

**Michele Avanzo**

autore

Specialista in Fisica Medica  
- Centro di Riferimento  
Oncologico di Aviano (PN)

**Giovanni Pirrone**

autore

Specialista in Fisica Medica  
- Centro di Riferimento  
Oncologico di Aviano (PN)

# Nuove Fronti biomedico:

Impossibile parlare di imaging senza discutere di radiomica, disciplina che integra le informazioni provenienti dall'imaging radiologico con le conoscenze prettamente clinico-biologiche dei tessuti indagati. In questo approfondimento gli esperti di AIFM (Associazione Italiana Fisica Medica) ne riepilogano l'importanza ed impatto

**Q**uando si parla di innovazione nell'ambito della diagnostica per immagini non si deve pensare solamente all'evoluzione tecnologica delle apparecchiature ed alla ottimizzazione delle procedure di acquisizione ma anche allo sviluppo delle metodologie di analisi delle immagini biomediche, in particolare delle immagini diagnostiche, acquisite con le metodiche consuete (TAC, PET, Risonanza Magnetica, Ecografia, etc.). In questo ambito si inserisce la radiomica, disciplina che integra le informazioni provenienti dall'imaging radiologico con le conoscenze prettamente clinico-biologiche dei tessuti indagati.

La radiomica affonda le sue radici nella Computer Aided Diagnosis (CAD), tecnica di analisi d'immagini diagnostiche che risale già agli anni '80, che utilizza le variabili quantitative dell'immagine stessa (geometria, intensità, "texture") per identificare un tessuto anomalo mediante metodi statistici o di "machine learning" e che viene considerata dai radiologi alla stregua di una "seconda opinione" per la localizzazione e l'identificazione di lesioni.

La radiomica può essere vista come un'evoluzione della CAD, presentando tuttavia due importanti aspetti innovativi:

- prende in considerazione un numero molto elevato di variabili (centinaia o anche migliaia);
- l'ambito di indagine consiste nell'associazione di variabili estratte da immagini radiologiche con endpoint clinici o biologici, quali: istologia del tumore, risposta alla terapia, sopravvivenza.

# ere nell'imaging la radiomica

Un obiettivo chiave dell'imaging biomedico, in particolare in ambito oncologico, è il raggiungimento della cosiddetta medicina personalizzata, nella quale la terapia viene adattata al paziente tenuto conto della sua individualità e della sua storia clinica, come anche delle caratteristiche biologiche specifiche della sua malattia.

Inizialmente gran parte della ricerca sulla medicina personalizzata si è rivolta, mediante tecniche di genomica e proteomica, alla realizzazione di terapie a bersaglio molecolare, per le quali il meccanismo di azione si basa sulla capacità di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule tumorali. Queste tecniche richiedono l'uso di biopsie o interventi chirurgici per lo più invasivi, per estrarre ed analizzare piccole porzioni di tessuto tumorale, che tuttavia non consentono una completa caratterizzazione del tumore a causa della eterogeneità spaziale ed alla variazione nel tempo delle proprietà dei tessuti biologici.

Uno dei vantaggi nell'utilizzo delle immagini è proprio la non invasività delle metodiche di imaging ad oggi utilizzate a scopo diagnostico. Inoltre spesso l'esame è ripetuto prima, durante e dopo il trattamento, consentendo una caratterizzazione anche temporale della malattia, permettendo una visione più completa dell'intero tumore e garantendo così una base continuativa per monitorare lo sviluppo e la progressione della malattia e la risposta alla terapia.

Utilizzare queste immagini per ricavarne informazioni mediante metodi analitici costituisce pertanto un vantaggio.

Lo scopo della radiomica è predire il risultato della terapia a partire dall'analisi delle immagini diagnostiche TC, PET, RM (ed anche, come descritto in seguito, dall'imaging di controllo eseguito durante trattamenti radioterapici). Inoltre, la radiomica cerca di creare un modello che abbia potere di caratterizzare la prognosi del paziente. Il modello è generato analizzando le immagini radiologiche appartenenti ad un numero elevato di pazienti di cui sono già noti la prognosi e/o il risultato della terapia, utilizzando tecniche di analisi che "imparano" da questi dati. In tal modo si permette, utilizzando il modello creato, di fare previsioni su un paziente di cui è ignota la risposta alla terapia o la prognosi. La terapia può essere personalizzata, ad esempio modificando l'approccio terapeutico oppure modulandone il dosaggio sulla base della previsione.

La radiomica in ambito oncologico ha pertanto come obiettivo il miglioramen-

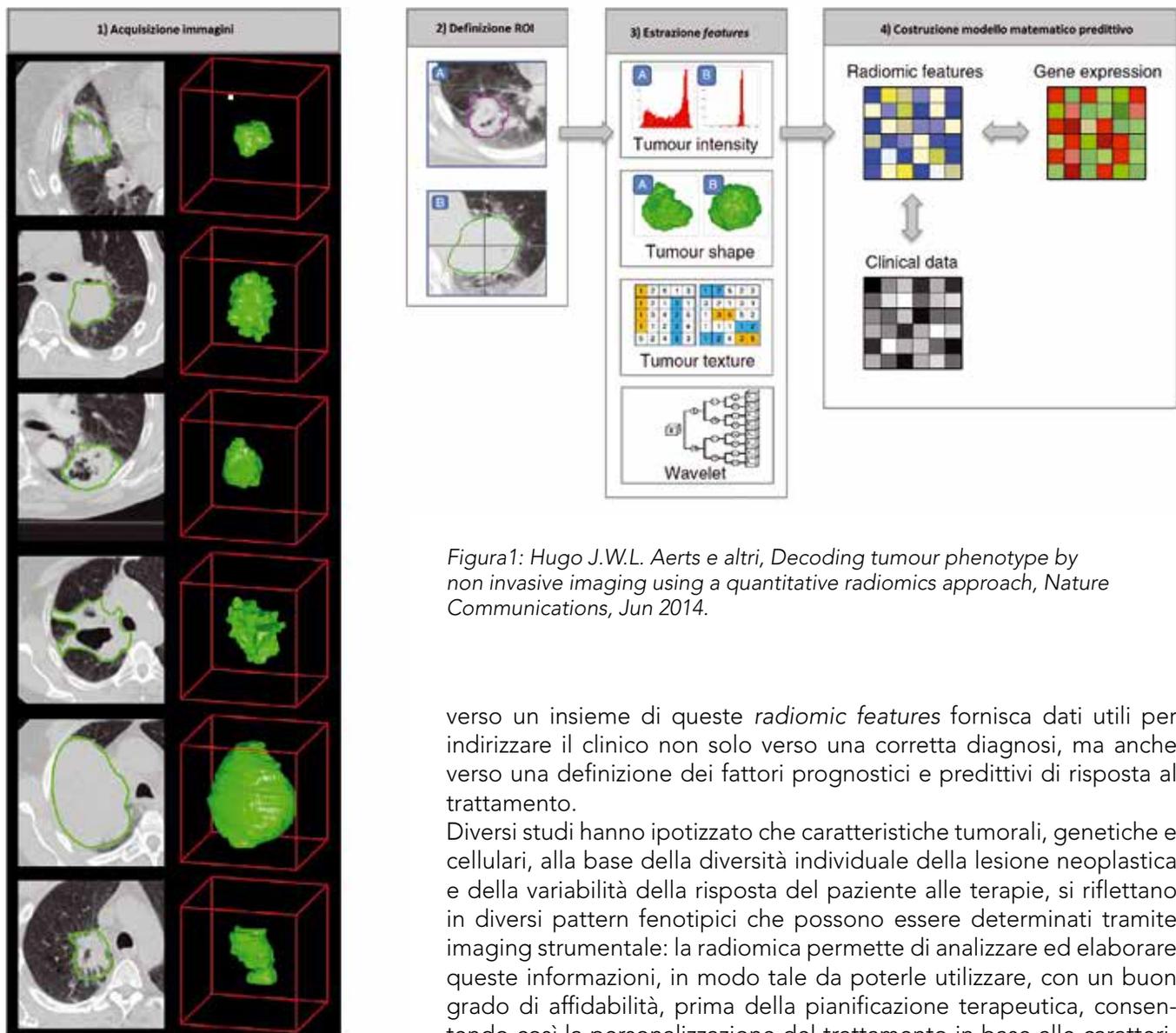


Figura 1: Hugo J.W.L. Aerts e altri, *Decoding tumour phenotype by non invasive imaging using a quantitative radiomics approach*, Nature Communications, Jun 2014.

verso un insieme di queste *radiomic features* fornisca dati utili per indirizzare il clinico non solo verso una corretta diagnosi, ma anche verso una definizione dei fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento.

Diversi studi hanno ipotizzato che caratteristiche tumorali, genetiche e cellulari, alla base della diversità individuale della lesione neoplastica e della variabilità della risposta del paziente alle terapie, si riflettano in diversi pattern fenotipici che possono essere determinati tramite imaging strumentale: la radiomica permette di analizzare ed elaborare queste informazioni, in modo tale da poterle utilizzare, con un buon grado di affidabilità, prima della pianificazione terapeutica, consentendo così la personalizzazione del trattamento in base alle caratteristiche prognostiche del paziente.

La metodologia utilizzata da chi si occupa di radiomica consiste nello sviluppare un modello matematico predittivo per classificare i pazienti in funzione dell'end-point clinico considerato.

Il processo di realizzazione di questo modello prognostico-predittivo è articolato in quattro fasi principali, come mostrato in figura 1:

1. La prima fase riguarda l'acquisizione e la ricostruzione delle immagini biomedicali.

Le principali metodiche di acquisizione d'immagini utilizzate sono la CT, la PET e la RMN: da queste tipologie d'immagine è possibile ricavare parametri quantitativi che, oltre a fornire fattori prognostici e predittivi di risposta alla terapia, sono in grado di differenziare la malattia in termini di stadio precoce o avanzato, discriminare tra tessuti maligni o di altro tipo e possono essere associati alle caratteristiche genetiche del tessuto tumorale. Ad esempio dall'analisi di immagini di

to della efficacia terapeutica in termini di predittività dell'outcome e della prognosi dei pazienti sottoposti a trattamento medico-radioterapico.

Le caratteristiche morfologiche e metaboliche o "fenotipo" della lesione tumorale, nelle immagini del paziente ottenute nella pratica clinica possono essere descritte mediante un gran numero di specifici parametri quantitativi, chiamati *radiomic features*, estratti dalle immagini biomedicali.

L'ipotesi su cui si basa la radiomica è che un'analisi quantitativa del tumore attra-

Risonanza Magnetica del cervello è possibile definire alcune *features*, basate sulla tessitura dei livelli di grigio, che permettono di discriminare tra materia grigia, materia bianca, edema, liquido cerebrospinale e tessuto tumorale.

Nella routine clinica possono esserci variazioni importanti dei parametri di acquisizione di immagini strumentali quali, ad esempio, dimensione del pixel, spessore della fetta, posizione del paziente, tempo di eliminazione biologica (washout) dei radiofarmaci nel caso della PET. Se a questo si aggiungono le differenze introdotte dai diversi algoritmi di ricostruzione utilizzati da apparecchiature di venditori differenti, il confronto tra immagini di pazienti acquisite in diversi istituti, o nello stesso centro con strumentazione differente, può essere difficoltoso. Affinché l'analisi radiomica di tali immagini sia riproducibile, diventa importante e necessaria la definizione di protocolli, che permettano la standardizzazione di tali acquisizioni per ridurre al minimo le variazioni introdotte in questa fase (questo risulta particolarmente importante nel caso di studi multicentrici, per i quali la variabilità dei parametri di acquisizione è sicuramente maggiore).

2. La seconda fase consiste nella segmentazione delle immagini, ovvero nel contornamento da parte di un medico specialista di regioni di interesse (ROI). Il calcolo delle *radiomic features* è quindi applicato alle ROI che individuano la lesione tumorale, come ad esempio i Gross Tumor Volume (GTV).

Questa operazione soffre della variabilità inter- ed intra-operatore. Per questo è auspicabile che il disegno della lesione sia automatizzato, prevedendo minime interazioni da parte degli operatori, in modo da delimitare le ROI in maniera accurata e soprattutto riproducibile.

A questo scopo esistono ad oggi algoritmi di segmentazione automatica o semi-automatica ed è inoltre possibile definire una "metrica", ovvero un metodo di valutazione di accuratezza, riproducibilità del contouring, sia automatico che di un operatore.

3. Nella terza fase avviene l'estrazione delle *features* dalle immagini. Generalmente le immagini vengono elaborate e filtrate allo scopo di ridurre il rumore ed esaltare i contorni delle strutture anatomiche in esse presenti. I parametri quantitativi ottenuti dalla ROI che delimita la lesione tumorale possono essere di diverso tipo e descrivono caratteristiche diverse della lesione stessa. Alcune *features* si riferiscono, ad esempio, alla forma geometrica del tumore (superficie o volume totale) e possono indicare se la lesione è pressoché sferica o spigolosa e di forma irregolare (rapporto superficie-volume). Altre *features* possono essere ottenute dall'istogramma dei livelli di grigio dei voxel contenuti all'interno della ROI che delimita il GTV: da questo istogramma è possibile calcolare sia valori statistici di base (media, mediana, deviazione standard, minimo, massimo, skewness, kurtosis, etc.) sia parametri più complessi, quali ad esempio: il volume metabolico al di sopra di un certo valore di SUV (Standardized Uptake Value, ovvero una misura semi-quantitativa dell'accumulo del radiofarmaco nel tessuto) nel caso di immagini PET; la frazione di tessuto ad alta densità nel caso di immagini CT.

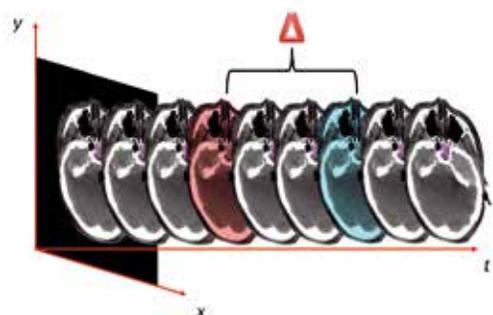
Un altro esempio molto utilizzato è costituito dalle *features* basate sulla tessitura di livelli di grigio nell'immagine; in questo caso possono essere calcolate delle matrici "tessiturali" dalle quali è possibile calcolare un alto numero di parametri che descrivono le variazioni spaziali dei livelli di grigio, permettendo di ottenere informazioni sulla eterogeneità o sulla omogeneità della lesione.

4. La quarta ed ultima fase prevede inizialmente la riduzione delle variabili non utili. Infatti, poiché da ogni set di immagini di un paziente vengono estratte un numero elevato (dell'ordine delle migliaia!) di *radiomic features*, risulta importante eliminare quelle non riproducibili (a causa delle incertezze legate alla variabilità descritta nelle prime due fasi)

L'ipotesi su cui si basa la radiomica è che un'analisi quantitativa del tumore attraverso un insieme di queste *radiomic features* fornisca dati utili per indirizzare il clinico non solo verso una corretta diagnosi, ma anche verso una definizione dei fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento

e quelle ridondanti o non correlate con l'end-point.

Una volta terminata la selezione delle *features*, si passa alla costruzione vera e propria del modello matematico: questo consiste nella realizzazione di un algoritmo di classificazione e nella definizione di una funzione matematica a scopo predittivo, a partire dall'analisi dei dati ricavati con la metodologia descritta in prece-



L'approccio utilizzato dalla radiomica ha anche delle applicazioni in ambito non oncologico. Vi sono studi riguardanti la medicina vascolare e la neurologia (possibili applicazioni in ambito neurologico includono, ad esempio, diagnosi, stadiazione e prognosi del morbo di Alzheimer e di Parkinson)

denza, relativi a pazienti dei quali è nota la risposta terapeutica, e che costituisce il cosiddetto "training-set".

Come si può immaginare, la radiomica prevede l'intervento e la collaborazione di molte figure professionali: ad una corretta definizione del modello matematico predittivo, che rappresenta il goal dell'analisi radiomica, concorrono medici radiologi, medici radioterapisti, oncologi, biologi, tecnici sanitari di radiologia medica e fisici medici.

Lo specialista in Fisica Medica infatti contribuisce a tutte le fasi del processo. La necessità di raccogliere ed elaborare grandi quantità di dati richiede l'utilizzo di tecniche e metodologie cosiddette di data-mining, o big-data, che permettano l'estrazione di informazioni e conoscenze a partire da queste moli di dati (attraverso metodi automatici o semi-automatici) e ne consentano l'utilizzo scientifico. In questo il fisico medico, in collaborazione con le altre figure coinvolte, dà un contributo importante per quanto riguarda l'estrazione e l'analisi dell'enorme mole di dati eterogenei, lo sviluppo di modelli matematici che correlano le variabili radiomiche con il risultato della terapia e la misura della loro robustezza e riproducibilità.

Inoltre il fisico medico contribuisce alla definizione di protocolli di acquisizione delle immagini radiologiche che devono essere il più standardizzati possibile, garantendo il massimo beneficio diagnostico con la minima dose possibile al paziente.

Allo stato attuale si può dire che i modelli di radiomica finora costruiti sono consistenti ed hanno un alto potere predittivo e questo è stato dimostrato in diversi studi e per diversi tipi di patologie oncologiche. L'approccio utilizzato dalla radiomica ha anche delle applicazioni in ambito non oncologico. Vi sono studi riguardanti la medicina vascolare e la neurologia (possibili applicazioni in ambito neurologico includono, ad esempio, diagnosi, stadiazione e prognosi del morbo di Alzheimer e di Parkinson).

Rimanendo in ambito oncologico, uno dei campi di sviluppo della radiomica è quella che viene chiamata Delta-Radiomica.

La Delta-Radiomica si riferisce all'analisi dei cambiamenti percentuali delle *radiomic features* valutati su immagini acquisite durante la chemio-radioterapia. Infatti è stato dimostrato che la radioterapia induce cambiamenti, durante il trattamento, nelle *radiomic features* estratte dal volume tumorale. Informazioni derivanti da immagini CT/PET/MR (acquisite a metà trattamento) o da immagini cone beam CT giornaliere (acquisite per il posizionamento del paziente) possono essere usate per adattare il trattamento radioterapico, ad esempio per incrementare la dose al volume bersaglio (o ad una parte di esso in caso di ipossia). Anche gli organi a rischio possono beneficiare di modifiche al trattamento, poiché cambiamenti nelle *radiomic features* in alcuni organi durante la terapia sono correlati alla comparsa di effetti collaterali.

Sicuramente la radiomica è una disciplina "giovane" e pertanto ci si aspettano sviluppi nel prossimo futuro, viste le potenzialità che sembra possedere.

Di sicuro, ciò che emerge fin d'ora, vista anche la necessità di un alto numero di dati, è l'importanza della condivisione e della collaborazione multicentrica e multidisciplinare e la definizione di protocolli definiti e procedure condivise. ■