rivelato essere quello composto da noduli e masse polmonari, che è stato quindi selezionato come focus per i test successivi. La scelta di concentrarsi su questo gruppo è stata dettata non solo dalla sua prevalenza numerica, ma anche dalla rilevanza di tali lesioni nel contesto della clinica e della diagnostica per immagini.

Per determinare se una TC contenesse elementi di nostro interesse e potesse quindi essere selezionata, si è fatto riferimento al referto della TC stessa. Nel caso in cui la relazione clinica non fosse disponibile, è stato necessario aprire direttamente l'esame TC e verificare manualmente la presenza di lesioni polmonari.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione delle masse nello studio, non sono stati applicati cutoff dimensionali. Questa scelta ha consentito di comprendere una gamma più ampia di casi, rendendo il dataset più eterogeneo.

3.2. Elaborazione dei dati

L'elaborazione delle immagini è stata condotta utilizzando "3D Slicer", un software gratuito e open source che consente la visualizzazione, l'elaborazione e la segmentazione di immagini mediche.

Una volta avviato il programma, è necessario selezionare "Add Data" e importare il file DICOM di interesse. Gli studi caricati sono solitamente capovolti, pertanto è necessario ruotarli di 180°. Questo si può fare selezionando

"Transforms" dal menu a tendina in alto a sinistra, quindi "Create New Linear Transform" dal menu successivo. Nella sezione "Rotation", il cursore "IS" va impostato a 180°, poi si seleziona lo studio dall'elenco sottostante e si applica la trasformazione cliccando sulla freccia verde.

Prima di procedere con la segmentazione, si deve impostare la finestra di visualizzazione su "lung", opzione disponibile cliccando con il tasto destro sull'immagine. Una volta ruotata l'immagine e impostata la giusta finestra, dal menu principale si seleziona "Segment Editor" e si clicca su "Add" per aggiungere una nuova segmentazione, che verrà nominata con il nome prescelto, in questo caso "lung mass" (fare attenzioni a caratteri maiuscoli e minuscoli e agli spazi). A questo punto, si può selezionare lo strumento "Paint", regolare la dimensione del pennello e iniziare a delineare la lesione. È importante evidenziare che nel programma non si verifica l'inversione destra-sinistra comunemente osservata nelle immagini mediche. Le strutture situate sul lato destro dell'animale saranno visualizzate sulla destra dello schermo, così come quelle sul lato sinistro appariranno a sinistra.

È possibile segmentare manualmente ogni slice o utilizzare lo strumento "Fill Between Slices", che consente di interpolare automaticamente la segmentazione tra due slice elaborate dall'operatore. Per evitare errori, è consigliato non lasciare intervalli troppo ampi tra le slice segmentate manualmente e utilizzare questo strumento solo per lesioni con margini ben definiti e contrasto netto con i tessuti circostanti.

Uno strumento utile è la gomma, che permette di correggere eventuali errori. Se la lesione è di attenuazione simile ai tessuti circostanti e di difficile interpretazione, è possibile regolare manualmente i contrasti cliccando sull'apposito strumento, quindi sull'immagine, e trascinando il cursore (spostandosi in alto, in basso, a destra o a sinistra i contrasti e la luminosità verranno modificati in maniera differente).

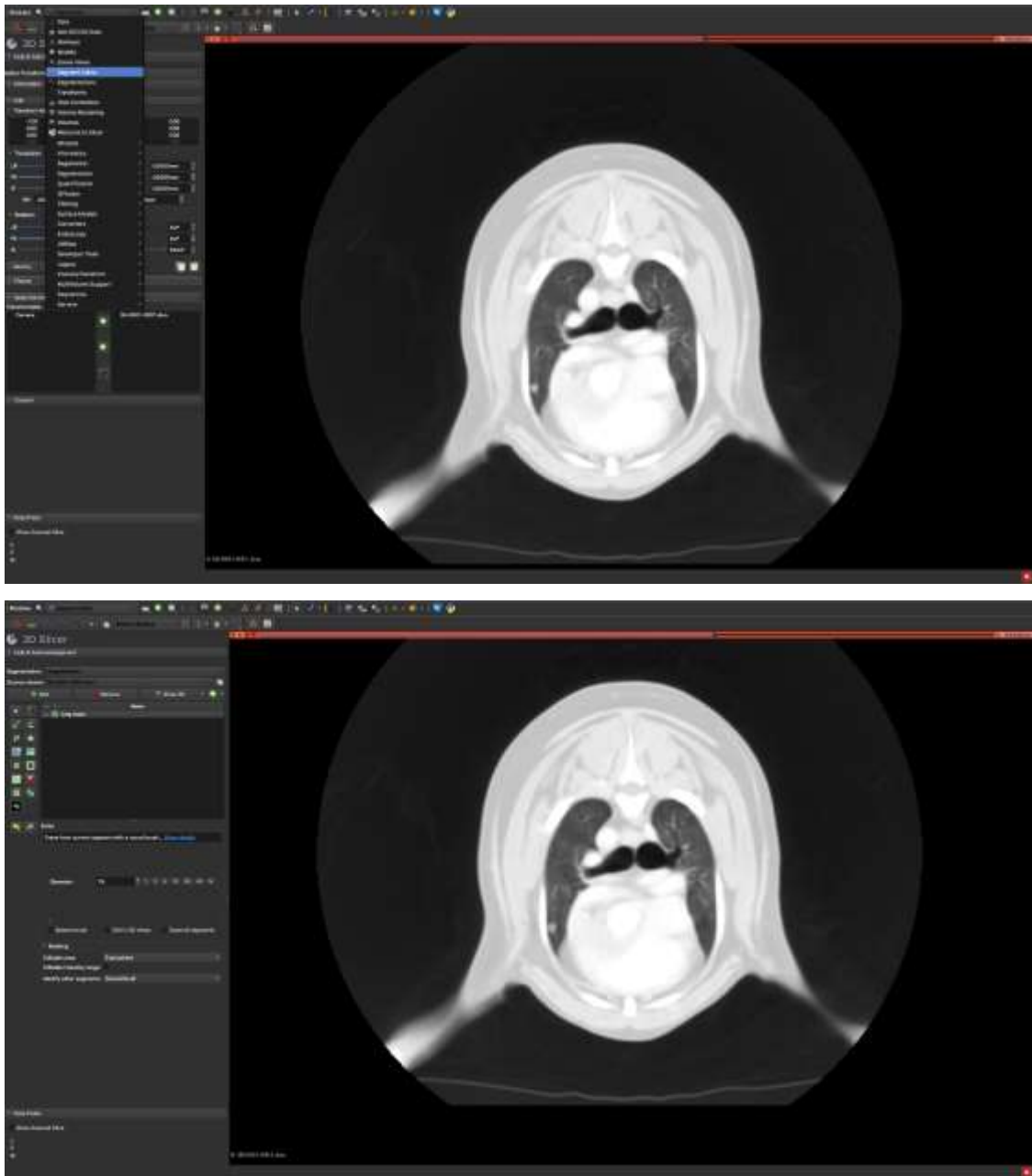


Figure 25: Immagine TC toracica di un cane, visualizzata in finestra "lung"- Presente una lesione nodulare iperattenuante a carico della parte caudale del lobo craniale sinistro (nel programma 3D slicer destra e sinistra non vengono invertite come avviene normalmente) prima (immagine sopra) e dopo (immagine sotto) la segmentazione manuale.
 Nell'immagine in alto è visibile il menù a tendina da cui poter selezionare "Transforms" e "Segment Editor". Nell'immagine in basso gli strumenti della sezione "Segment Editor".

Una volta completata la segmentazione di tutte le lesioni polmonari presenti nella TC, si procede al salvataggio del file. Cliccare su "Save Data", assegnare il nome desiderato, modificare l'estensione del file ".nrrd" in ".mha" e salvare i 4 file generati nella cartella di destinazione scelta, assicurandosi che tutte le caselle che precedono i nomi dei file stessi siano selezionate.

Per ottenere una maggiore accuratezza sono stati impiegati anche altri strumenti di supporto, tra cui Vet-Anatomy, per il confronto con l'anatomia tomografica fisiologica del cane, e Horos, il quale ha facilitato la comprensione dettagliata delle lesioni attraverso la visualizzazione simultanea dei punti di interesse sulle slice e sulle corrispondenti ricostruzioni ortogonali.

3.3. Implementazione dell'algoritmo

I file elaborati sono stati poi consegnati a un programmatore informatico per lo sviluppo di un algoritmo di IA finalizzato alla segmentazione automatica delle lesioni polmonari. In questa fase sono state impiegate delle varianti dell'architettura U-net, utilizzando sia modelli 2D, che analizzano ogni singola slide in modo indipendente, che modelli 3D, che considerano la lesione nella sua interezza. Sono stati testati anche algoritmi a bassa e ad alta risoluzione, i quali si differenziano per la definizione e la quantità di dettagli delle immagini in input. Il dataset è stato diviso in 3 subset nel seguente modo: 70% training, 20% validation e 10% test.

Attualmente, i test sono ancora in fase di svolgimento in quanto è necessario esaminare diverse versioni degli algoritmi per identificare la soluzione più efficace, per cui i risultati ottenuti non sono ancora definitivi. Questa fase di test richiede molto tempo dal momento che l'elaborazione dei dati comporta un notevole sforzo computazionale. Inoltre, le risorse necessarie per tali elaborazioni non sono sempre disponibili e, anche quando lo sono, il tempo di elaborazione per ogni singolo modello richiede diversi giorni. Questa complessità nella gestione dei dati e nell'ottimizzazione degli algoritmi contribuisce alla prolungata durata di questa fase di sviluppo.

4. RISULTATI

Dalla Ricerca fatta sui database a nostra disposizione sono state individuate 122 casi TC con masse polmonari. I casi inclusi nello studio riguardano cani con lesioni nodulari polmonari di diversa grandezza. Per la formazione del dataset non sono stati applicati criteri di selezione quali dimensione, diagnosi, attenuazione, omogeneità, ecc. Sono state considerate solo TC eseguite con mezzo di contrasto, in modo da garantire una visualizzazione ottimale delle lesioni polmonari.

L'elaborazione dei dati è ancora in corso e non sono ancora disponibili risultati definitivi. Nei primi test effettuati, è stato osservato che il Dice score si attesta su valori di circa 0,4, con variazioni a seconda del modello specifico utilizzato. In particolare, i modelli 3D, che considerano l'intera lesione anziché le singole slice della TC, sembrano offrire prestazioni migliori, così come gli algoritmi ad alta risoluzione, ma sono necessari ulteriori test per confermare queste tendenze.

5. DISCUSSIONE

Un DSC di 0,4 mi indica che l'algoritmo è in grado di identificare le lesioni ma con scarsa precisione e che quindi si ha un modello che non può essere applicato clinicamente.

5.1. Limiti del metodo

Uno dei fattori che ha influenzato negativamente i risultati, portando a una bassa sovrapposizione tra la segmentazione predetta e quella reale, è stata la notevole disomogeneità dei dati impiegati. In fase di costruzione del dataset non sono stati stabiliti criteri di selezione, come l'inclusione di un solo tipo di lesione o parametri basati su dimensioni, numero e valori di attenuazione; tale decisione ha condotto ad una grande diversità tra le immagini TC scelte.

Questa mancanza di standardizzazione ha reso difficile per l'algoritmo individuare pattern coerenti e ripetibili, fondamentali per un apprendimento efficace. Se fossero stati definiti e applicati criteri specifici il dataset sarebbe stato più omogeneo. In tal caso, l'algoritmo avrebbe potuto elaborare dati più uniformi, facilitando il riconoscimento delle caratteristiche chiave e migliorando l'accuratezza del modello.

La disomogeneità è stata ulteriormente aggravata dalla scarsità di immagini TC disponibili. Nonostante nei database fossero presenti molti casi di cani con lesioni nodulari polmonari, il numero di immagini utilizzabili è stato ridotto a causa di esclusioni necessarie. Alcune TC sono state scartate per la presenza di lesioni troppo estese, altre per margini mal definiti che ostacolavano una segmentazione accurata, e altre ancora per l'assenza di uno studio con mezzo di contrasto.

Una possibile soluzione sarebbe integrare ulteriori database per aumentare il numero di immagini TC disponibili e migliorare la rappresentatività del dataset. Questo permetterebbe di applicare criteri di selezione più rigorosi senza ridurre eccessivamente il numero di casi, ottenendo così un dataset più omogeneo e numeroso, migliorando le performance dell'algoritmo.

Un ulteriore limite significativo che si riscontra è rappresentato dall'errore umano. Ogni TC è stata segmentata manualmente da un operatore, con livello di esperienza variabile, il quale potrebbe aver commesso imprecisioni nel tracciare correttamente l'area della massa, anche in considerazione del fatto che in alcune TC veniva fornito il referto, mentre in altre no. Questo compito è reso ancora più complicato dalla scarsa definizione di alcuni margini, che rende difficile identificare con precisione i contorni. A ciò si aggiunge la possibilità che alcune masse non siano state rilevate, oppure che strutture diverse siano state erroneamente interpretate come noduli, creando confusione nell'analisi delle immagini.

La difficoltà nell'interpretazione delle TC si amplifica ulteriormente a causa delle diverse condizioni polmonari presenti nei soggetti esaminati. Tra queste, si può menzionare la lieve atelettasia, spesso causata dall'anestesia o dalla posizione del paziente durante l'esame, che può influenzare l'aspetto dei polmoni. Nei pazienti più anziani o in quelli affetti da interstiziopatie, l'interstizio può risultare maggiormente marcato, complicando ulteriormente il processo di segmentazione. A ciò si aggiunge il problema dei noduli polmonari che, se adiacenti alla parete toracica, risultano particolarmente difficili da distinguere dalla pleura, ponendo un'ulteriore sfida per la corretta identificazione delle strutture.

Infine, il dataset utilizzato è stato creato attingendo a dati provenienti da vari database, raccolti in luoghi e con macchinari differenti, con parametri di acquisizione variabili. Per l'addestramento di un algoritmo AI destinato alla segmentazione dei noduli polmonari, sarebbe preferibile che i parametri di acquisizione fossero omogenei e standardizzati. Infatti, variazioni in parametri critici come kVp, mAs e spessore delle fette possono influenzare in modo significativo la qualità, il contrasto e la luminosità delle immagini. Quando si utilizzano dati eterogenei, l'algoritmo trova maggiore difficoltà nel segmentare correttamente i noduli, il che può ridurre l'accuratezza delle sue previsioni. Al contrario, immagini con parametri di acquisizione uniformi consentono all'intelligenza artificiale di generalizzare meglio le caratteristiche distintive dei

noduli, portando a un miglioramento della precisione nella segmentazione e, di conseguenza, a risultati più affidabili.

5.2. Confronto con la letteratura

In letteratura non sono presenti studi analoghi nel contesto della medicina veterinaria, è quindi necessario un confronto con le soluzioni sviluppate nel campo della medicina umana.

Nel lavoro di *Skourt et al.* (2018) viene presentato un algoritmo di segmentazione polmonare basato sull'architettura U-net. Per lo sviluppo di questo approccio, è stato utilizzato un dataset costituito da diverse centinaia di immagini polmonari segmentate manualmente, provenienti dal Lung Image Database Consortium (LIDC) e dall'Image Database Resource Initiative (IDRI). Il database LIDC-IDRI include scansioni di tomografia computerizzata del torace, utilizzate sia per diagnosi che per screening del cancro ai polmoni, con lesioni annotate e contrassegnate in modo dettagliato. L'algoritmo proposto ha ottenuto un DSC medio pari a 0,9502, indicativo di un'elevata accuratezza nella segmentazione.

Esistono alcune differenze rilevanti rispetto al nostro lavoro. Nel caso dello studio di *Skourt et al.*, viene fatto un riferimento, seppur non preciso, a un numero di immagini pari ad "alcune centinaia", suggerendo una base dati di almeno 200 TC. Queste scansioni provengono da un database in cui le lesioni sono accomunate dal fatto di essere etichettate come tumori maligni. Questo implica l'adozione di un criterio di selezione che ha ridotto la disomogeneità del dataset, concentrando l'analisi su un sottoinsieme specifico di casi.

Un altro aspetto rilevante è che tutte le TC impiegate in questo studio erano già annotate e contrassegnate, il che significa che, pur essendo la segmentazione eseguita manualmente, gli operatori avevano a disposizione indicazioni precise sulle aree da segmentare. Questo ha probabilmente contribuito a migliorare la coerenza e l'affidabilità dei risultati rispetto a situazioni in cui la segmentazione era stata fatta senza tali indicazioni.

Inoltre, prima di procedere con la sperimentazione, gli autori hanno eseguito una fase di preelaborazione delle immagini, durante la quale le scansioni TC sono

state ritagliate per eliminare qualsiasi informazione non rilevante all'area di studio. Questa fase ha certamente contribuito a migliorare i risultati, riducendo il rumore e concentrando il processo di segmentazione sulle aree di reale interesse.

Altro confronto può essere fatto con i risultati ottenuti dal *Medical Segmentation Decathlon*, competizione che si è tenuta a Granada (Sagna) nel 2018, durante la *Medical Image Computing and Computer Aided Interventions Conference*.³⁶ L'obiettivo di questo evento era quello di sviluppare algoritmi generali per la segmentazione automatica, che possano essere applicati a più compiti e immagini mediche di diverse strutture anatomiche e modalità di acquisizione, promuovendo la ricerca collaborativa nel campo. A questa sfida si sono iscritti 180 teams, di cui solamente 19 sono arrivati alla fase finale. Alle squadre sono stati forniti dieci set di dati di immagini mediche diverse (inclusi polmoni), ognuna con compiti specifici di segmentazione (tumori nel caso dei polmoni).

Il dataset di riferimento per i polmoni era composto da pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule provenienti dalla Stanford University (Palo Alto, CA, USA).³⁷ Sono state ottenute 96 scansioni TC a sezione sottile con uguali parametri di acquisizione e ricostruzione (spessore delle sezioni <1,5 mm; 120 kVp; gamma di modulazione automatica della corrente del tubo, 100–700 mA; velocità di rotazione del tubo, 0,5 s; pitch elicoidale, 0,9-1,0). La regione tumorale è stata indicata da un radiologo toracico esperto su una sezione trasversale rappresentativa della TC utilizzando OsiriX.

I vari gruppi hanno utilizzato diverse architetture informatiche per conseguire l'obiettivo di questa sfida, in particolare quella più usata è risultata essere U-net (e sue varianti). A fianco una tabella che riassume i Dice score ottenuti da ciascun gruppo. Le righe evidenziate rappresentano i gruppi che hanno

Algorithm	Tumor
nnU-Net	0.69
NVDLMED	0.52
K.A.V.athlon	0.61
LS Wang's Group	0.55
MIMI	0.55
CerebriuDIKU	0.59
Whale	0.51
UBilearn	0.51
Lupin	0.55
Jiafucang	0.55
LJB	0.47
A-REUMI01	0.45
VST	0.48
AI-Med	0.20
Lesswire1	0.18
BUT	0.33
RegionTec	0.00
BCVuniandes	0.42
EdwardMa12593	0.08
Median	0.51

Figura 26: Dice score ottenuto dai 19 team partecipanti per quanto riguarda la segmentazione di tumori polmonari. In giallo i team che hanno utilizzato un'architettura U-net.³⁶

utilizzato architetture U-net. Il DSC medio di questi gruppi è 0,52.

È opportuno fare delle considerazioni sul dataset. Nonostante si tratti di uno studio relativo a un numero contenuto di immagini, queste hanno molte caratteristiche in comune. In primis si tratta di immagini relative alla stessa tipologia di lesione diagnosticata, il che permette all'algoritmo di concentrarsi solamente su un pool di dati con caratteristiche simili. Altra peculiarità da tenere in considerazione è quella dei parametri di acquisizione e ricostruzione: utilizzare dei parametri uguali permette di uniformare la tipologia di immagini che si andranno a considerare, eliminando l'ulteriore elemento di disturbo dato dalle differenze nella visualizzazione della TC dovuto al diverso set di acquisizione e ricostruzione. È inoltre da considerare che le segmentazioni manuali (corrispondenti alla verità) sono state fatte da un radiologo toracico esperto, mentre nel nostro caso alla segmentazione abbiamo partecipato anche noi studenti.

Dunque, in questi lavori è stato ottenuto un Dice score che, nella maggior parte dei casi, risultava essere maggiore rispetto a quello trovato da noi, e questo potrebbe essere dovuto alle differenze appena elencate. Il fatto che non siano stati raggiunti valori significativamente vicini a 1 potrebbe essere dovuto anche alla scarsa numerosità campionaria (inferiore anche rispetto la nostra).

Li et al. (2024) propongono uno studio comparato di più modelli per la segmentazione dei noduli polmonari, utilizzando il dataset FEMH, il dataset LUNA16 e una combinazione di entrambi.

Il dataset FEMH include dati raccolti tra gennaio 2015 e settembre 2022 dal sistema Picture Archiving and Communication System (PACS), comprendendo 526 noduli validi da 244 individui (86 donne e 158 uomini) sottoposti a scansioni di tomografia computerizzata a bassa dose (LDCT). LUNA16, invece, è un sottoinsieme del dataset pubblico LIDC-IDRI, contenente scansioni TC diagnostiche per il cancro ai polmoni, meticolosamente annotate da quattro radiologi esperti.

Durante l'addestramento il modello U-net ha ottenuto un buon punteggio iniziale sull'unione dei set di dati FEMH e LUNA16, con un DSC di 0,907. Questo

risultato sottolinea, ancora una volta, come i modelli di DL traggano vantaggio dall'uso di dataset più ampi per raggiungere prestazioni ottimali.

Zhang *et al.* (2021) hanno proposto un approccio volto a migliorare la segmentazione automatica dei noduli polmonari nelle immagini TC, utilizzando tecniche avanzate. Il loro lavoro prevede un processo strutturato in più fasi, come illustrato nel diagramma di flusso dell'architettura del sistema riportato in seguito. Il primo passaggio consiste nella segmentazione del parenchima polmonare, che mira a isolare i polmoni dalle altre strutture anatomiche, eliminando elementi non rilevanti come i vasi sanguigni. Successivamente, hanno introdotto l'algoritmo α -hull per affinare i contorni del parenchima, garantendo che i noduli posti al confine con la superficie pleurica vengano inclusi nelle regioni polmonari.

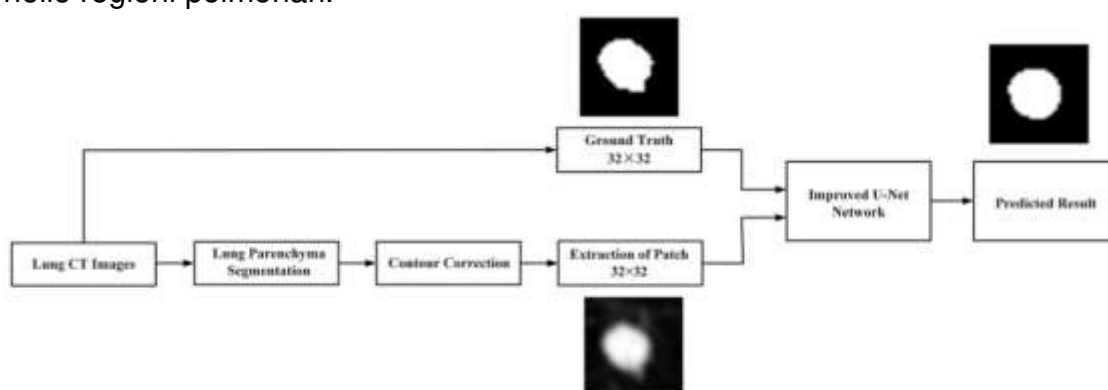


Figura 27: diagramma di flusso dell'architettura del sistema.⁴⁴

Per l'addestramento della rete U-Net sono state estratte piccole patch di 32x32 pixel contenenti noduli e le corrispondenti maschere di verità di base. All'interno della rete U-Net è stata integrata la tecnica della batch normalization (BN), che stabilizza e velocizza l'addestramento delle reti neurali, normalizzando le attivazioni — ovvero i valori generati dai neuroni durante l'elaborazione dei dati — all'interno di ciascun batch. Il termine "batch" fa riferimento a un insieme di esempi di addestramento processati contemporaneamente, in modo da migliorare l'efficienza e la stabilità dell'intero processo di apprendimento del modello di machine learning.

Il dataset utilizzato per questo studio è stato ottenuto dal Lung Image Database Consortium e dall'Image Database Resource Initiative (LIDC/IDRI), la più ampia risorsa pubblica a livello mondiale per i noduli polmonari. Sono state incluse 358

scansioni TC polmonari, con diametri dei noduli compresi tra 4 mm e 27 mm. Per ampliare il set di addestramento, sono state applicate tecniche di data augmentation come rotazioni e capovolgimenti delle patch. Ogni patch è stata ruotata in senso antiorario con angoli di 45°, 90°, 135°, ecc. fino a 315°, e capovolta sia orizzontalmente che verticalmente. Questo processo ha permesso di generare 3580 coppie di immagini, suddivise poi in set di addestramento e test con un rapporto di 4:1.

La verità di base è stata definita analizzando i file XML forniti dal dataset, contenenti le annotazioni di almeno quattro radiologi. Le coordinate dei contorni dei noduli sono state impiegate per generare una mappa binaria, in cui i pixel interni ai contorni sono stati contrassegnati con il valore 1, mentre quelli esterni con il valore 0. Il metodo GT3, adottato per la creazione della verità di base, somma i valori dei pixel delle quattro annotazioni e seleziona quelli con un valore superiore a 2, assicurando una concordanza minima tra tre radiologi.

Il confronto delle prestazioni di segmentazione, con e senza l'uso dell'algoritmo α -hull e della batch normalization (BN), ha evidenziato che la combinazione di entrambi gli approcci porta a un miglioramento del DSC: 0.8413 con il solo α -hull, 0.8447 con la sola BN, e 0.8623 con l'uso congiunto di entrambi.

Tuttavia, lo studio ha evidenziato alcune limitazioni. In particolare, l'algoritmo α -hull non riesce a correggere in modo adeguato i noduli posizionati al confine con il diaframma. Inoltre, la dimensione della patch, fissata a 32 × 32 pixel, non è ottimale per noduli con diametri al di fuori dell'intervallo di 4-27 mm.

I risultati di questo studio mostrano un Dice score significativamente superiore rispetto a quello ottenuto nel nostro lavoro. Oltre alle considerazioni già discusse, come la maggiore omogeneità delle lesioni (in termini di dimensioni e tipologia) e l'ampia numerosità campionaria, aumentata di un fattore dieci grazie a tecniche di rotazione e capovolgimento delle patch, questo articolo fornisce degli spunti preziosi per il miglioramento l'algoritmo. Si potrebbero dunque, implementare tecniche quali l' α -hull, la batch normalization (BN) e il data augmentation per ottimizzare ulteriormente le prestazioni del nostro sistema di segmentazione.

5.3. Prospettive future

L'obiettivo del presente studio è sviluppare un sistema di IA capace di segmentare in modo affidabile le masse polmonari, con l'intento di ottimizzare i tempi di analisi. La segmentazione rappresenta infatti una fase cruciale, soprattutto nel caso di neoplasie non operabili chirurgicamente, in cui il monitoraggio del volume della massa nel tempo risulta essenziale per valutare la risposta alla terapia o l'eventuale progressione della patologia. La conoscenza accurata del volume della massa è altresì determinante in ambito radioterapico, in quanto consente di calcolare la dose irradiata (che varia in funzione del volume), e in contesto chirurgico, fornendo informazioni utili per un miglior approccio operativo.

Tuttavia, esistono situazioni in cui la segmentazione automatica delle immagini non risulta altrettanto rilevante, come nel caso dei piccoli noduli polmonari, dove l'aspetto fondamentale per un algoritmo sarebbe l'identificazione accurata del nodulo piuttosto che la segmentazione precisa. Per tale ragione, si suggerisce, nei futuri sviluppi in questo campo, la creazione di dataset distinti, separati in base alla dimensione delle masse tramite un cutoff dimensionale. Questo approccio consentirebbe di ottenere gruppi di dati più omogenei, facilitando il raggiungimento di due obiettivi distinti e migliorando così i risultati. In particolare, è più agevole ottenere un DSC prossimo a 1 nella segmentazione di masse di grandi dimensioni, poiché eventuali errori di sovrapposizione o lacune nella segmentazione rappresentano una frazione relativamente minore rispetto al volume totale. Inoltre, l'identificazione accurata di masse di piccole dimensioni richiede algoritmi meno complessi rispetto alla segmentazione dettagliata.

L'integrazione dell'IA nella segmentazione delle masse rappresenta una prospettiva di grande valore, con il potenziale di ridurre significativamente i tempi di elaborazione, attualmente richiesti per la segmentazione manuale da parte degli operatori sanitari. Questo processo manuale comporta un notevole investimento di tempo e risorse, che non solo incide sui costi operativi, ma può risultare particolarmente critico in contesti clinici dove una diagnosi e una segmentazione rapida sono fondamentali per avviare tempestivamente il trattamento e garantirne così l'efficacia.

Nel campo della medicina umana, esistono già diversi software approvati per l'uso clinico, in grado di assistere i radiologi mediante la segmentazione automatica delle immagini diagnostiche. Questi sistemi consentono di ridurre significativamente il tempo necessario per l'analisi e contribuiscono a migliorare la precisione diagnostica. Tuttavia, la maggior parte di tali strumenti non mira a sostituire completamente il lavoro dell'operatore umano, bensì a fornire un supporto decisionale che richiede sempre la supervisione e la conferma da parte del medico specialista. Tra gli esempi più rilevanti vi sono AI-Rad Companion, sviluppato da Siemens Healthineers, e Veolity, prodotto da MeVis Medical Solutions.

L'obiettivo di questo ambito di ricerca è quello di portare la medicina veterinaria a un livello tecnologico comparabile a quello della medicina umana, sviluppando strumenti di segmentazione specifici per il settore veterinario, capaci di garantire livelli di efficienza e precisione simili a quelli raggiunti dai software sopracitati.

6. CONCLUSIONE

L'Intelligenza artificiale rappresenta uno strumento dalle enormi potenzialità, sempre più integrato nella vita quotidiana. In particolare, questa tecnologia si sta rivelando notevolmente vantaggiosa nell'ambito dell'imaging medico, consentendo, per esempio, di ridurre i tempi richiesti per la segmentazione manuale delle lesioni. Sebbene in medicina umana siano già disponibili software clinici in grado di assistere i radiologi nella segmentazione (seppur senza sostituirli completamente), ciò non è ancora avvenuto in campo veterinario, dove non sono ancora presenti strumenti con tali potenzialità.

Lo scopo di questa tesi era quello di creare un algoritmo di deep learning in grado di segmentare in modo autonomo le lesioni nodulari polmonari. I risultati hanno mostrato un DSC di 0,4, indice del fatto che le lesioni vengono riconosciute, ma la segmentazione resta imprecisa, suggerendo quindi un possibile margine di miglioramento.

Per ottenere migliori performance in futuro sarà fondamentale utilizzare dataset più ampi e stabilire criteri di selezione rigorosi, in modo da aumentare l'omogeneità dei dati. Altri possibili accorgimenti potrebbero essere l'utilizzo di parametri di acquisizione uniformi e la definizione dei margini di una stessa lesione da parte di più radiologi esperti, al fine di ottenere una verità di base più precisa ed accurata. Anche la scelta di ritagliare le immagini TC in fase di preelaborazione, per eliminare qualsiasi informazione non rilevante all'area di studio, potrebbe rivelarsi vantaggioso, in quanto contribuirebbe a concentrare il processo di segmentazione sulle aree di reale interesse.

Per un'ulteriore ottimizzazione si potrebbero implementare tecniche avanzate, come quelle proposte da *Zhang et al. (2021)*, e sviluppare algoritmi specifici per diverse tipologie di lesioni. Una possibile strategia potrebbe essere quella di suddividere il dataset in due sottogruppi sulla base delle dimensioni delle lesioni, creando un algoritmo dedicato all'identificazione dei noduli più piccoli e uno alla segmentazione delle masse di più grandi.

BIBLIOGRAFIA

1. Faggioni L, Paolicchi F, Speri E. *Elementi Di Tomografia Computerizzata*. Springer Science & Business Media; 2011.
2. Schwarz T, Saunders J. *Veterinary Computed Tomography*. John Wiley & Sons, Inc; 2011.
3. Greco A, Meomartino L, Gnudi G, Brunetti A, Di Giancamillo M. Imaging techniques in veterinary medicine. Part II: Computed tomography, magnetic resonance imaging, nuclear medicine. *Eur J Radiol Open*. 2023;10:100467. doi:10.1016/j.ejro.2022.100467
4. Radiografia, risonanza e TAC: cosa cambia. Accessed September 23, 2024. <https://www.santagostino.it/it/santagostinopedia/radiografia-risonanza-o-tac>
5. Masseau I, Reiner CR. Thoracic computed tomographic interpretation for clinicians to aid in the diagnosis of dogs and cats with respiratory disease. *Vet J Lond Engl 1997*. 2019;253:105388. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105388
6. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed September 23, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/>
7. Boas FE, Fleischmann D. CT artifacts: causes and reduction techniques. *Imaging Med*. 2012;4(2):229-240.
8. CT Artifacts | Oncology Medical Physics. Accessed September 23, 2024. <https://oncologymedicalphysics.com/ct-artifacts/>
9. Schade KA, Mergen V, Sartoretti T, Alkadhi H, Euler A. Pseudoenhancement in Cystic Renal Lesions - Impact of Virtual Monoenergetic Images of Photon-Counting Detector CT on Lesion Classification. *Acad Radiol*. 2023;30 Suppl 1:S305-S313. doi:10.1016/j.acra.2023.04.005

10. Ohlerth S, Scharf G. Computed tomography in small animals--basic principles and state of the art applications. *Vet J Lond Engl* 1997. 2007;173(2):254-271. doi:10.1016/j.tvjl.2005.12.014
11. NAV_6th-Edition-2017.pdf. Accessed September 23, 2024. https://www.vetmed.uni-leipzig.de/fileadmin/Fakult%C3%A4t_VMF/Institut_Veterin%C3%A4r-Anatomisches/Dokumente/NAV_6th-Edition-2017.pdf
12. Staffieri F, Franchini D, Carella GL, et al. Computed tomographic analysis of the effects of two inspired oxygen concentrations on pulmonary aeration in anesthetized and mechanically ventilated dogs. *Am J Vet Res*. 2007;68(9):925-931. doi:10.2460/ajvr.68.9.925
13. Waters DJ, Coakley FV, Cohen MD, et al. The detection of pulmonary metastases by helical CT: A clinicopathologic study in dogs. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(2):235-240. doi:10.1097/00004728-199803000-00014
14. Alexander K, Joly H, Blond L, et al. A comparison of computed tomography, computed radiography, and film-screen radiography for the detection of canine pulmonary nodules. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*. 2012;53(3):258-265. doi:10.1111/j.1740-8261.2012.01924.x
15. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
16. Wisner ER, Zwingenberger A. *Atlas of Small Animal CT and MRI*. John Wiley & Sons, Inc; 2015.
17. Basran PS, Porter I. Radiomics in veterinary medicine: Overview, methods, and applications. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*. 2022;63 Suppl 1:828-839. doi:10.1111/vru.13156

18. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2019;25(6):485-495. doi:10.5152/dir.2019.19321
19. Burti S, Banzato T, Coghlan S, Wodzinski M, Bendazzoli M, Zotti A. Artificial intelligence in veterinary diagnostic imaging: Perspectives and limitations. *Res Vet Sci*. 2024;175:105317. doi:10.1016/j.rvsc.2024.105317
20. Machine Learning: cos'è, come funziona, esempi pratici | LUM. Accessed September 23, 2024. <https://www.lum.it/machine-learning/>
21. Paixão GM de M, Santos BC, Araujo RM de, Ribeiro MH, Moraes JL de, Ribeiro AL. Machine Learning na Medicina: Revisão e Aplicabilidade. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118:95-102. doi:10.36660/abc.20200596
22. Malva A, Zurlo V. La medicina nell'era dell'Intelligenza Artificiale: applicazioni in Medicina Generale. *Intell Artif*. 2019;26(4).
23. Train, Validation, Test: cosa sono e come si usano nel Machine Learning. Pulp Learning - Tutto sul Machine Learning. November 13, 2020. Accessed September 23, 2024. <https://pulplearning.altervista.org/train-validation-test-cosa-sono-e-come-si-usano-nel-machine-learning/>
24. Train Test Validation Split: How To & Best Practices [2024]. Accessed September 23, 2024. <https://www.v7labs.com/blog/train-validation-test-set>
25. Appleby RB, Basran PS. Artificial intelligence in veterinary medicine. Published online May 1, 2022. doi:10.2460/javma.22.03.0093
26. Toma A, Diller GP, Lawler PR. Deep Learning in Medicine. *JACC Adv*. 2022;1(1):100017. doi:10.1016/j.jacadv.2022.100017
27. U-Net FCN Networks | Deep Learning Engineer Italia. November 14, 2020. Accessed September 23, 2024. <https://www.andreaprovino.it/u-net>

28. U-Net Architecture Explained. GeeksforGeeks. June 8, 2023. Accessed September 23, 2024. <https://www.geeksforgeeks.org/u-net-architecture-explained/>
29. Wagner MW, Namdar K, Biswas A, Monah S, Khalvati F, Ertl-Wagner BB. Radiomics, machine learning, and artificial intelligence—what the neuroradiologist needs to know. *Neuroradiology*. 2021;63(12):1957-1967. doi:10.1007/s00234-021-02813-9
30. Lee G, Lee HY, Ko ES, Jeong WK. Radiomics and imaging genomics in precision medicine. *Precis Future Med*. 2017;1(1):10-31. doi:10.23838/pfm.2017.00101
31. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020;61(4):488-495. doi:10.2967/jnumed.118.222893
32. Angel M, Patel A, Xing H, et al. AI and Veterinary Medicine: Performance of Large Language Models on the North American Licensing Examination. In: *2023 Tenth International Conference on Social Networks Analysis, Management and Security (SNAMS)*. ; 2023:1-4. doi:10.1109/SNAMS60348.2023.10375414
33. Currie G, Hespel AM, Carstens A. Australian perspectives on artificial intelligence in veterinary practice. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*. 2023;64(3):473-483. doi:10.1111/vru.13234
34. Boissady E, de La Comble A, Zhu X, Hespel AM. Artificial intelligence evaluating primary thoracic lesions has an overall lower error rate compared to veterinarians or veterinarians in conjunction with the artificial intelligence. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*. 2020;61(6):619-627. doi:10.1111/vru.12912
35. DICE (or Dice) score. Medium. October 20, 2023. Accessed September 23, 2024. <https://medium.com/@saba99/dice-or-dice-score-fa9f70422db4>

36. Antonelli M, Reinke A, Bakas S, et al. The Medical Segmentation Decathlon. *Nat Commun.* 2022;13(1):4128. doi:10.1038/s41467-022-30695-9
37. Simpson AL, Antonelli M, Bakas S, et al. A large annotated medical image dataset for the development and evaluation of segmentation algorithms. Published online February 24, 2019. Accessed September 24, 2024. <http://arxiv.org/abs/1902.09063>
38. Basics of CT | HADERER & MULLER. Accessed September 23, 2024. <https://www.haderermuller.com/portfolio-item/basics-of-ct/>
39. Clark DP, Badea CT. Micro-CT of rodents: state-of-the-art and future perspectives. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* 2014;30(6):619-634. doi:10.1016/j.ejmp.2014.05.011
40. Little BP. Approach to chest computed tomography. *Clin Chest Med.* 2015;36(2):127-145, vii. doi:10.1016/j.ccm.2015.02.001
41. Raslau F, Zhang J, Riley-Graham J, Escott EJ. Understanding and Mitigating Unexpected Artifacts in Head CTs: A Practical Experience. *Neurographics.* 2016;6:102-110. doi:10.3174/ng.2160146
42. Jiang H. *Computed Tomography Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances.* John Wiley & Sons Inc; 2009.
43. Sai V, Rakow-Penner R, Yeh BM, et al. Renal cyst pseudoenhancement at 16- and 64-detector row MDCT. *Clin Imaging.* 2013;37(3):520-525. doi:10.1016/j.clinimag.2012.09.016
44. Skourt BA, El hassani A, Majda A. Lung CT Image Segmentation Using Deep Neural Networks. *Procedia Comput Sci.* 2018;127:109-113. doi:10.1016/j.procs.2018.01.104
45. Li AHA, Aruperes CD, Lai YJ, Chien TY, Chiu YL, Chan CL. Lung Nodule Analysis in CT Images: Deep Learning for Segmentation and Measurement.

In: *Proceedings of the 2024 8th International Conference on Medical and Health Informatics*. ICMHI '24. Association for Computing Machinery; 2024:13-17. doi:10.1145/3673971.3673994

46. Zhang X, Liu X, Zhang B, et al. Accurate segmentation for different types of lung nodules on CT images using improved U-Net convolutional network. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(40):e27491. doi:10.1097/MD.00000000000027491

47. Baskaran, L., Al'Aref, S., Maliakal, G., Lee, B., Xu, Z., Choi, J., Lee, S.-E., Sung, J., Lin, F., Dunham, S., Mosadegh, B., Kim, Y.-J., Gottlieb, I., Lee, B., Chun, E., Cademartiri, F., Maffei, E., Marques, H., Shin, S., & Shaw, L. Automatic segmentation of multiple cardiovascular structures from cardiac computed tomography angiography images using deep learning. *PLOS ONE*, 15, e0232573. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232573>

