



# Tecnica Ospedaliera

## VIVO

LETTO PER  
TERAPIA INTENSIVA

PRESTAZIONI AFFIDABILI  
PER LA GESTIONE  
DELL'AREA CRITICA



**MALVESTIO®**  
Made in Italy

malvestio.it

Con il patrocinio di



tecniche nuove  
healthcare



**In sovracoperta:**  
MALVESTIO  
Via Marconi, 12/D  
35010 Villanova (PD)  
tel. 0499299511  
www.malvestio.it

**DIREZIONE GENERALE**  
4 **Adattabilità complessa degli ausili**  
a cura di Confindustria Dispositivi Medici

6 **La gestione della comunicazione e il Covid-19**  
AA.VV.

10 **L'esperienza del passato per gestire le emergenze attuali**  
Michele Cerruti

12 **USCA, facciamo un bilancio**  
Roberto Tognella

**PROGETTAZIONE**  
18 **Policlinico di Modena, nuovo edificio Materno-Infantile**  
Giuseppe La Franca

**MANAGEMENT INFERMIERISTICO**  
24 **La valutazione della disgeusia nel paziente oncologico**  
AA.VV.

**DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**  
30 **Radiomica, intelligenza artificiale applicata all'imaging**  
Armando Ferraioli

**SICUREZZA**  
36 **Rischiare meno, guadagnare tutti**  
Roberto Carminati

**01 HEALTH**  
39 **Stampa 3D per valutare interventi di chirurgia aortica complessa**  
Valentina Sirtori

42 **Telemonitoraggio di malattie croniche intestinali**  
Beatrice Arieti

45 **Il minilaser che aiuta a trovare i melanomi**  
Paola Arosio

**CASE HISTORY**  
48 **Sistema di trattamento aria per pazienti critici**  
AA.VV.

55 **APP SANITÀ**  
Stefania Somaré

57 **SENTENZE**  
Alessandro Brigatti

58 **VETRINA**



**Armando Ferraioli** - *Bioingegnere, Studio di Ingegneria Medica e Clinica, Cava de' Tirreni (SA)*

**O**biiettivo della medicina moderna è prioritariamente la medicina di precisione, che consiste nel personalizzare il trattamento sulla base delle caratteristiche specifiche del paziente e della sua patologia. La radiomica sta rapidamente emergendo come tecnologia di una medicina non più standardizzata ma "personalizzata", anche in campo oncologico (oggi uno dei campi di ricerca di maggiore interesse). Alcuni tumori sono caratterizzati da alterazioni molecolari, come per esempio quelle genomiche. Perché sia possibile definire queste alterazioni, in genere è necessario prelevare un campione di tessuto neoplastico, attraverso biopsie o interventi chirurgici invasivi. La diagnostica per immagini

permette di definire il tipo dei vari tessuti da esaminare in modo non invasivo e in alcuni casi di visualizzare le profonde differenze fenotipiche che contraddistinguono le varie specie di tumori. Poiché i tumori sono masse eterogenee predisposte a modificarsi nel tempo, le immagini diagnostiche possono fornire una visione completa dell'intera massa ed essere ripetute nel tempo rendendo un utile monitoraggio delle modificazioni indotte anche dalle terapie prescritte. Attraverso la radiomica, le immagini mediche ottenute dagli esami TAC, RM o PET, vengono convertite in dati numerici che non potrebbero essere altrimenti elaborate. Questi dati vengono calcolati in numero molto elevato da strumenti di calcolo dedicati e la loro manipolazione ed analisi richiede spesso l'uso di tecniche avanzate, quali le metodiche di intelligenza artificiale per la gestione dei cosiddetti big data. Questo enorme patrimonio di dati numerici, che non

La radiomica è l'analisi delle immagini mediche volta a ottenere, attraverso metodi matematici e uso dei computer, informazioni quantitative non rilevabili con un semplice esame visivo da parte dell'operatore. La radiomica nasce per sviluppare strumenti di supporto decisionale e implica la combinazione di dati ricavati dall'imaging medico con altre caratteristiche del paziente (quando disponibili), per aumentare la potenza dei modelli di supporto decisionale. I dati quantitativi estratti dalle immagini possono venire integrati in modelli predittivi multidisciplinari per la gestione del paziente, anche mediante metodiche di machine learning e di intelligenza artificiale

## Radiomica intelligenza artificiale applicata all'imaging

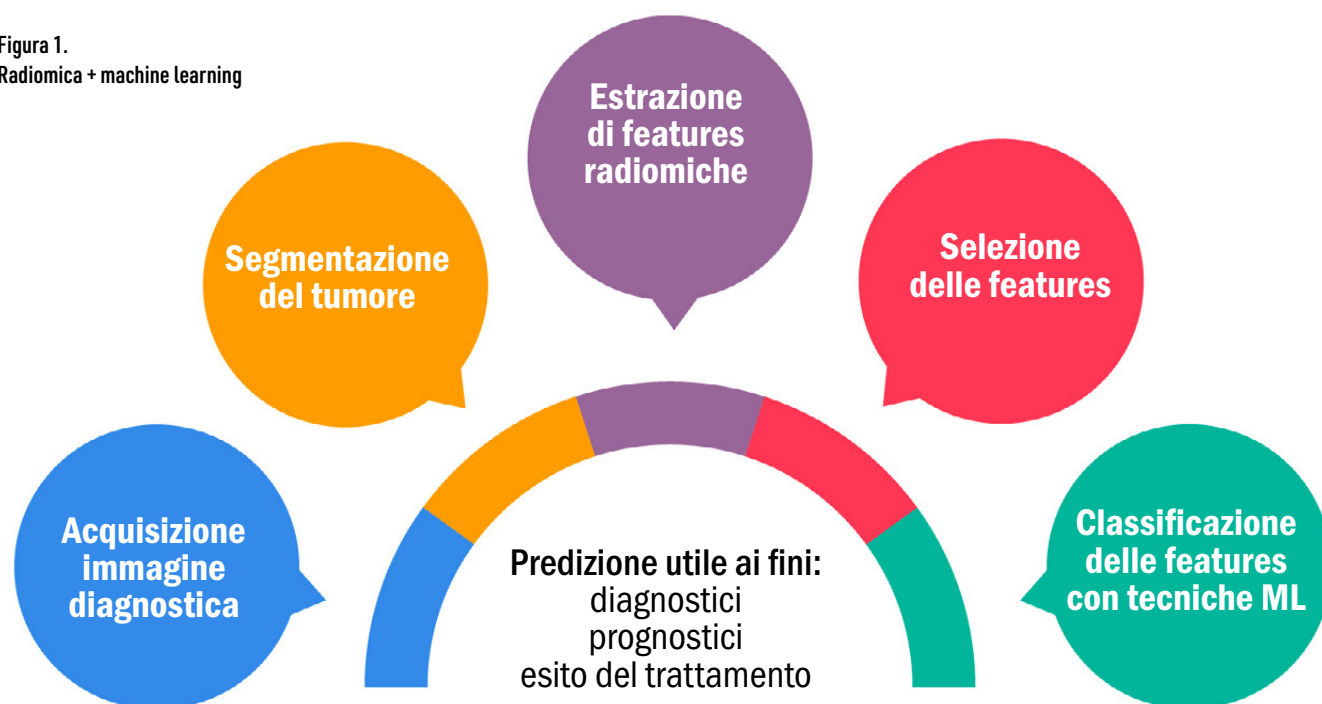
### KEYWORDS

**Radiomica, diagnostica per immagini, cancro**

*Radiomics, medical imaging, cancer research*

**R**adiomics, the high-throughput mining of quantitative image features from standard-of-care medical imaging that enables data to be extracted and applied within clinical-decision support systems to improve diagnostic, prognostic and predictive accuracy, is gaining importance in cancer research. Radiomic analysis exploits sophisticated image analysis tools and the rapid development and validation of medical imaging data that uses image-based signatures for precision diagnosis and treatment, providing a powerful tool in modern medicine

Figura 1.  
Radiomica + machine learning



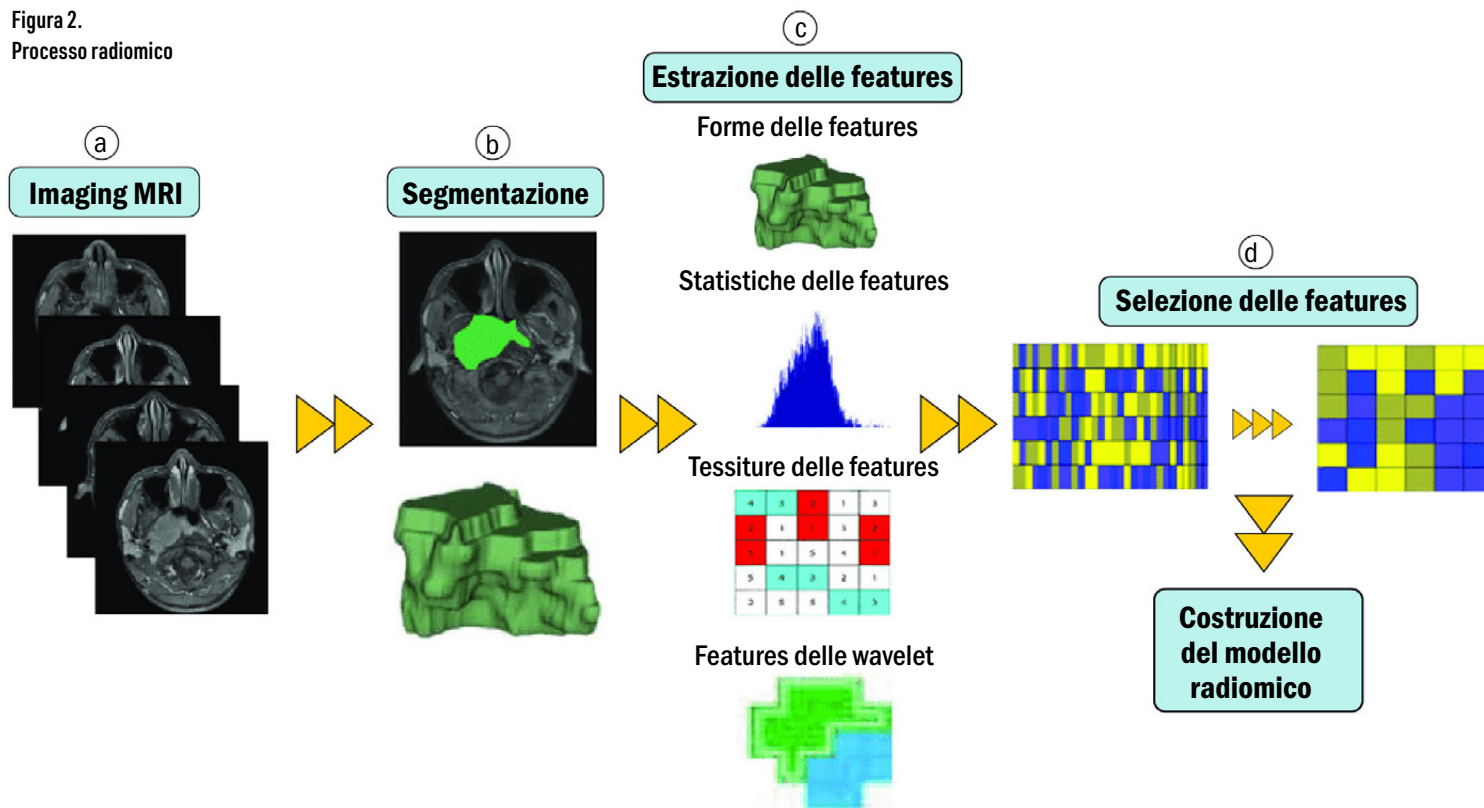
riuscirebbe a essere elaborato con la semplice osservazione visiva, definisce molte caratteristiche del tumore e dell'ambiente a esso circostante relative alla forma, al volume, alla struttura tissutale e all'esatta collocazione. Tali tecniche permettono di approfondire l'eventuale correlazione fra i dati ottenuti dalle immagini e le caratteristiche molecolari e genomiche del tumore, per estrapolare direttamente dalle immagini indicazioni utili a verificare l'aggressività della malattia, le terapie più indicate e possibili risposte alle cure. I dati raccolti dagli esami di imaging radiologico possono essere convertiti in dati quantitativi da sfruttare come supporto decisionale alla pratica clinica (per migliorare l'accuratezza diagnostica e il giudizio prognostico). L'analisi radiomica, infatti, potrà produrre un modello di supporto alle decisioni cliniche elaborando una lesione benigna o maligna, desumibile dall'estrazione dei dati quantitativi integrati con i dati quantitativi di altre fonti d'informazione.

### Radiomica

La radiomica (metodica interdisciplinare) è un campo di ricerca emergente, basato sull'estrazione e l'analisi di features (caratteristiche) quantitative dalle immagini mediche atte a creare modelli di supporto alla decisione clinica (sistemi di supporto decisionali). Scopo della radiomica è quello di estrarre un gran numero di parametri quantitativi dalle immagini mediche e correlarlo con endpoint clinici o biologici. Questa metodica per-

mette di identificare nelle immagini informazioni potenzialmente molto importanti, generalmente non apprezzabili con un mero esame visivo, offrendo quindi alla decisione clinica tutto quanto concerne diagnosi, prognosi, risposta terapeutica. La radiomica è una metodica applicata in ambito oncologico, atta a porre le basi per la futura medicina di "precisione". L'evidente vantaggio degli approcci radiomici in ambito oncologico è quello di sostituirsi totalmente alla biopsia del tessuto tumorale con una tecnica non invasiva, riducendo in tal modo il rischio di errato campionamento dei tessuti, poiché negli approcci radiomici viene analizzata l'intera visione. La radiomica fa uso di una grande quantità di dati (estratti da centinaia o migliaia di immagini mediche contenute in database condivisi fra ospedali), usati per generare un modello predittivo e per una sua eventuale verifica. La radiomica trova la sua principale applicazione nell'ambito dell'oncologia di "precisione", in cui le features (caratteristiche) estratte vengono utilizzate per anticipare possibili esiti clinici, come l'insorgere di metastasi, di recidive locoregionali o di un possibile decesso indotto dal cancro. Questa metodica può rivelarsi infatti un utilissimo strumento per superare il problema dell'eterogeneità (inter-cellulare) dei tumori poiché in una stessa zona possono manifestarsi tipi di tumore diversi per morfologia cellulare, espressione genica, metabolismo, potenzialità di metastasi ecc. All'interno di uno stesso tumore possono anche essere pre-

Figura 2.  
Processo radiomico



senti tipi di cellule diverse (eterogeneità intra-tumorale). Ogni tumore ha un suo decorso tipico non omologabile. È quindi di fondamentale importanza saper riconoscere la tipologia di tumore per elaborare una stadiazione e una prognosi accurata ma soprattutto personalizzata. È difficile stimare l'eterogeneità del tumore con un campionamento casuale dello stesso oppure avvalendosi di una biopsia perché il campione potrebbe non rendere giusto conto della variabilità genica all'interno del tumore stesso. La biopsia è evidentemente un metodo invasivo e per questo impossibile da ripetere in un breve arco temporale ed è per questo che è preferibile ricorrere a strumenti alternativi come le immagini CT, MR e PET. La valutazione dell'eterogeneità del tumore in esame viene spesso effettuata da radiologi a partire dalla semplice visualizzazione delle immagini mediche. Le descrizioni del fenotipo del tumore risultano quindi qualitative e soggettive, anche se diverse sono le caratteristiche che possono aiutare a classificare il tumore non visibili a occhio nudo. La radiomica può identificare i diversi fenotipi tumorali che aiutino ad effettuare una prognosi accurata. Questa metodica potrebbe essere utilizzata in futuro nella routine clinica per personalizzare i trattamenti. Molti sono gli studi che sottolineano l'esistenza di un legame tra le features delle immagini mediche di diversi ti-

pi di cancro e il genoma del cancro stesso. Poiché è uso comune considerare che la variazione fenotipica di certe tipologie di cancro (come, per esempio, la risposta alla radioterapia) dipenda dalla sua espressione genica, è cosa imprescindibile identificare un metodo che renda possibile indagarla con metodi non invasivi. La radiogenomica risponde a questa esigenza: si tratta dell'identificazione di features radiomiche corrispondenti ad alleli (ciascuno di due o più forme alternative dello stesso gene che occupano la stessa posizione su cromosomi omologhi) che causano una differenza nel fenotipo. Gli alleli controllano infatti lo stesso carattere, ma possono portare a prodotti quantitativamente o qualitativamente diversi. Conoscere l'espressione genica può migliorare di molto la diagnosi nonché la prognosi e la previsione sulla risposta al trattamento. Per giungere alla formulazione di un modello basato sulla radiomica si passa attraverso diverse fasi di elaborazione dei dati.

### Procedura radiomica

Le immagini mediche analizzate sono acquisite tramite scansioni CT, PET e MR. Per rendere riproducibili gli esperimenti di radiomica è d'uopo stabilire un protocollo standardizzato di acquisizione delle immagini. Poiché l'estrazione della feature deve essere effettuata sulla regione di tessuto in

cui è presente il cancro e non sull'intera immagine, deve essere individuato il volume d'interesse. All'interno del volume d'interesse possono esserci diverse sotto-regioni con differenti caratteristiche dell'imaging, che possono essere indicatori di eterogeneità del tumore, chiamate "habitat del tumore". L'imaging acquisita è soggetta a una pre-elaborazione atta a eliminare un eventuale rumore, applicando ad es. dei filtri di smoothing. La segmentazione dell'imaging è una fase essenziale perché molte features radiomiche dipendono dal metodo di delineazione del contorno. La segmentazione potrebbe avvenire manualmente ma sarebbe troppo dispendioso in termini di tempo e variabile a seconda dell'interpretazione del soggetto che lo esegue, per questo è preferibile che la segmentazione sia automatica. La radiomica è incentrata sull'estrazione delle features per la descrizione quantitativa delle caratteristiche del volume di interesse. Le features possono essere suddivise in semantiche e agnostiche. Le semantiche sono usate in radiologia per caratterizzare una preordinata regione d'interesse come dimensione, forma, necrosi, vascolarità ecc., mentre quelle agnostiche sono caratteristiche delle immagini estratte matematicamente che non hanno un corrispettivo nel lessico radiologico, per esempio, curtosi (allontanamento dalla normalità distributiva rispetto alla quale si verifica un maggior appiattimento o un maggior allungamento, ed è l'altezza massima raggiunta nella curva di frequenze di una distribuzione statistica, dove la sua rappresentazione grafica consente di comprendere natura e caratteristiche sia dell'intera distribuzione che del fenomeno statistico) e simmetria degli istogrammi, texture di Haralik, trasformata Wavelet (riferita alla rappresentazione di un segnale mediante l'uso di una forma d'onda oscillante di lunghezza finita o a decadimento rapido) e di Laplace. Queste ultime possono essere classificate come features statistiche di primo o secondo ordine o di ordini più alti. Le statistiche di primo ordine sono le features che descrivono certe caratteristiche della distribuzione delle intensità dei voxel dell'immagine come: media, massimo, minimo ecc. Le statistiche di secondo grado sono features che descrivono la texture dell'immagine, quindi danno informazioni sulla disposizione spaziale dell'intensità dei voxel. Esse si basano sull'u-

### LA RADIOMICA È INCENTRATA SULL'ESTRAZIONE DELLE FEATURES PER LA DESCRIZIONE QUANTITATIVA DELLE CARATTERISTICHE DEL VOLUME DI INTERESSE

so di matrici che evidenziano quest'informazione. Ne sono un esempio: la matrice di co-occorrenza (matrice definita per un'immagine digitale che misura le tessiture "texture mapping" dell'immagine) del livello del grigio che conta le coppie di voxel con alcuni valori di grigio poste a una certa distanza e direzione tra loro, oppure la matrice della differenza del tono di grigio tra voxel vicini, dal nome autoesplicativo che dà una misura della percezione che si possiede della complessità della texture (qualità spaziale e visiva di un'immagine). Quelle degli ordini più alti danno informazioni sulla presenza di pattern.

### Successi della radiomica

Gli ambiti in cui la radiomica è già applicata con successo sono:

- diagnosi e valutazione dell'aggressività del tumore in cui l'analisi radiomica ha permesso di distinguere tra tessuti benigni e maligni aiutando nella loro valutazione e diagnosi
- prognosi del tumore attraverso la dimostrazione della validità delle features radiomiche quali indicatori prognostici nei diversi tipi di tumori
- selezione del trattamento attraverso l'individuazione tramite imaging di fenotipi che corrispondono alla risposta a una certa terapia
- stadiazione del tumore laddove è dimostrato che molte features possono differenziarlo in uno stato avanzato o precoce
- individuazione della zona precisa in cui effettuare la biopsia, poiché essendo i tumori eterogenei al loro interno, si rischierebbe di campionare una parte di tessuto parvo di informazioni, laddove le features radiomiche possono essere valido aiuto nell'individuare le zone del tumore cariche d'informazioni prognostiche e diagnostiche valide allo scopo.

La fase del processo radiomico da affrontare, per rendere la radiomica parte della routine clinica, è legata a: riproducibilità degli studi, standardizzazione dell'acquisizione dell'immagine, segmentazione, condivisione dei dati per la formazione delle ipotesi e la verifica. La figura 1 mostra un workflow tipico della radiomica collegata al machine learning. Le features radiomiche vengono calcolate sul tessuto tumorale identificato a partire dall'immagine dove è necessario segmentare il tumore manualmente, con una procedura semiautomatica o automatica (figura 2). Le features radiomiche possono anche essere estratte:

- Features relative a forma e dimensione: features che descrivono forma e dimensione della ROI (Re-

Figura 3  
Interdisciplinarietà



gion Of Interest che definisce i pixels su cui sono estratte le features) (2D o 3D)

- Features statistiche del primo ordine: features calcolate a partire dall'istogramma che rappresenta la distribuzione dei valori dei pixel/voxel nella ROI (in RM occorre normalizzare i valori rispetto a una regione di controllo)
- Features statistiche di ordine superiore: features che descrivono relazioni tra i valori di due o più pixel/voxel nella ROI.

I classificatori supervisionati sono:

- Machine learning: Random Forest  
Neural Networks Support Vector Machine
  - Deep Learning: Convolutional Neural Networks.
- Le fonti di variabilità/errori procedurali che influenzano i risultati negli studi di radiomica/machine learning sono:
- acquisizione di immagini diagnostiche: parametri di acquisizione, artefatti da movimento, rumore, preprocessing (algoritmi di ricostruzione, resampling, denoising ecc.)
  - segmentazione del tumore: segmentazione manuale, semi-automatica, automatica (variabilità dell'operatore, riproducibilità dell'algoritmo)
  - estrazione di features radiomiche: definizione delle features, implementazione, dipendenza dai parametri di acquisizione dell'immagine
  - selezione delle features: selezione a priori delle

features, metodi statistici per identificare le features indipendenti/rilevanti

- classificazione delle features con tecniche ML: diverse famiglie di classificatori, basate su approcci matematici differenti, numero di parametri molto elevato. Metriche per la valutazione delle performance.

La riproducibilità delle features radiomiche: le fasi di processing che esercitano un effetto negativo sulla ripetibilità e riproducibilità delle diverse classi di features radiomiche, in modo molto probabile (3), probabile (2) o meno probabile (1).

### Conclusioni

Allo stato attuale si può affermare che la radiomica con il machine learning ha sviluppato una grande potenzialità seppur ancora con diverse criticità. Potenzialità:

- identificare nelle immagini informazioni non apprezzabili all'esame visivo sfruttando l'enorme mole spesso sottoutilizzata di dati e di immagini acquisite nei centri clinici
- sviluppare sistemi di supporto alla decisione clinica: effettuando diagnosi; formulando prognosi; predicendo una risposta terapeutica
- applicazione in ambito oncologico riducendo l'utilizzo di metodiche invasive (per esempio, biopsia) e descrivendo accuratamente il tumore
- combinare le features radiomiche con altri dati -omici avendo la possibilità di aumentare il potere predittivo dei modelli.

Criticità:

- difficoltà nel disporre di grandi dataset annotati: overfitting che si presenta quando lo storage del dataset risulta basso rispetto al numero di features che descrivono ogni soggetto; qualità del gold standard le cui annotazioni sono dipendenti dal rater
- armonizzazione dei dati: dipendenza dell'analisi dai parametri di acquisizione
- necessità di standardizzare le procedure di analisi: dipendenza dei risultati dagli algoritmi di processing, segmentazione e machine learning
- riproducibilità degli studi: per descrivere analisi complesse è necessario specificare una lunga serie di parametri.

Per sfruttare le potenzialità di radiomica e machine learning e trasferirle nella pratica clinica si necessita di:

- collaborazione di un gruppo di ricerca multidisciplinare
- linee guida condivise per: acquisizione dati, processing, analisi e report dei risultati (figura 3).