

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e
Salute**

Corso di Laurea magistrale a ciclo unico in
MEDICINA VETERINARIA

IA E DIAGNOSTICA PER IMMAGINI IN MEDICINA
VETERINARIA – STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

Relatore
Prof. Tommaso Banzato

Laureanda/o
Chiara Talarico
Matricola
n.1177382

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

SOMMARIO

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 2 – FONDAMENTI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE	4
2.1 Machine Learning	6
2.2 Deep Learning e Transfert learning	7
2.3 Radiomica	10
2.3.1 Pre-elaborazione delle immagini:	12
2.3.2 Segmentazione del tumore:	13
2.3.3 Estrazione delle funzionalità:	13
2.3.4 Costruzione del modello:	15
2.3.5 Valutazione dell'accuratezza del modello:	16
2.3.6. Algoritmi multilabel	19
2.3.7 Software:	19
2.4 IA in medicina umana e prospettive future:	20
CAPITOLO 3 - QUADRI RADIOLOGICI DEL POLMONE	25
3.1 Pattern alveolare:	27
3.2 Pattern bronchiale:	30
3.3 Pattern interstiziale:	32
3.4 Pattern vascolare:	37
3.4.1 Vena cava caudale:	37
3.4.2 Aorta:	37
3.4.3 Arteria polmonare principale:	38
3.4.4 Vasi polmonari lobar:	39
CAPITOLO 4 – RADIOLOGIA DI PLEURE E MEDIASTINO	43
4.1 Esofago:	43
4.2 Trachea:	46
4.3 Cuore:	48
4.4 Mediastino:	50
4.4.1 Pneumomediastino:	52
4.4.2 Shift mediastinico:	53
4.5 Pleura:	57
4.5.1 Effusione pleurica:	57
4.5.2 Pneumotorace:	59
4.6 Diaframma:	61
CAPITOLO 5 – USO DELL'AI NELL'INTERPRETAZIONE DELLE RADIOGRAFIE:	66
5.1 Potenziale dell'AI in radiologia	66
5.2 Limiti dell'AI in Radiologia:	70
CAPITOLO 6 – ECOGRAFIA EPATICA ED EPATOPATIE	73
6.1 Amiloidosi:	77
6.2 Patologie epatiche degenerative:	77

6.2.1 Epatopatie vacuolari e iperplasia nodulare:.....	78
6.3 Epatite, colangite/colangioepatite e cirrosi:	78
6.4 Neoplasia epatica:.....	80
6.5 Uso dell’Ai nell’interpretazione di immagini ecografiche	81
CAPITOLO 7 – RISONANZA MAGNETICA E PATOLOGIE DEL MIDOLLO SPINALE	84
7.1 Ernia e protrusione discale	87
7.2 Forme neoplastiche	90
7.2.1 Extradurali	90
7.2.2 Intradurali-extramidollari.....	92
7.2.3 Intramidollari.....	94
7.3 Embolia fibrocartilaginea (FCE)	96
7.4 Siringomielia.....	99
7.5 Uso dell’Ai nell’interpretazione delle immagini di MRI.....	101
7.6 Prospettive future.....	104
CAPITOLO 8 – POTENZIALI E PROBLEMATICHE DELL’AI IN CAMPO DI IMAGING, PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI	105
8.1 Implementazione dei programmi di Ai.....	105
8.2 Ai come ausilio diagnostico a 360° e prospettive future	106
8.3 Limiti attuali	111
BIBLIOGRAFIA.....	112

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE

L'intelligenza artificiale (IA) è intesa come una disciplina informatica volta alla realizzazione di software in grado di attribuire al sistema la capacità di emulare, con tutti i limiti del caso, prestazioni normalmente garantite dall'operatore umano. Si tratta di un campo in crescita continua che, in medicina veterinaria, si muove parallelamente rispetto alla medicina umana: la medicina veterinaria include non solo tematiche come la salute animale, ma anche la medicina della popolazione e le malattie zootecniche; similmente, l'intelligenza artificiale (AI) spazia in una moltitudine di differenti campi della scienza e interessa, tra le altre cose, matematica, neuroscienze, teoria del controllo e cibernetica, medicina. L'interazione tra l'AI e la medicina veterinaria permette di implementare, in settori che partono dalla ricerca e sconfinano nella pratica clinica o nella gestione di allevamento, l'approccio medico, oltre che porsi a completamento dell'attività del medico veterinario.

Nello specifico, le tecniche di imaging possono essere utilizzate all'interno della ricerca scientifica o, come parte di un iter in ambito clinico, allo scopo di completare il quadro diagnostico e/o aiutare a monitorare lo sviluppo di una data patologia o valutare, nel corso di follow up più o meno seriali, l'efficacia del trattamento erogato. La loro logica si basa sull'ottenimento di immagini, nel paziente vivo, di un'area più o meno specifica e non visibile dall'esterno, senza ricorrere a tecniche invasive, che può o meno richiedere la sedazione o anestesia generale dell'animale. Tuttavia, affinché queste possano fornire un valido supporto negli ambiti precedentemente citati, la sola produzione di immagini (per mezzo di RX, US, Ecodoppler, Color Doppler, TC o MRI, scintigrafia) non è sufficiente: è necessario che un operatore interpreti il risultato confrontandolo con un'immagine di riferimento rappresentativa di un normale quadro di imaging, visualizzato differentemente in base alla metodica e alle convenzioni con essa assunte. A questo va poi aggiunto l'insieme di anamnesi, segni clinici e reperti clinico-patologici, che possono condizionare notevolmente la diagnosi e fungere da linea guida tra le possibili diagnosi differenziali, quasi mai escludibili sulla base di un'unica indagine diagnostica. Per aggirare gli errori che è possibile commettere durante la lettura di un'immagine diagnostica, si può ricorrere a

strategie indipendenti (reports strutturati o lettura in doppio) o dipendenti dalla tecnologia (sistemi di tracciamento oculare o Computed aided detection – CAD più o meno basate sull'AI). Negli ultimi decenni, la ricerca è stata in gran parte focalizzata sullo sviluppo di metodi di rilevamento assistito da computer (CAD), in particolare quelli basati sull'intelligenza artificiale, posta ad affiancare la figura dello specialista del settore (o, talora in caso di emergenza di pronto soccorso, il clinico) come importante ausilio diagnostico. La crescente disponibilità di database su larga scala e server con elevata potenza di calcolo costituiscono l'approccio rivoluzionario per lo sviluppo futuro di queste tecnologie. In medicina veterinaria, la disponibilità di radiologi altamente qualificati è limitata e la maggior parte delle pratiche cliniche non ha tali professionisti tra il proprio personale. Inoltre, l'interpretazione delle radiografie nell'impostazione di emergenza è stata eseguita da veterinari non specialisti che potrebbero doversi occupare di più pazienti contemporaneamente e sono sottoposti a vincoli di tempo. Funge da mezzo di confronto per l'interpretazione delle immagini ottenute o consente di eseguire uno screening rapido per soggetti potenzialmente affetti da patologie polmonari, cardiache con rimodellamento cardiaco evidente o masse neoplastiche. È un utile strumento di confronto per i neofiti del campo, riducendo il tasso di errore nell'interpretazione delle immagini diagnostiche e, inoltre, consente agli esperti di velocizzare il ritrovamento di focus di interesse nell'immagine per dedicare maggior tempo all'interpretazione della lesione in modo più accurato. È attualmente utilizzata, in modo più o meno frequente, nell'ambito della radiologia, ultrasonografica e risonanza magnetica. Ad oggi, alcuni software basati sull'AI per la rilevazione automatica di condizioni specifiche sono stati approvati dalla Food and Drug Administration negli ultimi anni, sia per radiografie che immagini TC, diventando disponibili in commercio. Ad oggi, sono state studiate le possibilità offerte dal *Deep Learning* in medicina veterinaria per la classificazione delle immagini ecografiche o di risonanza magnetica (MRI) per la rilevazione di degenerazione epatica, texture di corticale e midollare renali, maturità dei polmoni fetali, oltre che nella classificazione automatica delle lesioni corneali dalle fotografie. Le limitazioni tecniche di tali metodiche ne ostacolano l'uso routinario nella pratica clinica: prendono in considerazione unicamente

l'interpretazione dell'immagine senza considerare l'insieme delle informazioni disponibili, ma si tratta di un'innovazione pensata per affiancare, non sostituire, il lavoro del clinico e aumentare sensibilità e specificità dell'indagine grazie all'attenuazione degli errori operatore-dipendente e definire un eventuale iter diagnostico e/o terapeutico il più mirato possibile.

In definitiva, il presente scritto si propone di eseguire un'analisi del funzionamento dell'intelligenza artificiale, con particolare focus sui campi di interesse veterinario nella sfera dell'imaging, una descrizione degli aspetti dei vari quadri di imaging, normali o patologici, finora esaminati in medicina veterinaria e che sono identificabili con l'ausilio dell'AI. Inoltre, si prende in esame l'attuale valenza dei modelli di AI e l'effettivo uso del loro potenziale in suddetti ambiti, nonché una comparazione con la Medicina umana e i possibili orizzonti futuri, sia per quanto concerne le altre possibili lesioni identificabili dall'AI che diverse metodiche oltre quelle attualmente coinvolte.

CAPITOLO 2 – FONDAMENTI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Lo studio dell'AI si propone di creare un sistema informatico che permette di replicare la complessità dell'intelligenza umana fino a rendere la macchina in grado di replicarne i processi di pensiero e ragionamento.

La definizione di Intelligenza Artificiale può essere dedotta a partire dal Test di Turing, proposto nel 1950, che si pone l'obiettivo di identificarne i caratteri che rendono il sistema indistinguibile da entità umane sulla base del possesso della capacità di rappresentazione della **coscienza** (capacità di memorizzazione), **ragionamento automatico** (per trarre conclusioni a partire da quanto memorizzato) e **apprendimento** (adattamento a nuove circostanze). L'AI comprende, poi, tre ampie categorie definite riconoscimento vocale, visione artificiale ed elaborazione del linguaggio naturale (NLP).

- × **Visione artificiale:** un computer sostituisce le funzioni dell'occhio umano e del cervello per mezzo di applicazioni adattabili con immagini statiche in 2D o 3D, se non imaging di ordine superiore (analisi video). Questo permette di ottenere il riconoscimento ottico dei caratteri (conversione di immagini di testo formato pixel in caratteri alfanumerici), attività di imaging in tempo reale allo scopo di riconoscere e rilevare oggetti (rilevamento di malattie in immagini mediche) e tracciamento del movimento degli oggetti (monitoraggio continuo di un oggetto in un video).
- × **Riconoscimento vocale:** forma maggiormente conosciuta, in cui un sistema informatico ascolta e interpreta comandi o istruzioni udibili, cosicché sia possibile attribuire un'azione/funzione ad un segnale udibile scandito sottoforma di parole; ciò permette di emettere dei comandi nei confronti del sistema informatico, che li esegue riconducendoli alla funzione ad essi associata
- × **PNL:** consente di estrarre informazioni dal testo e, quindi, decifrarlo a partire da una nota di dimissione o un rapporto medico; necessaria per elaborare frasi di una certa complessità che siano correttamente strutturate e consone in base al contesto di emissione.

In base alla definizione di McCarthy (1956), l'AI è caratterizzata dalla capacità di replicare l'intelligenza umana ma, attualmente, la si può ulteriormente classificare

come AI generale, che possiede tutte le caratteristiche proprie dell'intelletto umano, o ristretta, che esibisce solo alcune delle abilità umane (seppur con un elevato grado di specializzazione). Dal momento che nell'ambito della diagnostica per immagini si sfruttano soprattutto gli aspetti relativi a visione, riconoscimento di immagini, apprendimento ed elaborazione, si può affermare che essa faccia uso di un'IA ristretta. In medicina umana (MU), le tecniche classiche di *Machine Learning* (regressione lineare, alberi di decisione, ecc.) sono da tempo applicate nei dispositivi computazionali della Radiologia (sistemi CAD) per il supporto alla diagnosi (soprattutto tumore mammario, colon-retto, prostata, ecc.), ma con risultati modesti per l'elevato numero di falsi positivi.

Le principali aree in ambito radiografico in cui, storicamente, si sono applicate e utilizzate le tecniche di AI comprendono strumenti a cui sono stati dedicati sistemi specifici sintetizzabili in:

- *Computer-aided detection* (CADE): sistemi per la localizzazione di regioni sospette in vari distretti anatomici (ghiandola mammaria, fegato, prostata, torace per i noduli polmonari, ecc) e/o per l'individuazione di specifiche manifestazioni di patologia. Il data-processing necessario all'utilizzo di questi sistemi si compone di varie fasi: pre-processing, segmentazione, individuazione delle regioni d'interesse, estrazione di indicatori quantitativi (features), la loro analisi e classificazione. Fino ad ora sono stati utilizzati principalmente algoritmi di *Machine Learning*.
- *Computer-aided diagnosis* (CADx): sistemi per la diagnosi in cui viene confermata, ad esempio, la natura benigna o maligna di un reperto radiologico, indicando assenza/presenza di una patologia. Il data-processing è simile a quello sopra riportato.
- *Clinical decision support* (CDS): strumenti di supporto alla decisione clinica in quanto dispositivi idonei nell'aiutarlo a seguire le linee guida sulle «migliori pratiche radiologiche da applicare», evitando così indagini inappropriate o inutili.
- *Quantitative analysis tools*: strumenti di analisi in grado di fornire differenti tipologie di features, grazie ai quali è possibile descrivere e identificare un reperto radiologico (lunghezza, forma, volume, intensità dei pixel, analisi della

tessitura, ecc). L'applicazione delle nuove reti neurali di *Deep Learning* ha rinnovato l'interesse verso questi strumenti che, in precedenza, erano poco utilizzati in quanto segnalavano un numero elevato di falsi positivi.

2.1 Machine Learning

L'intelligenza artificiale basa il suo funzionamento sull'uso di algoritmi, ovverossia una serie di comandi da eseguire in ordine al fine di risolvere un problema di variabile complessità; in campo informatico vengono ricondotti a procedure di calcolo che permettono di costruire un codice, poi utilizzato per fornire un input al sistema. In altre parole, gli algoritmi, definiti qui di apprendimento, consentono alla macchina di migliorare e addestrare il sistema attraverso l'esperienza, che permette un apprendimento automatico a partire dai dati forniti. Nel campo dell'apprendimento automatico, esistono tre tipi principali di attività: supervisionate, semi-supervisionate e non supervisionate. Queste si differenziano sulla base del livello di disponibilità dei "verità di fondo" (ground truth: si tratta di informazioni derivanti dall'osservazione in forma diretta di prove empiriche e contrapposte alle informazioni ricavate tramite inferenza; può essere definita anche come conoscenza preliminare di ciò che il risultato o output del pattern dovrebbe essere per un determinato input.

– l'apprendimento automatico supervisionato mira ad apprendere una funzione che, dato un campione di dati e output desiderati, si avvicina a una funzione che mappa gli input agli output. I dati corrispondenti, solitamente etichettati da esperti del campo, vengono forniti all'algoritmo in una fase di addestramento. I dati annotati vengono quindi considerati come la cosiddetta verità di base per l'algoritmo. Qualsiasi spettro di algoritmi noti e pre-impostati, potrebbe essere utilizzato per una determinata attività, purché venga stabilita una sequenza specifica da seguire: per ogni input, gli output potrebbero essere categorici (*classificazione della malattia*), ordinali (*stadio della malattia*) o continui (*previsione di un numero*).

– l'apprendimento automatico semi-supervisionato ha lo scopo di fornire un'etichetta dei dati che ne sono sprovvisti utilizzando le conoscenze apprese da un piccolo numero di input etichettati di partenza;

– l'apprendimento automatico senza supervisione non ha output etichettati, quindi il suo obiettivo è dedurre la struttura naturale presente all'interno di un insieme di punti dati. Per garantire che il sistema funzioni, bisogna assicurarsi di disporre di campioni significativamente numerosi e dati di sufficiente qualità che permettano di addestrare la macchina in modo efficiente.

È possibile, quindi, realizzare sistemi di AI che apprendono, man mano che vengono utilizzati, a modificare e migliorare gli algoritmi così da ottimizzare la funzionalità della macchina e ridurre gli errori commessi; quindi, la challenge è rappresentata dalla determinazione della possibilità di rintracciare eventuali modelli presenti all'interno dei dati (che siano essi discreti o continui) tramite inferenza per sviluppare un algoritmo in grado di risolvere il problema.

In definitiva, maggiore è l'esposizione dell'algoritmo a diversi tipi di dati, più adattabile e accurato diventa il sistema ML quando esposto a nuovi dati, cosicché venga creato un nuovo pattern al termine del processo di classificazione e assegnazione di output associati ai dati. Le prestazioni finali vengono poi valutate testando il pattern con i dati di test rimanenti. Nella forma del *rainforced ML* i dati non hanno bisogno di essere etichettati e l'algoritmo può essere progettato per generare etichette per dati non etichettati come output nel tentativo di risolvere un problema con approcci diversi.

Rispetto al ML, i sistemi CAD più recenti, basati sui nuovi algoritmi di *Deep Learning* (DL), sono più performanti grazie all'uso di schede grafiche (GPU multicor) come processori di calcolo paralleli e al *pre-training* dei loro algoritmi con ampi dataset di immagini (archivio ImageNet in cui sono presenti milioni di immagini).

2.2 Deep Learning e Transfert learning

Rientra nel concetto di ML, ma l'addestramento viene eseguito su più livelli sfruttando una rete neurale; differisce dal ML in quanto si tratta di una rete più complessa che permette di raggiungere livelli di apprendimento e performance altrimenti non realizzabili con i soli algoritmi del ML. In altre parole, rispetto alle precedenti tecniche di ML, il DL ha la capacità di elaborare enormi quantità di dati e apprendere le caratteristiche salienti dell'immagine direttamente dai dati grezzi. Ciò è stato reso possibile dai recenti progressi nella tecnologia informatica, per

lo più legati alla disponibilità di unità di elaborazione grafica (GPU) ad alte prestazioni, che hanno portato allo sviluppo di *Deep Neuronal Nets* (DNN). Gli algoritmi di DL sono un'evoluzione delle reti neurali e, attualmente, rientrano in molteplici applicazioni mediche e industriali. Ispirati dal cervello umano, elaborano le informazioni in modo simile attraverso molti elementi intermedi, noti anche come neuroni, facenti parte di diversi strati. Il primo livello, attraverso il quale i dati entrano nella rete, è chiamato livello di *input*, seguito da uno o più livelli chiamati *hidden layer*, in cui i dati vengono trasformati. All'interno degli strati, tutti i neuroni sono interconnessi e la forza con cui ogni neurone è collegato ad un altro dipende dal suo peso. I pesi sono numeri reali e rappresentano parametri regolabili che definiscono la funzione di input-output della macchina. Questi pesi vengono regolati fino a quando la rete non può fare buone previsioni per quanto riguarda i suoi dati di allenamento. L'ultimo è il livello di *output*, che crea la previsione della CNN. Una volta che la rete è stata addestrata con successo, può essere applicata a dati sconosciuti. In altre parole, i dati vengono raggruppati in cluster significativi e interpretabili, disposti secondo architetture specifiche e differenti dove, in ogni strato, vengono calcolati i codici per quello successivo affinché l'informazione venga elaborata in maniera sempre più completa fino ad arrivare a caratterizzare un set di dati non precedentemente etichettati. Non esiste un algoritmo migliore, la scelta della rete di DL da utilizzare dipende da più fattori: la tipologia dei dati, la loro numerosità, da come i dati sono utilizzabili per l'apprendimento, dai risultati e/o performance che si intendono ottenere.

Approcci statistici standard (*correlazione, covarianza, ecc.*) possono quindi essere utilizzati per esplorare le relazioni tra le variabili e definire l'efficienza del sistema.

ANALISI DELLE IMMAGINI E DEEP LEARNING: i dati in MV possono assumere molte forme (testo in un rapporto medico, immagine 2D da immagine US o RX, CBC, dati volumetrici 3D da CT, PET-CT, MRI o persino immagini a 4 dimensioni da TC a 4D). Gli algoritmi di apprendimento automatico che generano un output possono essere considerati come sofisticati modelli di regressione, anche se per immagini realizzate su più di due dimensioni sono necessari dei modelli di

regressione ben più complessi, organizzati in una rete neurale convoluzionale (CNN). Si tratta di reti neurali inizialmente progettate per classificare gli oggetti in un'immagine acquisita a partire da una telecamera e, poi, inserite all'interno di un database per addestrare il sistema al riconoscimento d'immagine. Una volta portato a termine il processo, la CNN può essere utilizzata per classificare gli oggetti in immagini nuove. Inoltre, le prestazioni di una CNN risentono negativamente dell'effetto di noise, sfocatura, pixel mancanti e luminosità ma, rispetto alle normali foto utilizzate per pre-addestrare le CNN, le immagini diagnostiche vengono solitamente acquisite in modo altamente standardizzato da personale addestrato; pertanto, le differenze nella qualità dell'immagine sono minime tra le immagini acquisite con lo stesso scanner. Tuttavia, le CNN non sono progettate per classificare immagini mediche, pertanto si rende necessario il ricorso ad approcci intelligenti utilizzati per riqualificare le CNN tramite ML sottoponendo le reti a immagini nuove ed etichettate (TRANSFER LEARNING). In altre parole, il transfer learning si riferisce alla capacità di condividere e trasferire conoscenze e fornisce una soluzione semplice per lo sviluppo di un classificatore di immagini basato su DNN (applicato con successo a diversi campi di ricerca, come nella classificazione delle immagini MRI, la segmentazione delle immagini MRI e la classificazione delle immagini ecografiche). Permette, inoltre, di impiegare meno risorse e tempo nella realizzazione di una CNN ex novo, che comporterebbe un costo non indifferente.

I DNN rappresentano un'evoluzione dell'analisi delle immagini mediche e sono insensibili ai fattori correlati al paziente; pertanto, il DNN sviluppato può essere utilizzato indipendentemente dalle dimensioni o dal peso del soggetto. Tuttavia, l'uso di un DNN è limitato ai casi che soddisfano gli stessi criteri di inclusione (come l'assenza di ascite, nessuna malattia nodulare per l'ecografia epatica o assenza di pneumomediastino per le radiografie toraciche). Il vantaggio principale degli algoritmi di DL rispetto ad altri metodi di analisi delle texture, è che il processo di apprendimento viene eseguito direttamente dall'algoritmo, in modo che i ricercatori non debbano progettare un nuovo modello in base alla conoscenza preliminare dei dati e delle caratteristiche della texture. In altre parole, i DNN sono considerati strumenti di apprendimento automatico

all'avanguardia grazie alla loro capacità di analizzare i dati in forma grezza, superando così la necessità di estrarre manualmente le caratteristiche dai dati prima di intraprendere l'analisi. Inoltre, le CNN sono in grado di determinare le relazioni tra le caratteristiche estratte a un livello più profondo di quello solitamente raggiunto con i normali strumenti di apprendimento automatico, perché le funzionalità estratte non sono selezionate dagli operatori, ma vengono apprese direttamente dai dati utilizzando un modello di apprendimento generico. Gli algoritmi utilizzati in tali metodiche sono basati su parametri di classificazione delle immagini che permettono di eseguire un'analisi più complessa e ottenere dei risultati più accurati, ma sono di difficile accesso all'operatore, indi per cui vi si riferisce come "black boxes". Offrono la possibilità di utilizzare la stessa rete per l'emissione di diagnosi relative a patologie diverse (cardiomegalia, versamenti, pneumotorace) tramite la valutazione contemporanea di più parametri, ma una delle principali sfide nello sviluppo del metodo CAD è che richiede un numero sempre maggiore di immagini per addestrare con precisione la CNN. Il rischio è che, in assenza di un database di partenza sufficientemente forbito e vario, un gran numero di caratteristiche vengano estratte da un numero insufficiente di immagini, cosicché le osservazioni per ciascuna categoria diventino scarse e l'algoritmo non sia in grado di convergere verso una soluzione ottimale, con conseguente scarsa precisione di rilevamento.

2.3 Radiomica

Un secondo approccio consiste nell'estrazione manuale delle caratteristiche dalle regioni di interesse rilevanti all'interno dell'immagine, come se si trattasse di una biopsia digitale, definendo quindi la RADIOMICA, che consente di collegare le caratteristiche dell'immagine alla fisiopatologia animale (definite *features*) per la classificazione della malattia estraendo dati a partire da immagini radiologiche di grandi dimensioni. È stata applicata in oncologia per migliorare la diagnosi e la prognosi, basata sul presupposto che le immagini ottenute con le tecniche di imaging trasmettano informazioni significative relativamente alla biologia, al comportamento e alla fisiopatologia del tumore, rivelando informazioni non altrimenti evidenti in base alla sola interpretazione e clinica. Ad ogni modo, il suo funzionamento trova fondamento nella tecnica del M ma, a differenza di questo,

la radiomica mette insieme le informazioni estratte a partire dai *features* con dati clinici, anamnesi e segnalamento o altro, il che consente di strutturare dei modelli predittivi.

Anche se concettualmente può richiamarne alla mente l'idea, differisce dalle biopsie standard poiché utilizza l'imaging non invasivo per eseguire l'analisi dell'intero tumore (e non di un focus della massa tumorale), è semplice da eseguire e permette di eseguire scansioni ripetute nel tempo per il monitoraggio della malattia, offrendo informazioni diagnostiche potenzialmente importanti relative all'evoluzione della malattia. Alcune delle aziende che commercializzano software per l'analisi radiomica delle immagini sono: Aquilab[®], TexRAD[®], HealtMyne[®], Olea Medical[®], Quantib[®], Sophia Genetics[®], Quibim[®], ecc.

Fondamentale è la disponibilità di dati sufficienti per lo sviluppo di una *firma radiomica* (ossia pattern atto alla previsione di un particolare esito clinico), in genere almeno 10-15 campioni nel caso di classificazioni binarie (benigno VS maligno). Tuttavia, sono abbastanza comuni bias legati alla mancanza di dati o dati etichettati erroneamente, mancato rispetto dei criteri di inclusione o dati persi per il follow-up e scarsa qualità dell'immagine. La dimensione della popolazione deve tener conto della necessità di disporre di un campione per la calibrazione dello strumento, uno per la convalida e uno che funga da test: in genere la proporzione di 1/3 rappresenta un buon compromesso per ottenere dei dati che abbiano un valore predittivo sufficiente e un livello di accuratezza accettabile (nella pratica sono compresi tra 60:40 e 90:10). È possibile testare il potenziale diagnostico della rete per step (con una prima verifica sulla capacità del sistema di distinguere tra presenza/assenza di lesioni, seguita da una fase in cui queste vengono differenziate tra loro) o *en bloc*.

Infine, è importante considerare se i dati sono *bilanciati*, considerati tali se ogni classe o risultato contiene una proporzione approssimativamente uguale dei dati; in caso contrario, potrebbe essere necessario incrementare la dimensione del campione affinché il pattern sviluppato sia generalizzabile. La ripetibilità degli studi radiografici può essere affetta dall'eterogeneità dei dati (stato della malattia, trattamento, apparecchiature di imaging, protocollo di acquisizione e metodo di misurazione).

Soprattutto con MRI e TC, è bene che le immagini vengano esportate come file DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) utilizzando un formato compresso senza perdita di dati che potrebbero essere potenziali fonti di importanti informazioni diagnostiche. Si tratta di un processo graduale che coinvolge gli step di: pre-elaborazione delle immagini, segmentazione tumorale, estrazione delle caratteristiche, costruzione del modello e validazione dello stesso.

Questa nuova branca può integrarsi e trovare supporto nelle informazioni fornite da altre discipline che utilizzano dati di diversa natura, come la biologia molecolare (Genomica) o l'anatomia patologica (Patomica). Considerando le immagini diagnostiche, queste contengono informazioni che, potenzialmente, rispecchiano i risultati di una PCR o di esami autoptici condotti sul medesimo organo indagato, cioè i dati sono tra loro correlati e complementari. Sulla base di quanto affermato, è possibile individuare dei biomarcatori (*biomarkers*) riferiti alle immagini radiografiche (ma potenzialmente anche ecografiche, ottenute da TC o MRI) che aiutino a predire il potenziale risultato di un secondo esame da condurre sulla stessa matrice, così da indirizzare il clinico verso un possibile iter diagnostico il più mirato possibile. Nel caso delle biopsie, la radiomica potrebbe consentire di ridurre l'esecuzione di indagini potenzialmente infruttuose o supportare il clinico nella scelta della tecnica e della sede migliore per condurre un dato esame: trattandosi di un metodo invasivo, ciò è di notevole importanza dal momento che i rischi ad esso correlati sono tutt'altro che nulli. In aggiunta, la radiomica consente di eseguire molteplici esami bioptici virtuali nello stesso paziente, con il risultato che si ha un aumento dell'accuratezza dell'indagine, soprattutto se questa viene poi affiancata all'esito di una biopsia in vivo. Tutto ciò viene riassunto con il concetto di Medicina della precisione che, però, non è ancora pienamente sviluppata a causa dei limiti dati dai costi e dalla disponibilità degli strumenti attualmente a disposizione, soprattutto in Medicina Veterinaria.

2.3.1 Pre-elaborazione delle immagini:

Prima dell'estrazione delle feature, i dati dell'immagine non elaborati possono essere migliorati attraverso una serie di passaggi per migliorare la qualità dell'immagine e correggere le *disomogeneità* del campo spaziale. La correzione

del *movimento* può essere utilizzata per correggere errori di registrazione, sfocatura o artefatti di movimento ed è ottenibile, ad esempio, mediante induzione dell'apnea. La filtrazione dell'immagine può essere utilizzata prima dell'estrazione delle feature come fase di preelaborazione per evidenziare *particolari proprietà dell'immagine*

2.3.2 Segmentazione del tumore:

Eseguita disegnando ROI (Region of Interest) sul tumore, "habitat", o zone peritumorali in base all'ipotesi di ricerca (eterogeneità spaziale intratumorale confrontando le sottoregioni tumorali, mentre la zona peritumorale può contenere informazioni sull'invasione tumorale o sulla risposta immunitaria dell'ospite). I ROI possono essere delineati manualmente, automaticamente o semiautomaticamente in due dimensioni (2D – sezione singola) o tre dimensioni (3D – sezioni multiple): la scelta è determinata dalle risorse disponibili e dal tipo di tumore. I ROI tridimensionali acquisiscono informazioni aggiuntive, ma possono richiedere molto tempo per segmentazione quando si utilizza la delineazione manuale. La segmentazione automatica è potenzialmente più veloce e riproducibile e può essere necessaria per set di dati più grandi per i quali la segmentazione manuale non è fattibile. Tuttavia, le segmentazioni dovrebbero essere controllate da un radiologo per garantirne l'accuratezza. Quando si utilizza la segmentazione manuale, la stabilità delle caratteristiche deve essere valutata eseguendo più segmentazioni dello stesso tumore dallo stesso lettore o un lettore diverso che esegue lo stesso processo di segmentazione.

2.3.3 Estrazione delle funzionalità:

Passaggio finale che precede la creazione e la convalida del pattern e comporta il calcolo delle feature radiomiche a partire da ciascun ROI, che verranno utilizzate nel pattern e generate mediante algoritmi. A differenza del DL, sono progettati o scelti dal data scientist piuttosto che essere appresi direttamente dalle immagini. Di conseguenza, è possibile interpretare la firma radiomica ottenuta sulla base di criteri scelti, mentre il *Deep Learning* è in grado di elaborare enormi volumi di dati, identificando gli schemi nascosti e fornendo nuovi suggerimenti attraverso l'utilizzo di enormi database; tutte queste abilità di inferire

in automatico conclusioni ha il limite di non spiegarne il ragionamento e le motivazioni che stanno dietro a tali deduzioni. L'insieme delle funzionalità di imaging quantitativo è ampio e viene continuamente aggiornato e perfezionato. Le classi di funzionalità includono:

- **Morfologia:** si considerano caratteristiche come diametri, area o sfericità e possono essere valutate qualitativamente o quantitativamente
- **Intensità:** definisce le caratteristiche di primo ordine, raggruppate in quelle che misurano la posizione della distribuzione (media, mediana, modo), quelle che misurano la diffusione della distribuzione (varianza, intervallo interquartile), quelle che misurano la forma della distribuzione (asimmetria, kurtosi – deviazione dalla normalità distributiva) e altre caratteristiche legate a proprietà meno specifiche dell'eterogeneità dell'intensità voxel (entropia, energia); queste descrivono le proprietà della distribuzione delle intensità all'interno di un ROI, in cui la posizione spaziale di ciascun voxel viene ignorata. Modalità di imaging come la risonanza magnetica generano immagini con ridimensionamento arbitrario dell'intensità e, se questo non è coerente per tutti i soggetti, sarà necessario applicare la standardizzazione dell'immagine prima di calcolare le caratteristiche del primo ordine (sono stati compiuti tentativi nella standardizzazione, ad esempio con l'*Image Biomarker Standardization Initiative – IBSI*).
- **Texture features:** relative alle caratteristiche di secondo ordine e includono contrasto, correlazione, entropia, non uniformità dei livelli di grigio, che definiscono la complessità spaziale e la relazione tra pixel limitrofi. Le posizioni spaziali e le intensità di segnale (SIs) di due o più pixel vengono utilizzati nel calcolo delle feature: ad esempio, le funzionalità GLCM (*Gray-Level Co-Occurrence Matrix*) considerano SIs di coppie di pixel separati da una determinata distanza e direzione, mentre le funzionalità GLSZM considerano le dimensioni delle regioni contigue che condividono la medesima SI dopo la discretizzazione; il che comporta l'assegnazione di pixel in un determinato intervallo di intensità a un singolo valore o "bin" e viene utilizzata prima del calcolo delle features di secondo ordine. È possibile specificare la larghezza o il numero totale dei bin: ridurre il numero (o

aumentare la larghezza) comporta perdita di dettagli dell'immagine, ma rimuove il rumore; l'aumento del numero (o la diminuzione della larghezza) mantiene più dettagli, ma ne preserva anche il rumore. L'utilizzo di una dimensione fissa mantiene la relazione dei dati "binned" con la scala di intensità originale e può essere utilizzato quando la scala di intensità è quantitativa (come i dati CT e PET). Viceversa, se le unità di intensità dell'immagine sono arbitrarie (dati MRI), si consiglia di fissare il numero di bin (anziché la dimensione). Qualunque sia il metodo utilizzato, dovrebbe essere lo stesso per tutti i pazienti. Oltre alle classi di caratteristiche agnostiche o quantitative descritte, le caratteristiche semantiche come "*spiculated*" o "*enhancing*" possono anche essere utilizzate come input per un pattern radiomico e vengono determinate dall'ispezione visiva: in genere sono categoriche (piccole, grandi) piuttosto che numeriche.

2.3.4 Costruzione del modello:

Una volta raccolti e curati i dati clinici e radiomici, i modelli statistici sono adattati per prevedere gli endpoint dello studio, come il tipo di tumore o il tempo di sopravvivenza. Un modello tipico utilizza funzionalità di input (comprese le caratteristiche radiomiche descritte in precedenza e caratteristiche cliniche come i marcatori tumorali o lo stato dei linfonodi) oltre ai dati target che il pattern mira a prevedere, come benigno contro maligno o rischio di recidiva. Le prestazioni finali e la riproducibilità dei modelli scoperti da un'analisi radiomica sono determinate convalidando il pattern su un nuovo set di dati. Il metodo di *hold-out* utilizza un set di *training* per sviluppare il pattern e un set di convalida per stimare le prestazioni future sui nuovi dati ma, per evitare distorsioni delle prestazioni del pattern, i dati di convalida devono essere indipendenti da quelli del processo di *training* e, idealmente, i dati di convalida dovrebbero essere ottenuti da un'altra istituzione, ma questo non è sempre possibile; la convalida finale deve essere eseguita una sola volta. La suddivisione dei dati di una singola istituzione in *training* e convalida può essere eseguita in modo casuale, temporale (utilizzando i casi più recenti come dati di convalida) o scegliendo una proporzione di classe simile (benigna contro maligna) nei set di dati di *training* e convalida, noto come campionamento stratificato. La fase di *training* può essere svolta su un DataBase

chiamato *ImageNet*[®], specificatamente realizzata per l'addestramento del modello nel campo del riconoscimento di determinati elementi presenti nelle immagini. Comprende più di 20.000 categorie di oggetti, con 14 mln di immagini etichettate manualmente ed è stata presentata per la prima volta nel 2009 in Florida da ricercatori dell'università di Princeton. In passato, si faceva riferimento all'archivio di immagini disponibili presso la struttura stessa, ma ciò comportava un grande limite: oltre a disporre di un numero di immagini decisamente insufficiente, la qualità e le modalità di acquisizione erano strettamente legate all'ambiente specifico, con il risultato che il modello ottenuto non presentava capacità di generalizzazione se posto al di fuori di tale contesto. Nel caso della risonanza, è possibile ricorrere a piattaforme appositamente realizzate per tale scopo, come *Network Training and Validation*. In aggiunta, è possibile randomizzare le immagini tramite software come *www.random.org*.

Una volta stabiliti i set di dati, è importante verificare che le distribuzioni delle funzionalità tra i due set di dati siano simili per garantire che eventuali modelli ottenuti nei dati di *training* siano presenti anche nei dati di convalida. In genere vengono eseguiti test univariati indipendenti di ciascuna funzionalità e test utili includono il test U di Mann-Whitney (uguaglianza delle mediane nei due set di dati) e il test di Komogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk (uguaglianza delle distribuzioni dei due set di dati), che non utilizzano i dati dei risultati (non supervisionati) e non violano la regola secondo cui i dati di convalida devono essere utilizzati solo per il test del pattern. Sebbene la convalida di hold-out sia l'approccio più semplice, è poco funzionale con set di dati di piccole dimensioni (<100-200 campioni) perché la variabilità dei dati di *training* potrebbe essere insufficiente per impostare un sistema atto all'individuazione di un pattern ben strutturato.

2.3.5 Valutazione dell'accuratezza del modello:

La misurazione delle prestazioni del modello è fondamentale per impostare un programma basato sul ML, e ciò viene effettuato sfruttando i parametri che definiscono la Receiver Operating Characteristic Curve (ROC – *Figura 2.1*): si

tratta di una curva che sottende un'area bidimensionale definita Area Under Curve (AUC), atta al confronto dei fattori di classificazione.

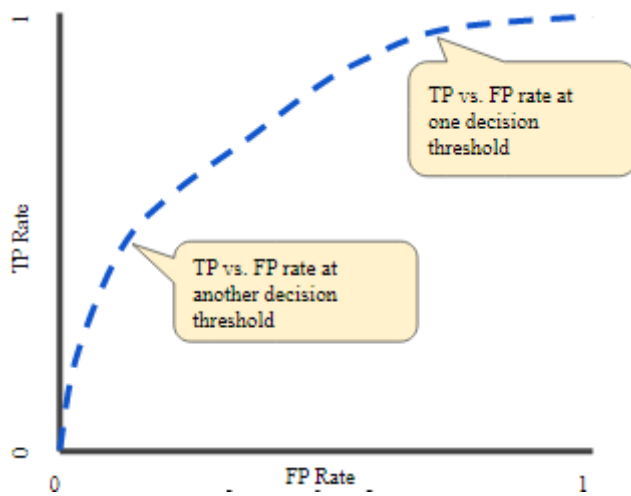


Figura 2.1 - possiamo aumentare la nostra soglia per diminuire il nostro numero di falsi positivi. Quindi, diminuendo i nostri errori di tipo 1 ma allo stesso tempo stiamo aumentando il nostro conteggio dei risultati falsi negativi. In altre parole, più errore di tipo II. Accadrebbe il contrario se invece abbassassimo la nostra soglia

(Michael Scognamiglio, A Beginner's Guide to ROC Curves and AUC Metrics - 21 settembre 2020)

È possibile definire le prestazioni di ogni classificatore sulla base dei parametri che definiscono la ROC-C: la True Positive Rate (TPR) è definita come la capacità di previsione di un'anomalia radiografica in un'immagine realmente patologica e rappresenta la sensibilità (ossia la misura delle immagini patologiche); la False Positive Rate (FPR) come la capacità di rilevare come normale una radiografia effettivamente tale e rappresenta la specificità (ossia la misura delle immagini normali non patologiche). Sono, rispettivamente, rappresentate dalle seguenti funzioni matematiche:

$$TPR = \frac{\text{Totale Positivi}}{\text{Totale Positivi} + \text{Falsi Negativi}} \quad FPR = \frac{\text{Falsi Positivi}}{\text{Totali Negativi} + \text{Falsi Positivi}}$$

La curva pone TPR in ordinata e FPR in ascissa come definito nell'immagine 1, definendo un threshold di classificazione (ossia il cut-off che stabilisce se un elemento rientra o meno nella classificazione): se questo viene aumentato, si avranno test molto specifici ma poco sensibili e viceversa. Anziché ricorrere a modelli di regressione, che richiederebbero la valutazione di più threshold

differenti per triangolare ogni singolo punto definito da un certo valore di sensibilità e specificità, si può ricorrere ad un semplice algoritmo che sfrutta proprio l'AUC. L'AUC viene utilizzata per verificare se il modello classifica effettivamente un input positivo più in alto di uno negativo in termini di probabilità, pertanto ha un range [0;1]. Per stabilire se il modello ha una buona capacità classificativa, si considera quanto il tracciato si distacca dall'angolo in alto a sinistra del grafico, definito come massimo livello di accuratezza. Rapportando la curva alla bisettrice (posta a 45° nel I quadrante del piano cartesiano), si può definire che il modello è informativo, ossia in grado di distinguere tra patologico e non, se AUC [0,5; 1], poiché se la ROC cadesse al di sotto della bisettrice non avrebbe alcun valore predittivo. Ne deriva che i modelli con AUC maggiore sono migliori, purché questi siano confrontabili (e, quindi, abbiano la stessa ROC-C): se così non fosse occorrerebbe confrontare i modelli su segmenti parziali delle corrispettive ROC-C in un tratto in cui queste siano raffrontabili.

La qualità di un modello di AI veterinaria può essere fortemente influenzata dalla qualità dei dati di formazione e convalida. A differenza delle cartelle cliniche veterinarie, quelle utilizzate in umana sono conformi agli standard nazionali e internazionali di trasferimento e archiviazione dei dati, con il risultato che si dispone di campi di dati indicizzati e inequivocabili all'interno del sistema di cartelle cliniche. Avendo accesso ai dati nel sistema di cartelle cliniche, i ricercatori possono sviluppare e testare modelli ML con dati verificati. Le istituzioni veterinarie più grandi possono avere le risorse per affrontare le sfide associate alla raccolta, alla cura e all'analisi dei dati per scopi di ML, mentre le istituzioni più piccole potrebbero non essere idonee. In entrambi i casi, persistono i problemi di dominio dei dati sperimentati, in cui la distribuzione di questi nell'ambiente in cui viene sviluppato il modello è diverso da quello in cui viene utilizzato. Il domain shift può essere affrontato aggiornando e generalizzando il modello per incorporare dati multi-istituzionali durante il *training* (cosicché le istituzioni minori possano estrarre dati da modelli addestrati in set di dati più grandi) o, in alternativa, personalizzando un modello per un'istituzione specifica.

2.3.6. Algoritmi multilabel

Gli algoritmi *multilabel* utilizzano più variabili di input e sono frequentemente utilizzati negli studi radiomici, soprattutto quelli del tipo classificazione e time-to-event (sopravvivenza).

I *modelli di classificazione* generano confini (definiti confini decisionali) tra i dati per separarli in gruppi discreti e i dati sono classificati in base a quale lato del confine si trovano; hanno il vantaggio di non avere parametri di definizione, ma lo svantaggio di poter generare solo limiti decisionali lineari (confini definiti da una linea retta) o quadratici (in linea curva). Ciò può risultare in *underfitting* (basso livello di adattamento del modello ai dati) se le vere classi di separazione dei confini non sono effettivamente una linea retta o una funzione quadratica.

Se i dati richiedono un limite decisionale più complesso, possono essere appropriati classificatori non lineari come macchine vettoriali di supporto, macchine vettoriali di pertinenza, *random forests* e classificatori di reti neurali. Questi algoritmi possono generare confini più complessi tra le classi (rispetto a quelli di una funzione lineare o quadratica), ma il fattore è dato dalla necessità di definire dei parametri di definizione e, quindi, richiedono metodi di validazione complessi per migliorare tali parametri. Modelli del tenore di *Cox*[®] e *LASSO*[®] sono pensati per censurare i dati ridondanti o superflui, garantendo così un livello di prestazioni superiore.

2.3.7 Software:

La prima considerazione da fare è legata alla scelta di un software commerciale o meno. Le applicazioni non commerciali sono numericamente consistenti, tendono ad essere gratuite, in rapida evoluzione e riflettono le ultime tendenze della ricerca. Le applicazioni commerciali sono ancora limitate e non sono gratuite ma possono essere più stabili, sono dotate di supporto tecnico e sono potenzialmente una "*black box*". L'interpretazione dei risultati degli studi radiomici richiede una conoscenza dettagliata delle varie fasi eseguite durante la progettazione dello studio; perciò, è fondamentale che queste siano chiaramente delineate nel corso della redazione di un manoscritto, atto semplificato dall'esistenza di diverse linee guida che trattano tale argomento. I parametri di

elaborazione e acquisizione devono essere specificati per tutte le fasi dello studio, oltre ai dettagli del software e ai numeri di versione.

2.4 IA in medicina umana e prospettive future:

Le CNN stanno assumendo, come già evidenziato, l'importante ruolo di assistere la figura del medico in ambito veterinario ed umano nel quotidiano, che si tratti di medici generici o specialisti di radiologia. Con tutta probabilità, strumenti basati sulla tecnologia del *Deep Learning* diverranno sempre più ricercati fino ad entrare a far parte della realtà comune, riducendo il tasso di errore in maniera consistente. In generale, le strutture veterinarie presentano dimensioni e complessità inferiori se paragonate agli ospedali di medicina umana e il numero globale di specialisti veterinari, che si tratti di diagnostica per immagini o altre discipline specialistiche, è significativamente inferiore al numero globale di medici umani specializzati. Pertanto, sarebbe utile che i medici veterinari sviluppassero maggiori competenze in diversi campi della medicina, come radiologia, anestesiology, chirurgia, medicina interna, anatomia patologica e così via. Ciò consentirebbe di uniformare in parte lo scenario, ancora oggi frammentato e disomogeneo, in Medicina Veterinaria per portarla ad un livello comparabile a quello in cui si trova la Medicina Umana.

Purtroppo, non è ancora disponibile una valutazione concreta riguardante l'impatto delle reti neurali sulle dinamiche diagnostiche in Medicina Veterinaria, quindi la definizione di prospettive future risulta più difficoltosa. Al contrario, sono stati proposti diversi casi applicativi degli algoritmi e del *Deep Learning* in letteratura per la MU. Nel campo della diagnostica per immagini, gli algoritmi di *Deep Learning* sono stati utilizzati principalmente per la segmentazione automatica delle immagini MRI e CAD, mentre in ambito ecografico per la classificazione dei noduli tiroidei, identificazione della cirrosi epatica e classificazione delle lesioni mammarie. Inoltre, grazie al loro utilizzo, si è riscontrato un notevole aumento dell'accuratezza diagnostica per noduli polmonari, non solo da parte di medici generici ma anche da radiologi esperti; è inoltre segnalato un buon grado di riduzione del ritardo medio nella scoperta della patologia rispetto ai metodi convenzionali, il che probabilmente è legato alla maggiore sensibilità e oggettività nella valutazione da parte degli algoritmi

rispetto all'occhio clinico. Negli ultimi anni, si è sviluppata una richiesta significativa di sistemi che implementano le tecniche di AI in Radiologia, come testimoniato dal fatto che nel congresso Americano di Radiologia (RSNA) del 2018 erano presenti oltre 150 Aziende con vari sistemi che basati sul *Machine Learning*, buona parte dei quali sono già oggi commercializzati e dotati del marchio FDA (*Federal Drug Approved*) o CE (Comunità Europea). Le ragioni che spiegano la crescita di interesse alle tecniche di AI sono molteplici, e non dipendono solo dal mercato che si sta orientando principalmente in questa direzione. Il carico di lavoro in radiologia è in forte aumento, sia perché per singolo esame si è riscontrato l'aumento del numero di immagini da interpretare (proiezioni multiple), sia per la crescente complessità della refertazione. Si pensi, per esempio, alle valutazioni diagnostiche da effettuarsi dopo una terapia immunoterapica o dopo una radioterapia ad alte dosi. Tra le citate ragioni, probabilmente è compreso il fatto che il numero complessivo di specialisti del settore sia in calo. In un tale scenario, uno degli obiettivi futuri potrebbe essere utilizzare l'AI per implementare le varie attività legate alla diagnostica per immagini (scelta dell'esame, ottimizzazione dello stesso, supporto alla diagnosi e alla refertazione, guida nelle applicazioni interventistiche, gestione delle attività, ecc.), purché venga mantenuto il dualismo IA-Medico. La riduzione dei tempi di refertazione potrebbe consentire di disporre di più tempo da dedicare all'esame obiettivo generale e speciale, con possibili effetti sulla qualità della diagnosi e sull'inquadramento clinico. Trattandosi di sistemi computerizzati, il potenziamento delle tecniche di AI potrebbe dover essere accompagnato da specifici approfondimenti e da una formazione mirata per gli specialisti, al fine di evitare che si apra un divario generazionale, nonché l'uso passivo e inconsapevole di tali strumenti (*black boxes*).

Le metodiche attualmente in via di sviluppo sono orientate verso l'implementazione dei sistemi di *Deep Learning* allo scopo di migliorare l'accuratezza dei sistemi di CADe e CADx e potenziarne la capacità di differenziare una lesione a carattere maligno da uno benigno. L'obiettivo è quello di riuscire a ricostruire immagini tridimensionali con un numero minore di radiografie necessario, ridurre i tempi di scansione in metodiche come TC, MRI

o PET per limitare gli artefatti legati al movimento di cuore o polmoni, ridurre la perdita di dati arrivando ad utilizzare direttamente i *raw datas* acquisiti mediante TC, ricostruire un'immagine a partire da dati incompleti potenziando le tecniche di segmentazione automatica. Diverse le Aziende operanti nel campo dell'imaging che producono tomografi, stanno attualmente realizzando, a fini di ricerca e uso clinico, sistemi *IA-based* operanti su piattaforme private (come *Edison* di General Electric®, *HealthSuite Insights* della Philips®, *AI-Rad Companion* della Siemens®). Gli algoritmi ivi utilizzati vengono sviluppati dalle Aziende stesse allo scopo di eseguire un primo screening dell'immagine e definire se i parametri di acquisizione sono stati impostati correttamente, se l'immagine ricostruita ha una buona qualità, o il grado di urgenza con cui far revisionare l'immagine da uno specialista del settore. L'intento è anche quello di creare applicazioni che operino su CLOUD, che sia su sistemi locali installati presso la struttura in particolare o integrati ai sistemi utilizzati nelle strutture ospedaliere: ciò consentirebbe di aggiornare l'ordine delle immagini acquisite in base al grado di urgenza e le agende di attività, garantirebbe un supporto diagnostico segnalando degli aspetti indice di patologia altrimenti ignorati, ridurrebbe il tempo dedicato alla refertazione grazie alla generazione automatica di una bozza specifica in base al caso. Sono presenti sul mercato varie piattaforme commerciali già dotate di algoritmi certificati (*Medical Device*) che operano sfruttando sistemi automatici (agenti sempre attivi in background, in grado di analizzare anche sequenze d'immagini già archiviate e non oggetto di refertazione), sia in modalità manuale (funzionalità attivate dall'utente su richiesta), appoggiandosi a CLOUD o a sistemi locali collegati ai RIS/PACS delle aziende ospedaliere o sanitarie. Presso l'Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia sono in corso di valutazione due sistemi, uno completamente automatizzato, il *Zebra Medical Vision* ed uno manuale, il *QUIBIM* (le cui caratteristiche sono simili a quanto è stato precedentemente descritto). Ad oggi, è stato testato uno degli algoritmi certificati del sistema *Zebra Medical Vision* per l'individuazione delle fratture vertebrali (VCT) sulle immagini CT in Medicina Umana: poiché la presenza di fratture VCF precederebbero temporalmente le fratture dell'anca (osteoporosi), poterne individuare la presenza consentirebbe di evidenziare una

popolazione di individui da monitorare con maggiore attenzione e/o su cui effettuare una qualche terapia di supporto. I dati di specificità e sensibilità indicati dal fornitore per l'algoritmo VCF sono pari rispettivamente a 70% e 60%. Il mercato propone inoltre molti altri applicativi software di varie Aziende, facilmente individuabili attraverso una ricerca sul WEB, che utilizzano tecniche di intelligenza artificiale e che sono orientati all'analisi delle immagini, all'estrazione di indicatori, alla individuazione di biomarker e/o all'indicazione della presenza di una patologia.

Un altro target in via di sviluppo consiste nella realizzazione di modelli complessi che, oltre a considerare i dati specifici relativi ad un'immagine (o un esame istologico), siano in grado di integrare diverse informazioni derivanti da molteplici tipologie di esame. Come già accennato, diverse metodologie d'indagine eseguite sullo stesso paziente, possono restituire risultati coerenti con un determinato quadro patologico, sebbene riportino informazioni apparentemente non correlate tra loro, e questo perché ciascuno descrive una sfaccettatura della patologia in esame.

In MU, il cancro polmonare è stato riscontrato come patologia più frequente in tutto il mondo, da cui l'esigenza di disporre di sistemi diagnostici più fini e accurati, anche perché la risposta al trattamento varia ampiamente tra i pazienti. La base della diagnosi definitiva rimane, comunque, l'esame istologico in ematossilina ed eosina, ma richiede conoscenze approfondite dei pattern microscopici riscontrabili oltre che molto tempo, è soggettivo e genera una notevole variazione inter- e intra-osservatore. Gli algoritmi di analisi delle immagini patologiche rappresenta un punto debole della patologia digitale, limitandone la capacità di avere un maggiore impatto clinico. I recenti sviluppi nell'analisi delle immagini patologiche hanno portato a nuovi algoritmi e strumenti software per la diagnosi e la ricerca sui meccanismi della malattia, come nel caso del cancro al seno e al polmone. Inoltre, lo sviluppo di algoritmi avanzati di *Deep Learning* potrebbe potenziare l'analisi delle immagini patologiche e assistere i patologi nell'identificazione della neoplasia, rilevamento delle metastasi tumorali e quantificazione delle mitosi e dell'infiammazione.

Un'altra direzione importante è l'integrazione dell'analisi delle immagini patologiche e della radiomica. Le modalità di imaging radiologico di routine, come la tomografia computerizzata, la tomografia ad emissione di positroni e la risonanza magnetica, sono fondamentali per lo screening e il monitoraggio del cancro. Rispetto alla patologia, l'imaging del cancro in radiologia (radiomica) è molto meno invasivo e spesso identifica le caratteristiche fisiologiche e patologiche a livello di organo o sistema (ad esempio, l'emodinamica basata sulla risonanza magnetica funzionale e l'assorbimento del glucosio basato sulla PET), ma le immagini patologiche ottenibili con la radiologia forniscono informazioni complementari per la caratterizzazione di un tumore. La radiomica beneficia anche della disponibilità di dati ad alta risoluzione temporale (ad esempio, TC e risonanza magnetica con contrasto dinamico) e di dati di follow-up a lungo termine. L'integrazione dell'analisi delle immagini patologiche e della radiomica basate sull'intelligenza artificiale può sfruttare le caratteristiche cliniche, patologiche e molecolari più significative per migliorare in definitiva la diagnosi e la prognosi. L'estrazione delle caratteristiche e la riduzione della dimensionalità sono importanti nell'analisi della radiomica e della genomica, ma è ancora necessario implementare gli aspetti relativi a gestione e armonizzazione dei dati e delle caratteristiche delle immagini generate in diverse modalità, protocolli, strumenti.

CAPITOLO 3 - QUADRI RADIOLOGICI DEL POLMONE

I polmoni di cane e gatto condividono pressoché la stessa lobatura (lobi craniale, medio e accessorio a destra e lobi craniale e caudale a sinistra) oltre che segmentazione lobare, anche se questi non sono distinguibili radiograficamente a causa dell'effetto silhouette. La struttura del polmone è caratterizzata dalla presenza di spazi areati, gli alveoli, disposti nell'insieme a realizzare un reticolo sostenuto dalla presenza di tessuto connettivo interstiziale. Questo funge da impalcatura per il passaggio di vasi sanguigni, linfatici e bronchi in tutto il polmone. I vasi e i bronchi situati vicino all'ilo sono relativamente grandi rispetto alle loro dimensioni a livello degli alveoli e, portandosi in periferia, subiscono una progressiva riduzione del loro calibro man mano che si ramificano. Pertanto, in una radiografia le strutture potenzialmente visibili sono date da bronchi e vasi di maggiori dimensioni, mentre bronchi e vasi più piccoli, individualmente indistinguibili, determinano parte della normale opacità di fondo del polmone a causa dell'effetto silhouette. Il risultato finale di ciò è una rete eterogenea di opacità create dai numerosi piccoli spazi aerei, vasi e bronchi all'interno della struttura del polmone.

I quadri polmonari risultano spesso ambigui da interpretare, probabilmente per l'ottimo contrasto radiografico fornito dalla presenza di aria che rende evidenti diversi elementi: si vengono a delineare delle immagini complesse che, vista la struttura eterogenea propria dell'organo, possono portare ad emettere delle diagnosi errate. Per eseguire correttamente una radiografia toracica è essenziale impostare correttamente il radiologico (bassi mAs e alti kVp) e cercare il più possibile di limitare, o riconoscere per interpretare correttamente, i fattori paziente dipendente (posizionamento, atelettasia da decubito, fase di respirazione). Quando un animale è in decubito laterale per uno studio radiografico latero-laterale (LL), il polmone dipendente collassa a causa compressione polmonare da parte del cuore, ridotto movimento della gabbia toracica dipendente per effetto compressivo ed escursione craniale del lato dipendente del diaframma; tali situazioni sono frequenti in caso di atelettasia in animali svegli, sedati o anestetizzati relativamente poco dopo essere stati posti in decubito (l'effetto è presente anche con decubito VD o DV, ma risulta molto

meno pronunciato; risulta poco evidente soprattutto se in DV, con decubito sternale, dell'aspetto dorsocaudale dei lobi polmonari caudali). L'aumento della radiopacità del polmone dipendente provoca un aumento complessivo dell'opacità polmonare nelle radiografie laterali che viene erroneamente diagnosticato comunemente come malattia. Anche se non patologico, è causa del fenomeno di silhouetting, e ciò vale soprattutto per lesioni dei tessuti molli nel polmone dipendente, che divengono poco evidenti in radiografia: può essere d'aiuto eseguire una proiezione VD o DV mantenendo il decubito riorientando il fascio radiogeno o ponendo l'animale in decubito LL e proiettando il fascio di raggi X diretto verticalmente dal momento che il polmone non dipendente aerato è sovrapposto al polmone dipendente collassato. Avere entrambe le proiezioni LL sinistra e destra è importante, soprattutto nel caso di una lesione piccola e non visibile in VD o DV, come comunemente accade con un nodulo polmonare o una massa di piccole dimensioni. Se venisse effettuata una sola proiezione laterale e la lesione si trovasse nel polmone dipendente o in una regione in cui non è visibile nella radiografia VD o DV, la lesione risulterebbe irrilevabile, indi per cui entrambe le proiezioni LL sinistra e destra sarebbero da includere in un normale studio radiografico.

Parimenti, anche le malattie polmonari portano ad un'alterazione di tale opacità intrinseca, da cui la necessità di confronto e di anamnesi, segni clinici e dati clinico-patologici come punto di riferimento.

I quadri polmonari possono essere riassunti in quattro principali categorie (alveolare, interstiziale, bronchiale e vascolare) sulla base del settore primariamente coinvolto: anche se non è possibile emettere una diagnosi definitiva, tale approccio aiuta a stilare una lista di diagnosi differenziali per meglio orientarsi nell'iter clinico. Il sistema di riconoscimento del pattern polmonare è utile per classificare radiograficamente le malattie polmonari, ma ci sono dei limiti, il principale dei quali è il pattern non sempre correlato al compartimento anatomico patologico (come il pattern bronchiale causato da malattia interstiziale peribronchiale). Inoltre, con la maggior parte delle malattie polmonari c'è il coinvolgimento di più di un compartimento polmonare e il pattern polmonare riflette solo il coinvolgimento compartimentale più evidente; parimenti,

una patologia compartimentale può essere distribuita in modo eterogeneo dando luogo ad una radiopacità derivante dall'effetto silhouette, cosicché l'immagine risulti inclassificabile. Spesso il pattern bronchiale si evidenzia in caso di patologie che hanno anche coinvolgimento interstiziale, il che porta alla visualizzazione di un *pattern broncointerstiziale* (tuttavia, la presenza di una componente interstiziale minoritaria non sembra avere risvolti dal punto di vista pratico). Una diagnosi radiografica definitiva di una specifica malattia polmonare raramente verrà fatta radiograficamente, ma l'obiettivo è definire la migliore linea d'azione da intraprendere, ottenere una diagnosi definitiva dopo aver considerato nel complesso segnalamento, segni clinici e, poi, risultati radiografici: l'identificazione del coinvolgimento delle vie aeree permette di valutare l'utilità del campionamento delle stesse, tramite TTW o BAL. Al contrario, se i cambiamenti radiografici sono più tipici di un pattern interstiziale strutturato o non strutturato, il campionamento non è un eccellente strumento diagnostico poiché non fornisce informazioni relative all'interstizio stesso: può invece richiedere una valutazione citologica del polmone, mediante aspirazione polmonare percutanea o biopsia a cielo aperto. Un pattern polmonare misto con una componente definitiva delle vie aeree in un cane anziano con un soffio cardiaco sistolico e prove radiografiche di dilatazione atriale sinistra e ipertensione venosa polmonare è molto probabilmente causato da edema polmonare cardiogeno: il campionamento delle vie aeree non è indicato a meno che il pattern polmonare non riesca a migliorare con il trattamento per l'insufficienza cardiaca. Un pattern misto può, comunque, essere frutto di processo neoplastico primario o metastatico, edema polmonare cardiogeno, infezione batterica o fungina, reazione allergica, emorragia polmonare, malattia tromboembolica, tossicosi, lesioni dirette (fumo o inquinanti), sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS). L'edema polmonare cardiogeno ha spesso una distribuzione dorsocaudale nei cani (possibile periilare), mentre nel gatto prevale un aspetto definito "patchy", se non si arriva al versamento pleurico saccato.

3.1 Pattern alveolare:

Il pattern alveolare si può osservare nel momento in cui l'aria presente negli alveoli viene rimpiazzata da materiale fluido (come essudato, emorragia, edema)

o cellulare (benché quest'ultimo sia meno comune), oppure può essere legato al collasso alveolare in caso di atelettasia che può derivare da collasso polmonare o compressione estrinseca, ostruzione bronchiale o ridotta ventilazione; in ogni caso, il concetto non è applicabile alla presenza di masse discrete o che interessano l'interstizio. Un pattern alveolare è caratterizzato da una o più delle seguenti caratteristiche radiografiche:

- *Area intensamente radiopaca* a margini non netti caratterizzanti una massa polmonare
- *Broncogrammi aerei* (Figura 3.2): sono un segno distintivo derivante dalla presenza di un bronco pieno d'aria che attraversa una regione di polmone i cui alveoli ne sono privi e che, pertanto, si evidenzia come una struttura tubolare-conica radiolucida con occasionali ramificazioni (nel caso in cui i raggi X colpissero il bronco perpendicolarmente anziché parallelamente, si visualizzerebbe una struttura circolare-ellittica) che si staglia su un fondo anormalmente radiopaco. Affinché ciò si verifichi, è necessario che l'aria nel bronco non venga sostituita da cellule o fluidi; al contrario, l'estensione spaziale dell'infiltrazione alveolare di suddetto fluido o cellule, deve essere sufficiente a fornire una maggiore opacità radiografica del polmone circostante per vedere i bronchi contenenti aria: il contrasto tra le due fasi dipende comunque dalla densità e dalla quantità del materiale cumulatosi. Parimenti, nel caso in cui l'alveoloptia non sia localizzata a livello peribronchiale, il broncogramma non può essere visualizzato. Tale elemento è particolarmente importante per diagnosticare un pattern alveolare lieve o borderline dal momento che diviene difficile riconoscere il cambiamento di opacità se il lume bronchiale non è visibile chiaramente. Il broncogramma aereo è visivamente differente dalla triade costituita da arteria-vena-bronco (in proiezione latero-laterale l'arteria è posta dorsalmente, seguita dal bronco e dalla vena; in proiezione sagittale l'arteria è laterale, affiancata sempre da bronco e vena posti medialmente), tuttavia può essere facile confonderli: l'aumento dell'opacità peribronchiale è legato alla presenza dei vasi e, a differenza del vero broncogramma, è molto ben definita e limitata all'area nella

posizione anatomicamente occupata dai vasi, in contrasto con la natura più diffusa dell'aumentata opacità creata dal fluido negli alveoli

- *Lobar sign*: dato da una linea di demarcazione netta definita dall'affiancamento di due lobi che presentano un diverso grado di aerazione; l'aumento dell'opacità polmonare che forma il bordo del segno lobare è causato da una diffusa e grave alveolopatia o, occasionalmente, una massa polmonare si estenderà alla periferia di un lobo emulando l'effetto del lobar sign (anche se in questo caso, la forma del segno lobare sarà alterata dalla massa e apparirà differente – tondeggiante o irregolare – rispetto alla forma di una normale giunzione interlobare). Se un segno lobare è visto in una proiezione, non è detto che venga rilevato nelle altre: in tal caso è visibile solo quando la giunzione tra il lobo patologico e quello normale adiacente viene colpita tangenzialmente (cioè in senso parallelo) dal fascio radiogeno; se colpita con una data angolazione il lobar sign non è visualizzabile. Può essere o meno accompagnato dalla presenza di broncogrammi aerei, ma è evidente come unico segno di alveolopatia soprattutto se di lieve entità o di estensione limitata (cioè se la lesione non raggiunge la periferia del lobo a livello della scissura interlobare).

Per le ragioni sopracitate, spesso il lobar sign e, con esso, il broncogramma, sono assenti nelle immagini radiografiche, per cui la diagnosi si basa sulla ricerca di una regione di opacizzazione polmonare radiolucida determinata dalla presenza di un focus patologico confinato a livello peribronchiale o dalla malattia interstiziale non strutturata.

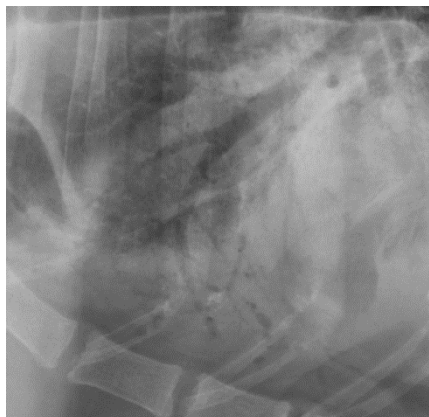


Figura 3.2 - Aspetto cranioventrale del torace di un cane con pattern alveolare: numerosi broncogrammi aerei sono visibili in tutta la regione con aumento dell'opacità polmonare
(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

Quanto affermato fin ora vale soprattutto per la sostituzione dell'aria alveolare con materiale liquido ma, anche nel caso di collasso delle pareti alveolari (atelettasia) si ha aumento della radiopacità polmonare; se l'atelettasia è abbastanza grave esita in un vero e proprio un pattern alveolare accompagnato da una deviazione del mediastino ipsilaterale rispetto alla lesione atelettasica (è comunque possibile che il focus sia frutto della combinazione di atelettasia e malattia alveolare ma ciò non è definibile solo radiograficamente).

Per identificare correttamente un segno lobare, è necessario sapere dove si trovano i normali bordi polmonari: dal momento che i lobi hanno la stessa composizione e sono adiacenti l'uno all'altro, sono soggetti ad effetto silhouette; perciò, si fa riferimento agli spazi intercostali per delimitare approssimativamente la loro collocazione. In sagittale si ha che nel polmone destro il lobo craniale si estende fino al IV spazio intercostale (intercostal space – ICS), il lobo medio fin al VI-VII ICS; nel polmone sinistro il lobo craniale arriva fino a VI-VII ICS e presenta una scissura a livello di IV ICS. Di norma i lobi non sono distinguibili, a meno che non sia copresente un versamento che determina l'interposizione del liquido a livello delle scissure interlobari.

L'infiammazione bronchiale cronica può portare a un eccesso di essudato endobronchiale o muco, e se ciò si traduce in ostruzione bronchiale: l'atelettasia lobare si verificherà come conseguenza del riassorbimento dell'aria intrappolata distalmente all'ostruzione. Il collasso lobare a seguito di ostruzione bronchiale cronica è osservato più comunemente nei gatti asmatici, dove il lobo medio destro è più spesso colpito. Si può osservare il collasso del lobo medio di destra: appare come un'opacità omogenea, spesso di forma triangolare, può essere piuttosto piccolo e compresso contro l'ilo polmonare. Per via dell'atelettasia posizionale nelle radiografie laterali sinistra rispetto a quelle destra, il collasso del lobo medio destro sarà più evidente nella vista laterale sinistra che nella proiezione laterale destra.

3.2 Pattern bronchiale:

Si verifica secondariamente all'infiltrazione cellulare o presenza di fluido nella parete bronchiale o nello spazio peribronchiale (in realtà è parte dell'interstizio, ma il pattern bronchiale viene solitamente interpretato come se si trattasse di una

malattia delle vie aeree – fare unicamente riferimento ai pattern per identificare la collocazione della patologia può essere fuorviante). Il risultato è l'esaltazione della parete bronchiale con visualizzazione dei bronchi in sezione trasversale se colpiti perpendicolarmente (evidenziabili come *ring-sign* o strutture anulari radiopache), o in sezione longitudinale se colpiti parallelamente (definite come binari radiopachi – *Figura 3.3*). Alcune di queste strutture possono essere viste, in numero esiguo, in ogni normale radiografia se le vie aeree sono proiettate direttamente all'estremità o al lato, mentre in condizioni patologiche il numero complessivo di ombre ad anello o binari sarà aumentato al di sopra del normale, e di solito avranno anche una parete ispessita a causa dell'infiltrazione cellulare o fluida.

Un pattern bronchiale è solitamente correlato ad infiammazione bronchiale, edema peribronchiale o collasso lobare. Può dipendere anche da fratture costali spontanee (soprattutto gatti) da malattie che causano sforzo respiratorio prolungato o tosse, malattie metaboliche o alcune neoplasie; l'osteopenia indebolisce l'integrità strutturale e può svolgere un ruolo – più comunemente colpite caudalmente, coinvolgendo la parte media della IX-XIII costa. Un'altra causa è l'iperinsufflazione polmonare e mineralizzazione bronchiale, sia a causa della mineralizzazione distrofica della parete bronchiale (un centro radiopaco può essere visibile all'interno della lesione mineralizzata) che della mineralizzazione delle ghiandole mucose bronchiali o dei tappi endobronchiali (assenza di centro radiopaco); nei gatti è più probabile come risultato della bronchite cronica, accompagnata da segni coesistenti di un tipico pattern bronchiale, ma è possibile rinvenire tale pattern anche in caso di *Dirofilaria* in assenza di pattern vascolare. Nei cani con iperadrenocorticismo è distribuita in modo più uniforme in tutto il polmone e lo spessore dei bronchi colpiti sarà normale.

Un quadro radiografico leggermente diverso, ma paragonabile, è riscontrabile in caso di bronchiectasia (nei cani è stato suggerito un legame tra collasso tracheale e bronchiectasie, che può riguardare un disturbo intrinseco della cartilagine strutturale): è una dilatazione permanente dei bronchi, associata, tra le altre malattie, a polmonite, broncopolmonite eosinofila e malattia infiammatoria delle vie aeree, per cui si osserva aumento del diametro bronchiale, perdita della

linearità della parete bronchiale, e pareti bronchiali anormalmente ispessite solo con bronchite concomitante. Se riconducibili principalmente a condromalacia, ci può essere una variazione pronunciata nel diametro dei bronchi tra le radiografie fatte durante l'inspirazione rispetto all'espiazione (secondaria a malattia cronica delle vie aeree, specialmente nei gatti a causa dell'intrappolamento dell'aria causato dal restringimento del lume bronchiale da spasmo, infiammazione o fibrosi – in fase precoce può essere difficile da riconoscere, mentre in uno stadio avanzato, il polmone spinge caudalmente il diaframma conferendogli un aspetto appiattito e determinando un distanziamento tra il cuore e la cupola del diaframma; il polmone può anche apparire più grande e radioluceto).

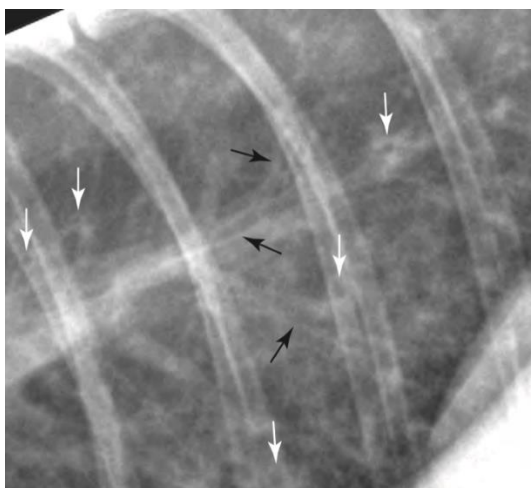


Figura 3.3 - Radiografia laterale di gatto con un pattern bronchiale lieve-moderato: presenti radiopacità ad anello (*frecce bianche*) e tram tracks (*frecce nere*).

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

3.3 Pattern interstiziale:

Il pattern interstiziale deriva da un ispessimento della componente interstiziale e, in base alla distribuzione della lesione, di classifica in:

- ✦ *Strutturato (Figura 3.4)*: si riferisce a un nodulo o massa polmonare, che porta a mettere in differenziale un processo neoplastico o infiammatorio, che deve essere interpretata nel contesto di segnalazione e anamnesi, e una diagnosi definitiva non deve mai essere fatta sulla base del solo aspetto radiografico. Va tenuta in conto la numerosità delle strutture visibili: i vasi polmonari determinano un'opacità circolare singola, e questi sono spesso confusi con un nodulo polmonare (sono comunque peribronchiali, e molte volte è possibile vedere la porzione di collegamento del vaso, proiettata lateralmente, che si estende perifericamente dal "nodulo" – definita coda; i vasi polmonari end-on

sono anche più opachi rispetto al vero nodulo di diametro comparabile, per la forma cilindrica contro quella sferica). Affinché sia visibile radiograficamente, deve raggiungere un diametro critico che gli permetta di assorbire abbastanza raggi X e diventare evidente quando sovrapposto all'opacità di fondo eterogenea del polmone; il cut-off (4 mm) deve tener conto della posizione nel polmone, della sovrapposizione ad altre strutture e della qualità dell'immagine radiografica. La sovrapposizione di singoli piccoli noduli, ciascuno al di sotto del limite di rilevamento radiografico, può delineare un pattern polmonare anomalo a causa dell'effetto silhouette, ma l'opacità risultante potrebbe non avere l'aspetto di un nodulo perché la sommazione delle opacità potrebbe differire dalla forma dei singoli elementi sovrapposti (se piccoli definisce il pattern interstiziale non strutturato). La distinzione tra una massa polmonare e un nodulo polmonare è strettamente legata alle dimensioni (2,0 cm nodulo, >2,0 cm massa).

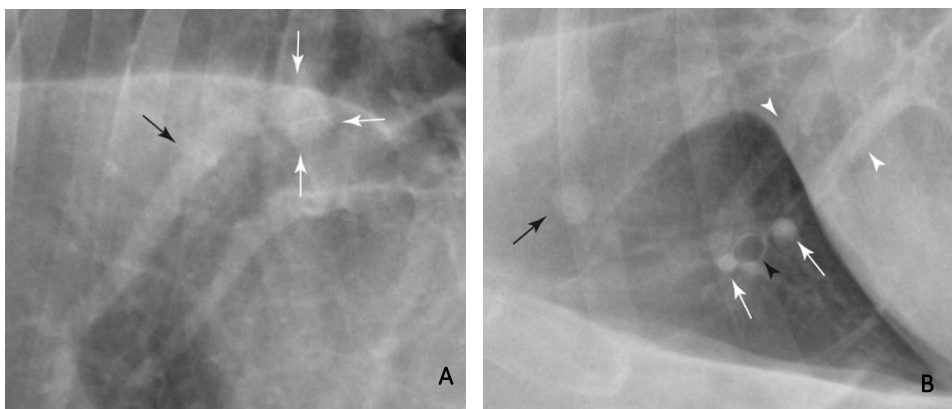


Figura 3.4

- A. Vista laterale di un cane dove c'è un'opacità nodulare appena ventro-caudalmente alla trachea (*freccia bianca*). Sarebbe facile interpretare questa opacità come un nodulo polmonare, tranne che c'è un'opacità tubolare adiacente (*freccia nera*) collegata all'opacità nodulare. Pertanto, l'opacità nodulare è una porzione di un vaso proiettato all'estremità, mentre l'opacità tubolare rappresenta il resto del vaso proiettato lateralmente.
- B. Radiografia laterale dell'aspetto cranioventrale del torace di cane: l'opacità craniale (*freccia nera*) è un nodulo polmonare; le altre strutture più piccole (*freccie bianche*) sono vasi polmonari terminali. Sono facilmente identificabili come vasi perché sono più opachi del previsto per un nodulo di questo diametro, sono situati adiacenti a un bronco (*punta di freccia nera*) e sono visibili ramificazioni vascolari proiettate lateralmente (*punte di freccia bianche*).

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

I noduli mineralizzati (**Figura 3.5**) diventano visibili anche a un diametro molto piccolo a causa della loro maggiore densità fisica, con maggiore assorbimento dei raggi X (metaplasia ossea polmonare è la condizione benigna più comune di noduli polmonari mineralizzati nel cane, ma non sono situati adiacenti a un bronco e non hanno una coda di collegamento visibile).

La mineralizzazione distrofica di un nodulo dei tessuti molli nel polmone potrebbe avere lo stesso aspetto della metaplasia ossea polmonare e i tumori osteogenici, come l'osteosarcoma, avrebbero la tendenza a provocare lesioni metastatiche mineralizzate (insolito) ma, anche con noduli calcificati, l'estensione della calcificazione non è rilevabile se non tramite TC. Se i noduli polmonari sono visibili in una sola proiezione, assicurarsi che il nodulo sia nel polmone perché potrebbe trattarsi di una struttura sovrapposta (con la fluoroscopia si può prestare attenzione alla coincidenza tra il movimento del nodulo e polmonare durante i cicli respiratori; la TC permette di verificare la collocazione nello spazio tridimensionale).

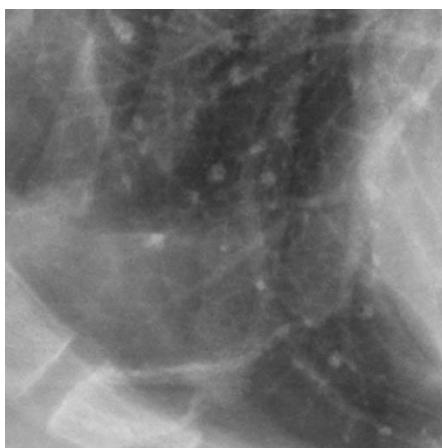


Figura 3.5 - Noduli di mineralizzazione polmonare di cane

(Donald E. Thrall; Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018)

Va esclusa la presenza di strutture superficiali (papilloma, capezzolo o ectoparassita) responsabili dell'opacità: se assenti e non è possibile eseguire fluoroscopia o TC, ripetere le radiografie toraciche in un secondo momento per rivalutare il nodulo sospetto per la progressione. Una massa polmonare situata nella porzione centrale di un lobo polmonare è di solito facile da rilevare radiograficamente, a meno che non vi sia un consolidamento alveolare adiacente (spesso, molte masse polmonari passano inosservate clinicamente fino al raggiungimento di dimensioni in grado di compromettere la funzione respiratoria). In questa fase, sono spesso presenti altri cambiamenti radiografici che riducono la cospicuità della massa polmonare (versamento pleurico o atelettasia), che ne rende più difficile l'individuazione radiografica. Le masse possono anche risiedere in regioni periferiche del polmone dove saranno evidenti solo se lo studio radiografico include una

proiezione che massimizza l'aerazione di quella porzione del polmone (necessarie quattro proiezioni del torace di routine). Sono state identificate alcune associazioni circa la collocazione delle masse e la loro natura, che se non sempre risultano veritiere. I sarcomi istiocitici tendono ad essere più grandi e si collocano soprattutto nei lobi del polmone craniale sinistro e medio destro, mentre gli adenocarcinomi nel lobo caudale sinistro. Occasionalmente, noduli polmonari o masse contengono una cavità d'aria, detti noduli o masse cavitare (Figura 3.3.6 – B). Le lesioni cavitare con pareti sottili (bolle polmonari), sono generalmente benigne e derivano da un trauma pregresso o da una malformazione polmonare congenita; possono essere singole o multiple (se recenti è solitamente associata ad altri cambiamenti intratoracici associati al trauma, come versamento pleurico, pneumotorace o emorragia polmonare e può essere più irregolare rispetto a una bolla traumatica cronica o congenita). Una massa polmonare cavitaria con una parete spessa, diversa da una bolla polmonare traumatica acuta, di solito deriva dalla cavitazione spontanea di una massa solida in cui il contenuto della lesione si è liquefatto e drenato in un bronco collegato alla cavità, riempiendosi di gas. Qualsiasi lesione cavitaria ha il potenziale di rottura, portando allo pneumotorace.

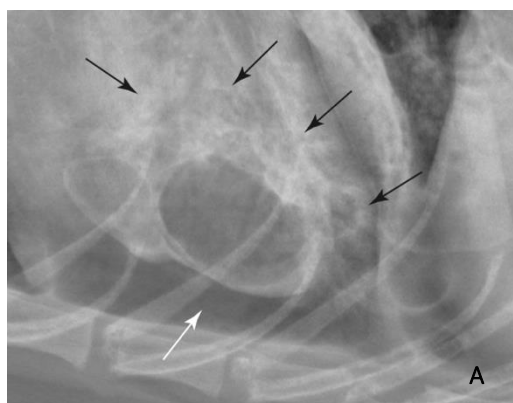


Figura 3.6

- A. Radiografia laterale di un cane investito con lesioni cavitare multiple periferiche (bolle polmonari traumatiche), accompagnata da pattern alveolare coerente con emorragia (frecce nere).
- B. Radiografia ventrodorsale di un cane con blastomicosi e modello interstiziale non strutturato. (Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

✦ **Non strutturato (Figura 3.6 – B):** deriva da un aumento dell'opacizzazione di fondo creata da eccesso di liquido, crescita cellulare o infiltrazione nella struttura interstiziale di supporto del polmone; la lesione non è organizzata in

forma solitaria o multipla, ma coinvolge l'interstizio in modo relativamente uniforme e forme interstiziali lievi possono non essere diagnosticate o il normale pattern interstiziale viene erroneamente diagnosticato come patologico. Sono rare le malattie che provocano la formazione di un vistoso pattern interstiziale non strutturato rispetto a quelle che si traducono in un pattern polmonare alveolare o bronchiale. Gli unici pattern interstiziali non strutturati diagnosticabili con certezza sono dati da trasudazione di liquidi dai capillari interstiziali, presenza di una risposta infiammatoria di basso grado (se di alto grado, o virulente, progrediscono rapidamente dando un pattern alveolare mentre la malattia si diffonde dall'interstizio agli alveoli adiacenti), di una proliferazione del normale tessuto interstiziale o crescita diffusa delle cellule neoplastiche. Diverse eziologie non patologiche sono causa di falso positivo, come la sottoesposizione radiografica, status di ingrassamento e atelettasia derivante da scarsa ventilazione, sedazione o decubito (necessario eseguire proiezioni VD o DV a causa della tendenza dei polmoni ad avere un'opacità generalmente aumentata i latero-laterale). Una caratteristica importante di alcune malattie che causano pattern interstiziale non strutturato è la loro natura dinamica: l'insufficienza cardiaca sinistra, ad esempio, porterà prima a edema polmonare interstiziale, ma questo diventa presto edema alveolare, che sarà più opaco e diffuso, e il pattern alveolare risultante oscurerà qualsiasi pattern interstiziale presente, che può persistere per un breve periodo o sovrapporsi a un pattern bronchiale o alveolare. La diagnosi di un pattern interstiziale non strutturato si basa sulla scoperta di un aumento anomalo dell'opacità radiografica di fondo del polmone, risultante della sommatoria data dalla sovrapposizione di tutto l'interstizio patologico; quando si tratta di lesioni di grandi dimensioni, come in caso di malattia alveolare lobare o malattia delle principali vie aeree, l'effetto sommatoria è ridotto al minimo e l'anomalia radiografica è più rappresentativa del processo di malattia effettivo. Se le singole lesioni sono piccole e disposte disomogeneamente, se sommate in una radiografia, possono delineare un'opacità che assomiglia a una struttura o a un pattern non effettivamente presente nel paziente.

Il pattern può assumere aspetti leggermente diversi in base alle sfumature che la patologia, dato il suo impatto sulla composizione del parenchima polmonare, imprime sulla pellicola radiografica: miliare, reticolare, reticolonodulare, non strutturato e a nido d'ape. Tuttavia, questo grado di sottoclassificazione non è necessario poiché può essere un fattore di confondimento in campo non specialistico: a causa dell'effetto di sommazione, la sottocategorizzazione dei modelli polmonari interstiziali è superflua poiché la rappresentazione dell'effettiva distribuzione interstiziale della malattia non è quasi mai deducibile sul piano radiografico.

3.4 Pattern vascolare:

È il risultato dell'accentuazione della radiopacità normalmente riconducibile alle strutture vascolari a causa della loro distensione, che ne provoca l'aumento dello spessore, e si manifesta nel caso di sovraccarico volumetrico del circolo interessato.

3.4.1 Vena cava caudale:

Di dimensioni variabili a seconda della fase della respirazione e del ciclo cardiaco; può essere definita ingrandita solo se costantemente più grande di diametro rispetto alla lunghezza del V/VI corpo vertebrale toracico della colonna vertebrale misurata in LL o se il diametro della vena cava caudale >1,5 volte il diametro dell'aorta discendente. Può ingrandirsi in risposta all'aumento della pressione venosa centrale, ma la dimensione della vena cava caudale non è un modo accurato per valutare la pressione venosa centrale

3.4.2 Aorta:

L'allargamento del mediastino precardiaco in VD o DV (*Figura 3.7*), può indicare la dilatazione dell'arco aortico e, se limitato all'aorta discendente, è visibile in pazienti con stenosi aortica e dotto arterioso pervio. In LL, un arco aortico dilatato può simulare la presenza di una massa cranialmente al cuore, il che è tanto più vero quanto maggiore è l'effetto silhouette che si viene a creare. Alcuni gatti più anziani mostrano, sebbene sia clinicamente irrilevante, un'aorta tortuosa in LL, con un orientamento dell'arco aortico più verticale che poi si curva verso l'alto e

caudalmente, assumendo un andamento serpentino mentre progredisce verso il diaframma. In DV o VD, il vaso può essere proiettato lateralmente verso il mediastino, sul lato sinistro, ed essere interpretato erroneamente come un nodulo polmonare se viene impresso sulla pellicola in sezione trasversale

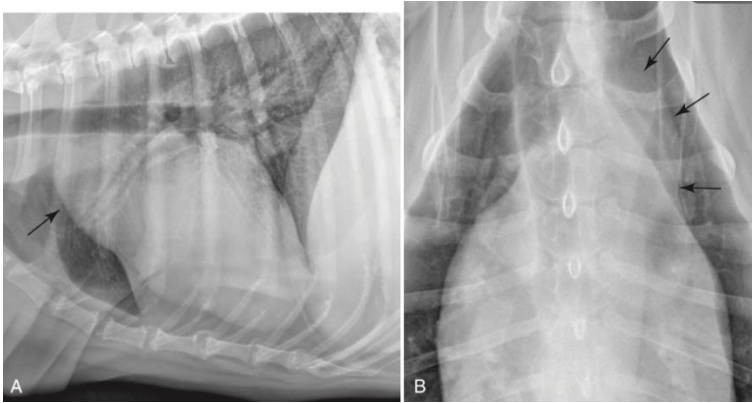


Figura 3.7 - Radiografia laterale (A) e DV (B) un cane con stenosi aortica: rigonfiamento sull'aspetto craniodorsale (A) o cranialmente a sinistra (B) della silhouette cardiaca (*freccia nera*) per aneurisma dell'arco aortico. - Radiografia ventrodorsale di un cane con blastomicosi e modello interstiziale non strutturato.

(Donald E. Thrall; Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018)

3.4.3 Arteria polmonare principale:

Normalmente non è visibile come struttura distinta, ma quando si dilata sufficientemente, appare come un rigonfiamento segmentale a ore 1:00 in VD o DV (*Figura 3.8*); ciò può verificarsi in caso di ipertensione polmonare (infezione da dirofilaria) e turbolenza (stenosi polmonare o dotto arterioso pervio). È un'evenienza rara nei gatti e non perché non si verifici, ma perché l'arteria dilatata non si estende oltre la silhouette cardiaca come avviene nei cani.



Figura 3.8 - Radiografia DV di un cane con dilatazione dell'arteria polmonare principale (frecce nere).
(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

3.4.4 Vasi polmonari lobari:

I vasi parenchimali e le vie aeree sono disposti in una triade arteria-bronco-vena, con il bronco sempre posizionato tra l'arteria e la vena polmonare. In LL (*Figura 3.9 – 1*), quando le arterie polmonari possono essere viste come strutture separate dalle vene polmonari, le arterie sono dorsali e le vene sono ventrali al bronco intermedio (vale principalmente per le arterie e le vene lobari poste cranialmente, perché le arterie e le vene lobari caudali sono sovrapposte, per cui le arterie polmonari lobari caudali sono difficili da differenziare dalle vene in LL). L'arteria polmonare e la vena lobare craniale destra fungono da riferimento, perché sono meglio viste come strutture distinte quando l'animale è in decubito laterale sinistro, in cui il lobo polmonare craniale destro è in una condizione di migliore insufflazione, con conseguente migliore definizione dell'arteria lobare e delle vene lobari craniali di destra. Al contrario, con il decubito destro, i vasi omonimi di sinistra sono difficilmente definibili a causa della loro posizione più dorsale e del decorso diretto cranialmente.

In una proiezione VD o DV (*Figura 3.4.4.9 – 2*), le arterie e le vene polmonari sono più convenientemente confrontate nei lobi caudali in cui le arterie polmonari sono laterali alle vene polmonari, con il bronco interposto. I vasi polmonari del lobo caudale sono meglio visibili in DV che VD grazie al maggior gradi di

insufflazione in decubito sternale; in aggiunta, i vasi lobari caudali sono più perpendicolari al fascio radiografico divergente rispetto al paziente in decubito dorsale per la radiografia VD. Le arterie e le vene sono meno visibili nei lobi craniali o nel lobo medio destro nelle proiezioni DV o VD. Nelle triadi, lo spazio tra arteria e vena non è sempre occupato completamente dalla presenza del bronco: la posizione esatta di questo e le sue dimensioni effettive possono essere determinate solo se la parete bronchiale è mineralizzata o ispessita. Le arterie polmonari periferiche dovrebbero avere approssimativamente lo stesso diametro della vena polmonare associata.

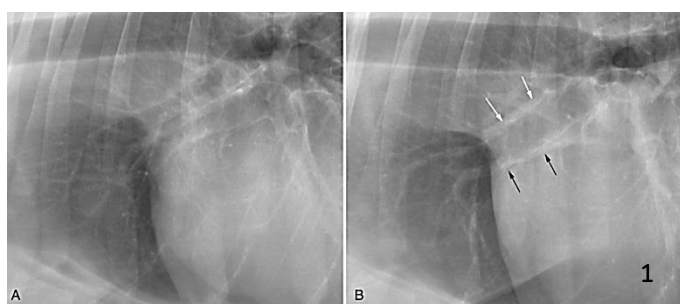


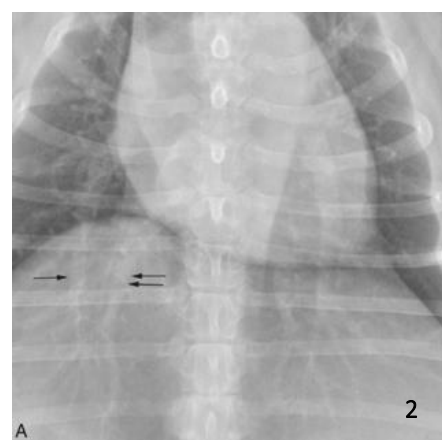
Figura 3.9

1. Viste laterali destra (A) e sinistra (B) di un cane normale. In A, i vasi del lobo craniale sono sovrapposti e distinguere l'arteria del lobo craniale destro dalla vena del lobo craniale destro è impossibile. In B, l'arteria (frecce bianche) e la vena (frecce nere) per il lobo craniale destro sono più chiaramente visibili. La capacità di distinguere l'arteria craniale destra dalla vena è in genere più facile in una radiografia laterale sinistra. Si noti la dimensione simile dell'arteria e della vena in B.
2. Radiografia dorsoventrale (A) di cane normale: l'arteria del lobo caudale destro (singola freccia nera) è laterale alle vie aeree, mentre la venCa è mediale (doppie frecce nere).

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

Il diametro absolute dei vasi del lobo caudale sono rilevate ponendo il vaso a confronto con lo spessore della IX costa in VD o DV dove si intersecano (Figura 3.10), punto in cui si delinea un quadrato con i lati di uguale lunghezza (vaso e costa hanno le stesse dimensioni): se piccola, sarà orientato in verticale; se ingrandita, l'asse lungo è posto in orizzontale

- L'ingrandimento dell'arteria polmonare può essere dovuto alla proliferazione della tunica intima o media da Dirofilariosi, Angiostrongilosi Aelurostrongilosi, PTE o trombosi primaria, malattia renale (amiloidosi, glomerulonefrite), setticemia, pancreatite, iperadrenocorticismo, grave malattia polmonare cronica. Nel caso di Dirofilariosi, una o tutte le arterie polmonari possono ingrandirsi, seppure siano interessate soprattutto le arterie lobari caudali a destra; nei gatti, l'allargamento dell'arteria polmonare principale di solito non è visibile radiograficamente poiché è più mediale e il suo limite non è visibile



(possono dilatarsi le arterie periferiche nei lobari caudali, visibili in VD, con vene polmonari caudali di dimensioni normali; l'allargamento dell'arteria lobare polmonare felina può risolversi e riapparire nell'arco di 4-5 mesi, perciò i cambiamenti vascolari non vanno considerati in senso assoluto). La dirofilariosi può portare PTE, che dà aumento dell'opacità polmonare, inizialmente misto e poi con tendenza al pattern alveolare.

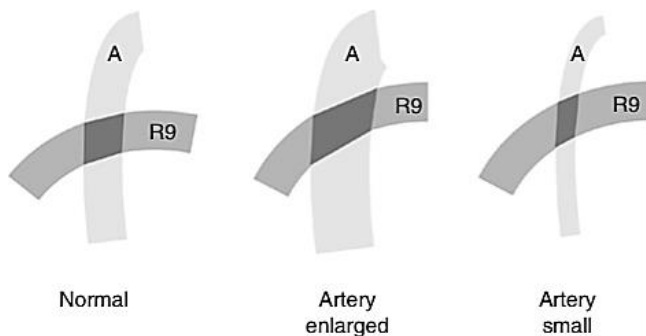


Figura 3.10 - Rappresentazione schematica del punto di incontro tra IX costa (R9) e un'arteria (A) per lo studio del pattern vascolare

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

- Condizioni che possono aumentare le dimensioni delle vene polmonari includono sovraccarico pressorio o volumetrico da insufficienza mitralica, endocardiosi valvolare mitralica, shunt precoci sinistra-destra (PDA e difetto del setto ventricolare), malattia miocardica primaria, insufficienza miocardica (aritmie, fibrosi), cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica o restrittiva, ostruzione atriale da massa alla base cardiaca e trombosi all'interno dell'atrio sinistro.
- Alcune condizioni possono aumentare le dimensioni di entrambe arterie e vene polmonari: shunt da sinistra a destra, PDA, difetto del setto ventricolare o del setto atriale, fistola artero-venosa periferica, sovraccarico di liquidi EV e ritenzione di liquidi secondaria a diminuzione della gittata cardiaca. La diminuzione delle dimensioni delle arterie polmonari e delle vene può essere legata a shunt destra-sinistra, tetralogia di Fallot, stenosi polmonare grave con diminuzione della gittata cardiaca, ipovolemia, shock o disidratazione. Indipendentemente dalla causa, i campi polmonari appaiono radiotrasparenti per la riduzione del contributo vascolare all'opacità polmonare.

Un cambiamento nella forma dei vasi polmonari può anche verificarsi ed è un riscontro comune nei cani con dirofilariosi in cui i vasi diventano tortuosi, o possono anche sembrare terminare bruscamente (troncamento). L'interessamento della

regione perivascolare nel polmone adiacente provoca una perdita parziale o completa della visibilità vascolare.

Essendo strutture dinamiche, che modificano il loro stato di dilatazione molto rapidamente, informazioni più significative vengono raccolte con esami radiografici sequenziali, soprattutto con recenti modificazioni delle terapie. Ad esempio, con insufficienza cardiaca congestizia sinistra, inizialmente si ha l'aumento della pressione di riempimento diastolica nel ventricolo sinistro, trasmessa poi nell'atrio sinistro e quindi nelle vene polmonari (ipertensione polmonare venosa con ingrandimento delle vene rispetto alle arterie corrispondenti). Si ha quindi trasudazione del liquido dai capillari polmonari all'interstizio (pattern interstiziale nebuloso non strutturato – difficilmente visibile perché di breve durata; progredisce tipicamente in aree multifocali di opacità polmonare alveolare, oscurando le strutture vascolari polmonari, seguito da edema alveolare). La patologia progredisce verso l'ipertensione polmonare arteriosa, come spesso si verifica in cani affetti da Myxomatous Mitral Valve Disease, che distende i capillari polmonari a causa di un aumento della resistenza al flusso, con conseguente ulteriore aumento della pressione dell'arteria polmonare. Radiograficamente, ciò potrebbe comportare l'allargamento sia delle arterie polmonari che delle vene, ma tale reperto in presenza di MMVD canina non è comune.

CAPITOLO 4 – RADIOLOGIA DI PLEURE E MEDIASTINO

4.1 Esofago:

L'esofago inizia con lo sfintere cricofaringeo o esofageo craniale, e continua fino allo iato esofageo del diaframma, per proseguire, per un breve tratto, in cavità addominale fino al cardias. L'esofago cervicale prossimale si trova dorsalmente e leggermente a sinistra della trachea, per poi spostarsi sempre più lateralmente a sinistra fino all'ingresso del torace, affiancato da arteria carotide comune sinistra, tronco vagosimpatico, vena giugulare interna sinistra e dotto tracheale. Nel mediastino craniale, è strettamente correlato ai muscoli longus colli e longus capitis dorsalmente e alla trachea ventralmente a destra, ma devia gradualmente in posizione mediana dorsalmente ad essa fino alla carena (V-VI vertebra toracica). A questo livello, si trova a destra dell'arco aortico ed è accompagnato dal nervo vago di ambo i lati (che, biforcandosi, forma i due tronchi vagali dorsale e ventrale), con cui oltrepassa lo iato esofageo.

Sarebbe opportuno eseguire radiografie complete della porzione cervicale e toracica per esaminare l'organo in ogni sua parte. L'assenza di risultati radiografici indicativi di patologia non elimina la possibilità di malattia esofagea, da indagare meglio con studi contrastografici.

L'esofago è solitamente vuoto e raramente evidente con le radiografie toraciche dato l'effetto silhouette con muscoli e strutture mediastiniche adiacenti (a volte visibile in proiezione LL sinistra come debole radiopacità dei tessuti molli tubolari tra l'aorta discendente e la vena cava caudale per il contenuto liquido). In animali agitati, sedati e dispnoici o in anestesia generale si può riscontrare un minimo accumulo segmentale di aria, in genere cranialmente alla biforcazione tracheale, che può essere variabile e incostante. In alcune condizioni, possono portare a una grave ectasia esofagea, che mima il megaesofago patologico ma si risolve spontaneamente al risveglio.

Variazioni normali come attorcigliamenti e pieghe nella porzione prossimale dell'esofago toracico (esofago ridondante), possono essere identificate in cani giovani o brachicefali e, in alcuni, la motilità può essere alterata in modo significativo in questa regione.

Il megaesofago (da ectasia e ipomotilità – *Figura 4.11*) è una condizione non comune nei gatti, ma è stato descritto in alcuni casi di pilorospasmo; tuttavia, rimane la causa più comune di rigurgito e il disturbo di motilità più frequentemente riportato dell'esofago canino. Può essere segmentale (cervicale o toracico) o generalizzato, caso in cui la porzione toracica presenta un grado maggiore di ectasia per la pressione intratoracica negativa. Si verifica secondariamente a malattie della giunzione neuromuscolare (miastenia grave), del muscolo striato (miosite), dei nervi periferici (polineuropatia) o del sistema nervoso centrale (infiammatorio, tossico e neoplastico).

Radiograficamente, il megaesofago generalizzato si evidenzia come un'importante ectasia caratterizzata dalla presenza di una stria orizzontale nel punto di sovrapposizione con la parete dorsale della trachea (*tracheoesophageal stripe*). Con radiografie toraciche LL, due sottili bande radiopache parallele scorrono craniocaudalmente nel mediastino dorsale e rappresentano la parete esofagea. Nel caso di una grave dilatazione, si arriva a visualizzare il bordo ventrale del muscolo longus colli e la vena azygos sovrastante. Può essere presente ritenzione di cibo o liquidi, spostamento ventrale di trachea intratoracica e cuore o polmonite ab ingestis. In VD, la parete esofagea è più spesso identificata come una sottile banda a opacità di tessuto molle posta a sinistra della colonna vertebrale. Se la dilatazione è abbastanza grave, si può vedere anche una seconda banda a destra, convergente con la sinistra sullo sfintere esofageo caudale.



Figura 4.11 – Radiografia LL di cane con megaesofago

(Karen M. Tefft; *Megaesophagus in Dogs and Cats*; Apr 8, 2020)

Il megaesofago localizzato può essere riscontrato in concomitanza a ernie esofagee congenite (Shar-pei) o acquisite (favorita da debolezza diaframmatica, elevata pressione addominale e ostruzione delle vie aeree superiori). Con ernie scorrevoli, lo sfintere esofageo caudale e parte del fondo gastrico si spostano dinamicamente attraverso lo iato esofageo e, radiograficamente, si visualizza una radiopacità di tessuto molle (e gas) tra l'aorta e la vena cava caudale in LL sul bordo diaframmatico craniale. Se evidenziabile anche in VD, l'opacità l'esofago assume una posizione mediana ed è leggermente a sinistra della colonna vertebrale. Con l'esame contrastografico, se il fondo è erniato insieme all'esofago, possono essere visibili le pieghe rugali delineate dal bario. Nel caso di ernie paraesofagee (del fondo all'interno del mediastino con lo sfintere esofageo caudale in addome), in VD il fondo è a sinistra dell'esofago e il contenuto dell'ernia può spostarsi durante il ciclo respiratorio.

Un'altra anomalia che è possibile riscontrare con megaesofago, è data dalle anomalie dell'anello vascolare (Figura 4.12); l'aorta deriva dal IV arco aortico sinistro, mentre il IV arco aortico destro regredisce: malformazioni a carico degli archi aortici anomali può dare compressione esofagea secondaria. Dei sette tipi di anomalie dell'anello vascolare descritti, I-III tipo hanno un arco aortico destro persistente, il tipo IV un doppio arco aortico e i tipi V-VII presentano arco aortico sinistro e legamento arterioso destro persistenti accompagnati dall'arteria succlavia destra. Il termine arco aortico destro persistente, anomalia più comune, si riferisce alla regressione del IV arco sinistro con persistenza del IV destro: ciò fa sì che l'aorta, normalmente a sinistra della trachea e dell'esofago e collegata all'arteria polmonare dal legamento arterioso, si trovi sul lato destro; pertanto, il legamento arterioso comprime l'esofago a livello della base del cuore (V-VI ICS). Non sempre si identifica radiograficamente l'ectasia esofagea. La porzione dilatata dell'esofago cranialmente alla base cardiaca simula un effetto di massa contenente aria e/o ingesta e sposta la trachea ventralmente. Talvolta, è possibile vedere la trachea deviata a sinistra in VD. In ogni caso, si rende necessaria la videofluoroscopia: spesso è presente una disfunzione esofagea caudale alla compressione che influenza il grado di risoluzione dei segni clinici se l'anello

vascolare viene corretto chirurgicamente. La vena cava craniale sinistra persistente può accompagnare l'arco aortico sinistro persistente: essa viene individuata alla base del cuore durante la toracotomia sinistra nella correzione dell'arco aortico persistente. Anche l'arteria succlavia destra persistente può comprimere l'esofago: di norma essa si ramifica dal tronco brachiocefalico, ma può invece derivare direttamente dall'arco aortico, distalmente al normale punto di origine; quindi si porta dorsalmente all'esofago e a sinistra del piano mediano, dove risiede l'arco aortico normale, diretta verso l'arto anteriore destro. La compressione esofagea ha luogo più cranialmente rispetto a quanto si osserva con la persistenza del IV arco aortico di destra, ma è meno grave perché l'esofago non è ulteriormente compresso dalla base del cuore ventralmente.

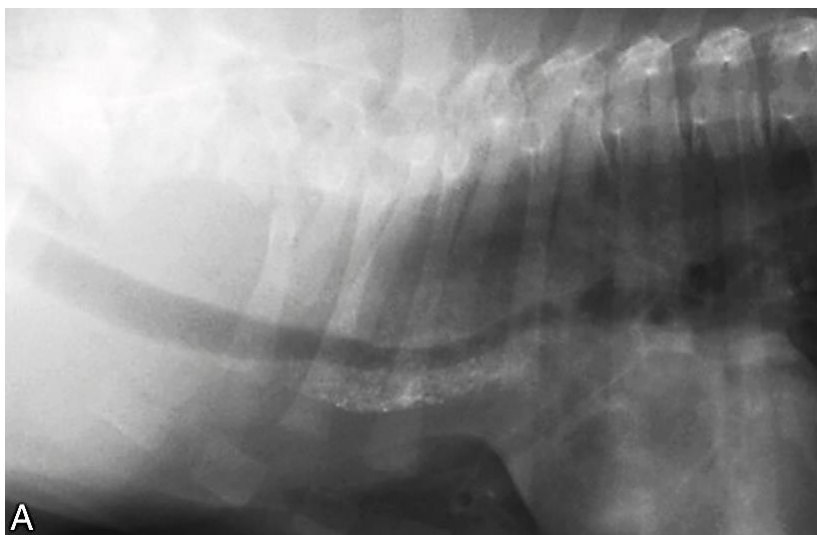


Figura 4.12 – Radiografia toracica laterale di un pastore tedesco di 2 mesi con arco aortico destro persistente: trachea toracica spostata ventralmente con mineralizzazione e materiale estraneo nel segmento esofageo ectasico cranialmente al cuore. L'esofago toracico caudale appare normale. (*Donald E. Thrall; Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

4.2 Trachea:

La trachea è suddivisibile in una porzione cervicale ed una intratoracica ed è facilmente individuabile nelle immagini radiografiche LL e DV/VD grazie all'interfaccia tra molli e aria, netta e definita. Per ridurre al minimo qualsiasi artefatto dipendente dal decubito dell'animale, la testa deve essere posizionata in posizione neutra. La porzione cervicale decorre a fianco dell'esofago sul piano mediano, come accennato nel capitolo 4.2. La porzione toracica è collocata appena a destra della linea mediana nel mediastino craniale. In LL assume andamento apparentemente parallelo alla colonna vertebrale, divergendo

leggermente nel torace dove le vertebre si inclinano dorsalmente e deviando ventralmente nel punto in cui si ha la carina (*ventral bending*). In condizioni non patologiche, il lume della trachea dovrebbe rimanere uniforme in tutte le fasi della respirazione: è importante distinguere la fase della respirazione quando si fa uso della radiografia toracica per la ricerca di patologie come il collasso tracheale, caratterizzate da una manifestazione dinamica. Poiché non è possibile considerare le dimensioni in termini assoluti a causa dell'artefatto di magnificazione, il diametro tracheale della porzione intratoracica può essere valutato confrontandolo con quello a livello dell'ingresso toracico. Nelle razze dolico/norm-cefaliche, il rapporto medio è $0,20 \pm 0,03$; nelle brachicefaliche, è leggermente $<0,16 \pm 0,03$ (nei Bulldog inglesi invece risulta di $0,13 \pm 0,38$).

Patologie come la condromalacia bronchiale e il collasso tracheale (*Figura 4.13*) sono comuni in cani toy di media-tarda età e, talvolta, sono coesistenti. L'indagine migliore per visualizzare entrambe rimane la fluoroscopia che, grazie alla sua dinamicità, permette di intravedere anche il collasso bronchiale. La condromalacia è difficilmente identificabile nell'imaging radiografico poiché i cambiamenti ad essa associati sono troppo lievi. Il collasso tracheale esiste in forma statica (sempre evidente come riduzione del calibro tracheale in senso dorso-ventrale) o dinamica (dipendente dalla fase del ciclo respiratorio) e può verificarsi in qualsiasi punto della trachea lungo il suo decorso. Il collasso tracheale intratoracico si presenta più comunemente nella fase espiratoria per aumento della pressione intratoracica, mentre quello cervicale si verifica durante la fase inspiratoria e, inducendo collasso laringeo e infiammazione delle basse vie aeree, può esitare in edema polmonare. Nel caso di collasso non chiaramente evidente, è possibile osservare la presenza di una lieve ondulazione indice di condromalacia. È possibile, in animali asintomatici, riscontrare la presenza di una linea radiopaca per un segmento più o meno lungo della trachea, che corrisponde allo stiramento delle fibre del muscolo tracheale a causa del collasso stesso, ma non va confusa con la flaccidità tracheale, che in genere accompagna la trachea lungo tutto il decorso. In ogni caso, è bene ricercare la presenza di condizioni patologiche correlate al collasso, come bronchite, bronchiectasia o patologia cardiaca.



Figura 4.13 - Radiografia di cane: presente un collasso di circa il 75% della trachea cervicale
(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition*; Elsevier Inc. 2018)

4.3 Cuore:

La malattia cardiaca è una delle principali cause di morte nella specie canina, e uno dei reperti più frequentemente ad esso associati è la cardiomegalia. Per cui, la radiografia del sistema cardiovascolare è indicata quando si ha un paziente con sospetta malattia cardiaca (per la ricerca di cardiomegalia) e, insieme all'ecocardiografia, aiuta nell'impostazione terapeutica e nel monitoraggio della risposta terapeutica o progressione della patologia. Soprattutto nel cane, le radiografie non sono molto accurate per valutare la funzione cardiovascolare o la morfologia, anche a causa dell'ampia varietà morfologica dell'assetto anatomico dipendente dalla razza (cani con importante massa muscolare o torace a forma di botte – Boxer, Labrador Retriever e Cavalier King Charles Spaniel – hanno una silhouette cardiaca apparentemente ingrandita; levrieri e razze dal torace profondo mostrano un'ombra cardiaca apparentemente piccola), dell'effetto del posizionamento radiografico sulla silhouette cardiaca, e del fatto che molti cambiamenti fisiologici non sono accompagnati da cambiamenti morfologici. Di conseguenza, con un'anomalia cardiaca, suggerita dall'aspetto radiografico o dalle informazioni cliniche o anamnestiche, l'ecocardiografia è più indicata.

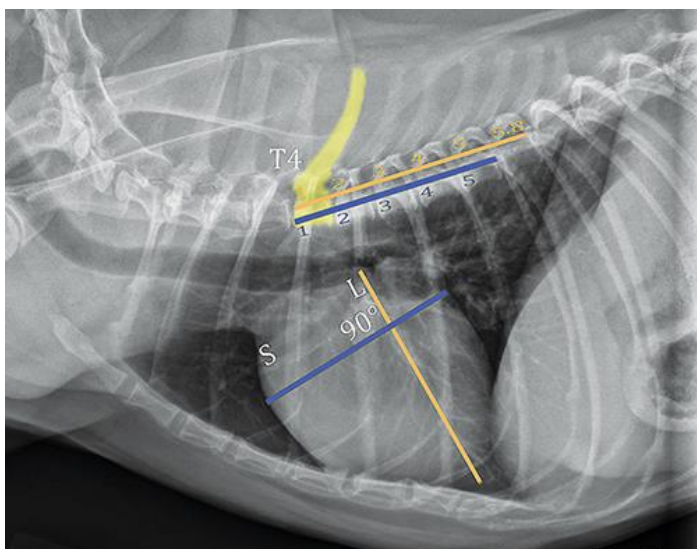


Figura 4.14 - radiografia LL di cane per la determinazione del VHS: in giallo si evidenzia la vertebra T4, a partire dalla qual si inizia a contare i corpi vertebrali per il calcolo dell'indice, si riportano in giallo e in blu le linee che identificano, rispettivamente, l'asse lungo (L) e l'asse corto (S) del cuore

(Stacey Fox-Alvarez; Vertebral Heart Scale; April 2018)

La valutazione radiografica soggettiva del cuore sarà di maggior valore quando le anomalie cardiache sono pronunciate. Un metodo per indicizzare le dimensioni del cuore alle dimensioni del corpo e determinare più accuratamente la cardiomegalia, è noto come scala cardiaca vertebrale (VHS – *Figura 4.14*), in cui le dimensioni della silhouette cardiaca sono misurate in termini di lunghezze del corpo vertebrale toracico su radiografie semplici, per tenere conto dell'effetto dello spessore della parete corporea sulle dimensioni della silhouette cardiaca; tuttavia, anche se di facile impiego, potrebbe non essere utilizzato di routine per valutare quantitativamente le dimensioni del cuore poiché spesso si corre il rischio di incorrere in falsi negativi trattandosi di un metodo a bassa sensibilità (specialmente se da lieve a moderata). Nel metodo VHS vengono sommate le misure degli assi lungo e corto del cuore, confrontati poi alla lunghezza dei corpi vertebrali a partire da T4, per quantificare le dimensioni del cuore in termini di numero di vertebre. Il range normale è 8,7-10,7 corpi vertebrali. Vista la notevole variabilità inter-operatore e tra diverse radiografie nello stesso animale, il miglior uso del VHS è quello di confrontare le dimensioni cardiache su radiografie seriali nel tempo per monitorare la progressione della malattia o la risposta al trattamento. Alla luce di quanto detto, bisogna aggiungere che esiste una differenza nell'aspetto della silhouette cardiaca nelle radiografie ventrodorsali (nei cani di taglia grande, la silhouette cardiaca sarà ingrandita per l'effetto di

magnificazione) rispetto a quelle dorsoventrali (il diaframma è spostato cranialmente, devia il cuore cranialmente, di solito nell'emitorace sinistro – soprattutto nei cani di taglia media e grande). Alterazioni della silhouette cardiaca possono rappresentare un limite alla valutazione del VHS; essa è definita da cuore, pericardio, qualsiasi fluido o tessuto nello spazio pericardico e qualsiasi tessuto o fluido nel mediastino immediatamente adiacente al cuore, importante nei pazienti obesi perché il grasso nel mediastino adiacente al cuore ne aumenta le dimensioni. In ultima analisi, valutare la silhouette cardiaca per l'evidenza di dilatazione cardiaca è importante, soprattutto se accompagnata da segni di ICH (versamento pleurico bilaterale con atelettasia polmonare secondaria, ascite ed epatosplenomegalia).

I gatti sono poco soggetti a variazioni da paziente a paziente nell'aspetto radiografico del cuore e c'è una minor influenza legata al posizionamento, anche se il BCS e lo spessore della parete toracica distorcono la silhouette cardiaca a causa delle raccolte adipose intorno al cuore.

4.4 Mediastino:

Ogni sacco pleurico è formato da pleura mediastinica, diaframmatica, costale e polmonare, definite come continue. Nella maggior parte dei cani e dei gatti il mediastino è fenestrato, consentendo la libera comunicazione tra le due sacche pleuriche e la diffusione bilaterale di patologie che coinvolgono solo una delle due sacche; tuttavia, ciò è tutt'oggi posto in discussione. Il mediastino è dato dalla riflessione della pleura parietale sulla polmonare e strutture poste al suo interno. Nello specifico, si viene a formare una cavità virtuale tra le pleure parietali mediali di destra e di sinistra.

Il mediastino si estende dall'ingresso toracico al diaframma, è solitamente diviso in tre sezioni: una porzione craniale al cuore, una centrale che include il cuore e una caudale ad esso. Può anche essere diviso in una parte dorsale e una ventrale da un piano immediatamente dorsale alla biforcazione tracheale. Gli organi presenti al suo interno sono cuore, trachea, vasi sanguigni maggiori, esofago, linfonodi, nervi vago e frenico, dotto toracico e negli animali giovani il timo. Normalmente, solo il cuore, la trachea, la vena cava caudale, l'aorta e, occasionalmente, l'esofago sono visibili nelle radiografie di rilevamento. Il timo

normale può anche essere visto prima dell'involuzione in pazienti giovani (di solito prima di 4-6 mesi) e assume una forma definita a "segno di vela" visibile in decubito ventrodorsale; può oscurare il lato destro del cuore in LL poiché dà effetto silhouette.

Il mediastino comunica cranialmente con le fasce muscolari cervicali, poste oltre l'ingresso toracico; caudalmente comunica con lo spazio retroperitoneale attraverso lo iato aortico. Tali punti di comunicazione facilitano la diffusione di patologie mediastiniche al collo e all'addome o viceversa.

La larghezza normale del mediastino craniale è variabile in base alla razza. In VD o DV, è sovrapposto alla colonna vertebrale ed assume una larghezza di poco meno di due volte quella della colonna vertebrale. In pazienti obesi, il mediastino craniale può essere inspessito a causa dell'accumulo di tessuto adiposo e l'opacità risultante può essere confusa con una massa mediastinica.

Nei punti in cui le pleure controlaterali prendono contatto reciproco, queste formano tre strutture (definite pieghe mediastiniche) che, in base alla quantità di tessuto adiposo tra esse presente, diventano variamente visibili in RX; due di esse sono identificate in genere nelle proiezioni toraciche eseguite in animali sani; è descritta, inoltre, la piega mediastinica della vena cava o plica vena cava, delimitata dal suo passaggio al di sotto del lobo accessorio del polmone di destra. La piega cranioventrale è formata dall'estensione del lobo polmonare craniale destro attraverso la linea mediana, con la dislocazione del mediastino verso sinistra. Di solito si rende visibile in VD o DV come un'opacità dei tessuti molli ad andamento curvilineo che si estende da T1 o T2 al bordo craniale sinistro del cuore (approssimativamente a livello dell'arteria polmonare). Al suo interno vi alloggia il timo. In LL, è possibile visualizzare tale piega mediastinica insieme al margine del lobo craniale destro immediatamente cranialmente al cuore.

La riflessione mediastinica caudoventrale è data dall'estensione del lobo polmonare accessorio destro attraverso la linea mediana ed è visibile solo su alcune radiografie VD o DV. È evidenziabile come linea relativamente diritta e opaca a densità di tessuto molle che si estende dall'apice sinistro del cuore caudale al diaframma verso sinistra.

4.4.1 *Pneumomediastino:*

Lo pneumomediastino (*Figura 4.15*) è dato dalla presenza gas libero nel mediastino, la cui rappresentazione radiografica dipende dal volume presente (è comunque raramente visibile in VD o DV perché la dimensione complessiva del mediastino non è aumentata e il gas mediastinico è collocato lungo la linea mediana e oscurato da altre strutture). Nel caso in cui l'accumulo di aria sia abbastanza consistente, questa fungerà da mezzo di contrasto e renderà evidenti strutture mediastiniche che normalmente silhouettano con i tessuti circostanti, in quanto le loro superfici collabiscono l'una contro l'altra. I quadri radiografici variano dalla sola visualizzazione della trachea ad un aspetto radiotrasparente del mediastino craniale dato dal cumulo di aria in situ.

Lo pneumomediastino può progredire in pneumotorace se il gas mediastinico trapassa la pleura mediastinica fino allo spazio pleurico (ma non vale il contrario), ma la dispnea non è ravvisabile finché ciò non accade. Il gas può propagarsi fino al tessuto sottocutaneo, conferendo all'immagine una radiopacità molto eterogenea in LL, con conseguente sovrastima del volume di gas presente nel mediastino. A causa della comunicazione del mediastino con il collo e lo spazio retroperitoneale, lo pneumomediastino può causare enfisema sottocutaneo o pneumoretroperitoneo (così come può verificarsi il contrario).

Tra le cause più comuni, si annovera la fuoriuscita di aria nell'interstizio polmonare da siti di rottura alveolare intrapolmonare che non coinvolgono la superficie pleurica viscerale del polmone; si ha, quindi, il cosiddetto effetto Macklin, in cui l'aria si porta ad infiltrare il mediastino e, in un secondo momento, l'interstizio peribronchiale. Lo pneumotorace non è presente quando lo pneumomediastino deriva dall'effetto Macklin, a meno che la pleura viscerale non presenti un punto di continuità o l'accumulo di aria mediastinica si estenda allo spazio pleurico. Un'altra causa comune di pneumomediastino è la dissezione di gas nei piani fasciali del collo caudale nel mediastino da trauma (morso) o la perforazione tracheale (nei gatti per venipuntura giugulare). Se un foro tracheale è intratoracico, l'aria entra direttamente nel mediastino. Nei bovini e nei cavalli, lo pneumomediastino si verifica frequentemente dopo le procedure di aspirazione transtracheale per rottura tracheale, nei gatti per eccessiva insufflazione del

cuffia del tubo endotracheale con rottura del muscolo tracheale nel punto di attacco alle cartilagini tracheali. Lo sviluppo di enfisema sottocutaneo si verifica rapidamente dopo la rottura tracheale e l'anestesista deve essere consapevole di questa complicanza potenzialmente fatale. Altre cause meno comuni sono la perforazione esofagea a seguito di traumi, neoplasia o infiammazione; estensione del gas retroperitoneale nel mediastino; e presenza di un organismo produttore di gas nel mediastino.



Figura 4.15 - Radiografia laterolaterale di cane con pneumomediastino
(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

4.4.2 Shift mediastinico:

La diminuzione o l'aumento unilaterale del volume polmonare portano rispettivamente a shift mediastinico ipsilaterale e controlaterale (*Figura 4.16*). Può essere rilevato in VD o DV in concomitanza alla variazione della posizione degli organi mediastinici visibili o delle pieghe mediastiniche (il cuore è l'organo che meglio lo identifica). È bene assicurarsi che il paziente sia correttamente posizionato poiché la deviazione dello sterno può trarre in inganno dando un falso positivo.

Inoltre, ipoventilazione o decubito laterale protratto causano comunemente atelettasia, con acquisizione di una maggiore radiopacità polmonare e deviazione del cuore ipsilaterali (l'atelettasia patologica non è distinguibile da quella da decubito).

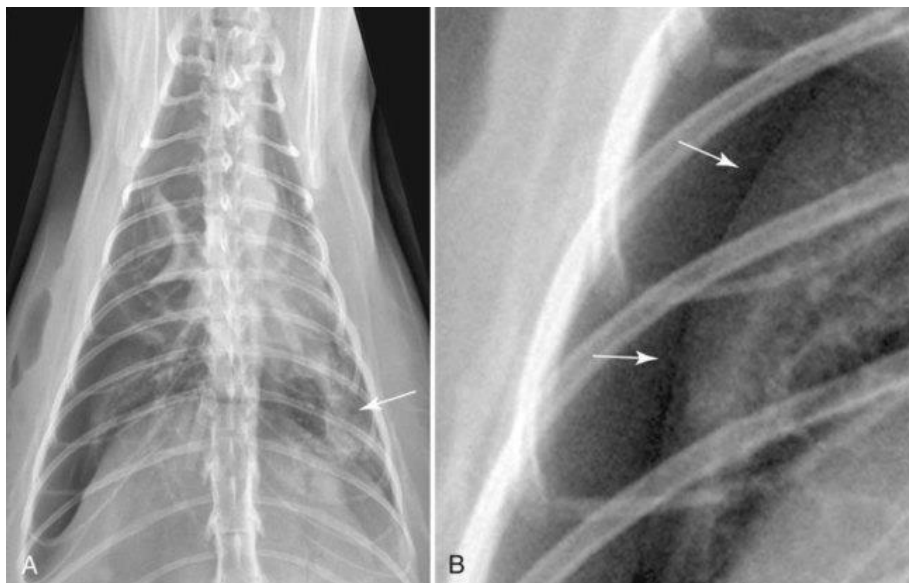


Figura 4.16 - Radiografia toracica dorsoventrale di gatto: il cuore si trova nell'emitorace sinistro, nessuna massa visibile, ma la retrazione polmonare dalla parete toracica sul lato destro indica pneumotorace destro. Presente anche pattern alveolare nel lobo caudale sinistro (*freccia bianca in A*) che contribuisce allo shift mediastinico. Nel primo piano dell'aspetto caudale destro del torace (*B*) è evidente il polmone spostato dallo pneumotorace (*freccie bianche*)

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

Le masse mediastiniche sono comuni cause di aumento di volume polmonare, ma l'eziologia specifica è raramente determinata radiograficamente; tuttavia, la porzione di mediastino in cui risiede la massa può aiutare a formulare una lista di diagnosi differenziali. La proiezione VD o DV è più utile della LL per definire se una massa intratoracica si trova in mediastino, polmone o altrove: se è collocata in prossimità o sovrapposta a organi mediastinici o pieghe mediastiniche, con tutta probabilità si tratta di una massa mediastinica. Le masse polmonari possono causare lo spostamento delle strutture mediastiniche, ma meno comunemente rispetto ad una massa mediastinica. Inoltre, le masse mediastiniche sono raramente completamente delineate dal gas, come lo sarebbe una massa polmonare (effetto silhouette con organi mediastinici).

Il mediastino cranioventrale è spesso interessato dalla presenza di masse, in genere date da linfadenomegalia del *linfocentro sternale* (*Figura 4.17 – A*), dorsale alle sternebre II-III (talvolta evidente in LL). Escluso il timo in animali giovani, non sono presenti altre strutture che possano causare effetto silhouette in questa regione. L'ecografia è utile per differenziarle da linfonodi megalici o timoma. Il linfocentro drena coste, sterno, sierose, timo, muscoli adiacenti, cavità peritoneale e ghiandole mammarie e i vasi efferenti perforano il diaframma vicino al centro dell'arco costale. Quando megalico, è ben evidente in LL, ma può

apparire leggermente diverso per dimensioni e forma nelle proiezioni destra e sinistra per la disposizione nello spazio rispetto al fascio radiografico primario. Ventralmente, ha un'ampia base di contatto con lo sterno. Le *cisti mediastiniche* si trovano caudalmente al linfocentro sternale e ventralmente ai linfonodi mediastinici craniali: si tratta di un *occasional finding*, ma possono ingrandirsi lentamente fino a doverne richiedere l'escissione. La presenza di un'estesa radiopacità dell'intero mediastino cranioventrale con perdita della definizione del margine cardiaco craniale in LL, sommato ad ingrossamento mediastinico in VD o DV, induce a ipotizzare l'esistenza di una massa di dimensioni rilevanti (in genere a carico dei *linfonodi mediastinici craniali* – *Figura 4.17 – B*). In tal caso, inoltre, si può osservare la deviazione dorsale della trachea. La maggior parte di tali linfonodi, variabili per numero e dimensioni, è situata a ridosso di vena cava craniale e tronco brachiocefalico, arterie succlavia sinistra e costocervicali, appena ventralmente alla trachea. I linfatici afferenti provengono da muscoli cervicali, toracici e addominali, scapola, ultime sei vertebre cervicali, vertebre toraciche, coste, trachea, esofago, tiroide, timo, mediastino, pleura costale, cuore e aorta; ricevono anche linfatici efferenti dai linfonodi cervicali, tracheobronchiali e intercostali e sternali (non risentono di patologie addominali).

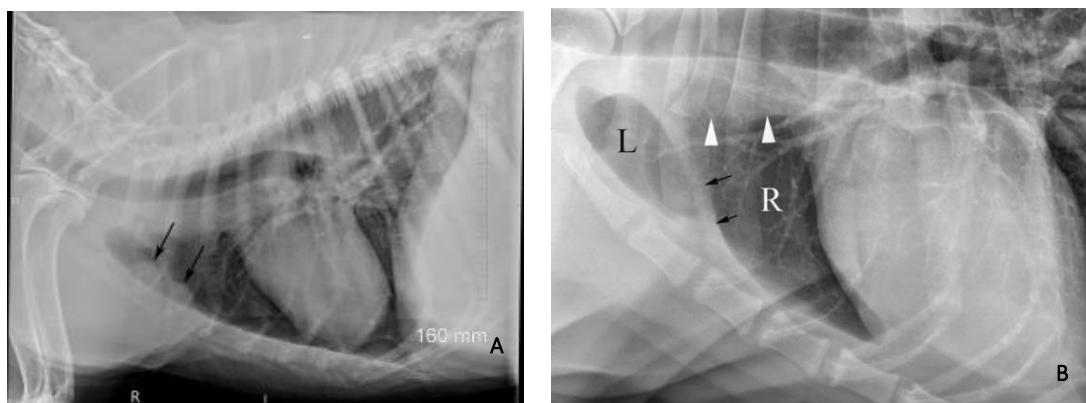


Figura 4.17

- A. Torace LL di cane con linfadenomegalia sternale (*freccie nere*)
- B. Radiografia laterale sinistra del torace di un cane normale. L'opacità ventrale alla trachea (le *punte di freccia bianche* indicano il margine ventrale di opacità) fa parte del mediastino craniale. Sebbene diversi organi si trovino in questa parte del mediastino (ad esempio, arteria succlavia sinistra, tronco brachiocefalico e vena cava cranica), non possono essere individuati perché sono in contatto tra loro e non c'è abbastanza grasso intermedio per fornire contrasto. Il mediastino si estende dalle vertebre dorsalmente alle sternebra ventralmente, ma il mediastino è più radiopaco immediatamente

ventrale alla trachea perché è più spesso in questa posizione; si noti anche la piega cranioventrale mediastinica (*frecce nere*) tra la porzione craniale del lobo craniale SX (L) e il lobo craniale DX (R)

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

Il *timo* è un'altra comune causa di massa mediastinica cranioventrale (involge entro l'anno): un timoma può raggiungere importanti dimensioni nel mediastino cranioventrale ed estendersi caudolateralmente al cuore (normalmente visibile nei giovani in VD o DV come piccola radiopacità triangolare).

Le masse mediastiniche dorsali sono meno comuni e possono aumentare lo spessore mediastinico in VD o DV (il mediastino caudale può essere meglio valutato in VD per la sovrapposizione del diaframma in DV). Con masse craniodorsali si osserva deviazione ventrale della trachea. La causa più comune è il megaesofago generalizzato o segmentale, ed è distinguibile da masse solide in posizione analoga grazie al contenuto gassoso o alimentare. Se una massa mediastinica dorsale è omogenea, è impossibile determinarne l'origine radiograficamente.

Masse mediastiniche della regione ilare sono spesso rappresentate da *linfonodi tracheobronchiali* megalici, suddivisi in linfonodi tracheobronchiali destro, sinistro (posti lateralmente al bronco corrispondente) e medio (di maggiori dimensioni e giace nell'angolo della carena tracheale). I vasi linfatici afferenti provengono da polmoni e bronchi, aorta toracica, esofago, trachea, cuore, mediastino e diaframma e drena in dotto toracico, tronco tracheale sinistro, o entrambi. Di norma non sono visibili, se megalici spostano la trachea cranioventralmente (se interessati quelli posti dorsocaudalmente) o dorsalmente (per quelli ventrali, raro; possono essere confusi con *dilatazione atriale sinistra*). Quest'ultimo caso è accompagnato da bronchial splaying in VD o DV, ma solo con un buon grado di megalia linfonodale o dilatazione atriale. Data la presenza di tessuti molli nell'area circostante, queste masse sono evidenti come radiopacità mal definita e possono accrescersi molto prima di essere radiograficamente o clinicamente rilevabili. Con l'accrescersi di una *massa della base cardiaca*, la deviazione tracheale è meglio evidenziabile, ma la massa stessa difficilmente è distinguibile radiograficamente.

Le masse mediastiniche caudoventrali sono rare, molte associate ad *eventrazione diaframmatica* o *ernia*: causano la perdita di definizione del margine

cardiaco caudale e del diaframma in LL. In VD o DV, si visualizzano spesso a sinistra della linea mediana deviate dalla plica mediastinica caudoventrale. Poiché il lobo polmonare accessorio si trova sulla linea mediana, una *massa del lobo accessorio* può apparire identica a una massa mediastinica caudoventrale, ma si distingue per la compressione della vena cava caudale. Al contrario, piccole masse mediastiniche caudoventrali, anche se di origine lobo accessorio, non incidono sulla visualizzazione del vaso. È necessaria la TC per differenziare masse mediastiniche caudoventrali e lobari accessorie.

La differenziazione radiografica di masse polmonari e mediastiniche spesso non è possibile: se le prime sono laterali al mediastino, appaiono nettamente definite poiché si stagliano sul parenchima polmonare (più radiotrasparente). Lo stesso vale per masse poste in porzioni sottili del mediastino o nella sua parte più esterna; pertanto, la localizzazione definitiva di molte masse intratoraciche non è possibile su base radiografica: si rende necessaria una TC del torace prima di un'eventuale toracotomia per definire un approccio sternale o intercostale.

4.5 Pleura:

La pleura normale di solito non è visibile radiograficamente, è molto sottile e nelle fessure interlobari è in contatto solo con il polmone (punto in cui, talvolta, le fessure sono appena evidenti se ispessite o se il fascio radiogeno le colpisce frontalmente in base al decubito, caso in cui non ha alcun significato clinico); con ispessimento pleurico pronunciato, si osservano linee radiopache riconducibili alle scissure interlobari. La pleura ispessita può essere confusa radiograficamente con la presenza di versamento, ma è possibile distinguerli direzionando il fascio radiogeno orizzontalmente o tramite ecografia.

4.5.1 Effusione pleurica:

La presenza di fluido in cavità pleurica viene indicato come versamento (*Figura 4.18*), che può essere essudato, trasudato o trasudato modificato e l'immagine radiografica risultante è condizionata da decubito rispetto al fascio di raggi X, volume e distribuzione del fluido e presenza/assenza di versamento saccato. Le tre condizioni non sono radiograficamente differenziabili poiché le cause non ne condizionano la distribuzione: il liquido pleurico si distribuisce in base a forza

gravitazionale e compliance polmonare. In proiezione DV (decubito sternale) il fluido si sposta ventralmente e oscura la silhouette cardiaca; in VD (decubito dorsale) defluisce verso l'aspetto dorsale del torace senza entrare in contatto con il cuore. La radiopacità complessiva del torace è maggiore in DV perché il fluido si distribuisce in uno spazio più stretto e largo, dando un effetto di sommazione più spiccato. Spessore e numero di fessure interlobari dipendono da quantità di liquido (almeno 100 ml, per cui campionabile), decubito del paziente (in VD più evidenti che in DV, in LL silhouettano con il cuore) e fascio di raggi X. Con versamenti cospicui, il fluido si raccoglie anche tra la parete toracica e il polmone, con conseguente distacco del polmone dalla parete toracica in LL, DV e VD.

In LL può delinearsi una zona di radiopacità dorsale allo sterno data dall'accumulo del liquido nel torace ventrale tra il cuore e il mediastino nell'emitorace dipendente. I margini hanno andamento merlettato per la presenza del polmone adiacente parzialmente collassato che altera la distribuzione del fluido. Nel cane, l'arrotondamento dell'angolo costodiaframmatico costituisce, raramente, l'unico segno radiografico di versamento pleurico. Le deformità della parete toracica, in razze condrodistrofiche come il basset hound, possono comportare un aumento della radiopacità ai limiti del campo polmonare, interpretata erroneamente come retrazione del polmone dalla parete toracica a causa del liquido pleurico.

Il liquido pleurico è solitamente distribuito in modo relativamente equo tra destra e sinistra; se unilaterale o asimmetrico si suppone ci sia asimmetria tra lobi polmonari, mancata chiusura delle fenestrazioni mediastiniche per infiammazione o massa. Spesso si evidenzia con versamenti viscosi (piotorace) o cronici, infiammatori o con estesa fibrosi pleurica (questa riduce fortemente la compliance impedendo l'espansione polmonare; radiograficamente assume un aspetto irregolare apparendo retratto).

Poiché è necessario che l'interfaccia fluido-polmone venga colpita dai raggi X perpendicolarmente, le scissure interlobari sono visibili nelle radiografie a fascio orizzontale solo quando c'è un'interfaccia fluido libero/aria libera, come con fluido pleurico e pneumotorace coesistenti.

Le cartilagini costale mineralizzate sono talvolta confuse con una fessura interlobare, ma hanno forma diversa (scissure curve, con superficie concava caudale alla linea di fessura; cartilagini costali lineari e poste in continuità ad una costa, se ricurva rimane concava).

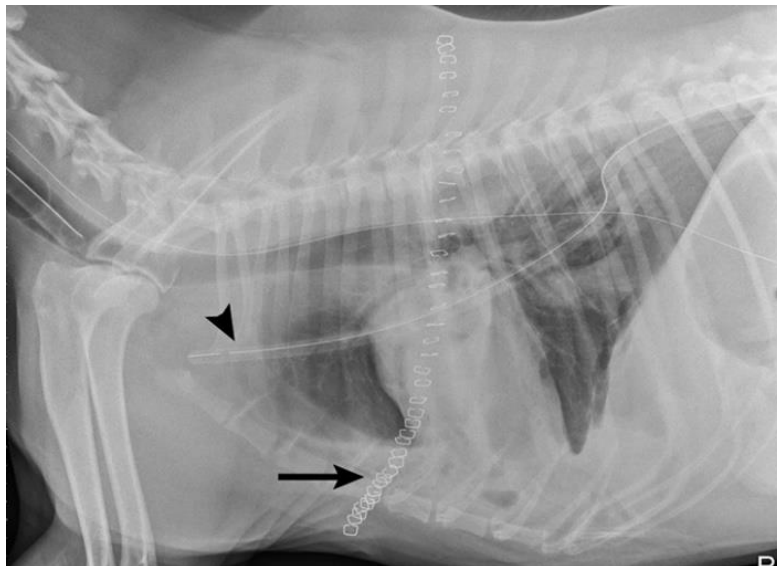


Figura 4.18 - Radiografia latero-laterale di cane con effusione pleurica acuta (freccia); si noti il tubo di drenaggio (punta di freccia)

(Fenway Chang; *Acute Pleural Effusion in a Dog*, March 2020)

4.5.2 Pneumotorace:

L'aria può entrare nello spazio pleurico dall'esterno, dal polmone o dal mediastino e i cambiamenti radiografici dipendono dal volume d'aria e dalla posizione relativa del paziente oltre che dal fascio radiogeno: è più evidente in LL piuttosto che in VD o DV (al contrario dell'effusione pleurica – *Figura 4.19*). Segni tipici includono:

- + Retrazione polmonare: visibile in proiezione LL, VD e DV; come nel versamento, l'aria circonda il polmone ma è più evidente radiograficamente quando l'interfaccia aria/polmone viene colpita parallelamente dal fascio di raggi X, per cui le fessure interlobari contenenti aria non si vedono quasi mai. Se l'aria è intrappolata nel mediastino, soprattutto nell'emitorace dipendente si rinviene una sottile banda radiolucida percardica. L'entità della patologia può assumere aspetti variabili da un sottile banda radiotrasparente a una vasta area sulla base del quantitativo di aria/gas presente, anche se la proiezione LL offre una visione migliore (in VD/DV i cambiamenti sono minimi, ben visibile solo se molto grave). Il collasso polmonare secondario porta il polmone a diventare più radiopaco del normale proporzionalmente al grado

di collasso, il ché può interferire con la valutazione radiografica del parenchima polmonare.

Con pneumotorace aperto (cioè senza valvola nel sito di ingresso dell'aria), l'aria può continuare ad entrare nello spazio pleurico fino a quando la pressione pleurica è uguale alla pressione atmosferica fino a indurre il massimo grado di collasso polmonare possibile, pur mantenendo la forma di un polmone normale.

- + "Elevazione" del cuore dallo sterno: visibile in LL, anche se il cuore, in realtà, è solo deviato nell'emitorace dipendente a causa della mancanza di insufflazione polmonare. Portandosi nell'emitorace dipendente, scivola dorsalmente, dando un falso senso di elevazione in LL. tale effetto è comune anche in caso di ipoinsufflazione polmonare, microcardia o in animali dal torace profondo e stretto.

Nella maggior parte degli animali, lo pneumotorace è bilaterale come risultato del passaggio del gas attraverso il mediastino o coinvolgimento diretto di entrambe le pleure (nel cane la presenza di fenestrature tra le pleure destra e sinistra assicura la propagazione bilaterale del gas).

Quando la pressione dello spazio pleurico supera la pressione atmosferica durante entrambe le fasi della respirazione si ha pneumotorace a valvola: l'aria entra in senso unidirezionale nel torace ad ogni respiro ma non può fuoriuscire; quindi, l'aumento della pressione pleurica provoca il collasso del polmone in misura maggiore rispetto allo pneumotorace aperto. Ne deriva la deformazione del parenchima polmonare, che assume l'aspetto di una formazione amorfa compressa lungo la linea mediana. Se si verifica unilateralmente, l'aumento della pressione intrapleurica determina uno spostamento mediastinico controlaterale, mentre se grave può causare tendere caudalmente il diaframma. In tal caso, il cuore viene deviato controlateralmente a causa dell'aumento della pressione dello spazio pleurico. È raro, ma potenzialmente fatale e richiede toracocentesi immediata

Nelle proiezioni VD, le pieghe della cute possono simulare la presenza di un'area estremamente radiolucida che si sovrappone all'aspetto laterale del torace, con mancata possibilità di identificare i segni tipici. In tal caso è utile considerare

l'estensione extratoracica delle pieghe, che permette di classificarle come elementi posti fuori dalla cavità toracica.



Figura 4.19 - Maschio Husky di 1 anno, distress respiratorio acuto dopo un litigio con un altro cane. Radiografia: radiografia toracica RL. Sorprendentemente, entrambi i reni sono chiaramente visibili, sono offuscati dall'opacità del gas. La massa intestinale è spostata ventralmente dallo spazio retroperitoneale dilatato dal gas. Questo corrisponde a uno pneumoperitoneo. C'è anche un grave enfisema sottocutaneo visibile. Nel mediastino cranico sono visibili la vena cava craniale, il tronco brachiocefalico e la succlavia sinistra. Il bordo dorsale dell'aorta è delineato da un'opacità gassosa. Queste navi non sono normalmente viste.

(VetPixel; Canine-Thorax: A case of pneumomediastinum secondary to a tracheal rupture in a dog)

4.6 Diaframma:

La visualizzazione radiografica del diaframma dipende dal fatto che le strutture adiacenti siano di diversa radiopacità: i recessi costofrenico e lombofrenico si stagliano contro il polmone, che funge da mezzo di contrasto rendendoli evidenti. La rimanente superficie diaframmatica addominale non è visibile perché adiacente al fegato, ad eccezione della porzione ventrale in LL grazie al grasso presente nel legamento falciforme. Radiograficamente, si rendono evidenti distintamente la crura destra e sinistra, la fessura intercrurale e la cupola (porzione convessa più craniale in LL, DV o VD), oltre che la vena cava caudale e il mediastino ventrocaudale. In LL, la vena cava caudale confluisce nella crura destra e il fondo gastrico è visibile adiacente alla superficie addominale della crura sinistra. Alcuni fattori (reali) possono determinare una variazione di quanto descritto: razza, età, obesità, respirazione e gravità; i fattori apparenti sono angolazione del fascio radiogeno e posizionamento del paziente. La maggior

parte di queste variabili non sono radiograficamente significative; tuttavia, in alcuni casi possono essere motivo di *misdiagnosis*.

Il diaframma di solito appare diversamente in LL sinistra e destra: la crura dal lato dipendente risulta craniale e, in LL destra, appare parallela alla controlaterale; al contrario, risultano convergenti in LL sinistra. In decubito LL sinistro, la vena cava caudale risulta parzialmente sovrapposta alla crura sinistra, trovandosi questa cranialmente alla destra in cui penetra il vaso. L'aspetto radiografico del diaframma nelle proiezioni VD o DV varia con la centratura del fascio di raggi X. In VD o DV, il diaframma è visibile rispettivamente come due o tre strutture separate a forma di cupola (rappresentanti la cupola e le crure) o come una singola struttura a forma di cupola quando il fascio di raggi X è centrato a metà torace, viceversa se centrato sull'addome.

Di norma, il diaframma interseca la colonna a livello di T11-T13, ma può variare da T9 a L1 in base al grado di insufflazione polmonare, che può conferirgli un aspetto rettilineo o convesso in espirazione ed inspirazione, rispettivamente. È spostato cranialmente da un aumento della pressione intraddominale, causata da obesità, ascite, distensione gastrica o intestinale, dolore addominale o masse addominali. Le strutture diaframmatiche non sono distintamente visibili nel gatto, probabilmente a causa delle dimensioni toraciche relativamente ridotte. Di seguito, sono descritti gli aspetti radiografici indicativi di patologia diaframmatica. In primis, si ha perdita di continuità del margine diaframmatico craniale (silhouette con tessuti molli o fluido) e alterazione di *forma* e *posizione* fisiologiche a causa della venuta a contatto con il cuore o del decubito, della perdita di tono del centro tendineo o di ernia peritoneopleurica (spesso asintomatica), masse toraciche/diaframmatiche o malattie polmonari adiacenti al diaframma, ernie diaframmatiche iatali e piccoli traumi. La perdita di simmetria può essere legata a pneumotorace a valvola unilaterale o emiparalisi diaframmatica. Poiché la posizione del diaframma cambia durante il ciclo respiratorio, lo spostamento craniale/caudale del diaframma viene rilevato raramente se di lieve entità, e spesso non è clinicamente significativo. Lo spostamento diaframmatico craniale è associato a malattia addominale o paralisi diaframmatica generalizzata; se

caudale a grave malattia respiratoria (come pneumotorace a valvola bilaterale) come tentativo di aumentare il grado di ossigenazione ematica.

L'*ernia diaframmatica* è una protrusione dei visceri addominali attraverso il diaframma nel torace e, radiograficamente, risultano identificabili se di origine traumatica, peritoneopericardica, iatale, peritoneopleurale e secondarie a difetti diaframmatici congeniti. Alcune ernie diaframmatiche possono non causare segni clinici e vengono rilevate incidentalmente. La radiografia svolge un ruolo importante nel confermare una diagnosi di ernia diaframmatica e può fornire informazioni su localizzazione, estensione, contenuto e complicanze secondarie associate. L'esame ecografico può essere utile in presenza di liquido pleurico che oscura i tessuti molli e può essere condotto attraverso la finestra epatica.

Nell'*ernia traumatica* (*Figura 4.20*), gli organi che più frequentemente erniano sono, in ordine di prevalenza, fegato, intestino tenue, stomaco, milza e omento. Nei pazienti con ernia diaframmatica cronica, fegato e intestino tenue sono i più frequentemente erniati, seguiti da omento, milza, stomaco, colon e pancreas. Radiograficamente è possibile osservare i visceri addominali all'interno del torace, paratopia di organi addominali o toracici, o entrambi; perdita parziale o completa del contorno della superficie diaframmatica toracica; presenza di liquido pleurico (segno aspecifico). Con ernia del tratto intestinale si rende evidente la presenza di anse intestinali o stomaco (talvolta con plicature del fondo) ectasiche per il contenuto gassoso, mentre organi parenchimatosi sono difficili da distinguere dal liquido pleurico e/o dai polmoni collassati. L'omento è il più difficile da rilevare a meno che non sia erniato in associazione con altri organi addominali, casi in cui migliora il contrasto grazie alla presenza di tessuto adiposo che delinea gli altri visceri.



Figura 4.20 - Torace LL di cane con ernia diaframmatica: si nota versamento toracico con perdita di definizione della linea diaframmatica

(Donald E. Thrall; *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 7th Edition; Elsevier Inc. 2018*)

Se mancano prove dirette di ernia, un altro segno patognomonico è l'assenza di organi addominali in addome. Cuore, mediastino e polmoni possono anche andare incontro a paratopia in base a dimensioni e posizione degli organi addominali nel torace. Nel caso di ernia *pericardicoperitoneale*, gli organi interessati (fegato in primis) si rinvencono in posizione caudale o caudolaterale al cuore, all'interno del sacco pericardico (descritta soprattutto in gatti Himalayani e giovani). Visceri cavi repleti di gas o ingesta sono facili da identificare grazie alla diversa opacità rispetto le strutture adiacenti. È comunque presente paratopia degli organi mediastinici, ma questa è poco evidente. L'ingrandimento della silhouette cardiaca (tondeggiante o convessa sul bordo caudale) è coerente con ernia diaframmatica peritoneopericardica. La continuità tra l'aspetto caudale del cuore e quello craniale del diaframma ventrale, va differenziato dal normale contatto tra i due organi, versamento pleurico, pleurite localizzata e granulomi pleurici. In LL, l'identificazione del residuo mesoteliale peritoneopericardico dorsale tra cuore e diaframma è un riscontro possibile nei gatti. Ernie *iatali* si verificano quando una porzione di stomaco entra in torace attraverso lo iato esofageo congenitamente o traumaticamente dilatato o a causa della contrazione della muscolatura esofagea longitudinale. Nel caso di ernia scorrevole, poiché dinamica, potrebbe non essere radiograficamente evidenziabile; l'esame fluoroscopico è spesso necessario. Nell'ernia iatale paraesofagea, cardia o cardia e fondo gastrico (e/o altri organi) erniano attraverso, o accanto, lo iato esofageo ponendosi adiacentemente all'esofago. Di solito sono statiche e lo

sfintere gastroesofageo è in posizione normale. L'ernia dello stomaco può causare ostruzione esofagea con megaesofago conseguente. Sono state classificate come tipi da I a IV (tipo I iatale scorrevole, tipo II paraesofagea e tipo III combinazione delle precedenti; tipo IV descritto come ernia di tipo III combinata con ernia di un altro organo o come intussuscezione gastroesofagea). In ogni caso, il segno radiografico maggiormente indicativo è lo spostamento dello stomaco: il cardia sembra teso verso il diaframma o può estendersi in torace. Ernie *peritoneopleuriche* sono rare e sono radiograficamente simili a masse polmonari. Sono il risultato del mancato sviluppo di setto trasversale o pieghe pleurico-peritoneali (di norma si fondono per formare un diaframma completo). Radiograficamente, replicano il quadro visto con le ernie diaframmatiche traumatiche con la differenza che il fegato (nei cani) o il grasso falciforme (nei gatti) sono spostati cranialmente, pur rimanendo nel torace ventrocaudale.

CAPITOLO 5 – USO DELL’AI NELL’INTERPRETAZIONE DELLE RADIOGRAFIE:

La prevalenza e l'impatto degli errori di interpretazione sulle radiografie toraciche sono stati studiati raramente in medicina veterinaria al contrario della medicina umana. In entrambi i casi, sono state proposte diverse strategie per ridurre gli errori di interpretazione, come l'uso di strumenti di rilevamento assistito da computer (CAD).

5.1 Potenziale dell’AI in radiologia

Il successo ottenuto con l'uso di algoritmi di *Deep Learning* in diversi target legati alla radiologia hanno guidato la ricerca verso lo sviluppo degli stessi, cosicché possano essere utilizzati per la rilevazione di patologie o condizioni specifiche come pneumotorace, polmonite, noduli maligni e COVID-19 (oltre che applicazioni più ampie – *training* e nell'assegnazione di un'etichetta a lesioni rilevate in radiografie del torace). Gli algoritmi *multi-label* consentono il rilevamento di elementi diversi (lesioni) sulla stessa immagine, ma non è stata ancora verificata la possibilità di identificare errori circa il posizionamento del paziente o l'esposizione dell'immagine: nel *training multi-label* ogni immagine è annotata con più etichette in base alle lesioni evidenti sulla radiografia, anche se tutt'ora, sia in MU che MV, la maggior parte degli studi sull'applicazione delle CNN alle radiografie toraciche sono focalizzati sulla rilevazione di singole patologie o condizioni. In generale, per la realizzazione di un modello, si possono predisporre dei set di dati, rappresentati da radiografie eseguite in una o più proiezioni scelte (VD e/o LL) e, di queste, si valutano alcuni aspetti (come cardiomegalia, pneumomediastino, quadri polmonari, ernia, collasso tracheale, megaesofago). Data la possibilità di errore dipendente dalla soggettività della valutazione, un confronto tra diversi esperti del settore potrebbe rendere la disamina maggiormente accurata. Per standardizzare lo studio è necessario rendere omogenee le immagini radiografiche per esposizione e qualità nell'ambito dello stesso set, anche se questo potrebbe limitare la capacità della rete neurale, una volta collaudata, nella realtà clinica; è possibile, nel caso in cui i diversi set siano affetti da sovra/sotto-rappresentazione di alcuni casi, escludere dalla fase di *training* alcune voci, così da migliorare l'accuratezza del modello.

Prima di caricare le immagini sulla CNN, è necessario ritagliarle e convertirle in un altro formato per uniformarne ulteriormente la qualità ma, dal momento che ciò comporterebbe la perdita di alcuni dati, è possibile optare per l'utilizzo di un formato come il MHA, che ne preserva l'integrità. Va tenuto presente che ogni rete neurale convoluzionale pre-addestrata richiede che il set di dati di immagini sia nello stesso formato delle immagini su cui è stata addestrata la rete.

Si associano le etichette a ciascuna radiografia suddividendole in cartelle rinominate in base alla diagnosi (se necessario, utilizzando un sistema di *multi-labelling*) e si imposta la fase di *training*, valutando, con l'ausilio di grandezze statistiche come P-value e Z-score, l'accuratezza del sistema su ciascun set di dati. Il set di dati viene quindi suddiviso in modo casuale e arbitrario in un set di allenamento, un set di convalida e un set di test comprendente rispettivamente il 70%, il 15% e il 15% di immagini circa. A questo punto, la rete viene testata sui set di dati ottenuti e se ne valutano le capacità di riconoscimento delle immagini e di apprendimento. Il tasso di apprendimento iniziale (*Initial Learning Rate* – ILR) definisce la velocità con cui la CNN raggiunge la soluzione ottimale (se impostato su un valore basso comporta una maggiore lunghezza del calcolo da eseguire). Il numero di epoche rappresenta il numero di passaggi che la CNN esegue attraverso il set di allenamento; la dimensione del mini-batch è il numero di campioni che vengono propagati attraverso la rete ad ogni iterazione (la dimensione massima selezionabile è correlata alla potenza di calcolo della GPU disponibile). Dal momento che la realizzazione del modello si basa su *Data Set* limitati, è difficile realizzare delle CNN con capacità di generalizzazione massimale, anche perché nei vari studi^[1] è emerso che uno dei limiti intrinseci era dato dalla rappresentatività disomogenea dei vari quadri radiografici gli uni rispetto agli altri in base alla prevalenza della patologia. Per evitare che si verifichi il fenomeno definito *overfitting* (ossia l'adattamento della rete ai dati disponibili poiché viene impostata su un numero di parametri eccessivo rispetto al numero di dati, con il rischio di sovrastimare l'accuratezza della CNN), è possibile

¹ P. B. O'Connor, Nikolaos Papanikolaou, Christina Messiou, Dow-Mu Koh, and Matthew R.– 2021, Radiomics in Oncology: A Practical Guide, Orton RadioGraphics 41:6, 1717-1732

aumentare il numero di immagini inserendo alcune fra quelle già esistenti in maniera casuale dopo averle ritagliate o ritoccate per differenziarle.

Viene proposto un nuovo metodo di classificazione *multi-labelling* basato sul *Deep Learning* per il rilevamento automatico di diversi *findings* radiografici nelle radiografie toraciche canine. Dai risultati ottenuti, si evince che le CNN *multi-label* possono essere addestrate con successo anche nel caso di database di dimensioni relativamente piccole e altamente sbilanciati. Rispetto alla MU, in MV quadri come quello di enfisema o fibrosi sembrano ricorrere abbastanza raramente e, probabilmente, ciò influisce sul fatto che i risultati ottenuti in termini di accuratezza del sistema siano discordanti. Tuttavia, è comunque possibile effettuare un confronto diretto tra le due controparti per alcuni reperti radiografici, come cardiomegalia, effusione pleurica, pneumotorace, consolidamento e quadro normale: l'AUC della CNN sviluppata si mostra simile o superiore a quella riportata nell'uomo per tutti i set stabiliti. Un altro fattore di complicazione in MV rispetto alla MU è dato dalla variabilità nella conformazione corporea della specie presa in esame (il cane), unica conosciuta a possedere un tasso di variazione intra-specie pari al 50%. Malgrado tale inconveniente, le CNN finora sviluppate si sono dimostrate in grado di individuare la maggior parte dei *findings* radiografici inclusi nella CNN con una precisione moderata-buona. La rete neurale *ResNet-50*[®] ha mostrato un'AUC superiore a 0,8 nel rilevamento di pattern alveolare, cardiomegalia, megaesofago, effusione pleurica e pneumotorace e un'elevata precisione nell'identificazione delle radiografie normali (etichettate come "insignificanti"), mentre l'accuratezza era inferiore a 0,8 per i pattern bronchiale, interstiziale e masse, probabilmente a causa della differenza nella qualità dell'immagine delle immagini DICOM originali tra *Data Set*. Il modello di interpretazione delle immagini è meno accurato se i *Data Set* sono composti da immagini di diversa qualità o se l'input da ricercare ha morfologia sovrapponibile ad altre strutture presenti fisiologicamente nelle immagini radiografiche: nel caso delle masse, queste possono ricordare l'aspetto di un capezzolo o aree di mineralizzazioni che coinvolgono l'apparato muscolo-scheletrico, comunemente presenti nei soggetti anziani.

ResNet-50 e *DenseNet-121* sono le due CNN pre-addestrate più comunemente utilizzate per la classificazione delle immagini a raggi X del torace *multi-label*: sia in MU che MV, la prima ha dimostrato capacità di generalizzazione significativamente più elevata nel rilevamento di pattern alveolare, interstiziale, megaesofago e pneumotorace, mentre nessuna differenza era evidente per cardiomegalia, massa, effusione pleurica e radiografia normale. L'accuratezza aumenta se per la fase di *training* vengono utilizzati i set di dati acquisiti da più istituzioni.

Nel caso specifico della cardiomegalia, attualmente si sta cercando di sviluppare un metodo CAD per rilevare automaticamente la cardiomegalia da radiografie in bianco e, di conseguenza, un modo per testare l'accuratezza del metodo stesso: la metodica potrebbe suggerire l'eventuale necessità di un esame più accurato della funzione cardiaca, diventando un prezioso mezzo di screening rapido ausiliario. Anche in questo caso si rende necessaria la costruzione di un database definendo delle linee guida per i casi da selezionare ed analizzare. Maggiori sono le dimensioni del database di riferimento e più ampia è la varietà delle fonti radiografiche, maggiore è l'accuratezza del sistema diagnostico, così come la possibilità di sfruttare la CAD con diversi quadri patologici che va oltre la sola cardiomegalia. Come definito nel capitolo dedicato, la cardiomegalia può interessare distretti più o meno specifici del muscolo cardiaco; tuttavia, in base agli studi finora effettuati^[2], database di piccole dimensioni sono sufficienti per avere una diagnosi accurata se il programma viene impostato considerando solo una variabile da considerare, come la cardiomegalia valutata sulla base del VHS. In base agli studi attuali, facendo uso di file di imaging con formato DICOM e tenendo conto del segnalamento, si può addestrare il sistema predisponendo un *set di addestramento* e, di seguito, testare l'accuratezza del metodo CAD (*set di test*). Dai set potrebbero essere esclusi i casi in cui la silhouette cardiaca non è chiaramente visibile (versamenti pleurici, masse sovrastanti o pattern alveolare focale/disseminato) o risulta dislocata (pneumotorace) per ridurre la variabilità intrinseca dei dati, includendo solo proiezioni laterali correttamente eseguite in

² Li, S, Wang, Z, Visser, LC, Wisner, ER, Cheng, H – 2020, Pilot study: Application of artificial intelligence for detecting left atrial enlargement on canine thoracic radiographs. *Vet Radiol Ultrasound*; 61: 611–618

assenza di insufflazione manuale del polmone. Per la classificazione delle immagini, alcuni studi^[3] hanno considerato unicamente il VHS (purché valutato da esperti del settore), quindi le immagini vengono classificate in un sistema binario come aventi una normale silhouette cardiaca (*No-VHS-Cardiomegalia*) o aventi una silhouette cardiaca ingrandita (*VHS-Cardiomegalia*), in base al solo VHS calcolato, indipendentemente dalla presenza di altre patologie (masse, pattern alveolari, ecc.), tenendo conto dei limiti specie specifici di razza o, per cani non di razza o razze in cui non è disponibile alcun intervallo, un range di 9,2-10,2 di riferimento. Le immagini possono poi essere suddivise in cartelle separate in base alla classificazione scelta (se VHS, NoVHS-Cardiomegalia; VHS-Cardiomegalia) o alla destinazione di utilizzo (allenamento o test) e, poi esportate in un formato JPEG per essere ritagliate manualmente in un formato quadrato per evitare distorsioni geometriche. Infine, le immagini possono essere ridimensionate utilizzando per soddisfare i requisiti specifici delle diverse architetture di reti neurali convoluzionali (CNN) pre-addestrate su un database per la classificazione delle immagini. Durante l'allenamento, le immagini nel set devono essere suddivise casualmente in un set di allenamento e un set di convalida mantenendo un rapporto accettabile (80:20). Per migliorare l'accuratezza diagnostica, è possibile includere altri parametri di riferimento nella classificazione delle radiografie nella fase di addestramento e testing, come nel caso di un esame ecocardiografico.

L'elevata precisione di classificazione ottenuta nei diversi studi sopra menzionati, indica che i metodi CAD potrebbero diventare uno strumento affidabile nella pratica clinica, sebbene le CNN possano avere prestazioni significativamente diverse su siti diversi, principalmente legate a differenze nella prevalenza della malattia (sarebbe opportuno testare l'accuratezza a livello locale prima dell'introduzione dei CAD nella pratica clinica).

5.2 Limiti dell'AI in Radiologia:

Gli algoritmi utilizzati per la realizzazione delle CNN nel *Deep Learning*, necessitano di una fase di addestramento che metta a disposizione migliaia di

³ Burti, S., Osti, V. L., Zotti, A. & Banzato, T – 2020, Use of deep learning to detect cardiomegaly on thoracic radiographs in dogs. Vet. J. 262, 105505

casi, meglio se provenienti da strutture diverse. Già questo comporta un certo livello di eterogeneità nella modalità di acquisizione delle immagini e l'impossibilità di mantenere un confronto sostenibile tra queste, soprattutto perché i dati rilevabili nelle immagini radiografiche sono fortemente operatore-dipendenti. Inoltre, qualora venissero aggiunte delle seconde fasi di *training* allo scopo di implementare la capacità diagnostica del modello, si incorrerebbe in un fenomeno definito *forgetting* (ossia la sovrascrittura di alcuni dati su quelli precedentemente memorizzati), che difficilmente risulta quantificabile: qualora i nuovi dati fossero affetti da artefatti, per quanto minimi, potrebbero influenzare in negativo l'accuratezza della rete alterandone le prestazioni.

Le reti di DL sono basate su gallerie Open Source munite di una vasta gamma di immagini utili all'addestramento della CNN, ma la consapevolezza della loro funzionalità è ancora lontana dall'essere raggiunta, pertanto vengono paragonate a delle *black boxes*. Questo comporta che il punto di arrivo di un algoritmo è l'unica cosa effettivamente nota al clinico, che non comprende appieno quali siano i punti di snodo che portano il modello a definire un certo tipo di pattern o diagnosi presunta, fattore che ha un impatto negativo nell'ambito dell'Evidence Based Medicine. Non sono ancora disponibili delle procedure che permettano di verificare la qualità delle CNN, anche se l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sta attualmente lavorando per stabilire un quadro di valutazione standardizzato da applicare ai sistemi di DL nel momento in cui questi vengano utilizzati per prendere decisioni cliniche nell'ambito dell'iter diagnostico, triage o approccio terapeutico del paziente.

Un ulteriore problema è dato dagli aspetti etico-legislativi: dal momento che si tratta di sistemi mirati a replicare, più o meno integralmente, l'intelligenza umana, in caso di *missdiagnosis* non è ancora chiaro come gestire l'aspetto relativo alla presa di responsabilità. Pertanto, l'uso delle tecnologie basate sugli algoritmi rimane subordinato all'autorizzazione di Autorità Scientifiche debitamente formate e preposte alla disamina degli aspetti sopracitati. Nel caso in cui un qualsiasi errore diagnostico dovesse avere delle conseguenze più o meno gravi sulla salute del paziente, la responsabilità potrebbe ricadere sullo specialista radiologo direttamente coinvolto, sull'operatore addetto alla realizzazione del

modello della CNN utilizzata, sull'intera struttura veterinaria, sull'azienda fornitrice o di colui che ha realizzato l'algoritmo in questione. Inoltre, non è chiaro se l'esito fornito dalla CNN sia utilizzabile, almeno in un primo elemento, anche senza essere prima validato da un medico umano o veterinario (ad esempio, la mammografia in medicina umana è ora affidata ad algoritmi di IA, aggiudicandosi questi una posizione di rilievo in tale campo diagnostico fino ad essere considerati quasi alla pari rispetto al giudizio umano).

Oggigiorno sono disponibili diversi sistemi di AI realizzati da aziende diverse ognuna delle quali sviluppa una propria rete di algoritmi unica per struttura e collegamenti interneurali. Molte sono le possibilità diagnostiche offerte dai vari sistemi: come si evince dai capitoli precedenti, le CNN possono essere utilizzate per analizzare immagini di torace, addome e, inoltre, non solo in campo radiografico. Per tale ragione, risulta difficile stabilire degli standard che accomunino tutti i modelli di AI utilizzati in diagnostica per immagini, e la scelta di un algoritmo piuttosto che un altro può influenzare l'esito di una diagnosi e tutto ciò che ne deriva. Potrebbe essere disponibile una soluzione al problema nei prossimi anni: gli Organismi Sanitari di USA, Canada, Europa e le Associazioni Scientifiche Professionali ora vigenti in campo medico (come ACR, ECR, SIRM, AAPM, EFOMP, AIFM, EANM, ESTRO, AIMN, AIRO, ecc), insieme a gruppi di ricerca ed Aziende produttrici dei sistemi di AI si stanno muovendo verso la realizzazione di archivi di immagini validi a livello mondiale, utilizzabili per lo sviluppo e il *training* dei sistemi di DL. In tale modo, dovrebbe essere possibile ottenere degli strumenti diagnostici che operano in maniera più omogenea, cosicché se ne possa eseguire un'analisi comparata relativa alla loro accuratezza diagnostica. Lo sviluppo, la validazione e il *training* di tali strumenti dovrebbero arrivare a basarsi interamente sulle piattaforme di ricerca dedicate (private o commerciali – IBM[®], Microsoft[®], Amazon[®], Google[®]) che mettono a disposizione algoritmi avanzati di ML e DL, oltre che strumenti utilizzabili in fase di *training*. Per il momento, non sono state realizzate piattaforme di immagazzinamento dati pienamente conformi agli standard europei o nazionali in termini di privacy (Regolamento EU 679, GDPR Privacy, ecc), sicurezza d'uso o standard di riferimento condivisi (*Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*, ecc). pertanto, è

stato richiesto dalla FDA all'American College of Radiology di fornire ai produttori di AI delle procedure di verifica dell'efficacia degli algoritmi, sia prima che dopo la loro immissione sul mercato (similmente a quanto avviene per la farmacovigilanza). L'American College of Radiology è attualmente sta attualmente progettando un database in cui immettere una vasta ed esaustiva casistica radiologica, in cui i quadri radiografici saranno disposti e organizzati sulla base di criteri anatomici e patologici, così da facilitare il processo di *training* degli algoritmi e fornire ai produttori la possibilità di modificare i propri algoritmi sulla base delle richieste di mercato.

Infine, la gestione degli archivi di dati dovrebbe essere dinamica e adattarsi all'evoluzione dell'uso che si fa degli algoritmi nel tempo: con il passare degli anni, le informazioni precedentemente immagazzinate possono scadere nell'obsoleto (si pensi all'introduzione di nuovi farmaci, procedure diagnostiche e terapeutiche, tecniche di analisi di laboratorio). Ne deriva che il mantenimento di informazioni datate, comporta il rischio di effettuare il *training* e la validazione con dati non aggiornati, che possono a loro volta distorcere il modello e distaccarlo dallo stato dell'arte e dalle attuali conoscenze mediche.

CAPITOLO 6 – ECOGRAFIA EPATICA ED EPATOPATIE

Le epatopatie rappresentano una *challenge* dal punto di vista diagnostico, soprattutto se a distribuzione diffusa: nessun test diagnostico non invasivo attualmente disponibile (cioè ecografia e biochimica sierica) è sufficientemente affidabile per emettere una diagnosi certa; malgrado ciò, l'uso dell'ecografia sta sempre più prendendo piede per lo studio del pattern epatico nei piccoli animali, sebbene sia stato dimostrato che non sempre i risultati ecografici combaciano con gli esiti di un esame citologico o istologico. Il DNN consentirebbe una maggiore accuratezza diagnostica per la malattia degenerativa diffusa del fegato nei cani rispetto ai test comunemente disponibili, come i marcatori sierici epatici e la citologia. Dal momento che molti cani con malattie non epatiche hanno un'elevata attività enzimatica epatica sierica, più comunemente alanina transaminasi (ALT), aspartato transaminasi (AST) e fosfatasi alcalina (ALP), l'accuratezza diagnostica della misurazione dell'attività enzimatica epatica è

relativamente bassa. Allo stesso modo, la citologia epatica ottenuta a partire da aspirati con ago sottile (fine needle aspirates – FNA) ha un'accuratezza diagnostica limitata nel rilevamento di epatopatie diffuse. Di conseguenza, la biopsia epatica transcutanea o laparoscopica è ritenuta il gold standard per rilevamento e stadiazione di malattie epatiche degenerative diffuse nei cani, sebbene comportino complicazioni come ipotensione, emorragia incontrollata, danni ai visceri adiacenti, peritonite ed enfisema epatico (se transcutanea), complicazioni legate all'anestesia generale (se laparoscopica). Alla luce di quanto detto, lo studio della texture epatica delle immagini ecografiche rimane alla base delle indagini diagnostiche, mentre tecniche come TC o MRI rimangono poco utilizzate.

In alcuni studi, è stata effettuata la valutazione dell'accuratezza diagnostica dei sistemi di algoritmi applicati ad immagini ecografiche, sfruttando la biochimica sierica e i risultati citologici come base di comparazione. Anche in questo caso, è fondamentale cercare di uniformare quanto più possibile le metodiche utilizzate dal momento che l'esecuzione di un'ecografia è fortemente operatore dipendente: è possibile standardizzare la procedura affidando le scansioni ad un singolo operatore, eseguire ecografie in doppio con ecografi diversi mantenendo le stesse impostazioni (purché massimizzino la qualità dell'immagine) e mantenere il medesimo approccio per la scansione.

Per impostare l'algoritmo, è necessario effettuare una classificazione delle lesioni sfruttando, ad esempio, dei campioni citologici o risultati di esami biochimici. La procedura ricalca quella già esaminata per le immagini radiografiche: ogni scansione viene ritagliata, convertita nel formato richiesto dalla DNN utilizzata, ridimensionata in termini di pixel e smistata all'interno di cartelle denominate in maniera differente in base alla diagnosi emessa. In questo modo il sistema può classificare ogni immagine in funzione della cartella di appartenenza. Le immagini vengono suddivise in un set di addestramento, convalida e *training* e la rete viene sottoposta a cicli di scanning affinché se ne sviluppino le capacità.

Il DNN può essere aggiornato per utilizzare l'intero set di dati come set di allenamento per la previsione dello stato istopatologico ("degenerativo" vs. "non degenerativo"; l'inclusione di un numero maggiore di campioni potrebbe

consentire lo sviluppo di un DNN in grado di discriminare tra un maggior numero di categorie patologiche – 'normale', 'neoplastico', 'degenerativo' e 'infiammatorio') dei nuovi casi. I modelli sviluppati con questo approccio sono facili da implementare; l'utente deve solo aggiungere nuove immagini etichettate al set di dati e riqualificare il modello incorporando i nuovi casi. Una limitazione nell'uso di tali strumenti è che computer sufficientemente potenti con GPU dedicate necessarie per utilizzare algoritmi di *Deep Learning* non sono attualmente ampiamente disponibili nelle strutture veterinarie.

L'analisi di cross-validation del modello ha evidenziato un'eccellente capacità diagnostica (*Banzato et Al.* – 91% di accuratezza, 100% di sensibilità e 82,8% di specificità), in contrasto con la bassa accuratezza offerta da altri test diagnostici non invasivi (citologia ed enzimologia sierica). Queste tecnologie rappresentano un passo promettente verso lo sviluppo di uno strumento diagnostico per rilevare patologie epatiche quando non ci sono chiare alterazioni ecografiche e quando i marcatori biochimici sierici sono nella norma.

Per la corretta esecuzione di un esame ecografico, risulta fondamentale il confronto del parenchima epatico con la texture di strutture adiacenti, come il rene destro, la milza e il grasso falciforme, accompagnata dall'esperienza cumulata nel tempo. La comparazione tra i diversi organi va effettuata preferibilmente alla stessa profondità e con le medesime impostazioni di *Gain Control* e *Time-Gain Compensation Control* in modo da standardizzare l'esame quanto più possibile. È preferibile, inoltre, che i confronti siano effettuati nella stessa inquadratura, anche se non sempre risulta di semplice esecuzione. Quanto detto assume importanza solo se l'organo scelto per il raffronto non è patologico. Il fegato è solitamente ipoecogeno rispetto alla milza e leggermente iperecoico rispetto al rene destro, oltre che ipoecoico rispetto al grasso falciforme; ha poi una trama grossolana (*coarse*) e omogenea.

Nel caso di lesioni a distribuzione diffusa, affinché l'esame ecografico possa rilevare un'anomalia suggestiva di un processo patologico di base, deve esserci una qualche forma di cambiamento nell'ecotexture del parenchima, tale per cui si ha una trama iper/ipoecoica estesa all'intero organo con possibile presenza marginale di alterazioni focali. Viceversa, se questo non si verifica e i risultati

ecografici sono limitati a lievi anomalie, difficilmente si riesce a differenziare una condizione patologica da una fisiologica. L'ispezione dei margini epatici, insieme alla vascolarizzazione e al sistema biliare, possono essere d'aiuto nel distinguere tra le due. Può essere difficile differenziare le patologie parenchimali diffuse dalle malattie multifocali scarsamente definite e, inoltre, non è raro trovare più di due anomalie nello stesso paziente. Di conseguenza, biopsia o FNA (*Fine Needle Aspirate*) sono quasi sempre necessarie per ottenere una diagnosi definitiva, anche se il fegato appare normale.

L'aumento diffuso dell'ecogenicità è caratterizzato dall'impossibilità di visualizzare le pareti dei vasi portali, e la lista di diagnosi differenziali nel cane include l'epatopatia steroidea, l'epatopatia diabetica, l'iperadrenocorticismo, il linfoma e, meno comunemente, l'epatite; nel gatto la colangioepatite, l'epatopatia diabetica, la lipidosi epatica e il linfoma. Viceversa, una diminuzione diffusa dell'ecogenicità è caratterizzata dalla spiccata visibilità delle triadi portali e può essere osservata con linfoma, epatite e amiloidosi e in uno studio^[4] sulla colangioepatite nel gatto hanno suggerito che è più comune vedere un aspetto ipoecoico generalizzato. Il sovraccarico volumetrico del cuore di destra porta a stasi ematica a livello dei grossi vasi venosi posti a monte del cuore, partendo dalla vena cava caudale fino al circolo portale con conseguente distensione dei vasi. In seguito, le vene epatiche e le ramificazioni della vena mesenterica craniale (pancreatico-duodenale, gastrica, splenica) subiscono lo stesso processo, fino allo sviluppo di edema parenchimale o parietale e ascite, entrambi legati all'elevata pressione idrostatica. Se ne evince che, in caso di ridotta ecogenicità, la presenza o assenza di venodilatazione può essere un criterio per differenziare processi infiltrativi/di accumulo da una condizione di stasi venosa. Le possibili diagnosi differenziali possono essere poi riconsiderate confrontandole con le **dimensioni epatiche**: con *microepatia* si possono considerare come possibili cause la cirrosi, lo shunt portosistemico o una condizione parafisiologica. Per contro, l'*epatomegalia* può essere compatibile con insufficienza cardiaca destra o congestizia, epatite, morbo di Cushing o

⁴ T. Banzato, F. Bonsembiante, L. Aresu, M.E. Gelain, S. Burti, A. Zotti – 2017, Use of transfer learning to detect diffuse degenerative hepatic diseases from ultrasound images in dogs: A methodological study, The Veterinary Journal, Volume 233, 2018, Pages 35-40, ISSN 1090-0233,

epatopatia steroidea, diabete, amiloidosi e infiltrato neoplastico da linfoma, mastocitoma, sarcoma istiocitico o carcinoma epatocellulare (considerando solo le diagnosi differenziali per patologie a carattere diffuso).

Un altro aspetto che aiuta a differenziare tali condizioni è l'**angolo epatico caudale**: in genere, si presenta *ottuso e arrotondato* con epatomegalia, mentre *acuto e appuntito* con microepatia.

Nei cani con *sindrome epatocutanea* (dermatite necrolitica superficiale), il fegato può diventare altamente iperecoico con regioni ipoecogene di 0,5 – 1,5 cm diffuse, producendo un pattern a nido d'ape.

6.1 Amiloidosi:

L'amiloidosi epatica può causare epatomegalia e cambiamenti parenchimali; è associata a condizioni infiammatorie in altri sistemi di organi e colpisce il fegato nel corso di un disturbo infiammatorio cronico (predisposti Shar-Pei e Abissino, Siamese e altre razze di gatti orientali). Nei gatti, il fegato tende a diventare diffusamente eterogeneo con focolai misti iperecoici e ipoecogeni. Se grave può causare rottura epatica con emorragia ed emoaddome evidenti.

6.2 Patologie epatiche degenerative:

Come per gli altri organi parenchimali, anche nel fegato le lesioni possono assumere una distribuzione definita diffusa, focale o multifocale, ma l'ecografia non consente di pervenire ad una diagnosi specifica, quanto piuttosto di stilare una lista di diagnosi differenziali possibili. L'epatopatia degenerativa comprende degenerazione vacuolare, steatosi, colestasi e cirrosi o fibrosi epatica; per la loro rilevazione sono disponibili, in fase di ultimazione in MU, mezzi diagnostici come l'elastografia transitoria o Fibroscan, l'imaging a impulsi di forza di radiazione acustica e l'elastografia a risonanza magnetica; il loro utilizzo in MV sarebbe auspicabile; l'elevato costo di acquisto di attrezzature e software, insieme alla necessità di adattare queste tecniche alle specie animali, ne limita l'uso). Vista la diversa prevalenza delle epatopatie degenerative in MV e MU (in cui, ad esempio, la fibrosi epatica è di gran lunga più comune), una DNN che utilizza immagini ecografiche potrebbe fornire una valida alternativa alle tecnologie sopra menzionate in MV.

6.2.1 Epatopatie vacuolari e iperplasia nodulare:

Lipidosi epatica (*Figura 6.21 – 1*) ed epatopatie vacuolari steroideo-indotte (spesso accompagnate da altre patologie primarie – *Figura 6. 21 – 2*) sono tra i disturbi parenchimali più comuni in cani e gatti, rispettivamente. Tali epatopatie sono solitamente associate ad un aumento diffuso dell'ecogenicità parenchimale con epatomegalia. Il parenchima può anche provocare un'eccessiva attenuazione del fascio ultrasonoro: di conseguenza, *Gain Control* deve essere aumentato in molti di questi pazienti per poter valutare le porzioni più profonde del fegato. Inoltre, il parenchima può apparire eterogeneo o contenere focolai nodulari ipoecoici o iperecogeni, probabilmente a causa di iperplasia nodulare concomitante o noduli rigenerativi.

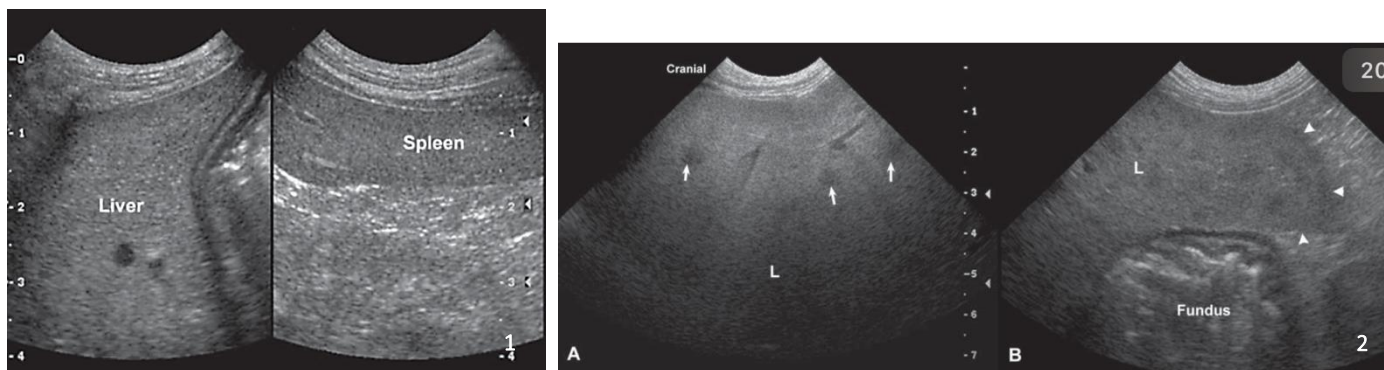


Figura 6.21

1. A SX fegato iperecoico confrontato alla trama splenica fine di cane, diagnosi di lipidosi epatica. A DX epatopatia steroidea: immagini longitudinali della porzione sinistra del fegato di cane con iperadrenocorticism ipofisario-dipendente: fegato (L) megalico, diffusamente iperecoico ed eterogeneo, con focolai nodulari ipoecoici, <1 cm (*freccie*). Contorno del fegato arrotondato (*punte di freccia*) e si estende oltre il fondo gastrico.
2. Infiltrazione di mastociti in un cane (A) e un gatto (B). R: In questo cane, il fegato (L) è uniformemente iperecogeno. S, milza. B: In questo gatto, al contrario, il fegato era ipoecogeno, confermando che le infiltrazioni a cellule rotonde possono manifestare modelli ecogenici variabili.

(*Penninck D., d'Anjou M. Atlas of small animal ultrasonography. Wiley Blackwell*)

6.3 Epatite, colangite/colangioepatite e cirrosi:

I processi infiammatori epatici diffusi possono mostrare caratteristiche ecografiche variabili. Nei gatti, la *colangite/colangioepatite* (*Figura 6.22*) è comunemente associata ad ipoecogenicità parenchimale e ad una maggiore visibilità della vascolarizzazione portale, sebbene il fegato possa apparire normale, iperecoico o eterogeneo. Inoltre, questo processo è spesso associato ad anomalie biliari, come fango biliare, colelitiasi o ispessimento delle pareti e pancreatite.

Nei cani, l'*epatite acuta* (Figura 6.23) tende anche a causare ipoecogenicità epatica diffusa, come osservato nella leptospirosi.

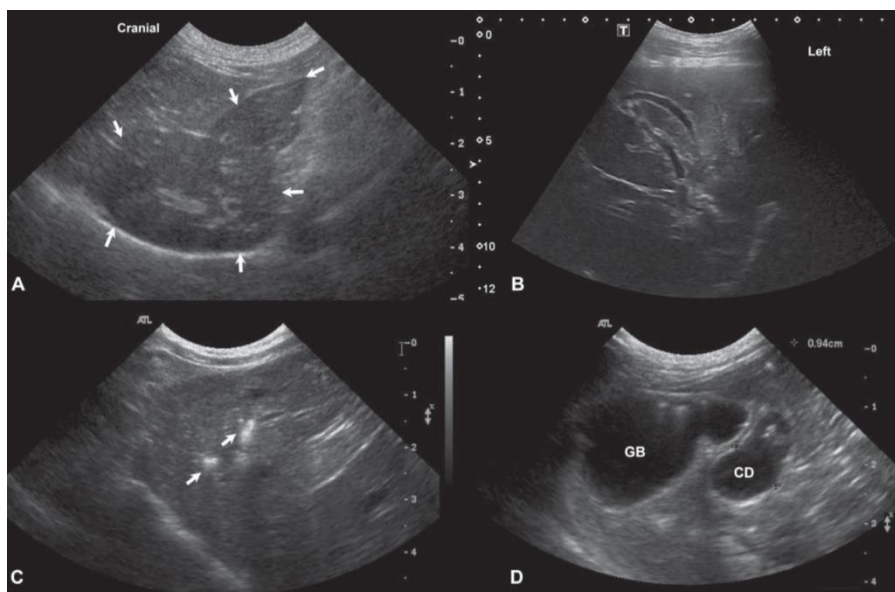


Figura 6.22 - Colangioepatite felina con epatomegalia:

- (A) Scansione longitudinale e della porzione sinistra del fegato (frecche) ipoecogeno; margini della vena porta prominenti, indicative di colangioepatite o colangite nei gatti.
- (B) Scansione obliqua di fegato, ipoecogeno rispetto al grasso falciforme
- (C) (D): Colangioepatite suppurativa cronica e grave e colelitiasi (frecche) in gatto di 8 anni: parenchima epatico iperecoico; dotto cistico dilatato e tortuoso.

(Penninck D., d'Anjou M. *Atlas of small animal ultrasonography*. Wiley Blackwell)

I *processi infiammatori epatici cronici*, d'altra parte, tendono ad essere associati a fibrosi, che in genere si traduce in un aumento dell'ecogenicità. La presenza di infiammazione cronica attiva, costituita da una miscela di cellule infiammatorie, edema, fibrosi, necrosi, nonché noduli rigenerativi (iperplasia) può portare a visualizzare un pattern eterogeneo ad ecogenicità variabile. Sebbene la cirrosi sia associata a microepatia, iperecogenicità e irregolarità del contorno, il suo aspetto può variare e talvolta imitare la neoplasia. In ogni caso, entrambe non portano a macroepatia, al contrario dei processi infiltrativi neoplastici in stadio avanzato.

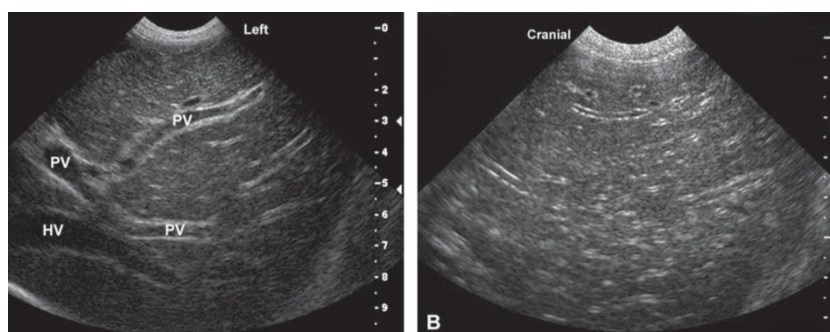


Figura 6.23 - Epatite canina.

- A. Immagine obliqua trasversale del lato sinistro del fegato di cane con epatite acuta: vena porta prominente (PV) con ipoecogenicità parenchimale diffusa; vena epatica sinistra principale (HV), ma meno evidente.
- B. Immagine ecografica di una porzione di fegato in un cane con leptospirosi acuta: iperecogenicità diffusa, pareti portali prominenti (doppie linee e "ciambelle").

(Penninck D., d'Anjou M. *Atlas of small animal ultrasonography*. Wiley Blackwell)

6.4 Neoplasia epatica:

Il coinvolgimento epatico diffuso è meno comune e di solito è causato da infiltrazioni diffuse di cellule rotonde. L'epatomegalia è comune nella maggior parte dei casi, sebbene la sua entità possa variare con il livello di infiltrazione; le neoplasie maligne sono accomunate dalla presenza di un pattern disomogeneo. Il *linfoma* (Figura 6.24) può coinvolgere il fegato senza cambiamenti ecografici rilevabili o causare ipoecogenicità diffusa, iperecogenicità o ecogenicità mista, con o senza noduli ipoecogeni.

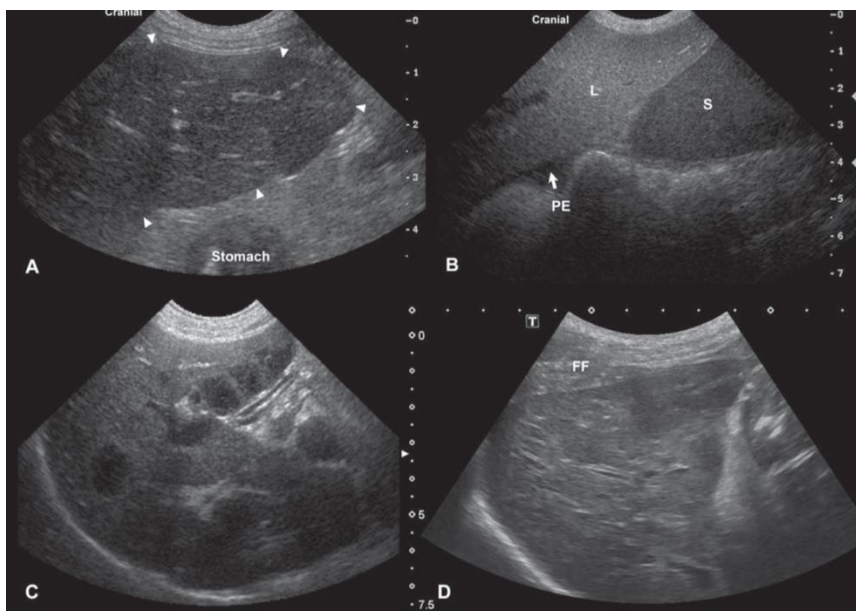


Figura 6.24 - Linfoma canino.

- A. Immagine obliqua trasversale della porzione sinistra del fegato in un cane con linfoma multicentrico: pareti della vena porta prominenti per ipoecogenicità parenchimale diffusa; lobo epatico laterale sinistro ingrandito (*punte di freccia*).
- B. Iperecogenicità epatica diffusa (L); milza (S) relativamente ipoecogena; megalia e comune arrotondamento dei bordi; versamento peritoneale (PE).
- C. Cane con linfoma: noduli ipoecogeni ben definiti (*)
- D. Fegato di cane eterogeneo, evidente grasso falciforme (FF).

(Penninck D., d'Anjou M. *Atlas of small animal ultrasonography*. Wiley Blackwell)

Le *neoplasie istiocitiche* sono più comunemente associate a noduli e masse ipoecogene, sebbene sia stata riportata ipoecogenicità epatica diffusa.

Viceversa, l'infiltrazione di *mastociti* nel fegato tende a causare un'iperecogenicità diffusa, anche se, come per altre infiltrazioni a cellule rotonde, sono possibili diverse manifestazioni.

I *carcinomi epatici* (Figura 6.25) possono essere anche diffusi, o coinvolgere più lobi, con un aspetto ecografico variabile che dipende dalla presenza di necrosi, infiammazione, emorragia o cavitazione.

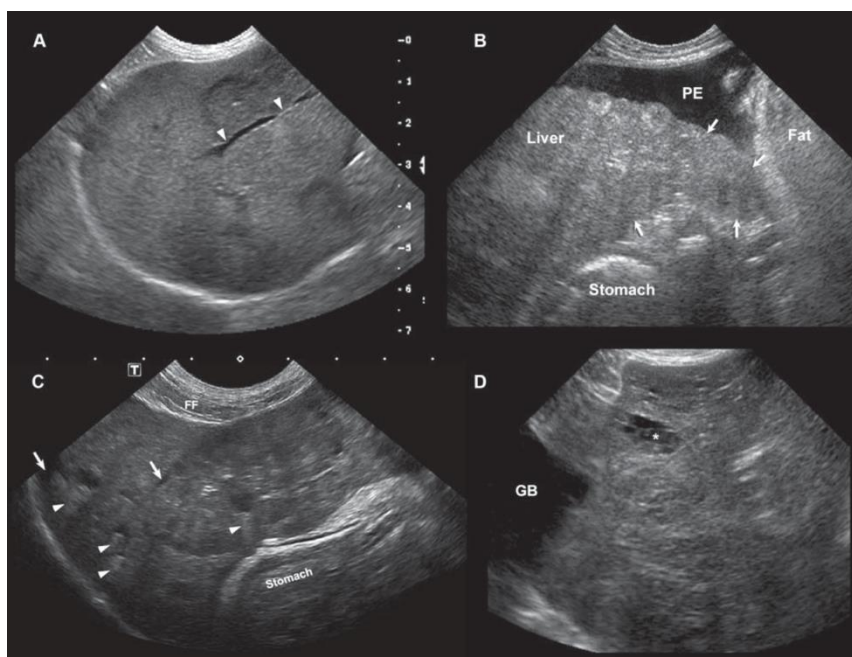


Figura 6.25 - Carcinoma epatico diffuso ed emangiosarcoma.

- A. Adenocarcinoma epatico in gatto: epatomegalia moderata con disomogeneità parenchimale, aree ipoecogene mal definite; l'infiltrazione neoplastica deforma la vascolarizzazione (*punte di freccia*).
- B. Carcinoma epatocellulare in cane: lobo epatico laterale sinistro caudale allo stomaco (*frecce*) iperecoico e con bordo nodulare; versamento peritoneale marcato evidente ventralmente (*PE*).
- C. Gatto di 11 anni con carcinoma epatico diffuso: pattern eterogeneo, aree cavitare anecoiche, alcune delle quali associate a rinforzo posteriore (*punte di freccia*); versamento peritoneale (*frecce*) tra i lobi epatici e lungo il diaframma.
- D. Emangiosarcoma diffuso in cane: simile all'epatopatia vacuolare benigna con alterazioni cistiche biliari (*), cistifellea (*GB*).

(Penninck D., d'Anjou M. *Atlas of small animal ultrasonography*. Wiley Blackwell)

6.5 Uso dell'AI nell'interpretazione di immagini ecografiche

Nello studio preso in considerazione nel presente capitolo (Banzato et Al.) è emerso che l'AI ha un ottimo potenziale nel rilevamento di lesioni a pattern diffuso a livello epatico. Tuttavia, in medicina Veterinaria, sono ancora pochi gli studi condotti in questo campo; perciò, si può far riferimento alla Medicina Umana per individuare di possibili risvolti in tale ambito.

In base a quanto si può desumere dagli studi effettuati da Li-Qiang Zhou et Al., in Medicina Umana, l'AI ha un'ottima capacità di identificare le lesioni

sopradescritte: in particolare, si è rilevato il grado massimo di sensibilità e specificità nel caso della steatosi epatica (seppure la specificità relativamente limitata nella valutazione – non solo identificazione – della stessa) e, in ordine decrescente, lesioni risultanti da epatopatie croniche o neoplastiche diffuse. Tuttavia, impostando la fase di *training* sulla base dei risultati di altre metodiche poste a completamento dell'imaging US (TC in particolare), ci si aspetterebbe che gli algoritmi di DL mostrassero un notevole miglioramento nell'identificare correttamente la natura della lesione presa in esame; eppure, le lesioni neoplastiche, diffuse o localizzate che siano, sembrano più difficili da evidenziare anche dall'AI, a meno che la TC non sia utilizzata nell'ambito di un approccio integrato (nello studio con esame PET). La CNN è risultata utile anche nella valutazione di lesioni epatiche focali: impostando il *training* delle CNN in base ai risultati della TC con contrasto in fase precoce con assenza di contrasto, fase arteriosa e fase tardiva, l'AI è risultata in grado di rilevare tumori maligni del fegato diversi dagli HCC classici e lesioni precoci indeterminate o ad effetto simil massa (compresi gli HCC precoci e i noduli displastici) oltre che masse epatiche benigne diverse da emangiomi e cisti, carcinomi epatocellulari classici (HCC), emangiomi e cisti, con una sensibilità crescente fino a raggiungere livelli massimali per le cisti.

Inoltre, è stato coniato un nuovo metodo per la valutazione automatica della gravità di una neoplasia sulla base di studi di TC epatica in scansione longitudinale^[5], importante nel follow-up e nell'impostazione della terapia.

L'impiego dell'intelligenza artificiale è stato esteso anche a studi ecografici *multi-view* a due stadi^[6] basato sul *Contrast Enhanced Ultrasound* (CEUS) per discriminare i tumori epatici benigni e maligni, ottenendo probabilmente tra i risultati migliori. Per poter eseguire studi di questo calibro, è necessario utilizzare algoritmi complessi fondati su un sistema MKL (*Multiple Kernel Learning* – è in

⁵ Dohan A, Gallix B, Guiu B, Le Malicot K, Reinhold C, Soyer P, Bennouna J, Ghiringhelli F, Barbier E, Boige V, Taieb J, Bouché O, François E, Phelip JM, Borel C, Faroux R, Seitz JF, Jacquot S, Ben Abdelghani M, Khemissa-Akouz F, Genet D, Jouve JL, Rinaldi Y, Desseigne F, Texereau P, Suc E, Lepage C, Aparicio T, Hoeffel C; 2019, "Early evaluation using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab". *Gut*.;69(3):531-539. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316407. PMID: 31101691.

⁶ Lehang Guo, Dan Wang, Huixiong Xu, Yiyi Qian, Chaofeng Wang, Xiao Zheng, Qi Zhang, Jun Shi – 2017, "CEUS-based classification of liver tumors with deep canonical correlation analysis and multi-kernel learning". *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*: 1748-1751. PMID: 29060225.

grado di scegliere un algoritmo tra altri in modo da ridurre gli errori legati a bias di selezione e consente metodi di apprendimento automatico più automatizzati; combina poi dati provenienti da fonti diverse, come suoni e immagini video), in modo da utilizzare più algoritmi kernel e creare combinazioni predefinite in base alla serie di dati da analizzare. Tale sistema ha dimostrato di possedere un'elevata capacità di valutazione e previsione per i tumori epatici.

Tra i target futuri, si menzionano la segmentazione della vascolarizzazione epatica in combinazione alla TC per la diagnosi di malattie vascolari, pianificazione di radioterapia, interventi chirurgici vascolari epatici, pianificazione del trapianto di fegato, analisi della vascolarizzazione tumorale, ecc. La segmentazione manuale richiede molto tempo ed è soggetta a errori; pertanto, l'uso di modelli di DL è stata presa in considerazione da alcuni ricercatori.

CAPITOLO 7 – RISONANZA MAGNETICA E PATOLOGIE DEL MIDOLLO SPINALE

La Risonanza Magnetica (MRI) è diventata indispensabile nella diagnosi delle malattie neurologiche ed è considerata lo strumento diagnostico di scelta per le patologie del midollo spinale di varie eziologie. È considerata il gold standard per la diagnosi di patologie del disco intervertebrale, come ernie/protrusioni (le più comuni nei cani), mielopatie ischemiche, estrusione acuta non compressiva del nucleo polposo (ANNPE), siringomielia o neoplasia del midollo spinale.

È pratica comune ricercare determinati quadri di imaging potenzialmente indicativi di una data malattia; pertanto, l'uso di CNN consente di riconoscere sempre gli stessi pattern per assegnarli a determinate categorie, similmente a quanto discusso in ambito radiologico.

Spiteri et Al. Ha rivelato il potenziale dell'AI nel rilevamento di lesioni associate alla sindrome di Chiari in Cavalier Kings Charles Spaniel con dolore e siringomielia. È stato quindi ipotizzato che la CNN abbia anche la capacità di rilevare e discriminare varie malattie del midollo spinale su immagini MR toracolombari canine. La realizzazione di una rete neurale adibita a tale scopo non differisce molto da quelle analizzate sinora: tra le lesioni identificate nei diversi studi effettuati^[7], si annoverano estrusione del disco intervertebrale (IVDE o Hansen tipo I), protrusione del disco intervertebrale (IVDP o Hansen di tipo II), embolia fibrocartilaginea presuntiva (FCE), siringomielia e neoplasia (meningioma, emangiosarcoma, emangioma, mieloma multiplo, nefroblastoma, osteosarcoma, linfoma, fibrosarcoma, tumore a cellule rotonde, metastasi da carcinoma mammario e metastasi da carcinoma prostatico), scelte per via della loro somiglianza nei referti di risonanza magnetica. Per tale ragione, sarebbe consigliabile affidarsi ad indagini di approfondimento che precedano la classificazione delle lesioni evidenziabili in MRI (come una biopsia in caso di sospetta neoplasia o un intervento chirurgico per ernia/protrusione discale), tenendo conto anche dei segni clinici (soprattutto per patologie in cui questi sono

⁷ Banzato, T., Causin, F., Della Puppa, A., Cester, G., Mazzai, L. and Zotti, A – 2019, "Accuracy of deep learning to differentiate the histopathological grading of meningiomas on MR images: A preliminary study". J Magn Reson Imaging, 50: 1152-1159

segni distintivi – siringomielia e ANNPE/FCE). Dal momento che FCE e ANNPE non sono sempre visibili in maniera diretta man mano che il processo cronicizza, è possibile impostare anche un'etichetta per l'edema riferita ad aree di iperintensità pesate in T2 (T2W). L'indagine, a differenza delle metodiche diagnostiche precedenti, rende necessario porre l'animale sotto anestesia e, per le lesioni sopracitate, il decubito dorsale sembra quello più idoneo. Una volta terminata la raccolta dati, le immagini vanno convertite in formato DICOM e suddivise per formare un set di *training* e un set di test. Per etichettare, anche utilizzando la tecnica di *multilabeling*, le lesioni presenti nelle immagini, queste vanno riconvertite in JPEG e suddivise in cartelle (apprendimento supervisionato), come visto in precedenza, con la differenza che è stato reso disponibile un database apposito chiamato *Network Training and Validation*. La CNN viene prima convalidata e poi addestrata.

Normalmente, il midollo spinale presenta le seguenti caratteristiche:

- ✦ In tutte le sequenze, l'osso corticale appare come un guscio nero
- ✦ In T1W il grasso epidurale e paraspinale appare iperintenso e funge da contrasto per le altre strutture adiacenti.
- ✦ Midollo spinale, radici nervose e midollo osseo sono isointensi rispetto ai dischi intervertebrali. Con immagini di buon contrasto e risoluzione spaziale, la differenza tra materia grigia e bianca può essere apprezzata in trasversale, con la materia grigia centrale a forma di farfalla iperintensa rispetto alla sostanza bianca periferica. In sagittale, la materia grigia può occasionalmente formare una linea iperintensa centrale, mentre, in trasversale, è evidente un anello circonferenziale intorno al midollo, che rappresenta una combinazione del liquido cerebrospinale nello spazio subaracnoideo, artefatto e strutture meningeae.
- ✦ I legamenti longitudinali dorsale e ventrale e il legamento flavum sono visibili nelle aree intervertebrali, dove appaiono come strutture a bassa intensità separate dall'osso. La capsula articolare e il liquido sinoviale delle articolazioni del processo articolare non sono chiaramente visibili.
- ✦ Il plesso venoso vertebrale interno è costituito da due strutture ovoidali ipointense simmetriche nettamente marginate. Si trovano ventralmente al

midollo nella regione centrale dei corpi vertebrali e quindi divergono leggermente abassialmente a livello degli spazi del disco intervertebrale

- ✦ Il midollo osseo è isointenso a muscoli e grasso, iso- o ipointenso al midollo spinale (zone di iperintensità T1W e T2W a chiazze rappresentano la normale conversione del midollo osseo rosso ematopoietico in midollo giallo). L'uso di tecniche di soppressione del grasso può aiutare a differenziare questi cambiamenti di segnale incidentali dalla vera patologia.
- ✦ Il liquido cerebrospinale nello spazio subaracnoideo forma un sottile anello iperintenso tutt'attorno, ma può essere difficile da differenziare dal grasso epidurale iperintenso.

Il rapporto del diametro del midollo spinale-canale vertebrale varia in senso inversamente proporzionale alle dimensioni del cane.

Il disco intervertebrale è costituito da un 'anulus fibrosus' periferico e da un 'nucleus pulposus' centrale, separati da una zona di transizione (*Figure 7.26-27*). La parte ventrale dell'anulus è più spessa della parte dorsale. Il disco si trova a stretto contatto con le placche cartilaginee delle vertebre adiacenti, con fibre del nucleo polposo e dell'anulus fibroso intrecciate con le fibre di collagene delle placche terminali cartilaginee e delle trabecole ossee. L'acqua, legata a grandi molecole di proteoglicani presenti nel nucleo polposo, è il componente principale del nucleo polposo, conferendogli (quando non degenerato) iperintensità in T2W per il lungo tempo di rilassamento dell'acqua. In T1W trasversale, il disco intervertebrale emette un'intensità di segnale media, mentre l'anulus fibrosus dovrebbe formare un anello continuo di fibre a bassa intensità di segnale attorno al nucleo.

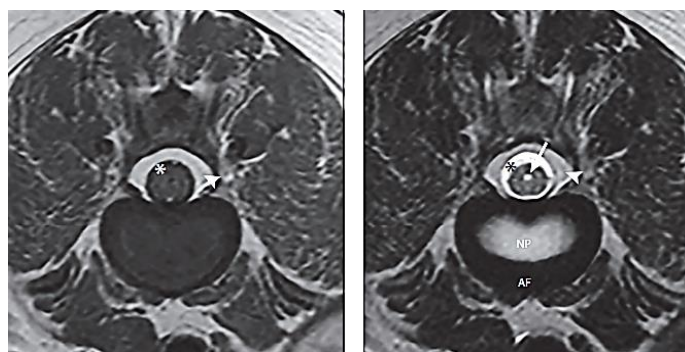


Figura 7.26 - Sezione trasversale di normale colonna vertebrale a livello lombare in T1W e T2W, rispettivamente. NP: nucleo polposo; AF: anulus fibroso; *: liquor; freccia puntante a DX: faccetta articolare; freccia puntante a SX: liquor nel canale midollare

(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

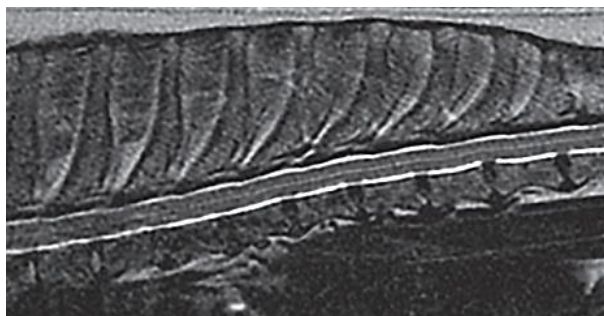


Figura 7.27 - Sezione sagittale di normale colonna vertebrale a livello toracico
(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

Di seguito vengono illustrati i principali quadri esaminati negli studi atti alla realizzazione di una CNN per l'interpretazione di lesioni midollari mediante IA.

7.1 Ernia e protrusione discale

Malattia del disco intervertebrale (IVDD) è un termine usato per indicare qualsiasi forma di cambiamento del disco intervertebrale, più o meno associato allo spostamento ('erniazione') di porzioni del disco e clinicamente significativo o silente.

L'estrusione (*Hansen tipo 1* – *Figura 7.28*) fa seguito ad una degenerazione condroide del disco, raramente può avere eziologia traumatica; inizia nelle prime fasi di vita e si trova più comunemente nei giovani cani condrodistrofici.

Se un disco con un nucleo polposo ben idratato (normale o in degenerazione precoce) è sottoposto a uno stress che supera la sua normale resistenza, l'anulus fibrosus dorsale può rompersi e parte del normale nucleo polposo, più o meno associato alla porzione interna dell'anulus, può essere estruso nel canale vertebrale attraversando tutti gli strati dell'anulus esterno. Poiché il materiale del nucleo non degenerato è normalmente idratato, ha la capacità di diffondersi nello spazio epidurale, determinando solo dei cambiamenti secondari attribuibili alla contusione acuta del midollo spinale, senza o solo lieve compressione extradurale del midollo spinale. I primi segni di degenerazione del disco includono una diminuzione del segnale T2W del nucleo polposo, con o senza la presenza di linee ipointense parallele alla superficie terminale del disco. La larghezza del disco diminuisce finché la perdita di integrità dell'anulus diventa evidente.

La risonanza magnetica è molto accurata nel determinare il sito di origine, il lato della lesione compressiva e l'estensione craniocaudale del materiale del disco

intervertebrale estruso (soprattutto in T2W). È caratterizzato da perdita del segnale iperintenso del grasso epidurale, alterazione della forma del midollo spinale e del disco, meglio apprezzata sulle immagini trasversali; materiale extradurale con effetto massa e compressione/spostamento dello spazio subaracnoideo, riduzione dello spazio intervertebrale, valutato al meglio in sagittale in T1W. L'emorragia epidurale, dovuta alla lacerazione dei plessi venosi vertebrali, e l'infiammazione epidurale possono essere presenti e complicare l'interpretazione della risonanza magnetica. Assumono aspetto variabile: iperintenso al midollo spinale o eterogeneo sulle immagini T2W e iper-, ipo-, o isointense al midollo spinale sulle immagini T1W. Sono più comuni nella colonna lombare caudale e più spesso osservati quando c'è stata migrazione di materiale del disco. Complessivamente, queste caratteristiche possono causare diagnosi errate di condizioni neoplastiche, e questa variabilità deve essere considerata quando si interpretano immagini MR in cani con una presentazione neurologica acuta. Il potenziamento del contrasto MRI non è un indicatore significativo della presenza di emorragia o infiammazione epidurale: è variabile e può essere diffuso/omogeneo, eterogeneo, centrale o periferico.

L'estrusione traumatica del disco può coinvolgere dischi idrati non degenerati (dando forme compressive), ma anche dischi degenerati. Il materiale polposo del nucleo idrato acutamente estruso provoca la contusione del midollo spinale immediatamente dorsale al disco interessato; non vi è alcuna compressione significativa del midollo spinale a causa della diffusione del materiale del disco idratato gelatinoso nello spazio epidurale. Questa forma è osservata più comunemente nel segmento T3-L3, seguito dal segmento C1-C5 e meno spesso in C6-T2 e L4-S3. Nella forma compressiva, il materiale del disco idratato estruso non si diffonde ma si accumula ventralmente al midollo spinale, centrato sulla linea mediana, immediatamente dorsale al disco interessato. È riportata quasi esclusivamente nel rachide cervicale (soprattutto C4-C5, seguito da C3-C4 e C5-C6). Si evidenzia iperintensità focale su immagini T2W nel midollo spinale dorsalmente al disco intervertebrale, di lunghezza inferiore a quella di un corpo vertebrale, e sulle immagini trasversali T2W è spesso lateralizzato. È solitamente

isointenso su immagini pre-contrasto T1W, ma può occasionalmente essere leggermente iperintenso, ipointenso o eterogenea.

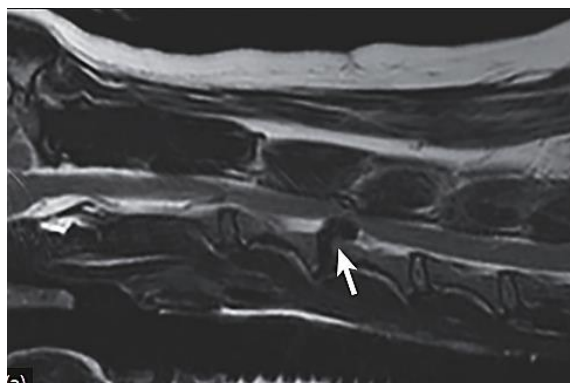


Figura 7.28 - Estrusione del disco C3-4 di Beagle femmina di 6 anni
(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

Nella degenerazione fibrosa (*Hansen tipo 2 – Figura 7.29*), c'è un progressivo aumento del contenuto fibroso del nucleo, con disidratazione e mineralizzazione, che può causare la rottura degli strati interni dell'anulus fibroso e lo spostamento parziale del nucleo polposo nella porzione interrotta dell'anulus ("protrusione"); ciò si traduce in protrusione verso l'esterno della porzione periferica dell'anulus, a causa dell'effetto di massa indotto dal nucleo spostato, insieme alla successiva ipertrofia dell'anulus periferico. È più comune nei cani non condrodistrofici e il processo degenerativo inizia più tardivamente. In MRI è definita come estensione parziale del nucleo e della porzione dell'anulus attraverso fibre interrotte dell'anulus ma senza rottura completa dello stesso.

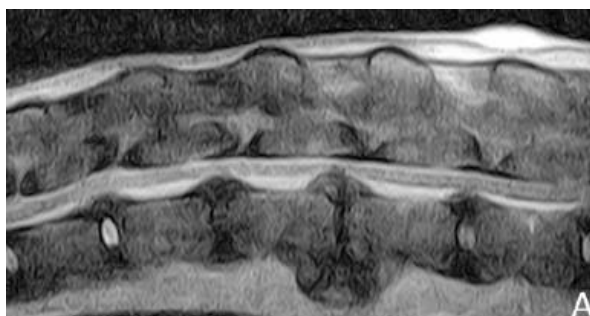


Figura 7.29 - Protrusione discale
(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

Nella *Tabella 1* sono forniti i criteri di differenziazione tra estrusione e protrusione del disco.

	ESTRUSIONE	PROTRUSIONE
Localizzazione	Mediana	Variabile
Degenerazione	Parziale	Completa
Dischi coinvolti	Singolo	Multipli

Tabella 1 - Distinzione ernia e protrusione discale (*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

7.2 Forme neoplastiche

7.2.1 Extradurali

Le neoplasie *vertebrali metastatiche* (*Figura 7.30*) sono comuni nei cani mentre sono rare nei gatti. La neoplasia vertebrale *primaria* più comune nei cani e nei gatti è l'osteosarcoma, il condrosarcoma è abbastanza comune nei cani e tende a colpire solo un segmento vertebrale mentre la neoplasia metastatica colpisce comunemente più vertebre. Tuttavia, il coinvolgimento di più vertebre adiacenti è stato riportato sia con il condrosarcoma che con l'osteosarcoma nei cani. Si evidenziano gradi variabili di lisi ossea e osteoproliferazione con alterazione della forma della vertebra interessata. Si ha poi discontinuità corticale vertebrale con reazione periostale, normalmente ipointensa, ed intensità del segnale anomala della porzione ossea spongiosa. Anche il miglioramento del contrasto è variabile, anche se spesso eterogeneo a causa della miscela di materiale mineralizzato e tessuti molli nella massa neoplastica. Le caratteristiche MRI della neoplasia vertebrale metastatica rispetto a quella primaria sono molto simili: le vertebre colpite formano tessuto invasivo amorfo intra e perivertebrale, nei forami intervertebrali e nella muscolatura paravertebrale, causando gradi variabili di compressione del midollo spinale. Il tessuto metastatico appare iso- iperintense al midollo spinale su immagini pre-contrasto T1W, iperintenso al midollo spinale su immagini T2W.

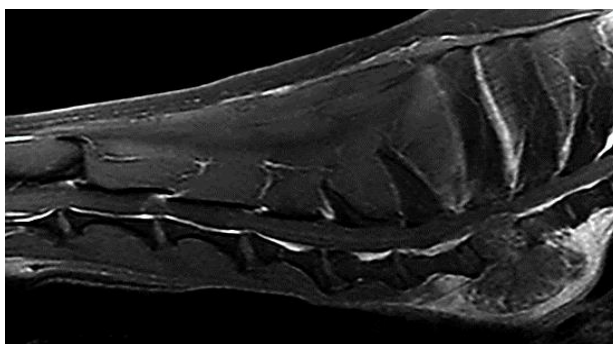


Figura 7.30 - Metastasi di carcinoma in T1W con gadolino

(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

I tumori delle guaine mieliniche periferiche, associati a colonna vertebrale e radici nervose, possono occasionalmente avere una posizione extradurale. La massa appare isointensa e a margini lisci, iperintensa in T2W. I lipomi sono possibili ma rari: le caratteristiche MRI includono la presenza di una massa paraspinale con margini arrotondati, lobulati o irregolari; è iperintensa in T1W e T2W con un'intensità del segnale che richiama quella del normale tessuto adiposo sottocutaneo.

I tumori *neuroectodermici primitivi* sono rari tumori embrionali indifferenziati di origine della cresta neurale, che nei cani e nei gatti si sviluppano più comunemente nel sistema nervoso centrale (SNC), in particolare nel cervelletto dove sono denominati «medulloblastomi»; la forma "periferica" della malattia si sviluppa al di fuori del SNC. È derivato da cellule neuroepiteliali germinali della cresta neurale che sono note per differenziarsi in gangli autonomici, gangli della radice dorsale, midollo surrenale, melanoblasti cutanei e parti del sistema nervoso periferico. Di conseguenza, questi tumori possono svilupparsi in varie località e nei cani sono stati riportati nel midollo osseo, nel tessuto sottocutaneo con metastasi viscerali, nei nervi cranici e nella posizione paraspinale. Le MRI rivelano la presenza di una massa localmente invasiva con segnale eterogeneo in T2W e T1W, miglioramento del contrasto eterogeneo o omogeneo ed estensione nel canale vertebrale che causa compressione extradurale del midollo spinale.

Vari tumori derivanti dai tessuti molli paraspinali possono secondariamente invadere la colonna vertebrale e, infine, il canale vertebrale e causare compressione del midollo spinale o addirittura invasione e deficit neurologici (*fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, altri sarcomi* dei tessuti molli). In risonanza, si nota una massa localmente invasiva nei tessuti paravertebrali con estensione nel canale vertebrale e gradi variabili di distruzione vertebrale (interruzione della corticale ipointensa, segnale intravertebrale anomalo) e compressione del midollo spinale. L'intensità del segnale sarà variabile, ma comunemente le lesioni sono iso-ipointense su immagini T1W, iperintense su immagini T2W e miglioramento del contrasto.

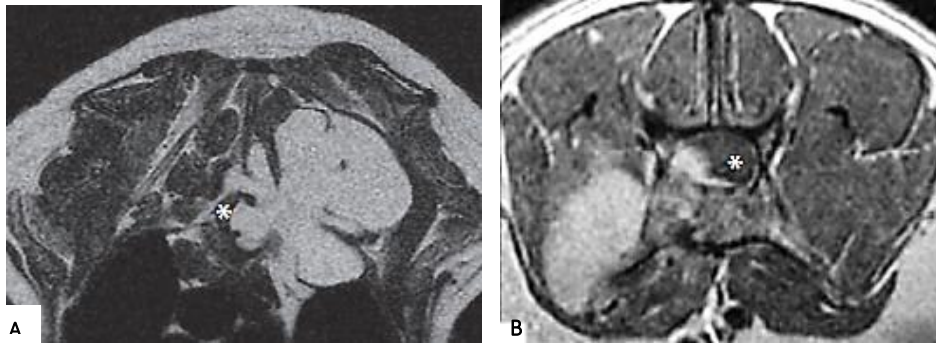


Figura 7.31

- A. Immagine trasversale T2W in un cane con paraparesi progressiva. C'è una grande massa lobulata marcatamente iperintense lungo la regione paravertebrale sinistra, che causa la distruzione vertebrale e invade il canale vertebrale con conseguente compressione del midollo spinale (*).
- B. Immagini seriali trasversali T1W post-contrasto della colonna lombare in gatto con un fibrosarcoma paralumbare che invade il canale dando compressione midollare (*).

(Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai)

7.2.2 Intradurali-extramidollari

I tumori intradurali-extramidollari più comuni nei cani sono i meningiomi e i tumori della guaina nervosa periferica, il nefroblastoma è meno comune. Nei gatti, il tumore intradurale-extramidollare più comune è il linfoma, sebbene la maggior parte di questi abbia anche una componente extradurale.

I tumori della *guaina nervosa periferica* (Figura 7.32) sono tumori a cellule fusiformi che derivano dalle cellule di Schwann, cellule perineurali, o fibroblasti. Possono insorgere ovunque dalle radici nervose alle porzioni più distali dei nervi, e per questo motivo possono essere trovati in posizioni intraspinali, posizioni paravertebrali (specialmente a livello del plesso brachiale), o in varie regioni del corpo come gli arti o la testa. Le caratteristiche della risonanza magnetica includono la presenza di una massa ben definita, tipicamente isointensa al midollo spinale in T1W e iperintensa in T2W, con un miglioramento del contrasto da moderato a marcato sulle immagini post-contrasto T1W. La forma della lesione varia, ma a causa della sua origine all'interno della guaina nervosa, è comune una forma allungata, tubulare o fusiforme. L'aspetto classico è quello di una massa tubolare che si estende dal compartimento intradurale attraverso il forame intervertebrale e nei tessuti molli paravertebrali. La lesione può essere lievemente ristretta al livello in cui il nervo attraversa la dura madre o dove attraversa il forame intervertebrale, il che gli può conferire un aspetto a manubrio. La componente intradurale della lesione provoca l'espansione focale dello spazio

subaracnoideo, più facilmente visibile in T2W; inoltre, l'espansione focale dello spazio subaracnoideo lungo i margini cranici e/o caudali della componente intradurale della lesione può formare un segno "golf-tee".

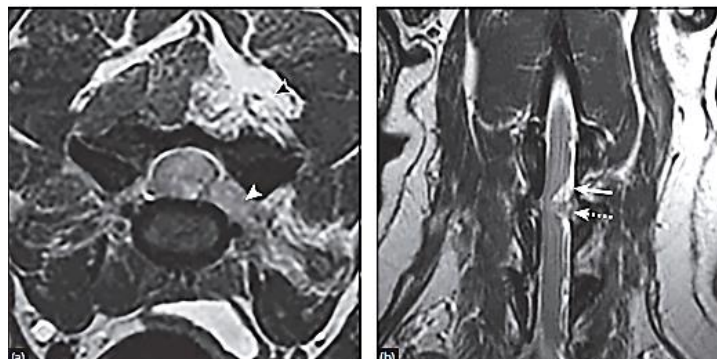


Figura 7.32 - Immagini Tansverse T2W (a), T2W dorsale (b) in Cocker Spaniel di 11 anni con un tumore della guaina nervosa periferica del nervo C4 sinistro: lesione tubulare da isointensa a leggermente iperintensa nel forame intervertebrale sinistro in C4-C5 (*punta di freccia bianca*, a) e atrofia con segnale iperintenso T2 della muscolatura epaxiale sinistra (*punta di freccia nera*, a).

(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

Il *meningioma* (Figura 7.33) è la neoplasia primaria del SNC più comune che colpisce la colonna vertebrale nei cani. Nei gatti è il secondo tumore spinale più comune dopo il linfoma. Il rachide cervicale è più comunemente colpito (in particolare C3), mentre il coinvolgimento della colonna lombare risulta meno frequente; la colonna vertebrale toracica non è in genere interessata. Sebbene occasionalmente possano crescere nello spazio epidurale, la maggior parte sono lesioni intradurali-extramidollari. Raramente, i meningiomi derivanti dalle leptomeningi possono infiltrarsi e distruggere il parenchima del midollo spinale sottostante dando così l'impressione di una massa intramidollare. Tipicamente, è presente una singola massa ben definita che causa gradi variabili di compressione del midollo spinale, con espansione dello spazio subaracnoideo cranialmente e caudalmente alla massa, rilevabile su immagini T2W, soprattutto nel piano dorsale o sagittale, creando un segno 'golf tee' simile a quello osservato con mielografia convenzionale o mielografia TC; La massa è solitamente iperintensa al midollo in T2W o, meno comunemente, isointensa. È stata riportata abbastanza frequentemente iperintensità spontanea in T1W pre-contrasto; tuttavia, la sua causa non è stata chiarita

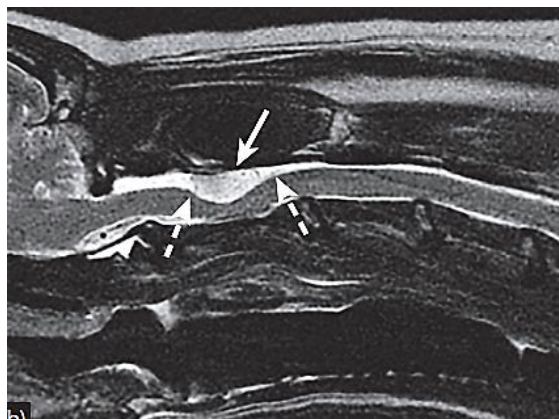


Figura 7.33 - Immagine sagittale del rachide cervicale cranico in un cane di 6 anni con meningioma: massa intradurale di forma ovale nello spazio subaracnoideo dorsale sopra C2 (frecce).

(*Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai*)

Il *nefroblastoma* è un raro tumore embrionale derivante dal blastema metanefrico primitivo e può svilupparsi nel rene stesso o nella colonna vertebrale, quando il tessuto embrionale rimane intrappolato nella dura durante lo sviluppo. Il tumore è più comunemente intradurale-extramidollare e localizzato costantemente tra T9 e L3. È presente come massa singola, anche se è stato riscontrato un caso clinico di possibili metastasi intraspinali, con una lesione classica nella tipica posizione T9-L3 e una lesione spinale aggiuntiva con cellule meno differenziate suggestive di malattia metastatica a T11-T12. Ha forma ovale o lobulata, tipicamente isointense al midollo su immagini T2W, ma possono essere presenti aree di iperintensità T2W nel parenchima del midollo spinale adiacenti alla lesione di massa da edema o gliosi; è isointensa al midollo in T1W.

7.2.3 Intramidollari

Le neoplasie intramidollari sono relativamente rare nei cani: si tratta, per la maggior parte, di tumori neurali primari di origine gliale. Il tumore intramidollare primario canino più comune era l'*ependimoma*, seguito da *astrocitoma* e, meno comunemente, *nefroblastoma*, *cordoma*, *oligodendroglioma* e *teratoma*. La *gliomatosi cerebri* è una neoplasia gliale diffusa del SNC in cui cellule neoplastiche che ricordano astrociti, oligodendrociti o cellule con un aspetto transizionale, infiltrano le strutture normali circostanti apportando danni minimi a neuroni e assoni; è una malattia diffusa che spesso coinvolge più divisioni del SNC, incluso il midollo spinale. Un'altra forma è rappresentata

dall'*emangioblastoma*, un tumore benigno del SNC altamente vascolare di origine incerta, seguito dall'*emangioma*, lesione angioproliferativa benigna derivante da cellule endoteliali o dai loro progenitori; possono verificarsi in qualsiasi tessuto, ma nei cani sono di solito sottocutanei con il raro coinvolgimento del SNC.

Al contrario, le lesioni metastatiche più comuni sono rappresentate dal *carcinoma a cellule transizionali* ed *emangiosarcoma*, con lesioni metastatiche meno comuni tra cui *feocromocitoma*, *carcinoma mammario/pancreatico/prostatico* e *sarcoma di origine sconosciuta*.

Sebbene, in media, i cani con neoplasia intramidollare siano adulti o anziani, i pazienti con forme primarie sono in genere più giovani dei cani con tumori intramidollari metastatici. nel complesso, nei cani tali forme neoplastiche tendono ad essere più comuni nel segmento T3-L3, anche se i tumori primari tendono a localizzarsi nel rachide cervicale.

La neoplasia intramidollare è ancora meno comune nei gatti e la maggior parte sono tumori a cellule gliali (più comunemente *astrocitomi*, ma anche *ependimomi* e *oligodendroglioni*). Sembrano essere più comuni nel midollo spinale cervicale, con età pari o superiore a 6 anni.

Le caratteristiche generali della risonanza magnetica della neoplasia intramidollare includono assottigliamento o attenuazione dello spazio subaracnoideo, più o meno accompagnato dalla presenza di grasso epidurale a livello della lesione, meglio apprezzato nelle immagini T2W; rigonfiamento midollare apprezzabile in ogni piano di scansione, con entità variabile di miglioramento del contrasto intraparenchimale. Le lesioni del midollo spinale possono essere presenti anche in assenza di anomalie rilevabili con MRI.

Gli *ependimomi* possono formare lesioni fusiformi o di forma ovale, focali o multifocali su immagini sagittali; sulle immagini trasversali le lesioni sono localizzate centralmente (a causa della loro associazione con il rivestimento ependimale del canale centrale). Sono iso-/ipointense in T1W, eterogeneamente iperintense in T2W, con marcato miglioramento del contrasto, e possono contenere componenti simili a cisti (T2W iperintense, T1W ipointense, con

assenza di miglioramento del contrasto). *Astrocitomi* e *oligodendrogliomi* formano lesioni di massa ovoidali o ellittiche a margini netti e localizzate eccentricamente nel midollo spinale in sezione trasversale, portando ad un aumento di volume del midollo spinale più o meno eclatante. Le lesioni sono iso- o ipointense in T1W, iperintense in T2W e STIR, con moderato miglioramento sulle immagini T1W dopo l'iniezione di contrasto. L'*oligodendroglioma mucinoso* può formare lesioni estese che sostituiscono il normale parenchima del midollo ed è formato da cellule neoplastiche separate da mucina che portano a visualizzare un pattern disomogeneo di *contrast enhancement* a chiazze. Il *carcinoma metastatico a cellule transizionali* forma masse intramidollari T1W isointense, T2W iperintense, con lieve miglioramento su immagini post-contrasto T1W.

Ulteriori anomalie che possono essere catturate nel campo visivo (FOV) includono linfadenomegalia sottolombare del gruppo caudale (linfonodi iliaci mediali), che appaiono T2W iperintense per l'infiltrazione metastatica; lesioni vertebrali litiche concomitanti; la malattia metastatica intramidollare è probabilmente variabile a seconda della natura del tumore primario. Il *glioblastoma multiforme* è un raro tumore astrocitico che colpisce più comunemente il cervello: forma lesioni multifocali nel midollo spinale toracolombare, a margini arrotondati, e ipo- isointenso in T2W con iperintensità del parenchima limitrofo adiacente; isointenso su immagini T1W e con miglioramento di contrasto dopo iniezione di gadolinio. La *gliomatosi cerebri* può formare una lesione espansiva intramidollare mal definita che riduce lo spazio subaracnoideo comprimendo il grasso epidurale; la lesione è iperintensa sulle immagini T2W e T2-FLAIR e isointensa in T1W, senza alcun miglioramento del contrasto. *Emangioblastoma* o *emangioma* appaiono come una massa intramidollare ben definita il primo, meno la seconda, T2W ipo- o iperintensa, e leggermente iperintensa in T1W. Sulle immagini post-contrasto T1W, c'è un forte miglioramento del contrasto diffuso o di forma circolare.

7.3 Embolia fibrocartilaginea (FCE)

L'apporto arterioso del midollo spinale ha una distribuzione segmentale e deriva dalle arterie vertebrali (per la colonna cervicale), intercostali (colonna vertebrale

toracica), lombari e sacrali: i loro rami spinali entrano nei forami intervertebrali, attraversano la dura madre e si dividono in arterie radicolari ventrali e dorsali leggermente più piccole, che vascolarizzano le radici nervose adiacenti; corrono poi all'interno dello spazio subaracnoideo e seguono le radici nervose verso la superficie della linea mediana del midollo spinale. A livello della fessura mediana ventrale del midollo spinale, le arterie radicolari si collegano all'arteria spinale ventrale mediante un ramo ascendente e discendente. Tale flusso bidirezionale fa sì che, le regioni *watershed* (spartiacque, ossia piccole porzioni di parenchima interposte tra territori di irrorazione adiacenti facenti capo a vasi differenti), siano più facilmente soggette a infarto in caso di riduzione dell'afflusso ematico. L'arteria e la vena spinale ventrale (strutture singole) si estendono per l'intera lunghezza del midollo spinale lungo la fessura mediana ventrale. Lungo la superficie dorsale del midollo ci sono arterie spinali dorsali accoppiate e una vena mediana. Le arterie intrinseche del midollo spinale si dispongono a formare un sistema centrale (derivato dall'arteria spinale ventrale, irrorando i due terzi del midollo in senso centrifugo) e un sistema periferico (il sangue scorre in senso centripeto e deriva dalle arterie spinali dorsali e ventrali, irrorando la porzione esterna di sostanza bianca ventrale e laterale e la parte più dorsale della materia grigia). Il drenaggio venoso del midollo spinale è assicurato da piccole vene intraparenchimali distribuite in uno schema radiale per formare una fitta rete sulla superficie del midollo. Drenano nel plesso venoso vertebrale interno ventrale, costituito principalmente da due grandi vene sul pavimento del canale vertebrale. L'occlusione delle arterie intraparenchimali del provoca danni ischemici al midollo spinale (*Figura 7.34*). La causa più comune riportata di mielopatia ischemica è l'embolizzazione di materiale fibrocartilagineo, una condizione nota come "embolia fibrocartilaginea (FCE)" o "mielopatia embolica fibrocartilaginea (FCEM)". Può essere il risultato di una penetrazione diretta del materiale del disco degenerato nei vasi spinali; penetrazione nei vasi sanguigni infiammatori neoformatosi in un disco intervertebrale degenerato; penetrazione nei vasi residui embrionali all'interno del nucleo polposo; penetrazione nei vasi sinusoidali del midollo osseo. La patologia sembra essere più frequente nei cani che nei gatti e di mezza età (mediana 4-6 anni), cani non condrodistrofici di taglia grande e

gigante sono più comunemente colpiti. Può verificarsi in tutti i segmenti del midollo spinale, ma i siti predisposti riportati nei cani sono L4-S3 e C6-T2 (nei casi istologicamente confermati) o T3-L3 (diagnosi antemortem). Nei gatti, il midollo spinale cervicale è più comunemente colpito; inoltre, è stata segnalata una forma cervicale associata a degenerazione ialina dell'arteria spinale ventrale, dell'arteria basilare o dei rami associati, con conseguente dilatazione aneurismatica e trombosi di questi vasi. La modalità di imaging scelta per la diagnosi di FCE è la risonanza magnetica, ma con contrasto può dare falsi negativi malgrado la manifestazione dei segni clinici. L'aspetto di imaging di infarto/ischemia del midollo spinale non è specifico per la causa sottostante. La presenza di cambiamenti in MRI dipende dal tempo di insorgenza clinica all'esame e non è raro che la risonanza magnetica eseguita meno di 72 ore dopo l'insorgenza clinica non mostri anomalie, mentre la probabilità di cambiamenti aumenta dopo 72 ore. Si presenta come una lesione intramidollare, che spesso si estende su diversi metameri nei segmenti del midollo spinale vicino a un disco intervertebrale degenerato. Le alterazioni del midollo spinale non sono localizzate direttamente su uno spazio intervertebrale. La lesione è solitamente focale, relativamente marcata e colpisce prevalentemente la materia grigia; più comunemente lateralizzata o asimmetrica, ma può essere simmetrica. La posizione della lesione ha un buon grado di rispondenza ai risultati clinici. A seconda delle dimensioni dell'area interessata e del tempo che intercorre prima dell'esecuzione della risonanza, nelle fasi acute è spesso presente gonfiore focale del midollo spinale dovuto all'edema; questo provoca un'attenuazione del segnale del CSF, normalmente iperintenso, nello spazio sub aracnoideo in T2W. Le aree interessate hanno un segnale iperintenso nelle immagini T2W e T2-FLAIR rispetto alla normale materia grigia. L'intensità del segnale sulle immagini T1W è di solito iso- a ipointensa, ma il segnale varia a seconda della quantità di edema (segnale ipointenso in T1W) o di cambiamenti emorragici concomitanti (segnale iperintenso su T1W). È possibile un miglioramento del contrasto dell'area interessata lieve ed eterogeneo, probabilmente a causa dell'interruzione della barriera emato-midollare. La differenziazione dall'ernia non compressiva rappresenta una challenge non indifferente e, in alcuni casi, ciò non è possibile.

La posizione della lesione rispetto al disco intervertebrale sembra essere un criterio più utile per differenziare queste condizioni, come la lunghezza del tratto intramidollare iperintenso in T2W (maggiore con FCE rispetto all'estrusione non compressiva). Inoltre, l'ernia porta a visualizzare iperintensità più centralmente in forma simmetrica ma la probabilità che sia asimmetrica rimane comunque maggiore rispetto alla FCE.

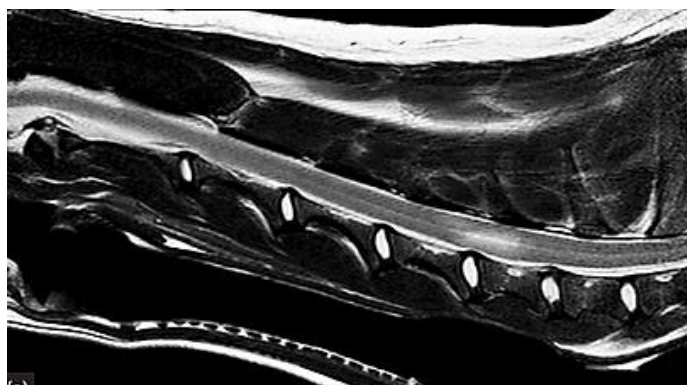


Figura 7.34 - Presunta mielopatia ischemica in meticcio femmina di 4 anni con T2W sagittale con iperintensità intramidollare ben delineata principalmente all'interno della materia grigia del midollo spinale cervicale.

(Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai)

7.4 Siringomielia

Nei mammiferi normali, il flusso del liquido cerebrospinale è diretto dai ventricoli laterali attraverso il foramen interventricolare nel 3° ventricolo, e poi caudalmente attraverso l'acquedotto mesencefalico nel 4° ventricolo. Il liquido cerebrospinale entra quindi nello spazio subaracnoideo attraverso le aperture laterali del 4° ventricolo, mentre solo una piccola quantità entra nel canale centrale del midollo spinale. Una volta nello spazio subaracnoideo craniale, il liquido cerebrospinale circola rostralmente verso i siti di assorbimento villosi posti cranialmente, o caudalmente nello spazio subaracnoideo spinale. Il liquido cerebrospinale che si accumula nello spazio subaracnoideo viene progressivamente rimosso attraverso l'assorbimento da parte dei villi aracnoidei, sporgenze endoteliali simili a dita dello strato esterno aracnoideo attraverso la dura madre e nel lume dei seni venosi del calvario (villi aracnoidi craniali) ed epidurali (aracnoide spinale). Le vie alternative di assorbimento del liquido cerebrospinale includono le guaine nervose craniche e spinali, la piastra cribiforme e l'avventizia delle arterie cerebrali.

Il termine "idromielia" si riferisce alla dilatazione patologica del canale centrale del midollo spinale, mentre nella "siringomielia" (*Figura 7.35*) il fluido trapassa il rivestimento endimiale del canale centrale per formare una raccolta liquida focale all'interno del midollo spinale posta esternamente al canale centrale. Questo può andare in contro a rottura, permettendo al liquido cerebrospinale di estendersi nel parenchima così come, al contrario, una cavitazione parenchimale adiacente al canale può rompersi per riversare il suo contenuto in esso. Non si tratta di puro liquido cerebrospinale, ma di fluido extracellulare; di conseguenza, il termine "siringomielia" è ora accettato per riferirsi a tutte le cavitazioni del midollo spinale contenenti liquido identico o molto simile al liquor. Sebbene nei cani con anomalie della giunzione craniocervicale (ad esempio, malformazione simile a Chiari) e siringomielia concomitante il midollo spinale cervicale sia spesso interessato, anche altre parti del midollo spinale sono comunemente coinvolte, e quindi dovrebbe essere esaminata l'intera colonna vertebrale per valutare l'estensione della condizione. In Cavalier King Charles Spaniel con malformazione simile a Chiari, l'eventuale siringomielia colpisce il segmento C1-C4 nel 100% dei casi, il segmento C5-L2 nel 76% e il segmento L3-L7 nel 49% dei casi. La risonanza magnetica è ancora considerata una modalità di imaging migliore rispetto alla TC per valutare la presenza e l'estensione della lesione e, in particolare, consentire la valutazione dell'edema interstiziale perisinusale, che non è visibile in TC. La siringomielia si mostra come cavità iperintensa in T2W e longitudinalmente allungate e ipointensa in TW1 nel midollo spinale, con un'intensità del segnale simile a quella del liquido cerebrospinale. In immagini T2-FLAIR il segnale all'interno di queste cavità viene soppresso. Queste caratteristiche sono dovute alla natura piena di liquido delle lesioni. La forma delle cavità del midollo spinale può essere resa più irregolare dalla presenza di setti divisorii. Porzioni del canale centrale possono essere dilatate e possono comunicare con le cavità cistiche. L'estensione longitudinale della lesione può essere ben apprezzata in sagittale, in particolare in T2W, a causa del segnale iperintenso caratteristico. Tuttavia, le dimensioni possono essere sovrastimate a causa della sovrapposizione ad aree di edema interstiziale del midollo spinale

che precedono la cavitazione, e alcuni autori sostengono l'uso della serie T1W per ottenere misurazioni più accurate delle lesioni.

Quando la siringomielia si sviluppa secondariamente a condizioni diverse dalle malformazioni simili a Chiari, in MRI si possono evidenziare caratteristiche specifiche di queste condizioni (ad esempio, diverticoli aracnoidi, cisti quadrigeminale, lesione neoplastica, meningite con aderenze).

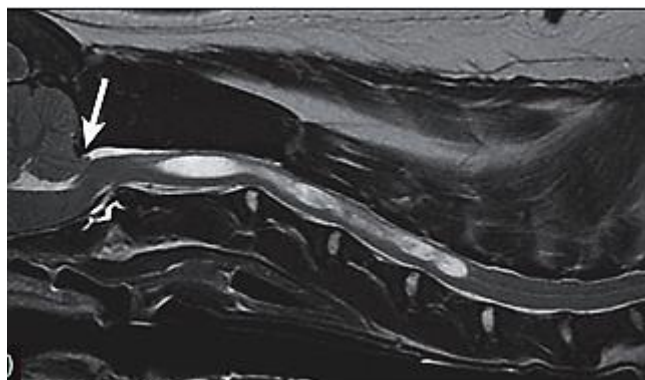


Figura 7.35 - Immagine sagittale T2W del rachide cervicale in una femmina di 5 anni Cavalier King Charles Spaniel con malformazione di Chiari e siringomielia secondaria; ernia cerebellare attraverso il forame magno (*freccia*) e grande siringomielia da C2 a C5, dalla forma circolare TW2 iperintensa.

(Diagnostic MRI in Dogs and Cats - Wilfried Mai)

7.5 Uso dell'AI nell'interpretazione delle immagini di MRI

Dai risultati dei vari studi, è emerso che l'AI dimostra sensibilità e specificità maggiori in immagini T2W rispetto a quelle pesate in T1 (T1W), ma la metodica risulta più specifica che sensibile. Inoltre, la scansione sagittale migliora la specificità dell'indagine rendendola sovrapponibile tra le varie lesioni, mentre ciò non vale per la scansione longitudinale. Vista la complessità delle sezioni trasversali, che pongono dinnanzi al problema di dover elaborare una grande quantità di dati in assenza di tempo sufficiente e personale qualificato, la possibilità di usufruire di un ausilio diagnostico costituisce un importante vantaggio. Malgrado le possibili discrepanze inter/intra-operatore legate a deficit nella fase di *labelling*, i dati di *training* sono solitamente verificati da rapporti clinici, chirurgici e patologici di diversi esperti, il che supporta l'accuratezza della CNN. Un altro vantaggio della CNN, tuttavia, è che assegna un livello di certezza alle previsioni, così come un Medico Veterinario del settore può emettere diagnosi con un alto grado di certezza o potrebbe essere incerto su una diagnosi. Se la CNN viene utilizzata come strumento ausiliario, la sua accuratezza può essere valutata meglio sulla base del grado di certezza.

Tuttavia, l'uso di AI non è scevro da limiti: lo studio considerato^[8] ha realizzato modelli sulla base di casi clinici caratterizzati da elevata certezza diagnostica, garantita da conferme istopatologiche o chirurgiche. Viene, quindi, a decadere il principio di omogeneità dei dati di partenza, con il rischio che l'efficienza del modello sia influenzata dal tipo di patologia da identificare. Le malattie clinicamente più comuni (come l'ernia discale) corrispondono a quelle più facilmente identificabili. Inoltre, il fatto che i dati disponibili (vista l'elevata prevalenza delle ernie discali rispetto alle altre patologie) siano prevalentemente costituiti da immagini di questo tipo, fa sì che la qualità del *training* per il rilevamento delle IVDE/IVDP sia nettamente superiore in comparazione alle altre patologie. Va poi considerato che la caratteristica ipercogenicità riscontrata in T2W con IVDE, fattore che aiuta a differenziarla da lesioni come IVPE o siringomielia, costituisce allo stesso tempo un reperto comune a svariate condizioni patologiche come risultato di edema secondario. Questo, in combinazione con la disponibilità di un piccolo set di dati in fase di *training*, può ridurre le prestazioni del modello nel rilevamento di siringomielia e lesioni neoplastiche.

Anche la ripetibilità della lesione in termini di morfologia incide sulla capacità della CNN di rilevarla: sebbene le IVDE siano più chiaramente definite e colpiscano un solo spazio intervertebrale (IVS) rispetto alle IVDP, queste ultime insorgono quasi sempre in posizione mediana e si dispongono su più IVS, mentre le prime possono essere più o meno lateralizzate o in posizione dorsale/ventrale. Ne consegue che il numero di immagini necessarie a far sì che la rete identifichi correttamente una protrusione rimane comunque inferiore rispetto ad un'estrusione. Questo dimostra che è possibile ottenere una buona efficienza diagnostica anche con una piccola quantità di dati, purché le singole etichette non siano troppo simili (come nel caso di neoplasia e siringomielia). Oltre alla piccola quantità di dati di *training*, la neoplasia può assumere un aspetto estremamente variabile in diversi pazienti, sia morfologicamente parlando che

⁸ Banzato, T., Causin, F., Della Puppa, A., Cester, G., Mazzai, L. and Zotti, A – 2019, "Accuracy of deep learning to differentiate the histopathological grading of meningiomas on MR images: A preliminary study". J Magn Reson Imaging, 50: 1152-1159

come collocazione. In ogni caso, sarebbe possibile impostare una CNN per la rilevazione di una specifica forma tumorale o come lesione generica, senza la necessità di attribuire all'etichetta "neoplasia" una diagnosi precisa. Così facendo, si ridurrebbe il rischio di ottenere diagnosi potenzialmente errate, in quanto i set di dati istopatologicamente confermati sarebbero difficili da recuperare e l'uso di informazioni non certe peggiora la capacità diagnostica della CNN. Nel complesso, la rete ha mostrato scarso successo nel rilevare i tumori del midollo spinale su qualsiasi sequenza, largamente sovradiagnosticati.

Sebbene la siringomielia sia molto diversa dalle altre patologie a causa delle sue cavità relativamente ampie e piene di liquido nel midollo spinale, il modello ha mostrato una relativa incapacità nel rilevamento della lesione poiché le immagini sono comunque diverse tra loro ed è presente una certa somiglianza con il grasso epidurale in parasagittale T2W, ossia iperintenso. La bassa prevalenza della patologia, sommata all'utilizzo di sole scansioni toracolombari effettuate nello studio di riferimento, incidono sulla capacità del modello di identificare correttamente la lesione; inoltre, in scansioni trasversali, è stata confusa con FCE/ANNPE a causa dell'ampia disponibilità di immagini riportanti FCE, che portano la CNN a identificare tale patologia come più probabile.

Per quanto riguarda il rilevamento di FCE e ANNPE, questi costituiscono la seconda più grande percentuale di dati in fase di *training*, il che si riflette nel successo nel loro rilevamento. Allo stesso tempo, questo determina l'aumento dei falsi positivi, soprattutto in caso di iperintensità nel midollo spinale legate a siringomielia o edema secondario ad ernia discale. In linea di principio, la CNN è molto efficiente nel rilevare le iperintensità nel midollo spinale, ma non può necessariamente sempre differenziarle, soprattutto perché si tratta di rilievi non diagnostici e difficilmente classificati in maniera corretta anche da specialisti del settore, come dimostrato dal livello moderato di accordo intra/interosservatore. È possibile migliorare l'accuratezza diagnostica facendo ricorso a strumenti di miglioramento della qualità dell'immagine a posteriori o una modalità di acquisizione T1W post-contrasto.

Alla luce dei risultati finora ottenuti, le CNN realizzate sono in grado di evidenziare solo la presunta area alterata ed emettere una previsione circa la patologia causante la lesione.

7.6 Prospettive future

Per implementare le CNN realizzate allo scopo di interpretare immagini di MRI, si potrebbe pensare di combinare sistemi di *multilabelling* con i dati relativi a segnalazione ed anamnesi clinica, così da meglio differenziare le varie patologie. Ad esempio, gli ANNPE sono spesso associati a eventi traumatici e le FCE ad un esordio peracuto di segni clinici non progressivi e non dolenti, mentre la siringomielia è particolarmente comune in alcune razze e si sviluppa a causa di anomalie congenite, che portano a dolore spinale.

Nei vari protocolli di MRI, spesso è necessario aggiungere altre sequenze oltre alle immagini pesate T1 e T2 (ad esempio, per differenziare l'emorragia dal fluido libero) e, in linea di principio, sarebbe possibile addestrare una rete utilizzando sequenze diverse oltre la T1W e la T2W.

Algoritmi ben addestrati, basati non solo su diagnosi emesse a seguito della valutazione arbitraria di immagini di MRI ma anche su test oggettivi ad elevata specificità e sensibilità, potrebbero contribuire a una minore variabilità inter- e intra-osservatore nell'applicazione pratica e, pertanto, a una diagnosi più accurata come mezzo ausiliario. L'analisi più approfondita delle immagini rispetto alla localizzazione nella colonna vertebrale può aumentare la complessità del sistema ma consente di ponderare la diagnosi emessa sulla base della topografia. Inoltre, nel caso di ernie del disco che necessitano di intervento chirurgico, è importante analizzare le immagini MR rispetto al lato dell'ernia del disco e determinare su quanti IVS si estende il materiale del disco prolasso. La presenza di sangue influenza anche la pianificazione chirurgica.

CAPITOLO 8 – POTENZIALI E PROBLEMATICHE DELL'AI IN CAMPO DI IMAGING, PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI

8.1 Implementazione dei programmi di AI

In base a quanto detto finora, l'AI ha il potenziale per arrivare ad esercitare una certa influenza su ogni parte del flusso di lavoro nell'ambito della diagnostica per immagini. Con l'avanzare delle scoperte effettuate in ambito tecnologico, sarebbe possibile realizzare programmi in grado di condurre un'analisi completa delle informazioni riportate nella cartella clinica di un paziente per indirizzare l'equipe medica verso una lista di diagnosi differenziali e fungere da supporto nella definizione di un possibile iter diagnostico.

Il problema principale, come si è potuto intuire, risiede nell'eterogeneità degli approcci attuati per lo studio dell'AI e nella definizione di protocolli standard utilizzabili in maniera trasversale. Già negli anni '90, l'American College of Radiology (ACR) ha riconosciuto la necessità di definire delle linee guida nazionali per l'uso appropriato delle tecnologie di imaging, divenute note come *ACR Appropriateness Criteria (ACR AC)*. Tale documento, è stato formalmente introdotto da K.K. Wallace durante la testimonianza al Comitato Ways and Means della Camera degli Stati Uniti per eliminare l'uso inappropriato dei servizi radiologici. Da qui, è stata creata la task force ACR indirizzata alla definizione dei criteri di appropriatezza. Nel 1994, sono nate le prime linee guida, valide a livello nazionale, per aiutare i medici di riferimento a prendere decisioni di imaging appropriate per determinate condizioni cliniche del paziente, allo scopo di fornire le indicazioni del College su come utilizzare al meglio tali risorse sanitarie limitate. Nella creazione dell'ACR AC, la Task Force ha tenuto conto delle linee guida utilizzate dall'Agenzia per la ricerca e la qualità sanitaria (AHRQ) nell'ambito della Medicina Umana.

Attualmente, l'ACR AC rimane la più completa guida basata sull'evidenza per l'impostazione di un iter o di un trattamento (comprese le procedure/interventi eseguiti sotto guida). Utilizzando queste linee guida, si è in grado di offrire cure migliori e utilizzare in maniera più efficace l'imaging. Oltre all'ACR AC, l'ACR pubblica parametri pratici e standard tecnici per le linee guida riguardanti la diagnostica per immagini per le procedure interventistiche e le terapie di medicina

nucleare. Ad esempio, sono disponibili guide per l'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) o della risonanza magnetica (MRI) piuttosto che dell'ecografia in un paziente con una conformazione che può rendere difficoltosa l'esecuzione di un'ecografia accurata. È possibile attingere alle informazioni necessarie, sotto costante aggiornamento, presso il sito www.acr.org/ac.

L'uso sicuro ed efficace dell'imaging diagnostico e terapeutico richiede, in base a quanto definito dall'ACR, formazione, competenze e tecniche specifiche; pertanto, tale aspetto costituisce uno dei fattori limitanti del settore, soprattutto nel campo dell'AI. Pertanto, si ritiene che tali linee guida siano da integrare nella realizzazione di protocolli di AI finalizzati all'emissione di possibili diagnosi differenziali a seguito della presa in esame di immagini ottenute con varie metodiche di imaging.

8.2 AI come ausilio diagnostico a 360° e prospettive future

Sempre in tale ambito, l'intelligenza artificiale può essere utilizzata anche al momento della pianificazione degli appuntamenti, così da comunicare al proprietario (o, in medicina umana, paziente) i possibili tempi di attesa e migliorare il grado di soddisfazione del cliente. Inoltre, la raccolta di dati relativi ai tempi di attesa e ai ritardi degli appuntamenti può essere utilizzata per identificare attivamente le opportunità di miglioramento delle procedure diagnostiche, focalizzare meglio l'iter diagnostico e terapeutico e implementare l'utilizzo di risorse di per sé limitate. L'ottimizzazione delle modalità di acquisizione di immagini utilizzando l'AI è uno degli obiettivi nascenti anche nel campo dell'industria e degli ambienti di ricerca.

Ad esempio, in alcuni studi^[9] è emerso come, con l'emissione di diagnosi basate su imaging radiografico maggiormente precise e in tempi più brevi, il livello di **esposizione alle radiazioni** sia stato significativamente inferiore di quelli precedentemente richiesti. Allo stesso modo, l'*elaborazione di immagini* basata sull'AI può essere applicata durante o dopo le fasi di ricostruzione per ridurre al minimo gli artefatti introdotti durante l'acquisizione, oltre che tornare utile nella riduzione della dose di radiazioni, in particolare nel caso della tomografia ad

⁹ Harvey H, Topol EJ.– 2020, "More than meets the AI: refining image acquisition and resolution". Lancet;396(10261):1479. PMID: 33160557.

emissione di positroni (PET) e TC, e una diminuzione del tempo di scansione per la MRI. La riduzione dell'impatto che queste metodiche hanno sulla salute, potrebbe servire a diffondere esami come la PET/CT, che sono spesso rinviati o evitati per via di un bilancio costi/benefici apparentemente non così fruttuoso; questo può rivelarsi particolarmente utile nei programmi di screening del cancro. Dal punto di vista della MRI, gli algoritmi di DL hanno dimostrato di essere in grado di **ridurre i tempi di scansione** migliorando l'efficienza della **ricostruzione** e la qualità della scansione. A tal proposito, è stata sperimentata la possibilità di impostare modelli di AI che aiutino anche nel settaggio delle impostazioni nel corso della scansione, sulla base della qualità delle immagini ottenute durante le fasi iniziali dell'indagine. Il risultato diretto di ciò è, ancora una volta, la riduzione dei tempi necessari per l'ottenimento di una diagnosi accurata.

Tra le possibili nuove applicazioni dell'IA in ambito di imaging, in Medicina Umana sono in corso di sviluppo classificatori per rilevare lesioni come l'emorragia intracranica e l'ictus in TC della testa senza contrasto e l'ictus acuto in MRI secondo modalità di acquisizione DWI (*Diffusion Weighted Imaging*, che permette di caratterizzare il parenchima nervoso sulla base del movimento dei protoni appartenenti alle molecole d'acqua).

La retinopatia diabetica (DR) è una delle cause più importanti di cecità in tutto il mondo in MU, tant'è che il 20% dei diabetici di tipo 2 ha lesioni DR al momento della diagnosi e, dopo 20 anni di evoluzione della malattia, >60% dei pazienti ha sviluppato DR. Il problema principale è che può mantenere un decorso asintomatico anche per anni, ma è solo nelle prime fasi che sono davvero efficaci i trattamenti per evitare la perdita della vista: se intercettata precocemente, può essere trattata con tecniche che hanno dimostrato di ridurre il rischio di grave perdita della vista del >90%. È stata esplorata una metodica alternativa per esplorare il fondo oculare sfruttando l'AI: la fotografia retinica non midriatica è una buona alternativa all'oftalmoscopia diretta per lo screening della DR poiché facilita nella digitalizzazione delle informazioni (si ricorda che, al momento, la realizzazione di modelli di AI è vincolata dalla necessità di disporre di un set di immagini già classificate per permettere all'algoritmo di imparare a focalizzarsi

sulle lesioni d'interesse) per il monitoraggio evolutivo delle lesioni. Gli studi^[10] effettuati indicano che la metodica ha specificità e sensibilità elevate, ma sono stati riscontrati dei falsi positivi a seguito di classificazione errata della DR lieve o moderata e falsi negativi per anomalie microvascolari intraretiniche non rilevate. Si tratta, però di studi limitati ad una gamma ristretta della popolazione (ossia nord/centro Europa), pertanto non è ancora nota la reale accuratezza della metodica. Attualmente, il sistema di DL è collegato a un centro di lettura specialistico in cui opera un consiglio di esperti del settore per confermare i casi positivi diagnosticati dall'AI e ottimizzati per raggiungere alte sensibilità. Un sistema di intelligenza artificiale incorporato nella pratica clinica di routine per rilevare la DR è attualmente in fase di beta-test dal Singapore National Diabetic Retinopathy Screening Program®.

In tutti questi casi, tali strumenti potrebbero essere incorporati nel sistema di archiviazione e comunicazione delle immagini (PACS) per lo sviluppo di una "*Intelligence Working List*" che richiede l'operato umano per interpretare prima il quadro patologico. In effetti, qualsiasi attività caratterizzata da un certo grado di stereotipia e sistematicità può essere approcciata sfruttando gli algoritmi. Tecniche simili potrebbero anche essere utilizzate per segnalare studi che potrebbero potenzialmente non essere diagnostici, come radiografie affette da artefatti (compresi quelli da movimento) o malposizionamento. Identificando questi problemi al momento della scansione, il tecnologo sarebbe in grado di ripetere l'esame o proferire con l'esperto il Medico Specialista, riducendo così al minimo i problemi relativi al follow up e agli insuccessi del trattamento.

Un'altra possibile svolta dell'AI consiste nell'analisi di come uno studio, insieme a quelli pertinenti precedenti, vengono visualizzati se aperti in PACS (*Picture archiving and communication system* – sistema hardware e software per archiviare, trasmettere, visualizzare e stampare delle immagini diagnostiche in formato digitale). Tali protocolli sono stati considerati il più grande fattore di miglioramento dell'efficienza. Attualmente, si basano su dati DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) generati da scanner di varia tipologia

¹⁰ Grzybowski, A., Brona, P., Lim, G. *et al.* – 2020, Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye* 34, 451–460.

che, quindi, aumentano il grado di variabilità quando le immagini di più scanner vengono esaminate nella stessa *workstation*. La ricerca in corso sfrutta la capacità dell'intelligenza artificiale di identificare le strutture all'interno dell'immagine e integrare tali informazioni con i metadati dell'immagine per visualizzare le immagini in modo da ridurre al minimo il tempo dedicato all'esame visivo dell'immagine per lasciare spazio all'interpretazione della stessa.

A tal proposito, tra gli ultimi sviluppi per quanto riguarda le tecniche di DL in radiologia, sta prendendo piede l'interpretazione automatizzata delle immagini con emissione di una *diagnosi specifica*, non solo una prima interpretazione della lesione. L'IA ha dimostrato di possedere accuratezza diagnostica simile ai radiologi per lesioni specifiche come polmonite in RX del torace, e studi simili sono stati eseguiti per fratture, rilevamento della tubercolosi, e determinazione dell'età ossea. Nonostante ciò, attualmente non esiste una soluzione disponibile in commercio che interpreti le immagini e generi un report finale.

Un'altra applicazione in via di sviluppo per l'AI nell'interpretazione delle immagini risiede nel rilevamento di *occasional findings*, ossia lesioni non indagate al momento della visita e, quindi, non richieste direttamente all'algorithm. È stato dimostrato che semplici dispositivi di DL, possono essere addestrati a rilevare lussazioni della spalla in radiografie del torace con una sensibilità di almeno il 70%. Ciò lascerebbe spazio al Medico per dedicarsi alla parte clinica delegando al Tecnico (umano o veterinario) la parte di acquisizione e rilevamento dei risultati.

Man mano che i sistemi di intelligenza artificiale evolvono, il loro ruolo nell'assistere la diagnosi assumerà un'importanza crescente. Nonostante ciò, esistono anche molte altre opportunità aggiuntive nel campo dell'interpretazione delle immagini che non comportano necessariamente una diagnosi automatizzata. Ad esempio, è attualmente in fase di studio la possibilità di effettuare delle *misurazioni automatiche* guidate dal DL di lesioni che richiedono l'esecuzione di calcoli nel corso della segmentazione di immagini. È, inoltre applicabile al campo dell'ortopedia, come nella misurazione dell'angolo del piatto tibiale per soggetti con lussazione rotulea o il calcolo dell'angolo di Norberg nella displasia dell'anca. Potrebbe poi portare a una svolta nelle indagini di follow-up

di patologie tumorali in radiografia (e, potenzialmente, TC e MRI) o, al di fuori della sfera del patologico, nei protocolli di monitoraggio di ovulazione o datazione della gravidanza in ecografia.

Si sta cercando di verificare la capacità effettiva dell'AI di porsi a sostituzione della figura del MU (o MV) anche nella *stesura di un referto*, che può essere direttamente analizzato dal Medico in fase terminale per la sola verifica. Infatti, si ricorda che all'inizio si è discusso delle proprietà che un sistema dovrebbe possedere per rientrare nella definizione di AI, tra le quali compare anche la proprietà di linguaggio. Pertanto, è possibile bypassare la fase di stesura di un rapporto sulla base dei risultati di imaging identificati e interpretati dalla macchina, riducendo così il tempo trascorso ad espletare prassi burocratiche. Finora sono state sviluppate versioni semplici di tali sistemi atti alla stesura automatica di report possono già essere viste in applicazioni come Nuance PowerScribe[®], addestrabili a riconoscere determinate frasi chiave e riorganizzare automaticamente gli elementi acquisiti per rielaborare un testo sensato e consono al contesto. A tal proposito, un chat-bot AI ha dimostrato la capacità di consigliare ai referenti di selezionare studi di imaging appropriati senza l'intervento umano^[11]. I sistemi utilizzati sarebbero, tra l'altro, gli stessi di quelli ora impiegati per la realizzazione di applicazioni come Alexa[®] o Siri (IOS[®]).

Un sistema di intelligenza artificiale potrebbe essere addestrato per estrarre informazioni rilevanti dalla cartella clinica (ad esempio se il paziente viene riferito da una struttura differente e deve essere sottoposto ad indagini specifiche) da combinare con quanto emerge dai quadri di imaging. Ancora una volta, fornire al Medico informazioni pertinenti nel corso dell'indagine diagnostica renderebbe più efficiente il *workflow*.

Si tratta di uno strumento trasversale e versatile che può trovare applicazione nei settori più disparati e porsi anche a complemento della diagnostica per immagini. Recentemente, è stato dimostrato (*Rajkomar et al*) un modello di *Deep Learning* in grado di prevedere la mortalità ospedaliera, la riammissione, la durata della degenza e le diagnosi di dimissione; tale sistema pare avere accuratezza migliore

¹¹ ACR DATA SCIENCE INSTITUTE[®] - "Chatbot to Answer Radiology Based Procedure Patient Questions- Breast Imaging", <https://www.acrdsi.org/DSI-Services/Define-AI/Use-Cases/Chatbot-to-Answer-Radiology-Based-Procedure-Patient-Questions--Breast-Imaging>

dei modelli clinici attualmente disponibili. Le tecniche di "*Big data*", costituite sia dal DL che da altre strategie di apprendimento automatico, possono anche consentire una migliore previsione della risposta alla terapia e fornire informazioni su quali pazienti possono beneficiare di cure meno invasive rispetto alla chirurgia.

È stata ipotizzata anche la possibilità di emettere una fatturazione a seguito dell'impostazione di un iter di imaging utilizzando l'intelligenza artificiale. I modelli di DL che valutano sia le immagini che i report annessi, potrebbero essere in grado di combinare le informazioni per il calcolo di un preventivo.

In tutti questi casi, come già detto, si implementa la produttività del settore perché si delegano all'AI tutti i compiti non strettamente legati alla sfera di imaging.

8.3 Limiti attuali

Malgrado quanto detto, attualmente l'imaging veterinario (e umano) rappresenta una fetta marginale se si considera l'effettivo utilizzo che si fa dell'AI, non solo perché si tratta di un settore nascente in via di sviluppo, ma anche per i costi d'acquisto non irrilevanti. Nel 2018, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha proposto di classificare il software di CAD per l'imaging mammario come dispositivi di classe II, rendendo più facile l'immissione sul mercato di prodotti AI simili. Inoltre, la verifica della funzionalità dei sistemi richiede conoscenze in ambito di statistica e bioinformatica, competenze che sarebbe meglio venissero acquisite da coloro che operano direttamente nel campo della diagnostica per immagini onde evitare di utilizzare passivamente gli strumenti forniti dall'AI. Questo viene reso più difficile dall'equivocità della terminologia: per una qualsiasi indagine clinica ci si può esprimere in termini di sensibilità e specificità per definire l'accuratezza della diagnosi; al contrario, ad esempio con il ML, si può parlare di precisione (sinonimo di valore predittivo positivo) e richiamo (sinonimo di sensibilità).

BIBLIOGRAFIA

ARTICOLI

- Appleby RB, Basran PS** – 2022, “Artificial intelligence in veterinary medicine”, *J Am Vet Med Assoc.*; 260 (8): 819-824.
- Lynch CJ, Liston C** – 2018, “New machine-learning technologies for computer-aided diagnosis”. *Nat Med.*; 24 (9): 1304-1305
- Joshua D. Shur, Simon J. Doran, Santosh Kumar, Derfel ap Dafydd, Kate Downey, James P. B. O’Connor, Nikolaos Papanikolaou, Christina Messiou, Dow-Mu Koh, and Matthew R.** – 2021, “Radiomics in Oncology: A Practical Guide”, *Orton RadioGraphics* 41:6, 1717-1732
- Wang S., Yang D.M., Rong R., Zhan X., Fujimoto J., Liu H., Minna J., Wistuba I.I., Xie Y., Xiao G** – 2019, “Artificial intelligence in lung cancer pathology image analysis”. *Cancers.* 11:1673.
- Syed AB, Zoga AC.** – “Artificial Intelligence in Radiology: Current Technology and Future Directions”. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018 Nov;22(5):540-545. doi: 10.1055/s-0038-1673383. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30399618.
- Banzato, T., Wodzinski, M., Burti, S. et al** – 2021, “Automatic classification of canine thoracic radiographs using deep learning”. *Sci Rep* 11, 3964.
- Kim, E, Fischetti, AJ, Sreetharan, P, Weltman, JG, Fox, PR** – 2022, “Comparison of artificial intelligence to the veterinary radiologist's diagnosis of canine cardiogenic pulmonary edema”. *Vet Radiol Ultrasound*; 63: 292– 297.
- Banzato T, Wodzinski M, Tauceri F, Donà C, Scavazza F, Müller H and Zotti A** – 2021, “An AI-Based Algorithm for the Automatic Classification of Thoracic Radiographs in Cats”. *Front. Vet. Sci.* 8:731936.
- Burti, S., Osti, V. L., Zotti, A. & Banzato, T** – 2020, “Use of deep learning to detect cardiomegaly on thoracic radiographs in dogs”. *Vet. J.* 262, 105505.
- Li, S, Wang, Z, Visser, LC, Wisner, ER, Cheng, H** – 2020, Pilot study: “Application of artificial intelligence for detecting left atrial enlargement on canine thoracic radiographs”. *Vet Radiol Ultrasound*; 61: 611–618.
- T. Banzato, F. Bonsembiante, L. Aresu, M.E. Gelain, S. Burti, A. Zotti** – 2017, “Use of transfer learning to detect diffuse degenerative hepatic diseases from ultrasound images in dogs: A methodological study”, *The Veterinary Journal*, Volume 233, 2018, pp. 35-40, ISSN 1090-0233,
- Biercher A, Meller S, Wendt J, Caspari N, Schmidt-Mosig J, De Decker S and Volk HA** – 2021, “Using Deep Learning to Detect Spinal Cord Diseases on Thoracolumbar Magnetic Resonance Images of Dogs”. *Front. Vet. Sci.* 8:721167.
- Boissady, E, de La Comble, A, Zhu, X, Hespel, A-M** – 2020, “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*; 61: 619– 627.
- Hu HT, Wang W, Chen LD, Ruan SM, Chen SL, Li X, Lu MD, Xie XY, Kuang M.** – 2021, “Artificial intelligence assists identifying malignant versus benign liver lesions using contrast-

enhanced ultrasound". *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;36(10):2875-2883. Epub. PMID: 33880797; PMCID: PMC8518504.

Dohan A, Gallix B, Guiu B, Le Malicot K, Reinhold C, Soyer P, Bennouna J, Ghiringhelli F, Barbier E, Boige V, Taieb J, Bouché O, François E, Phelip JM, Borel C, Faroux R, Seitz JF, Jacquot S, Ben Abdelghani M, Khemissa-Akouz F, Genet D, Jouve JL, Rinaldi Y, Desseigne F, Texereau P, Suc E, Lepage C, Aparicio T, Hoeffel C; 2019, "Early evaluation using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab". *Gut.*;69(3):531-539. PMID: 31101691

Lehang Guo, Dan Wang, Huixiong Xu, Yiyi Qian, Chaofeng Wang, Xiao Zheng, Qi Zhang, Jun Shi – 2017, "CEUS-based classification of liver tumors with deep canonical correlation analysis and multi-kernel learning". *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc:* 1748-1751. PMID: 29060225

Zhou LQ, Wang JY, Yu SY, Wu GG, Wei Q, Deng YB, Wu XL, Cui XW, Dietrich CF. – 2019, "Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World J Gastroenterol*"; 25(6):672-682. PMID: 30783371; PMCID: PMC6378542.

Banzato, T., Causin, F., Della Puppa, A., Cester, G., Mazzai, L. and Zotti, A – 2019, "Accuracy of deep learning to differentiate the histopathological grading of meningiomas on MR images: A preliminary study". *J Magn Reson Imaging*, 50: 1152-1159

Subramaniam R.M., Kurth D.A., Waldrip C.A., Rybicki F.J. – 2019, "American College of Radiology Appropriateness Criteria: Advancing Evidence-Based Imaging Practice, Seminars in Nuclear Medicine", Volume 49, Issue 2, Pages 161-165, ISSN 0001-2998

Vidal-Alaball J, Royo Fibla D, Zapata MA, Marin-Gomez FX, Solans Fernandez O – 2019, "Artificial Intelligence for the Detection of Diabetic Retinopathy in Primary Care: Protocol for Algorithm Development". *JMIR Res Protoc*;8(2):e12539

Harvey H, Topol EJ.– 2020, "More than meets the AI: refining image acquisition and resolution". *Lancet*;396(10261):1479. PMID: 33160557.

Grzybowski, A., Brona, P., Lim, G. et al. – 2020, Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye* 34, 451–460

LIBRI

Avci G, Yaman M, Güzel M, Altuğ E, Kondaş Aşkar T, Sagkan Ozturk A, Zengin N, Okay S, Aşkar S, Tunçay Gy, Büyükleblebici O, Genç SV e Tanrisever M – 2021, "Artificial Intelligence In Veterinary Medicine And Medicine", ed. T Kondaş Aşkar, 49-70, Turchia e USA: Iksad Publications,

Kido, S., Hirano, Y., Mabu, S. – 2020, "Deep Learning for Pulmonary Image Analysis: Classification, Detection, and Segmentation". In: Lee, G., Fujita, H. (eds) *Deep Learning in Medical Image Analysis. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1213. Springer, Cham.

Donald E. Thrall – 2018, “Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology”, USA: ELSEVIER Saunders

Mannion P. – 2006, “Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice”, ed. Blackwell Science Ltd, Cap. 5 – Liver and Spleen, pp. 50-80, UK: Blackwell Science Ltd

Penninck D., D’Anjou M. – 2016, “Atlas of small animal ultrasonography”, Second edition, ed. MA d’Anjou, D Penninck, Cap. 6 – Liver, pp. 183-234. Wiley.

Wilfred M. – 2018, “Diagnostic MRI in Dogs and Cats”, First Edition, UK: CRC Press

CONGRESSI

Giovanni P., Corrado B., Michele S., Marco F., Gigliola P., Francesca C., Emanuele N., Roberto G. – 2020, Documento SIRM, Intelligenza Artificiale in Radiologia. In atti Deep Learning Reconstruction nella pratica clinica: l’intelligenza artificiale apre nuove frontiere nella qualità dell’immagine diagnostica, ed. A. Zappata e N. Maggialetti, 1-40, Webinar Aziendale, 1 Ottobre

SITOGRAFIA

Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia – 2020, Potenzialità e criticità nell’uso dell’Intelligenza Artificiale in Radiologia, *fisicamedica.it*

Veterinary Information Network, Inc. – VIN NEWS SERVICE. 2021, Artificial intelligence use rising in veterinary radiology, <https://news.vin.com/default.aspx?pid=210&Id=10118453>

Google Developers – 2020, Classification: ROC Curve and AUC, <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/classification/roc-and-auc?hl=en>

DATASCIENCE – 2020, Curva ROC, <https://datascience.eu/it/apprendimento-automatico/capire-auc-curva-roc/>

WIKIPEDIA – 2022, ImageNet, <https://it.wikipedia.org/wiki/ImageNet>

Veterinarian Key – 2016, Trachea and Bronchi, <https://veteriankey.com/trachea-and-bronchi/>

Veterinarian Key – 2016, The Mediastinum, <https://veteriankey.com/the-mediastinum/>

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY – About the ACR Appropriateness Criteria, <https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria/About-the-ACR-AC>