



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ANALISI RADIOMICA DI NEUROIMMAGINI IN APPLICAZIONI
NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE”**

Relatore: Prof. Mattia Veronese

Laureanda: Angela Apicella

Correlatore: Dott.ssa Giovanna Nordio

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 16 novembre 2022

INDICE

SOMMARIO	4
1 INTRODUZIONE ALLA RADIOMICA	6
1.1 Definizione di radiomica ed esigenze per cui si è sviluppata	6
1.1.1 Radiomica a confronto con la diagnosi assistita dal computer (CAD).....	6
1.1.2 Punti di forza della radiomica: oncologia e medicina di precisione.....	7
1.2 Flusso di dati radiomico	9
1.2.1 Acquisizione dell'immagine	9
1.2.2 Identificazione del volume d'interesse.....	10
1.2.3 Segmentazione	11
1.2.4 Estrazione delle caratteristiche e validazione.....	12
1.2.5 Costruzione dei database	15
1.2.6 Modellazione del classificatore e condivisione dei dati	16
1.3 Esempi di risultati radiomici	17
1.3.1 Diagnosi abilitanti	17
1.3.2 Prognosi del tumore	17
1.3.3 Supporto nel decidere dove effettuare la biopsia	18
2 RADIOMICA PER NEUROIMMAGINI IN CONTESTI NON ONCOLOGICI	21
2.1 Applicazioni della radiomica in contesti neurologici	21
2.1.1 Ictus ischemico.....	21
2.1.2 Ictus emorragico.....	22
2.1.3 Aneurismi cerebrali.....	23
2.1.4 Disturbi demielinizzanti	24
2.2 Applicazioni della radiomica in ambito psichiatrico	24
2.2.1 Diagnosi della schizofrenia	24
2.2.2 Diagnosi e sottotipizzazione dell'ADHD.....	26
2.2.3 Diagnosi assistita da computer di AD e MCI.....	26
3 SFIDE ATTUALI E DIREZIONI FUTURE DELLA RADIOMICA	32
3.1 Challenges attuali	32
3.1.1 Riproducibilità.....	32
3.1.2 Big data	33
3.1.3 Condivisione dei dati.....	33
3.1.4 Standardizzazione.....	34
3.2 Direzioni future	34

3.2.1 Cura dei dati di alta qualità da parte dei radiologi.....	34
3.2.2 Sanità digitale	35
3.2.3 Nuove possibili applicazioni	35
BIBLIOGRAFIA.....	37

SOMMARIO

Nell'ultimo decennio, il campo dell'analisi delle immagini mediche è cresciuto in modo esponenziale, con un numero sempre maggiore di strumenti di riconoscimento di modelli (un processo di classificazione che cerca di assegnare ogni valore in ingresso a una determinata serie di classi) e un aumento delle dimensioni dei set di dati. Tali progressi hanno facilitato lo sviluppo di processi di estrazione ad alto rendimento di caratteristiche quantitative; i processi portano, così, alla conversione delle immagini in dati estraibili e alla successiva analisi di questi dati per il supporto alle decisioni. Tale pratica è definita radiomica.

I dati radiomici sono combinati con altri dati del paziente e vengono analizzati con sofisticati strumenti bioinformatici per sviluppare modelli che possono potenzialmente migliorare l'accuratezza diagnostica, prognostica e predittiva.

Nella prima parte della presente tesi si descrivono i motivi per cui si è sviluppato tale approccio e i passaggi dettagliati del flusso radiomico; viene descritto il suo potenziale per facilitare i processi clinici decisionali, in particolare nella cura dei pazienti affetti da cancro, e per personalizzare il trattamento di ciascun paziente.

Successivamente, si presenta l'obiettivo cardine dell'elaborato: le nuove frontiere della radiomica applicata al campo delle neuroimmagini per applicazioni cliniche di tipo neurologico e psichiatrico.

In particolare, si esaminano gli studi che hanno visto la radiomica protagonista di applicazioni in campo neurologico non oncologico, tra cui il rilevamento dell'infarto, la differenziazione tra emorragie cerebrali neoplastiche e non neoplastiche, la possibile rottura di aneurismi cerebrali e la distinzione dei disturbi demielinizzanti; nel contesto psichiatrico, si presentano i risultati derivanti dall'impiego della radiomica nella diagnosi della schizofrenia, dell'ADHD e dell'AD. Infine, si discutono i limiti della radiomica legati alla sua riproducibilità, la condivisione dei dati e la standardizzazione, e i possibili sviluppi della tecnica in questione come parte sempre più integrante delle decisioni cliniche.

1 INTRODUZIONE ALLA RADIOMICA

1.1 Definizione di radiomica ed esigenze per cui si è sviluppata

1.1.1 Radiomica a confronto con la diagnosi assistita dal computer (CAD)

Con il calcolo ad alto rendimento (o *high performance computing*, prevede l'uso di molte risorse di calcolo per lunghi periodi di tempo per svolgere un'attività computazionale), è possibile oggi estrarre rapidamente innumerevoli caratteristiche quantitative dalle immagini tomografiche mediche (TC tomografia computerizzata, MR risonanza magnetica o PET tomografia a emissione di positroni). L'estrazione di caratteristiche avanzate di imaging quantitativo per creare database derivabili da immagini mediche è un processo noto come radiomica; la conversione delle immagini mediche digitali in dati ad alta dimensionalità è spiegata dal concetto per cui le immagini biomediche contengono informazioni che riflettono la fisiopatologia sottostante e queste relazioni possono essere rivelate attraverso analisi quantitative dell'immagine.

Nonostante la radiomica sia un'estensione naturale dei sistemi di diagnosi e rilevamento assistiti dal computer, è significativamente diversa da essi.

I sistemi CAD sono, solitamente, sistemi autonomi designati dalla *Food and Drug Administration* per l'utilizzo nel rilevamento o nella diagnosi di malattie [1]. I primi successi dei CAD sono stati rilevanti nell'imaging del cancro al seno [2][3].

A differenza dei sistemi CAD, mirati a fornire un'unica risposta (ad esempio, la presenza di una lesione o di un tumore), la radiomica è un processo progettato per estrarre un gran numero di caratteristiche quantitative dalle immagini digitali, inserire questi dati in database condivisi e, successivamente, estrarli per la generazione di ipotesi, per la verifica o per entrambe le cose. La radiomica è progettata per sviluppare strumenti di supporto alle decisioni: pertanto, comporta la combinazione di dati radiomici con altre caratteristiche del paziente, se disponibili, per incrementare la potenza dei modelli di supporto decisionali. Poiché essa ha lo scopo di estrarre il maggior numero di informazioni dalle immagini mediche, è prevedibile che in futuro si arrivi alla creazione di database che combinano grandi quantità di dati radiomici (e idealmente di altri dati complementari) provenienti da milioni di pazienti.

1.1.2 Punti di forza della radiomica: oncologia e medicina di precisione

Sebbene la radiomica possa essere applicata ad un ampio numero di settori, è più sviluppata in oncologia grazie al supporto del *National Cancer Institute* (NCI) *Quantitative Imaging Network* (QIN) degli Stati Uniti e il suo contributo in questo ambito è cresciuto con l'evolversi delle conoscenze e degli strumenti analitici. Le caratteristiche quantitative dell'immagine basate su intensità, forma, dimensione o volume e texture offrono informazioni sul fenotipo tumorale e sul microambiente (o habitat) diverse da quelle fornite dai referti clinici, dai risultati degli esami di laboratorio e dai test genomici o proteomici.

Sebbene la radiomica sia nata principalmente dalla ricerca di base, ultimamente ha suscitato interesse sia da parte di chi si occupa di ricerca clinica sia di coloro che operano nella pratica clinica quotidiana. Per un radiologo clinico, la radiomica ha il potenziale per aiutare la diagnosi dei tumori comuni e rari; la visualizzazione dell'eterogeneità del tumore può rivelarsi critica nella valutazione dell'aggressività e della prognosi del tumore. Su ciò, la ricerca ha già dimostrato la capacità delle analisi radiomiche di aiutare a distinguere, per esempio, il cancro alla prostata dal tessuto prostatico benigno o di aggiungere informazioni sulla sua aggressività [4].

Il suffisso -omica è un termine che ha avuto origine nelle discipline di biologia molecolare per descrivere la caratterizzazione dettagliata di molecole biologiche come il DNA (genomica), l'RNA (transcrittomica), proteine (proteomica) e metaboliti (metabolomica). Ora il termine viene utilizzato anche in altri campi di ricerca medica che generano dati complessi ad alta dimensionalità da singoli oggetti o campioni [5]. Il concetto di -omica si applica facilmente all'imaging tomografico quantitativo a più livelli: un'immagine multisezione o tridimensionale di un paziente può facilmente contenere milioni di voxel e un tumore (o un'altra entità anormale) può contenere centinaia di caratteristiche misurabili che descrivono dimensione, forma e texture.

Le analisi radiomiche rappresentano la medicina di precisione, in cui i biomarcatori molecolari e altri biomarcatori vengono utilizzati per predire il trattamento adatto al paziente al momento giusto. La disponibilità di biomarcatori robusti e convalidati è essenziale per far progredire la medicina di precisione [6].

In tutto il mondo, sono in corso sforzi per migliorare la disponibilità di tali biomarcatori e negli Stati Uniti lo si fa specialmente attraverso il *Precision Medicine Initiative* [7][8]. Questa iniziativa fornirà finanziamenti per un nuovo modello di ricerca alimentato dai pazienti che promette di accelerare le scoperte biomediche e fornire ai medici nuovi strumenti, conoscenze e terapie che consentano una cura personalizzata più precisa.

Un punto di forza dell'approccio radiomico per il cancro è che le immagini radiologiche digitali sono ottenute per quasi tutti i pazienti affetti da tumore e tutte queste immagini sono potenziali fonti per i database radiomici [Tabella 1]. Solo negli Stati Uniti si registrano circa 1,6 milioni di nuovi casi di cancro ogni anno [9]; la maggior parte di questi pazienti si sottoporrà a molti esami TC, MR e PET. In futuro, è possibile che l'interpretazione delle immagini per questi studi sarà aumentata grazie all'utilizzo della radiomica, creando una fonte di *big data* senza precedenti che amplierà il potenziale di scoperta delle correlazioni utili.

La radiomica offre importanti vantaggi per la valutazione della biologia tumorale: è ormai noto che la maggior parte dei tumori solidi clinicamente rilevanti è altamente eterogenea a livello fenotipico, fisiologico e genomico [10-12] e continua ad evolvere nel tempo. Poiché tali problematiche sono la causa principale del fallimento del trattamento e di resistenza alle terapie [13], la medicina di precisione richiede non solo biomarcatori in vitro e diagnosi di accompagnamento, ma anche biomarcatori risolti spazialmente e temporalmente in vivo.

Dunque, un'ipotesi centrale che guida la ricerca sulla radiomica è che essa ha il potenziale per consentire la misurazione quantitativa dell'eterogeneità intra- e intertumorale e per offrire un utilizzo longitudinale nel monitoraggio e nell'ottimizzazione del trattamento, ma tali applicazioni devono ancora essere esplorate a fondo.

Tabella 1

Aspetti importanti della radiomica in oncologia
Utilizzo di immagini standard
Indagine dell'intero tumore
Indagine dello stroma (tessuto che sostiene, nutre e protegge le cellule tumorali)
Monitoraggio longitudinale

Le analisi radiomiche possono essere utilizzate per identificare correlazioni ma non cause; pertanto, non sono in grado di consentire una valutazione definitiva dei contenuti genetici o dei tessuti con la sola analisi dell'immagine, ma la loro correlazione con i dati genomici o altri tipi di dati -omici potrebbe informare sia riguardo la scelta dei siti biopsici sia riguardo la conferma dei risultati istopatologici. Questo è importante poiché si stima che il tasso di errore dell'istopatologia del cancro può raggiungere il 23% [14-17], percentuale dovuta a errori di campionamento e di variabilità dell'osservatore; nasce, così, un grande bisogno di informazioni diagnostiche quantitative aggiuntive.

1.2 Flusso di dati radiomico

Pur essendo concettualmente semplice, la pratica della radiomica comporta fasi discrete, ognuna con le sue sfide [18-19]. Le fasi sono illustrate in Figura 1 e comprendono (a) acquisizione delle immagini, (b) identificazione dei volumi di interesse (quelli che possono contenere un valore prognostico), (c) segmentazione dei volumi (delineare i confini del volume con *computer-assisted contouring*), (d) estrazione e qualificazione delle caratteristiche descrittive del volume, (e) utilizzo di queste caratteristiche per riempire un database ricercabile e (f) estrazione di questi dati per sviluppare modelli di classificazione per predire esiti, da soli o in combinazione con altre informazioni come quelle demografiche, cliniche, di comorbidità (coesistenza di più patologie diverse in uno stesso soggetto) o con dati genomici.

In tale sezione si analizzano nel dettaglio tutti i processi appena citati.

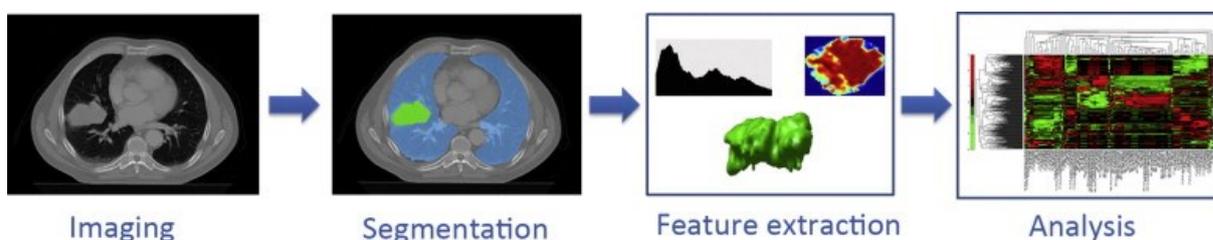


Figura 1: fasi del processo radiomico. Immagine adattata da [19].

1.2.1 Acquisizione dell'immagine

I moderni apparecchi di tomografia computerizzata, risonanza magnetica e PET/TC combinate consentono ampie variazioni nei protocolli di acquisizione e ricostruzione delle immagini e la standardizzazione di questi protocolli tra i vari centri di imaging medico è generalmente carente. Sebbene questo non rappresenti, di solito, un problema per l'identificazione delle caratteristiche radiologiche utilizzate nella pratica clinica, quando le immagini vengono analizzate numericamente per estrarre dati significativi le variazioni di acquisizione e i parametri di ricostruzione dell'immagine possono introdurre cambiamenti non dovuti ad effetti biologici sottostanti.

Nell'emergente campo dell'imaging quantitativo, dunque, l'intento è quello di generare immagini mediche con limiti descrivibili di *bias* e varianza: non è sufficiente riportare numeri derivanti dalle immagini, ma bisogna essere in grado di fornire anche dei range di errore, come avviene per ogni altra misurazione di laboratorio affidabile.

Negli ultimi 15 anni, sono stati compiuti numerosi sforzi per l'imaging quantitativo avanzato, compresa la definizione di standard di acquisizione e ricostruzione [20-21]. Il QIN è una rete cooperativa avviata dall'NCI con l'obiettivo di sviluppare metodi di imaging quantitativo che migliorino l'efficacia della sperimentazione clinica di nuove terapie antitumorali [22]. Inoltre, la QIBA (*Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*) sta perseguendo l'obiettivo di industrializzare l'imaging quantitativo riunendo tutti i gruppi coinvolti nel suo sviluppo e nella sua implementazione e creando un nuovo tipo di documento definito "profilo"; tale documento fornisce il consenso sull'accuratezza della misura di un biomarcatore di imaging quantitativo per un uso specifico.

1.2.2 Identificazione del volume d'interesse

L'identificazione di volumi di tessuto di valore prognostico è il fulcro della pratica radiologica in oncologia. Anche se al momento della diagnosi il cancro può essere individuato in un solo sito tumorale o in siti tumorali multipli, la maggior parte dei pazienti con metastasi tumorali presenta lesioni multiple; in entrambi gli scenari, è necessario identificare i tumori e i sospetti tumori come volumi di interesse.

L'analisi dettagliata dei sottovolumi con possibile valore prognostico all'interno dei tumori non è catturata in un referto radiologico a causa delle limitazioni spaziali e di contrasto delle immagini digitali. Nella pratica della radiomica, i cosiddetti sottovolumi di interesse possono essere catturati e aggiunti alle analisi.

Il concetto di base, che ha le sue fondamenta nell'ingegneria di processo, è quello di acquisire il maggior numero di dati possibile a monte e utilizzare a valle l'estrazione di database per identificare le caratteristiche con il più alto valore prognostico. Ciò deriva dalla consapevolezza che tentare di filtrare i dati in ingresso sarebbe inefficiente e presupporrebbe la conoscenza del valore delle caratteristiche nei modelli classificatori prima ancora di essere testati.

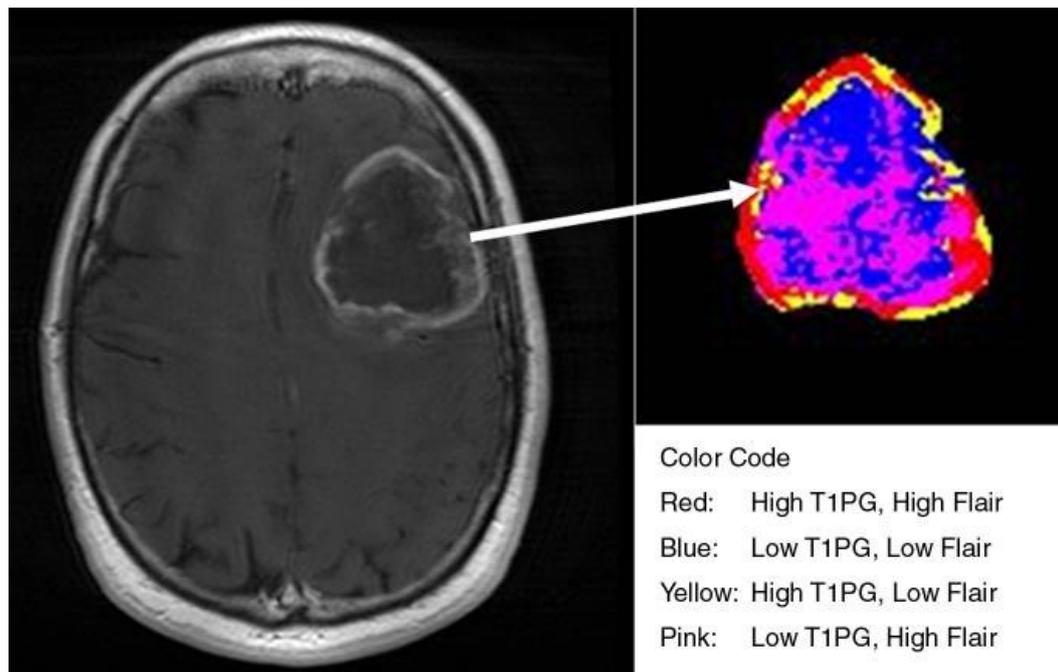


Figura 2: a sinistra, immagine con contrasto pesata in T1 in un soggetto con glioblastoma multiforme; a destra, distribuzione spaziale degli habitat definiti dalla RM all'interno del tumore. La regione blu (basso T1, basso FLAIR) rappresenta, presumibilmente, un habitat a basso flusso sanguigno ma alta densità cellulare. Immagine adattata da [23].

L'idea di utilizzare i dati delle immagini per identificare regioni fisiologicamente distinte si è sviluppato recentemente [23]: le immagini con parametri di acquisizione diversi, ad esempio, le immagini di RM pesate T1, sequenze di diffusione (DWI, *diffusion weighted imaging*) o di attenuazione dei fluidi (FLAIR, *Fluid Attenuated Inversion Recovery*) possono essere combinate per ottenere regioni con specifiche combinazioni di dati. In particolare, quando si esegue questa operazione, le combinazioni risiedono in regioni spazialmente esplicite del tumore (Figura 2).

Tali regioni vengono chiamate *habitat* perché rappresentano volumi fisiologicamente distinti, ognuno con una propria combinazione di flusso sanguigno, densità cellulare, necrosi e edema. Inoltre, tali habitat cambiano dopo il trattamento, per esempio con radiazioni, e il modello di cambiamento è stato osservato essere predittivo della risposta.

1.2.3 Segmentazione

La segmentazione è la parte più critica, impegnativa e controversa della radiomica: critica perché i successivi dati sulle caratteristiche sono generati dai volumi segmentati, impegnativa perché molti tumori hanno confini non distinguibili e controversa perché si discute ancora su quanto affidarsi alla segmentazione manuale e quanto a quella automatica.

Tuttavia, sta emergendo un consenso sul fatto che una segmentazione riproducibile ottimale è ottenibile con il rilevamento dei bordi tramite computer, seguito da una cura manuale. È riconosciuto che la variabilità interoperatore dei tumori contornati manualmente è elevata [24-25] (Figura 3); sebbene la segmentazione di strutture normali, come elementi scheletrici e organi, possa essere ora ottenuta con una totalmente automatizzata, qualsiasi malattia, specialmente il cancro, richiede l'intervento di un operatore a causa dell'eterogeneità morfologica e di contrasto inter e intrasoggetto che si verifica nell'esame iniziale.

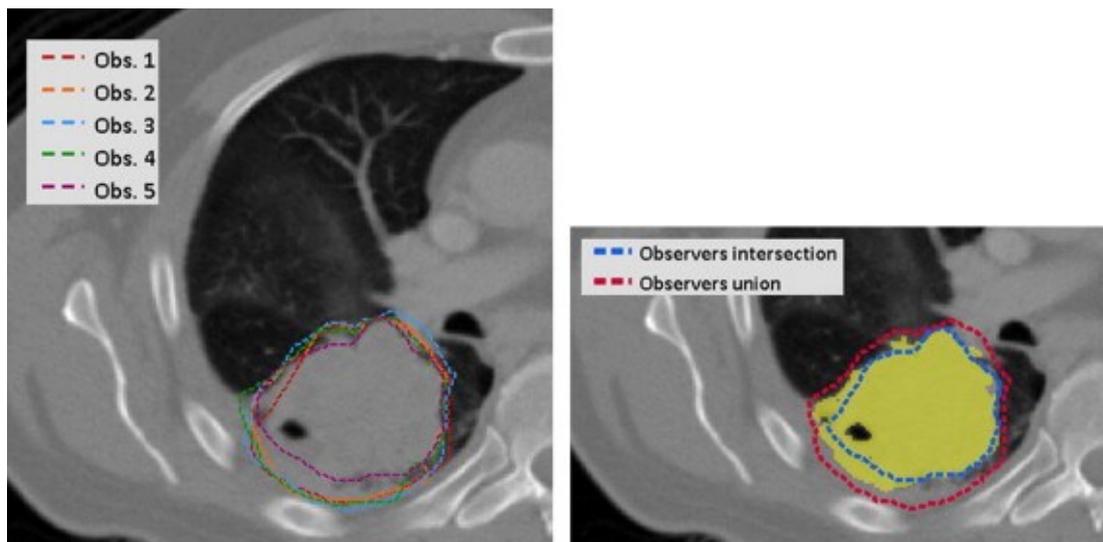


Figura 3: a sinistra viene mostrata la variabilità osservata attraverso segmentazione manuale con TC/PET. Per riassumere la variabilità inter-operatore, sono state definite (a destra) l'intersezione (accordo comune) e l'unione (somma delle aree delineate) degli operatori e sono state confrontate con la tecnica di segmentazione semiautomatica (in giallo). Immagine adattata da [24].

1.2.4 Estrazione delle caratteristiche e validazione

Il cuore della radiomica è l'estrazione delle caratteristiche di dati ad alta dimensione per descrivere quantitativamente gli attributi dei volumi di interesse.

Le caratteristiche estratte in radiomica sono di due tipi: “semantiche” e “agnostiche”.

Le caratteristiche semantiche sono quelle comunemente utilizzate nel lessico radiologico per descrivere le regioni di interesse; i ricercatori si stanno muovendo per catturare i dati semantici con l'aiuto dei computer per ottenere una maggiore concordanza tra i lettori, una maggiore velocità e una minore varianza.

Le caratteristiche agnostiche, invece, tentano di catturare l'eterogeneità della lesione attraverso descrittori quantitativi estratti matematicamente che, generalmente, non fanno parte del lessico

dei radiologi. I descrittori possono essere suddivisi in risultati statistici di primo, secondo o ordine superiore:

- i descrittori statistici di primo ordine descrivono la distribuzione dei valori dei singoli voxel senza tenere conto delle relazioni spaziali. In genere, si tratta di metodi basati su istogrammi e riducono una regione di interesse a singoli valori di media, mediana, massimo, minimo, uniformità o casualità (entropia) dell'intensità dell'immagine, asimmetria (*skewness*) e piattezza (*kurtosis*) dell'istogramma dei valori;
- i descrittori statistici di secondo ordine sono generalmente descritti come caratteristiche di “*texture*” e descrivono le interrelazioni tra voxel con valori di contrasto simili (o dissimili). In radiomica, l'analisi della texture può fornire una misura dell'eterogeneità intratumorale [26-27];
- i descrittori statistici di ordine superiore impongono griglie di filtraggio sull'immagine per estrarre modelli ripetitivi o non ripetitivi. I filtri includono:
 - analisi frattali, in cui vengono imposti dei pattern sull'immagine e viene calcolato il numero di elementi della griglia contenenti voxel di un valore specifico [28];
 - funzioni di *Minkowski*, le quali valutano i pattern di voxel con intensità al di sopra di una certa soglia [29];
 - *wavelets*, ossia trasformate di filtri che moltiplicano un'immagine per una matrice di onde complesse lineari o radiali (in altre parole, sono la rappresentazione di un segnale tramite una forma d'onda oscillatoria di lunghezza finita);
 - trasformate laplaciane di filtri gaussiani passa-banda, i quali possono estrarre dall'immagine aree con modelli di texture sempre più grossolani [30].

Di seguito, la Tabella 2 mostra i più comuni parametri radiomici estratti dalle immagini mediche digitali, suddivisi in gruppi: descrittori statistici del primo ordine, ricavati a partire dall'istogramma che descrive la distribuzione dei valori di grigio all'interno della lesione, descrittori di forma e descrittori statistici di ordine superiore, ricavati ottenendo dalle immagini delle matrici che riflettono relazioni tra elementi vicini. Le definizioni matematiche dei descrittori sono indipendenti dalla modalità di imaging.

Tabella 2.

Parametri comuni di radiomica	
Caratteristica	Descrizione
Valore massimo/minimo d'intensità	Valore rispettivamente più alto/più basso presente nella regione studiata
Valore medio d'intensità	Valore che dà un'idea generale del comportamento della lesione
Deviazione standard delle intensità	Valore correlato alla disomogeneità delle lesioni
Simmetria	Riflette quanto i valori sono simmetrici nell'istogramma
Curtosi	Indica quanto l'istogramma differisce da una distribuzione normale
Entropia	Indica il grado di disordine (valori di grigio distribuiti casualmente) della lesione
Energia	Indica l'uniformità dell'immagine
Volume della ROI	Si calcola moltiplicando il numero di voxel nella ROI per il volume di un singolo voxel
Rapporto tra superficie e volume	Indica la forma della ROI (più è basso, più assomiglia ad una sfera)
Sfericità	È una misura della rotondità della forma della regione del tumore rispetto ad una sfera
Compattezza	È una misura di quanto sia compatta la forma del tumore rispetto ad una sfera
Grey Level Co-Occurrence Matrix (GLCM)	Matrice che riflette le frequenze con cui ogni intensità di grigio appare accanto ad altre a una distanza definita; viene calcolata per tutte le direzioni dello spazio 2D/3D, escluse quelle contrapposte

Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)	Matrice che quantifica la differenza tra un valore di grigio e il valor medio di grigio dei suoi vicini
Grey Level Run Length Matrix (GLRLM)	Matrice che riporta con quale frequenza è possibile osservare file di elementi con una certa lunghezza (numero di pixel) e una certa intensità in un'immagine
Grey Level Zone Length Matrix (GLZLM)	Matrice che studia la numerosità di elementi adiacenti con la stessa intensità di grigio nelle tre dimensioni

Tra gli studi più recenti, si è utilizzato un set di caratteristiche di texture, incluse wavelets, trasformate di Laplace di fit gaussiani e dimensioni frattali, combinate con caratteristiche semantiche [31]. Le caratteristiche possono essere estratte da singoli habitat, producendo centinaia di dati con cui descrivere ciascun volume e con molti volumi di interesse disponibili in ogni paziente.

Con una complessità così elevata, c'è il rischio di un *overfitting* delle analisi e, quindi, la dimensionalità deve essere ridotta attraverso la prioritizzazione delle caratteristiche [32-33].

L'approccio più sistematico è quello di identificare innanzitutto le caratteristiche ridondanti (cioè quelle che potrebbero essere altamente correlate tra loro); così, i cluster di caratteristiche altamente correlate possono essere riuniti in una unica rappresentativa che, di solito, è quella con la maggiore variabilità intersoggetto o con il range dinamico più elevato.

Un ulteriore approccio per la prioritizzazione consiste nel classificare le caratteristiche all'interno di categorie che rappresentano diverse classi agnostiche e semantiche (ad esempio, dimensione, forma e texture di primo, secondo e alto ordine) [34] e costruire i modelli con le due o tre caratteristiche a priorità più alta in ogni classe.

1.2.5 Costruzione dei database

In radiomica e altrove, la potenza del modello classificatore predittivo dipende dalla disponibilità di dati sufficienti.

La radiomica può essere eseguita con un minimo di 100 pazienti, nonostante insiemi di dati più grandi forniscano una maggiore potenza; inoltre, l'acquisizione e la cura di grandi set di dati di alta qualità richiede molto tempo. Ad esempio, per la selezione di un set di dati di 143 pazienti

con adenocarcinoma polmonare è stata necessaria una coorte iniziale di 285 pazienti e ha richiesto 430 ore di elaborazione, ovvero circa tre ore di elaborazione per paziente [35].

In futuro, l'acquisizione di immagini e di altri dati con una qualità e uno standard elevati dovrebbe ridurre il logoramento dei dati e rendere il processo più efficiente.

1.2.6 Modellazione del classificatore e condivisione dei dati

Una volta ottenuti grandi set di dati di alta qualità e ben curati, essi possono essere utilizzati per il *data mining*, il processo di ricerca di modelli in ampi insiemi di dati.

Tale processo può utilizzare intelligenza artificiale, apprendimento automatico (*machine learning*) o approcci statistici. Da un lato, i modelli includono approcci di machine learning sia supervisionati sia non supervisionati, come le reti neurali, macchine vettoriali di supporto o reti bayesiane. Questi approcci sono agnostici in quanto non fanno ipotesi sul significato delle singole caratteristiche e, pertanto, vengono trattate tutte con lo stesso peso all'inizio dell'apprendimento. Dall'altro lato, ci sono approcci guidati da ipotesi che raggruppano le caratteristiche in base ad un contenuto informativo.

Nonostante entrambi gli approcci abbiano dei meriti, i modelli migliori sono quelli che vengono adattati ad un contesto medico specifico e, quindi, quelli con un punto di arrivo ben definito. Idealmente, i modelli robusti tengono conto delle caratteristiche del paziente al di là dell'immagine; tuttavia, non tutte le informazioni necessarie sono disponibili per tutti i pazienti quindi i modelli dovrebbero essere progettati per pochi dati.

La potenza del modello dipende interamente dalla dimensione e dalla qualità dei dati del database; la qualità non dipende solo dalle condizioni di acquisizione dell'immagine, ma anche dalla disponibilità e dall'affidabilità delle covariate (variabili misurate che non hanno relazioni con le altre variabili né con il risultato finale). Ad esempio, la sopravvivenza globale è un *endpoint* comune a molti studi, ma ciò implica considerare la morte per tutte le cause possibili, che potrebbero non essere correlate alla malattia studiata; endpoint più precisi includono la sopravvivenza libera da progressione e da malattia.

Poiché tali dati non sono facilmente disponibili e richiedono uno sforzo di estrazione seguito dalla revisione di cartelle cliniche, nasce la necessità di acquisirli e condividerli tra le varie istituzioni per aumentare la potenza statistica accumulando numeri sufficienti.

La condivisione dei dati è un'importante iniziativa del QIN, i cui membri si sono impegnati a depositare dati ben curati nel *Cancer Imaging Archive* per le attività di data mining pubbliche e private.

1.3 Esempi di risultati radiomici

Negli ultimi dieci anni, la ricerca in radiomica nell'ambito dell'imaging tomografico (TC, RM e PET) è aumentata notevolmente; in questa sezione, si presentano alcuni risultati che mostrano il potenziale della radiomica per aiutare l'assistenza clinica in diverse aree.

1.3.1 Diagnosi abilitanti

In uno studio condotto su 147 uomini con cancro alla prostata rilevato da biopsia, si è dimostrato che l'analisi della texture ha il potenziale per consentire la differenziazione del tessuto prostatico canceroso da quello non canceroso, sia sulle immagini RM pesate in T2 che sulle mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC) derivate da immagini RM pesate in diffusione [4]. Nella zona periferica della prostata, tutte e cinque le caratteristiche valutate (entropia, inerzia, energia, correlazione e omogeneità) differiscono significativamente tra tessuto benigno e tessuto canceroso su entrambi i tipi di immagine.

Inoltre, queste caratteristiche sono state utilizzate per calcolare automaticamente il grado di *Gleason* (metodo utilizzato per valutare il grado del tumore, più aggressivo tanto più il punteggio è alto) ed è risultato che sono in grado di discriminare tra i tumori con un punteggio Gleason di 6 e quelli con un punteggio di 7 o più con un'accuratezza del 93%.

1.3.2 Prognosi del tumore

In uno studio recente, è stato estratto un gran numero di caratteristiche semantiche e agnostiche in 55 pazienti con glioma sottoposti a profilazione dell'espressione genica [36]. Il set di caratteristiche è stato poi filtrato per la riproducibilità, ottenendo 18 caratteristiche valutate in tre habitat distinti; tra le caratteristiche agnostiche, la maggior parte ha potuto essere correlata con quelle semantiche. Poiché circa la metà delle caratteristiche ha mostrato una forte correlazione con la genomica, si è dedotto che la capacità di predire i modelli di espressione genica, gli esiti e la stadiazione dei gliomi può essere aumentata con approcci basati sulla radiomica.

In un ulteriore studio su pazienti con cancro alla prostata [37], caratteristiche agnostiche estratte dalle immagini pesate in T2 e dalle mappe di ADC sono state confrontate con le metriche più tradizionali di cutoff ADC per differenziare gli uomini con un punteggio Gleason 6 da quelli con un punteggio 7. Per il cutoff standard ADC, l'AUC (*Area Under the Curve*, una misura dell'accuratezza di un test diagnostico quantitativo) del ricevitore variava da 0,82 a 0,85 (dove

un'AUC di 1 rappresenta un test con precisione perfetta), mentre per le mappe ADC e T2 l'AUC è migliorata fino a 0,92-0,96.

Tale studio mostra il potenziale dell'analisi quantitativa dell'eterogeneità tumorale per valutare l'aggressività del tumore e informare le decisioni cliniche più importanti, come l'opportunità di trattare o meno il tumore.

1.3.3 Supporto nel decidere dove effettuare la biopsia

È indiscutibile che le immagini possano essere utilizzate per guidare la biopsia; in particolare, analisi quantitative di caratteristiche radiomiche distinte in determinate regioni possono identificare a priori le sedi all'interno di tumori complessi che hanno maggior probabilità di contenere importanti elementi diagnostici, prognostici o predittivi.

Ciò è già stato dimostrato con l'uso della PET per sovrapporre informazioni funzionali a immagini TC o RM e guidare meglio le biopsie nell'addome e nei pazienti con malattie ossee [38-39]; un esempio è mostrato in Figura 4.

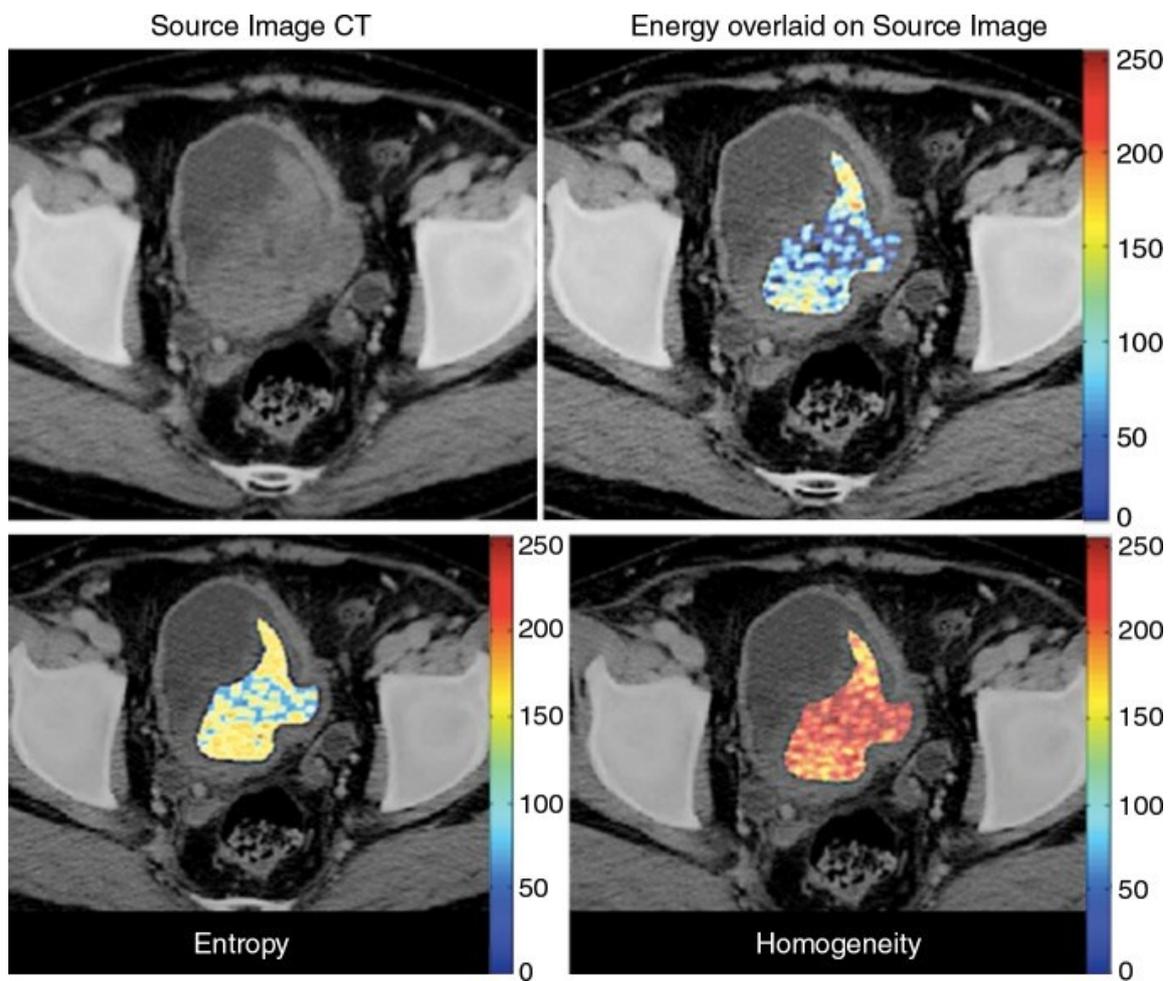


Figura 4: applicazione dell'analisi della texture alle immagini TC del cancro alla vescica. Sull'immagine originale della TC con contrasto (in alto a sinistra), è chiaramente visibile una lesione ad alta attenuazione e si intravede un'eterogeneità tumorale. Quando vengono visualizzate sull'immagine di partenza le caratteristiche di texture dell'energia (in alto a destra), dell'entropia (in basso a sinistra) e dell'omogeneità (in basso a destra), si può facilmente apprezzare l'eterogeneità intratumorale. Immagine adattata da [40].

2 RADIOMICA PER NEUROIMMAGINI IN CONTESTI NON ONCOLOGICI

In virtù dei successi ottenuti nel campo dell'imaging oncologico, si stanno sviluppando studi per applicare le tecniche di radiomica a malattie non oncologiche.

Nel seguito, verranno presentati gli impieghi di tale metodologia in ambito neurologico e psichiatrico.

2.1 Applicazioni della radiomica in contesti neurologici

2.1.1 Ictus ischemico

L'ictus ischemico (o infarto cerebrale) è la morte di una parte del tessuto cerebrale causata dal blocco di un'arteria, con conseguente apporto di sangue e ossigeno al cervello insufficiente; è il sottotipo più diffuso di ictus con l'85% dei casi e si è stimato che circa un terzo dei pazienti con ictus ischemico rimane permanentemente disabile.

Una prima applicazione della radiomica è nella selezione dei pazienti per il trattamento dell'ictus ischemico; i metodi di intervento per prevenire la morte cellulare sono l'iniezione precoce di attivatore del plasminogeno tissutale per via endovenosa e/o la trombectomia.

Per il trattamento di trombectomia meccanica (rimozione dell'occlusione del vaso sanguigno attraverso l'inserimento di un catetere nell'arteria femorale fino al raggiungimento del trombo), è necessario conoscere il tempo trascorso dall'esordio dei sintomi. Poiché questo è difficile da accertare con il solo utilizzo di TC cerebrale senza contrasto, specialmente nel caso di pazienti che si presentano in ritardo [41], è stato provato che l'estrazione e la selezione delle caratteristiche radiomiche può predire il successo del trattamento endovascolare con un'AUC di 0,88 [42]. Le caratteristiche sono state estratte automaticamente dai trombi segmentati utilizzando *PyRadiomics* e sono state calcolate le statistiche di primo ordine (intensità, forma e dimensione del trombo) e di ordine superiore utilizzando la GLCM, la GLRLM e la NGTDM; ulteriori funzionalità sono state ricavate applicando filtri wavelet o laplaciani di gaussiane alle immagini NCCT.

La malattia aterosclerotica è la causa della formazione di stenosi, un restringimento anomalo di una struttura cava, a livello delle carotidi, arterie che trasportano il sangue al cervello; la radiomica è stata utilizzata per estrarre 18 caratteristiche di primo ordine, 14 di forma e 68 di

texture dalle placche carotidee tramite RM pesata T1, T2 e angiografia a risonanza magnetica (MRA, un particolare tipo di risonanza magnetica che esamina i vasi sanguigni del corpo) e valutare, di conseguenza, quali sono quelle associate ad un rischio di infarto cerebrale [43]. Se le tecniche dei radiologi ottenevano un'AUC di 0,8 per identificare placche carotidee ad alto rischio e si basavano sul fatto che un sanguinamento intrapacca e un nucleo necrotico lipidico sono sintomi di placca instabile, l'approccio radiomico ha ottenuto un'AUC di 0,98.

Inoltre, la selezione di caratteristiche radiomiche di forma e texture attraverso il software *Artificial Intelligence Kit* (AK) su scansioni TC cerebrali senza contrasto predice un infarto maligno di MCA (arteria cerebrale media) con un'AUC di 0,91 [44]: un dato promettente in quanto un infarto di MCA rappresenta una delle conseguenze più gravi dell'infarto cerebrale che porta con sé il deterioramento dello stato neurologico. Tale risultato è stato confermato anche in un modello di ratto che presentava un'occlusione dell'arteria cerebrale media; la perdita di neuroni coinvolta nel deterioramento cognitivo post-ictus è stata catturata grazie ai cambiamenti dei valori di grigio nell'immagine.

2.1.2 Ictus emorragico

L'ictus emorragico (o emorragia intracranica/cerebrale, ICH) è causato da pressione alta che rompe un'arteria intracranica e provoca la fuoriuscita di sangue nel cervello. Nonostante l'ictus emorragico rappresenti solo il 15% circa dei casi, ha un tasso di mortalità del 40% dopo un mese dall'avvenimento.

La radiomica è stata utilizzata con successo in tale settore:

- nella previsione degli ematomi espansivi. In seguito alla segmentazione manuale dell'ematoma iniziale sulla TC senza contrasto, si sono estratte con il metodo LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) le caratteristiche radiomiche, incluse quelle di istogramma, morfologia e texture. L'aggiunta delle caratteristiche selezionate alla presenza (o assenza) di una lesione attorno a un ematoma ha migliorato le prestazioni del modello per prevedere gli ematomi espansivi con un'AUC di 0,85 [45];
- nella differenziazione tra emorragie intracraniche neoplastiche (di origine tumorale) e non neoplastiche. La complessità di tale analisi nella radiologia convenzionale è superata con la selezione di caratteristiche radiomiche e la successiva definizione di un modello che, a partire da immagini TC senza contrasto del cranio, ha differenziato le

emorragie con un'AUC di 0,89 [46]. Le caratteristiche radiomiche estratte con PyRadiomics comprendevano quelle di primo ordine (alcune basate su immagini non filtrate, altre su immagini con filtri wavelet o laplaciani di gaussiane), di forma e di texture.

2.1.3 Aneurismi cerebrali

La rottura di un vaso arterioso del cervello, la cui dilatazione è indicata come aneurisma cerebrale o intracranico, è un rischio che si presenta invisibile ad occhio nudo ai radiologi; i modelli che combinano la morfologia dell'aneurisma derivata dalla TC cerebrale e le caratteristiche radiomiche si sono rivelati i più adatti a prevedere la rottura dell'aneurisma con un'AUC di 0,87 [47], come mostrato in Figura 5. Le 107 caratteristiche estratte con PyRadiomics raggruppavano i descrittori di forma, del primo ordine (tra cui media, curtosi, skewness ed energia) e di texture (secondo GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM).

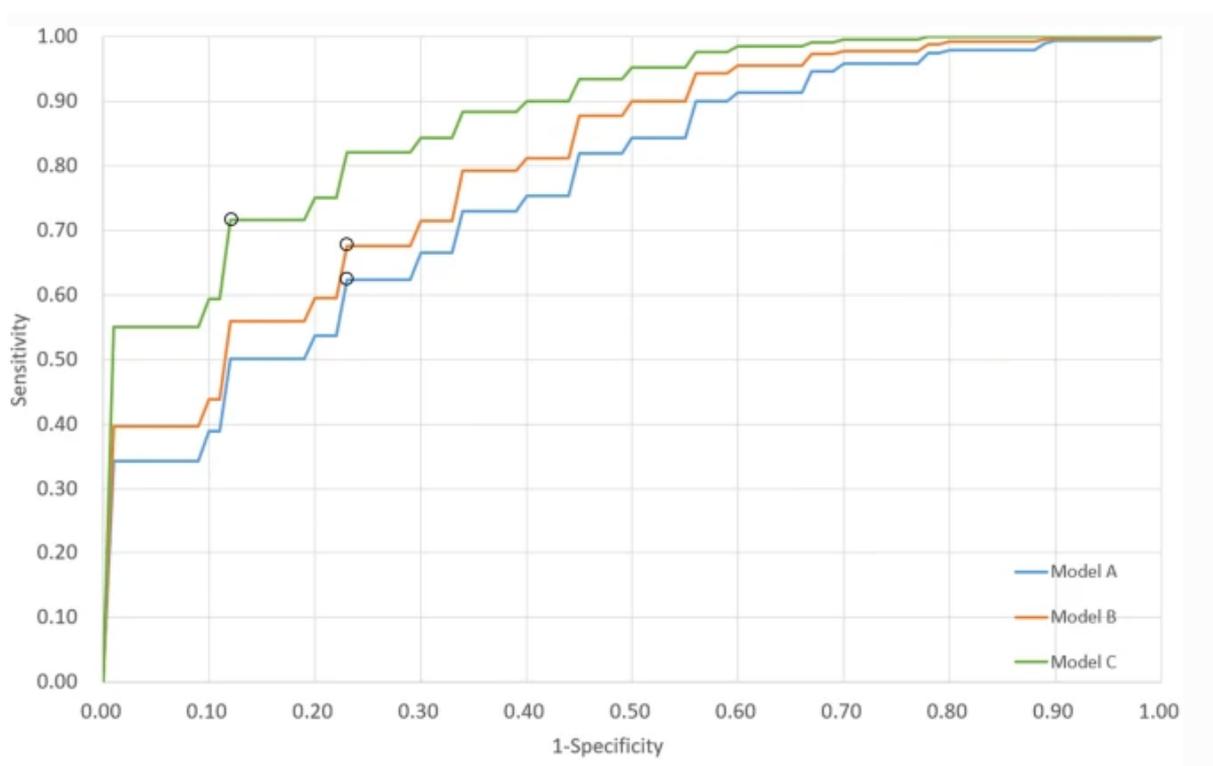


Figura 5: curva ROC utilizzata per predire la stabilità dell'aneurisma. Il grafico, costruito posizionando la sensibilità sull'asse y e la specificità sull'asse x, mostra come il modello B, che include le caratteristiche radiomiche, migliori le prestazioni di previsione rispetto al modello A (costruito con sole caratteristiche morfologiche). Il modello C comprende anche le caratteristiche del primo e del secondo ordine ed è ancora più sensibile degli altri due modelli. Immagine adattata da [47].

2.1.4 Disturbi demielinizzanti

I disturbi demielinizzanti sono un gruppo di condizioni caratterizzate da un'inflammatione acuta o cronica della mielina, una sostanza di lipidi e proteine che riveste le fibre nervose e consente la corretta conduzione degli impulsi nervosi.

Un problema tipico del neuroimaging è la differenziazione tra i vari sottotipi di demielinizzazione, in particolare tra la NMOS (disturbi dello spettro della neuromielite ottica) e la SM (sclerosi multipla); tramite sequenze di risonanza magnetica strutturale pesate in T2, il modello basato sulla selezione di 273 caratteristiche radiomiche di intensità, texture e wavelet ricavate con il metodo LASSO e su altre cinque cliniche si è dimostrato promettente nella distinzione dei disturbi con un'AUC di 0,93 [48]. È stato riportato che l'eterogeneità della texture, estraibile dalle caratteristiche di texture, era associata alla gravità del danno tissutale; dunque, con la funzione GLRLM_GLN (*grey level non-uniformity*) si misura la somiglianza dei valori del livello di grigio della ROI. Ciò che è risultato è che i pazienti con SM avevano un valore GLRLM_GLN più piccolo rispetto a quelli con NMOSD, sinonimo di un danno tissutale più grave in questi ultimi.

Infine, sette caratteristiche radiomiche sono state ritenute utili per la diagnosi dei pazienti con episodi di neurite ottica [49], un'inflammatione del nervo ottico che deriva dalla sclerosi multipla.

2.2 Applicazioni della radiomica in ambito psichiatrico

Gli approcci radiomici che combinano neuroimmagini e machine learning potrebbero aiutare a prevedere le risposte precoci negli studi clinici, ad esempio al trattamento antipsicotico, e contribuire alla medicina di precisione nel dominio psichiatrico; quest'ultimo è, infatti, un ambito complesso che richiederebbe analisi personalizzate per poter intervenire efficacemente e prontamente per contrastare la malattia.

2.2.1 Diagnosi della schizofrenia

Per la diagnosi e la selezione del trattamento della schizofrenia (SZ), una sindrome clinica eterogenea la cui diagnosi dipende ancora dalla valutazione dello psichiatra in base al comportamento del paziente, è necessario un biomarcatore specifico che ne rifletta i substrati neurobiologici.

Poiché studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno dimostrato un'alterazione della connettività funzionale (intesa come correlazione temporale del segnale in regioni anatomicamente distinte) nella fisiopatologia dei soggetti affetti da SZ, l'obiettivo di un recente studio [50] è stato quello di sviluppare e convalidare tramite la strategia radiomica un metodo di definizione della malattia attraverso lo studio della connettività funzionale allo stato di riposo.

La connettività funzionale è stata calcolata per due set di dati, successivamente sono state selezionate con il metodo LASSO le caratteristiche radiomiche: del primo ordine (tra cui energia, entropia e curtosi) per quantificare le caratteristiche di intensità del talamo, del secondo ordine (diametro massimo, area superficiale, rapporto superficie/volume) basate sulla forma del talamo e caratteristiche di texture (da GLCM e GLRLM) per quantificare le differenze di eterogeneità intra-talamo. L'utilità clinica delle caratteristiche radiomiche è stata valutata con tecniche di machine learning.

Si è riscontrato che l'accuratezza del *training* all'interno del set di dati è stata dell'87,09% (Figura 6) per la diagnosi di pazienti affetti da SZ, dimostrando quanto l'approccio radiomico basato sulla connettività funzionale sia utile per facilitare la diagnosi individualizzata con biomarcatori quantitativi e specifici.

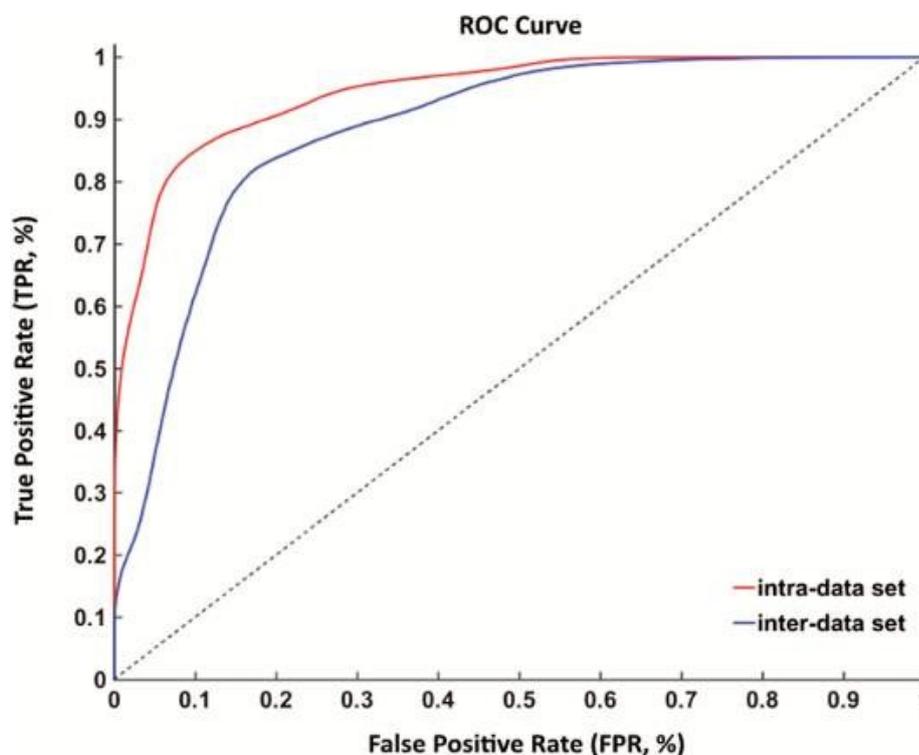


Figura 6: curva ROC per l'identificazione di pazienti schizofrenici in base alle caratteristiche di connettività funzionale. Nella formazione intra-data set, il classificatore utilizzato ha discriminato i pazienti con SZ da quelli sani con un'accuratezza dell'87,09%. Immagine adattata da [50].

2.2.2 Diagnosi e sottotipizzazione dell'ADHD

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), caratterizzato da disattenzione, iperattività e impulsività inadeguate all'età, è tra i disturbi dello sviluppo neurologico nell'infanzia più comuni; attualmente, la diagnosi clinica e la sottotipizzazione dell'ADHD si basano sulla valutazione dei problemi comportamentali.

L'analisi dei dati di imaging cerebrale nell'ambito del machine learning può affrontare tale sfida: in particolare, nel contesto in via di sviluppo della psicoradiologia [51], il machine learning si occupa di scoprire le regolarità nei dati di imaging cerebrale attraverso l'uso di algoritmi di riconoscimento di schemi per sviluppare classificatori, i quali saranno in grado di prevedere disturbi negli individui.

Tramite un'analisi basata sulla radiomica cerebrale e metodi di machine learning, i soggetti coinvolti nello studio [52] sono stati sottoposti a risonanza magnetica anatomica e tensore di diffusione (DTI, una tecnica di RM che consente di misurare la diffusione dell'acqua nei tessuti per produrre immagini dei tratti neurali); si è ottenuto un classificatore per discriminare i pazienti con ADHD dai soggetti di controllo con un'accuratezza del 73,7%, basato sulla selezione di caratteristiche che rappresentano le proprietà di forma della materia grigia (volume e superficie delle regioni individuate, metriche statistiche per ogni misura di forma delle superfici) e le proprietà di diffusione della sostanza bianca.

Un altro classificatore è stato utilizzato per discriminare l'ADHD-I dall'ADHD-C (combinato) con un'accuratezza dell'80,1%, con caratteristiche discriminanti significative localizzate nella DMN (*default mode network*) e nella corteccia insulare.

2.2.3 Diagnosi assistita da computer di AD e MCI

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma di demenza progressiva e irreversibile più comune; negli ultimi anni, la PET F-FDG (F-fluorodeossiglucosio), una tecnica di imaging molecolare funzionale eseguita utilizzando l'attività metabolica del glucosio e la distribuzione tramite agenti di imaging, è stata ampiamente utilizzata per aiutare i medici a diagnosticare AD e MCI (*Mild Cognitive Impairment* o Disturbo Cognitivo Lieve, precursore dell'AD).

Una ricerca [53], si è posta l'obiettivo di estrarre caratteristiche radiomiche da immagini cerebrali PET F-FDG per la diagnosi assistita da computer di AD e MCI: sono state raccolte PET F-FDG e valutazioni cliniche da due coorti di individui (Figura 7), di cui alcuni con AD,

altri con MCI e HC (sani), seguite da un confronto di gruppo utilizzando una *t di Student* a due campioni per determinare le regioni di interesse (ROI). In particolare, si sono identificate come ROI le regioni del cervello principalmente distribuite nelle aree temporale, occipitale e frontale; dopo aver estratto 215 caratteristiche radiomiche per ogni campione (incluse quelle di texture secondo la GLRLM, GLSZM e NGTDM e quelle di wavelet) dalle ROI, si è valutata la classificazione di AD contro HC, MCI contro HC e AD contro MCI con una precisione massima rispettivamente del 91,5%, 83,1% e 85,9%.

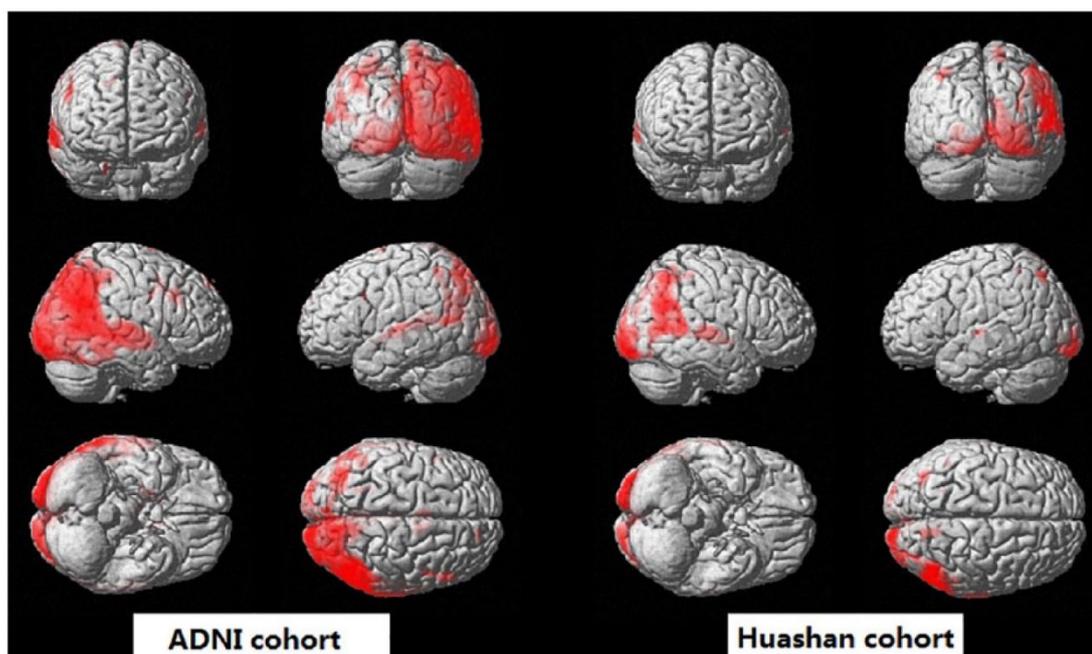


Figura 7: risultati delle immagini PET F-FDG del cervello di *t di Student* a due campioni, condotte per valutare le differenze tra pazienti con AD e HC. Coorti di individui dall'ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) e dall'ospedale Huashan, Cina. Immagine adattata da [53].

Nella Tabella 3 sono riassunte le applicazioni cliniche neurologiche e psichiatriche della radiomica nel campo delle neuroimmagini.

Tabella 3.

Esempi applicativi di tecniche di radiomica in studi di neuroimaging non oncologici					
Pubblicazione	Dominio clinico	Obiettivo	Modalità neuroimaging	Features radiomiche	Risultati
Hofmeister et al [42]	Ictus ischemico	Predizione del successo di	Tomografia assiale senza	Di ordine primo e superiore da	AUC di 0,88 per pronosticare

		trombectomia	contrasto (NCCT)	GLCM, GLRLM e GLSZM	il successo del primo passaggio
Zhang et al [43]	Ictus ischemico	Rilevazione di aterosclerosi carotidea ad alto rischio	Risonanza magnetica (RM) pesata T1, T2 e T1 + contrasto	Di ordine primo e superiore (22 da GLCM, 16 da GLRLM, 16 da GLSZM), funzioni wavelet	AUC di 0,98 per il rilevamento di placche ad alto rischio; il modello radiomico superava quello tradizionale
Wen et al [44]	Ictus ischemico	Predizione di infarto dell'arteria cerebrale media maligna	NCCT	Di forma e di texture (GLCM, GLSZM)	AUC di 0,91 per predire infarti maligni
Xu et al [45]	Ictus emorragico	Previsione dell'espansione dell'ematoma	NCCT	Di istogramma, morfologia e texture (GLCM)	AUC di 0,85 su un set di dati esterno
Nawabi et al [46]	Ictus emorragico	Differenziazione tra ematoma neoplastico e non neoplastico	NCCT	Di primo ordine, di forma e di texture	La radiomica e il machine learning hanno prodotto prestazioni superiori rispetto ai radiologi

Ou et al [47]	Aneurismi cerebrali	Predizione della rottura dell'aneurisma	TC	Di primo ordine, di forma e di texture (GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM)	Il modello radiomico era migliore del modello tradizionale; la loro combinazione superava ciascun modello singolarment e
Ma et al [48]	Disturbi demielinizzanti	Differenziazione tra SM (sclerosi multipla) e NMOSD (disturbi dello spettro della neuromielite ottica)	RM pesata T2	Di primo ordine e di texture	Modello basato su caratteristiche radiomiche selezionate + 5 caratteristiche cliniche: AUC di 0,93
Cui et al [50]	Schizofrenia (SZ)	Studio della connettività funzionale allo stato di riposo per facilitare la diagnosi	Resting-state fMRI	Di primo e secondo ordine, di texture (GLCM, GLRLM)	Accuratezza dell'87,09% per la diagnosi dei pazienti affetti da SZ
Sun et al [52]	Deficit di attenzione e iperattività (ADHD)	Discriminazione dei pazienti con ADHD dai soggetti sani	RM anatomica e a tensore di diffusione (DTI)	Di forma per la materia grigia, metriche di distribuzione	Accuratezza del 73,7% per la distinzione dai soggetti sani e

		e tra ADHD-I e ADHD-C (combinato)		per la sostanza bianca	dell'80,1% da ADHD-C
Li et al [53]	Alzheimer (AD)	Estrazione di caratteristiche radiomiche per la diagnosi assistita da computer di AD e MCI (disturbo cognitivo lieve)	[18F]FDG PET	Di ordine elevato secondo GLRLM, GLSZM e NGTDM e caratteristiche e wavelet	Precisione dell'85,9% per la classificazione di AD contro MCI, del 91,5% di AD contro HC (sani) e dell'83,1% di MCI contro HC

3 SFIDE ATTUALI E DIREZIONI FUTURE DELLA RADIOMICA

3.1 Challenges attuali

Nell'esposizione delle singole fasi del processo radiomico, si sono espone le sfide tecniche per ciascuna di esse; ora si presentano le problematiche più ampie della radiomica nel suo complesso.

3.1.1 Riproducibilità

Come le terapie basate sulla biologia molecolare, la radiomica offre un grande potenziale di accelerare la medicina di precisione ed è possibile che subirà lo stesso lento progresso già sperimentato con le tecniche diagnostiche e le terapie sistemiche basate sulla biologia molecolare.

La lentezza dei progressi può essere attribuita ad una serie di cause, tra cui la complessità tecnica, la scarsa progettazione degli studi, l'eccessivo adattamento dei dati, la mancanza di standard per la convalida dei risultati, report incompleti dei risultati e variabili non riconosciute nelle banche dati utilizzate. Pertanto, come per qualsiasi studio sui biomarcatori, un'indagine retrospettiva di radiomica deve essere convalidata rispetto a una serie di dati completamente indipendenti, preferibilmente di un'altra istituzione.

I problemi di riproducibilità sono diventati abbastanza gravi da indurre i redattori di più di trenta riviste biomediche ad alto fattore di impatto ad unirsi per imporre standard comuni per i test statistici e per migliorare l'accesso ai dati grezzi [54-55]; nonostante questi standard siano stati indirizzati ai dati preclinici, possono essere applicati a tutte le aree di ricerca e possono fornire una *roadmap* per affrontare i problemi associati all'acquisizione e all'analisi dei dati ad alta dimensionalità inerenti alla radiomica.

Un recente studio condotto da *Italian multicenter Shared Understanding of Radiomic Extractors* (ImSURE) [56] ha valutato il livello di standardizzazione di sette programmi software di radiomica e l'accordo tra i software in funzione della preelaborazione delle immagini (ad esempio, interpolazione e discretizzazione), dei metodi di aggregazione delle caratteristiche e delle caratteristiche morfologiche delle ROI (come volume e forma). Valutando dapprima la conformità IBSI (*Image Biomarker Standardization Initiative*) dei sette programmi software attraverso due fantocci, è stato ricavato che i programmi di radiomica sono stati in grado di calcolare valori di riferimento IBSI con percentuali diverse, nonostante fossero tutti

standardizzati per la definizione delle caratteristiche; inoltre, quando si è valutata la preelaborazione, i valori di riferimento IBSI sono diminuiti fino al 30% per ogni programma. Successivamente, utilizzando fantocci del ImSURE, si è mostrato come l'accordo tra i software dipendeva dalla discretizzazione e dell'aggregazione, nonché dai fattori di forma e volume delle ROI.

Tali risultati evidenziano che entrambe le dipendenze devono essere risolte per garantire la riproducibilità delle caratteristiche radiomiche e per aprire la strada all'adozione clinica dei modelli radiomici.

3.1.2 Big data

Nell'era della medicina di precisione, vengono raccolti gigabyte di dati per ogni paziente e quelli radiomici possono fornire una componente significativa di questi dati. La crescita esponenziale del numero di pazienti e degli elementi raccolti da ognuno di essi è nota come "big data"; sebbene le correlazioni tra le osservazioni possano essere numerose e facili da ottenere, la causalità è molto più difficile da valutare e stabilire perché è un aspetto poco specificato per i sistemi complessi.

Come nella radiomica, il campo dei big data è in fase iniziale; in un incontro su di essi sostenuto dalla *National Academy of Sciences* [57], si è discusso, ad esempio, riguardo a come e se l'accesso ai big data potrà essere la chiave per comprendere le questioni fondamentali della scienza di base e applicata. La radiomica trarrà beneficio da queste ricerche.

3.1.3 Condivisione dei dati

La sfida più grande per stabilire modelli basati sulla radiomica come biomarcatori da utilizzare per il supporto alle decisioni è la condivisione dei dati e dei metadati delle immagini tra più siti. La condivisione dei dati in radiomica è particolarmente scoraggiante perché essi devono includere le immagini e la condivisione essere conforme all'*Health Insurance Portability and Accountability Act* [58], poiché è necessaria una quantità sostanziale di informazioni sanitarie personali per costruire modelli di sufficiente complessità.

Le soluzioni a tale sfida sono molteplici e possono includere:

- a) grandi archivi centralizzati di dati, come il *Cancer Imaging Archive* dove l'accesso può essere limitato agli utenti approvati dal comitato di revisione istituzionale o i dati possono essere privati delle informazioni sanitarie personali;
- b) approcci federati, in cui ogni istituzione mantiene i propri dati individuali e modelli di interrogazione (*query models*) vengono inviati per estrarre metadati rilevanti;

c) approcci federati, in cui le istituzioni sono tutte accessibili da un *broker* affidabile (ad esempio, un superutente con accesso approvato dal comitato di revisione).

Indipendentemente dalla soluzione adottata, i costi dell'infrastruttura possono essere notevoli.

3.1.4 Standardizzazione

Sebbene esistano o siano in fase di sviluppo pratiche di standardizzazione in molte delle aree menzionate nell'elaborato, esistono ancora delle lacune; ad esempio, il valore del test-retest (esprime il grado di stabilità nel tempo del test) sui soggetti o sulle immagini dei pazienti è ben riconosciuto, ma molti degli studi pubblicati hanno dimensioni campionarie ridotte.

Idealmente, questi studi dovrebbero essere combinati per ottenere una meta-analisi; tuttavia, spesso ci sono problemi nel modo in cui i risultati sono riportati.

Non esistono ancora linee guida per la stesura dei report dei risultati di imaging quantitativo, né per i risultati di radiomica molto più complessi. Anche il test della tecnologia di base dell'analisi delle texture è una delle aree in cui mancano gli standard.

Sarà necessario fornire standard per tutti gli aspetti di radiomica se si vuole che tale campo realizzi il suo potenziale.

3.2 Direzioni future

La visione comune della radiomica è ottimista e chiara: nel prossimo futuro, ci si aspetta che i dati raccolti dagli esami radiologici di tutto il mondo vengano convertiti in dati quantitativi e che questi vengano interfacciati con le conoscenze di base per migliorare l'accuratezza diagnostica e il potere predittivo per il supporto decisionale.

Affinché ciò abbia un'alta penetrazione nella pratica clinica, è necessario in primis affrontare le sfide già menzionate della standardizzazione e della condivisione dei dati; inoltre, i dati devono essere raccolti in modo prospettico.

I radiologi hanno un ruolo centrale e critico nell'identificazione e nella cura dei dati e nell'applicazione di modelli classificatori all'utente per migliorare l'accuratezza diagnostica e prognostica. Si tratterà di uno sforzo multidisciplinare che coinvolgerà tecnologi dell'informazione, bioinformatici, statistici e medici curanti.

3.2.1 Cura dei dati di alta qualità da parte dei radiologi

Nella pratica attuale, gli esami radiologici vengono valutati qualitativamente e i referti generati spesso non utilizzano un lessico standard, nonostante i numerosi sforzi per adottare un lessico

uniforme come RadLex® [59]; le annotazioni con le caratteristiche delle immagini di tipo RadLex® potrebbero contribuire notevolmente alla creazione di database estraibili [60-61].

Sebbene esistano enormi archivi di immagini, sono virtualmente inaccessibili; l'unica soluzione praticabile è l'acquisizione prospettica dei dati. Si prevede una transizione dalla radiologia classica a un nuovo paradigma in cui il radiologo partecipa attivamente alla cura dei database di immagini quantitative.

La raccolta di dati di immagini di alta qualità richiede sofisticate competenze di contenuti per identificare, circoscrivere (con l'assistenza del computer) e annotare (con un lessico standardizzato e utilizzabile) i volumi di interesse. Per fare in modo che la cura dei dati di alta qualità diventi realtà, bisogna convincere i professionisti dell'imaging del suo valore e semplificare il processo in modo che possa avvenire entro i limiti della pratica clinica.

Svolgendo un ruolo cruciale nella cura dei dati e nell'analisi dei big data, i radiologi e i medici saranno in grado di rendere la radiomica una nuova dimensione importante e preziosa nel loro campo.

3.2.2 Sanità digitale

I vari tipi di dati di alta qualità, che si ottengono durante il *work-up* e il monitoraggio dei singoli pazienti, devono interfacciarsi tra di loro per ricavarne il massimo valore; tale aspetto è ben noto e la maggior parte dei grandi centri medici sta investendo in sistemi di cartelle cliniche elettroniche per rendere i dati dei pazienti accessibili in forma estraibile.

Attualmente, i dati radiomici non sono incorporati in questo flusso di dati; tuttavia, questa situazione sta cambiando con l'adozione dei referti radiologici strutturati (basati su templates standardizzati che formano un documento digitale costituito da una serie ordinata di campi, ciascuno contenente tipi predefiniti di informazioni) e, in futuro, si prevede di inserire la radiomica come parte di essi.

3.2.3 Nuove possibili applicazioni

Nell'ambito della ricerca, si prevede che la radiomica si diffonderà dove potrebbero essere identificate nuove firme attraverso l'estrazione dei dati e la correlazione con gli endpoint. Ciò significa che, sebbene molti dei risultati promettenti siano legati al campo delle neuroimmagini per applicazioni neurologiche e psichiatriche, come descritto nelle precedenti sezioni e riassunto nella Tabella 2, tutti gli approcci terapeutici saranno rivisti alla luce della radiomica, ad esempio per le patologie neurodegenerative.

Un ruolo particolare della radiomica come strumento di ricerca sarà quello dello sviluppo dei farmaci: la possibilità di valutare rapidamente se il farmaco ha raggiunto il bersaglio e se ha prodotto l'effetto atteso attraverso l'imaging non invasivo accelererà lo sviluppo di molti farmaci innovativi personalizzati, riducendo i costi e l'onere per i sistemi sanitari.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Medicine I. Evolution of Translational Omics. Lessons learned and the path forward. Washington, DC: National Academies Press, 2012.
2. Giger ML. Update on the potential of computer-aided diagnosis for breast cancer. *Future Oncol* 2010;6(1):1–4.
3. Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. *Comput Med Imaging Graph* 2007;31(4-5):198–211.
4. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol* 2015;25(10):2840–2850.
5. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials, Board on Health Care Services, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward. Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS, eds. Washington, DC: National Academies Press.
6. Bates SE. It's all about the test: the complexity of companion diagnostic co-development in personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2014;20(6):1418.
7. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372(9): 793–795.
8. Office of the Press Secretary. Fact sheet: President Obama's precision medicine initiative. The White House Web site. <http://www.whitehouse.gov/the-pressoffice/2015/01/30/fact-sheet-presidentobama-s-precision-medicine-initiative>. Updated January 30, 2015. Accessed April 4, 2015.
9. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1):9–29.
10. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467(7319):1114–1117.
11. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–892.
12. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(10): 4009–4014.

13. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3(75): 75ra26.
14. Clauson J, Hsieh YC, Acharya S, Rademaker AW, Morrow M. Results of the Lynn Sage Second-Opinion Program for local therapy in patients with breast carcinoma: changes in management and determinants of where care is delivered. *Cancer* 2002;94(4):889– 894.
15. Nguyen PL, Schultz D, Renshaw AA, et al. The impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 2004;22(4):295–299.
16. Staradub VL, Messenger KA, Hao N, Wiley EL, Morrow M. Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions. *Ann Surg Oncol* 2002;9(10):982–987.
17. Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer* 1999;86(11): 2426–2435.
18. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012;30(9):1234–1248.
19. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(4):441–446.
20. Clarke LP, Sriram RD, Schilling LB. Imaging as a Biomarker: Standards for Change Measurements in Therapy workshop summary. *Acad Radiol* 2008;15(4):501–530.
21. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47(6):1059– 1066.
22. Clarke LP, Nordstrom RJ, Zhang H, et al. The Quantitative Imaging Network: NCI's Historical Perspective and Planned Goals. *Transl Oncol* 2014;7(1):1–4.
23. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology* 2013;269(1):8–15.
24. Rios Velazquez E, Aerts HJ, Gu Y, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiother Oncol* 2012;105(2):167–173.
25. van Dam IE, van Sörnsen de Koste JR, Hanna GG, Muirhead R, Slotman BJ, Senan S. Improving target delineation on 4-dimensional CT scans in stage I NSCLC using a deformable registration tool. *Radiother Oncol* 2010;96(1):67–72.

26. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* 2012;3(6):573–589.
27. O'Connor JP, Rose CJ, Waterton JC, Carano RA, Parker GJ, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):249–257.
28. Rose CJ, Mills SJ, O'Connor JP, et al. Quantifying spatial heterogeneity in dynamic contrast-enhanced MRI parameter maps. *Magn Reson Med* 2009;62(2):488–499.
29. Larkin TJ, Canuto HC, Kettunen MI, et al. Analysis of image heterogeneity using 2D Minkowski functionals detects tumor responses to treatment. *Magn Reson Med* 2014; 71(1):402–410.
30. Grossmann P, Grove O, El-Hachem N, et al. Identification of molecular phenotypes in lung cancer by integrating radiomics and genomics. *Sci Transl Med* (in press).
31. Pickup L, Talwar A, Stalin S, et al. Lung nodule classification using learnt texture features on a single patient population [abstr]. In: *Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program*. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2015; SSM06.
32. Schabath MB, Massion PP, Thompson ZJ, et al. Behavior of incidence lung cancers in the CT arm of the National Lung Screening Trial. *JAMA* (in press).
33. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, et al. Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. *J Digit Imaging* 2014;27(6): 805–823.
34. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014;5:4006.
35. Grossmann P, Grove O, El-Hachem N, et al. Identification of molecular phenotypes in lung cancer by integrating radiomics and genomics. *Sci Transl Med* (in press).
36. 7. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, et al. Glioblastoma multiforme: exploratory radiogenomic analysis by using quantitative image features. *Radiology* 2014;273(1):168–174.
37. Vignati A, Mazzetti S, Giannini V, et al. Texture features on T2-weighted magnetic resonance imaging: new potential biomarkers for prostate cancer aggressiveness. *Phys Med Biol* 2015;60(7):2685–2701.
38. Klaeser B, Wiskirchen J, Wartenberg J, et al. PET/CT-guided biopsies of metabolically active bone lesions: applications and clinical impact. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(11):2027–2036.

39. Tatli S, Gerbaudo VH, Mamede M, Tuncali K, Shyn PB, Silverman SG. Abdominal masses sampled at PET/CT-guided percutaneous biopsy: initial experience with registration of prior PET/CT images. *Radiology* 2010;256(1):305–311.
40. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26579733; PMCID: PMC4734157.
41. Hasan TF, Todnem N, Gopal N, Miller DA, Sandhu SS, Huang JF, Tawk RG. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Aug 30;21(10):112. doi: 10.1007/s11886-019-1217-6. PMID: 31471811.
42. Hofmeister J, Bernava G, Rosi A, Vargas MI, Carrera E, Montet X, Burgermeister S, Poletti PA, Platon A, Lovblad KO, Machi P. Clot-Based Radiomics Predict a Mechanical Thrombectomy Strategy for Successful Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2488-2494. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030334. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32684141; PMCID: PMC7382538.
43. Zhang R, Zhang Q, Ji A, Lv P, Zhang J, Fu C, Lin J. Identification of high-risk carotid plaque with MRI-based radiomics and machine learning. *Eur Radiol*. 2021 May;31(5):3116-3126. doi: 10.1007/s00330-020-07361-z. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33068185.
44. Wen X, Li Y, He X, Xu Y, Shu Z, Hu X, Chen J, Jiang H, Gong X. Prediction of Malignant Acute Middle Cerebral Artery Infarction via Computed Tomography Radiomics. *Front Neurosci*. 2020 Jul 7;14:708. doi: 10.3389/fnins.2020.00708. PMID: 32733197; PMCID: PMC7358521.
45. Xu W, Ding Z, Shan Y, Chen W, Feng Z, Pang P, Shen Q. A Nomogram Model of Radiomics and Satellite Sign Number as Imaging Predictor for Intracranial Hematoma Expansion. *Front Neurosci*. 2020 Jun 4;14:491. doi: 10.3389/fnins.2020.00491. PMID: 32581674; PMCID: PMC7287169.
46. Nawabi J, Kniep H, Kabiri R, Broocks G, Faizy TD, Thaler C, Schön G, Fiehler J, Hanning U. Neoplastic and Non-neoplastic Acute Intracerebral Hemorrhage in CT Brain Scans: Machine Learning-Based Prediction Using Radiomic Image Features. *Front Neurol*. 2020 May 5;11:285. doi: 10.3389/fneur.2020.00285. Erratum in: *Front Neurol*. 2021 May 21;12:687610. PMID: 32477233; PMCID: PMC7232581.
47. Ou C, Chong W, Duan CZ, Zhang X, Morgan M, Qian Y. A preliminary investigation of radiomics differences between ruptured and unruptured intracranial aneurysms.

- Eur Radiol. 2021 May;31(5):2716-2725. doi: 10.1007/s00330-020-07325-3. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052466.
48. Ma X, Zhang L, Huang D, Lyu J, Fang M, Hu J, Zang Y, Zhang D, Shao H, Ma L, Tian J, Dong D, Lou X. Quantitative radiomic biomarkers for discrimination between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Apr;49(4):1113-1121. doi: 10.1002/jmri.26287. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30408268.
49. Cellina M, Pirovano M, Ciocca M, Gibelli D, Floridi C, Oliva G. Radiomic analysis of the optic nerve at the first episode of acute optic neuritis: an indicator of optic nerve pathology and a predictor of visual recovery? *Radiol Med*. 2021 May;126(5):698-706. doi: 10.1007/s11547-020-01318-4. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33392980.
50. Cui LB, Liu L, Wang HN, Wang LX, Guo F, Xi YB, Liu TT, Li C, Tian P, Liu K, Wu WJ, Chen YH, Qin W, Yin H. Disease Definition for Schizophrenia by Functional Connectivity Using Radiomics Strategy. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):1053-1059. doi: 10.1093/schbul/sby007. PMID: 29471434; PMCID: PMC6101635.
51. Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology*. 2016 Nov;281(2):357-372. doi: 10.1148/radiol.2016152149. PMID: 27755933; PMCID: PMC5084981.
52. Sun H, Chen Y, Huang Q, Lui S, Huang X, Shi Y, Xu X, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiologic Utility of MR Imaging for Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Radiomics Analysis. *Radiology*. 2018 May;287(2):620-630. doi: 10.1148/radiol.2017170226. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29165048.
53. Li Y, Jiang J, Lu J, Jiang J, Zhang H, Zuo C. Radiomics: a novel feature extraction method for brain neuron degeneration disease using ¹⁸F-FDG PET imaging and its implementation for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 29;12:1756286419838682. doi: 10.1177/1756286419838682. PMID: 30956687; PMCID: PMC6444412.
54. Journals unite for reproducibility. *Nature* 2014;515(7525):7.
55. McNutt M. Journals unite for reproducibility. *Science* 2014;346(6210):679.
56. Bettinelli A, Marturano F, Avanzo M, Loi E, Menghi E, Mezzenga E, Pirrone G, Sarnelli A, Strigari L, Strolin S, Pausco M. A Novel Benchmarking Approach to Assess the Agreement among Radiomic Tools. *Radiology*. 2022 Jun;303(3):533-541. doi: 10.1148/radiol.211604. Epub 2022 Mar 1. Erratum in: *Radiology*. 2022 May;303(2):E30. PMID: 35230182.

57. Drawing Causal Inference from Big Data. Arthur M. Sackler Colloquia of the National Academy of Sciences. <https://www.youtube.com/playlist?list=PLGJm1x3XQeK0NgFO X2Z7Wt-P5RU5Zv0Hv>. Published April 2, 2015. Accessed May 5, 2015.
58. Edemekong PF, Annamaraju P, Haydel MJ. Health Insurance Portability and Accountability Act. 2022 Feb 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29763195.
59. Heilbrun ME. Evaluating RadLex and real world radiology reporting: are we there yet? *Acad Radiol* 2013;20(11):1327–1328.
60. Kahn CE Jr. Annotation of figures from the biomedical imaging literature: a comparative analysis of RadLex and other standardized vocabularies. *Acad Radiol* 2014;21(3):384–392.
61. Mabotuwana T, Lee MC, Cohen-Solal EV, Chang P. Mapping institution-specific study descriptions to RadLex Playbook entries. *J Digit Imaging* 2014;27(3):321–330.

