



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**L'IMPATTO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE
NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI TUMORI
CEREBRALI INTRASSIALI**

Tesi di laurea di:

MATTEO CATALANO

Relatore:

PROF. MAURO DOBRAN

Correlatore:

PROF. GABRIELE POLONARA

Anno Accademico 2022-2023

A mia madre.

Ai miei nonni.

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	pag. 5
1.1 APPLICAZIONE DELLA RM ALLA PRATICA CLINICA.....	pag. 5
1.2 PRINCIPI FISICI DI BASE.....	pag. 6
1.2.1 Proprietà magnetiche dei protoni.....	pag. 6
1.2.2 L'equazione di Larmor.....	pag. 7
1.2.3 Il fenomeno della RM: gli impulsi RF.....	pag. 8
1.2.4 I tempi di rilassamento: T1 e T2.....	pag. 9
1.2.5 La densità protonica.....	pag. 9
1.2.6 Le sequenze RM.....	pag. 11
1.2.7 Le sequenze Spin-echo.....	pag. 11
1.2.8 Le sequenze Gradient-echo.....	pag. 15
1.2.9 La localizzazione spaziale: il K spazio.....	pag. 16
1.3 LA RM IN NEURORADIOLOGIA.....	pag. 17
1.4 GLIOBLASTOMA.....	pag. 18
1.4.1 Epidemiologia.....	pag. 18
1.4.2 Eziologia e fattori di rischio.....	pag. 19
1.4.3 Localizzazione.....	pag. 20
1.4.4 Presentazione clinica.....	pag. 20
1.4.5 Imaging in RM.....	pag. 21
1.4.6 Trattamento.....	pag. 21
1.5 LINFOMI.....	pag. 23
1.5.1 Linfoma di Hodgkin.....	pag. 24
1.5.2 Linfoma non Hodgking.....	pag. 26
1.5.3 Linfoma cerebrale primitivo.....	pag. 27
1.6 IA.....	pag. 31
1.6.1 Machine Learning.....	pag. 31
<u>1.6.1.1</u> Gli algoritmi.....	pag. 32
<u>1.6.1.2</u> Applicazioni in ambito medico e neurologico.....	pag. 36
<u>1.6.1.3</u> Possibili sviluppi futuri e limiti attuali.....	pag. 37
1.6.2 Radiomica.....	pag. 38

<u>1.6.2.1</u> Radiomica a confronto con la diagnosi assistita dal computer (CAD).....	pag. 38
<u>1.6.2.2</u> Workflow radiomico.....	pag. 39
<u>1.6.2.3</u> Acquisizione dei dati di imaging e stabilità.....	pag. 39
<u>1.6.2.4</u> Segmentazione della regione di interesse.....	pag. 40
<u>1.6.2.5</u> Estrazione feature radiomiche.....	pag. 40
<u>1.6.2.6</u> Costruzione del modello.....	pag. 41
<u>1.6.2.7</u> Classi di feature radiomiche	pag. 41
2. OBIETTIVO.....	pag. 44
3. MATERIALI E METODI.....	pag. 44
3.1 RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI.....	pag. 45
3.2 CONTORNAZIONE DELLA LESIONE.....	pag.45
3.3 ACQUISIZIONE DEI DATI PER L'ADDESTRAMENTO DELL'IA.....	pag. 46
3.4 APPLICAZIONE DELL'IA ALLO STUDIO.....	pag. 49
4. RISULTATI.....	pag. 51
4.1 GBM vs PCNSL/SCNSL – Original Dataset.....	pag. 52
4.1.1 Logic Regression.....	pag. 52
4.1.2 Random Forest.....	pag. 53
4.1.3 Neural Network.....	pag. 54
4.2 GBM vs PCNSL/SCNSL – Balanced Dataset.....	pag. 56
4.2.1 Logic Regression.....	pag. 56
4.2.2 Random Forest.....	pag. 57
4.2.3 Neural Network.....	pag. 58
4.3 GBN vs PCNSL/SCNSL vs METASTASI.....	pag. 60
5. DISCUSSIONE.....	pag. 61
6. CONCLUSIONE.....	pag. 62
7. BIBLIOGRAFIA.....	pag. 64

1. INTRODUZIONE

Metastasi cerebrali (BM), glioblastomi e linfomi primari del sistema nervoso centrale (PCNSL) sono tra le neoplasie intracraniche più comuni negli adulti (17%, 14,6% e 1,9% rispettivamente). I trattamenti e le prognosi differiscono tra di esse e una diagnosi accurata è fondamentale per guidare le strategie diagnostiche e terapeutiche. Le attuali linee guida suggeriscono come gold standard terapeutico la massima resezione chirurgica più chemioradioterapia per BM e glioblastoma e chemioterapia più radioterapia dell'intero cervello per PCNSL. La biopsia, specialmente quella stereotassica, è il gold standard diagnostico, ma il tasso complessivo di complicanze arriva fino al 13%. Inoltre, l'uso di steroidi preoperatori in pazienti con BM e glioblastomi, volti ad alleviare i sintomi, può ostacolare le diagnosi istopatologiche nei PCNSL, portando a tassi di falsi negativi più elevati.

La risonanza magnetica (MRI) convenzionale assiste la valutazione diagnostica preoperatoria e guida la pianificazione del trattamento, ma le lesioni possono mostrare caratteristiche radiologiche sovrapposte. Nelle immagini T1-pesate con gadolinio (T1Gd), i glioblastomi mostrano spesso bordi periferici di contrasto e necrosi centrali simili ai BM solitari, mentre i PCNSL mostrano frequentemente un enhancement omogeneo. Nei casi atipici, i glioblastomi possono mostrare necrosi minime o assenti e i PCNSL possono mostrare necrosi centrali che mimano i glioblastomi. Alcune tecniche avanzate di risonanza magnetica possono supportare la valutazione radiologica, tuttavia richiedono maggiori competenze e spese, influenzando la loro applicabilità a livello mondiale.

La radiomica è stata adottata in neuro-oncologia per la classificazione diagnostica e la previsione prognostica dall'analisi delle caratteristiche radiologiche tessiturali o artigianali. Tuttavia, richiede fasi di preelaborazione lunghe e meticolose come la segmentazione dell'imaging, la selezione manuale delle caratteristiche e l'estrazione. Più recentemente, l'introduzione di algoritmi di apprendimento automatico ha migliorato significativamente le prestazioni di classificazione: i metodi di apprendimento profondo, in particolare le reti neurali profonde (DNN), possono eseguire automaticamente diversi compiti di visione artificiale estraendo informazioni direttamente dalle sequenze radiologiche.

In questo studio abbiamo valutato la capacità discriminativa di un algoritmo di apprendimento approfondito, addestrato su scansioni MRI T1-pesate con gadolinio (T1- Gd) per differenziare glioblastomi, PCNSL atipici e metastasi; e per migliorare i flussi di lavoro sia diagnostici che interventistici.

1.1 APPLICAZIONE DELLA RM ALLA PRATICA CLINICA

L'imaging a risonanza magnetica nucleare (MRI) è una tecnica di imaging che consente di studiare in maniera non invasiva la struttura e la funzione dei tessuti dal livello biochimico e cellulare fino a quello dell'organo macroscopico. L'imaging a risonanza magnetica tradizionale si basa sulle proprietà dei protoni mobili (presenti in quantità elevatissima all'interno del corpo umano, poiché fanno parte delle molecole d'acqua che compongono i tessuti) sottoposti a specifici campi magnetici, di intensità generalmente compresa tra gli 0.2 T e i 3 T per usi clinici (e fino a 7 T per usi sperimentali). Sono proprio queste proprietà, che, differendo da tessuto a tessuto, danno origine al contrasto intrinseco dell'immagine, che, tuttavia, può

essere ulteriormente potenziato mediante l'utilizzo di opportuni mezzi di contrasto che consentono di indagare in maniera specifica determinati tessuti.

L'MRI è utilizzata come metodo diagnostico di svariate patologie e occupa un ruolo di rilievo anche in ambito oncologico: in particolare per questo settore, risulta particolarmente indicata per la determinazione del flusso sanguigno e della sua perfusione, nell'identificazione di tumori di tessuti molli o di lesioni simil-tumorali, per l'oncologia addominale e pelvica (cancro alla prostata, ecc..) e in neuroncologia.

L'aspetto peculiare di questa tecnica è la varietà dell'indagine che è possibile svolgere modificando le modalità di acquisizione: oltre all'informazione anatomica, ottenuta grazie ad algoritmi dedicati che ricostruiscono la posizione spaziale e temporale dei protoni mobili all'interno del campo magnetico applicato, è possibile, ad esempio, indagare i composti biochimici dei tessuti, se si utilizza la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS), oppure la mobilità dei protoni all'interno della regione in esame, se si esegue un imaging a risonanza magnetica pesato in diffusione (MR-DWI). In generale, l'utilizzo di imaging multiparametrico fornisce una maggiore quantità di informazione e, in particolare, l'abbinamento di MRI e MRSI è particolarmente indicato per la determinazione dello stato del tumore e l'eventuale presenza di metastasi.

Come è noto, esistono molti altri metodi di acquisizione d'immagine, di tipo anatomico o funzionale, che si basano su processi fisici diversi dalla MR e che sono in grado di fornire informazioni di differente natura. Anche in questo caso, un utilizzo combinato delle varie tecniche (detto imaging multimodale) consente di ottenere un quadro più completo della situazione clinica, ad esempio accoppiando modalità ad alta risoluzione, come MRI o CT, con altre ad alta sensibilità, come PET o SPECT.

1.2 PRINCIPI FISICI DI BASE (1)

Varie specie chimiche sono utilizzabili per la generazione di un segnale RM. La risonanza magnetica convenzionale basa il suo funzionamento sulle proprietà magnetiche dei protoni del nucleo dell'atomo di idrogeno, che sono composti da un solo protone. La molecola di acqua è composta da due atomi di idrogeno e la sua presenza nei tessuti biologici è quantitativamente molto significativa; pertanto, il protone del nucleo dell'atomo di idrogeno si rivela essere la specie chimica più adatta per studi di risonanza magnetica.

1.2.1 Proprietà magnetiche dei protoni

Il protone è assimilabile ad un piccolissimo dipolo magnetico. Tale caratteristica deriva dal fatto che è una carica elettrica in rotazione e ad esso compete uno spin, definito anche momento magnetico.

Normalmente, questi microscopici campi magnetici sono orientati casualmente, perciò il vettore magnetico risultante dalla loro somma è nullo.

L'apparecchio di RM possiede un magnete principale in grado di generare un campo magnetico statico, costante ed omogeneo che può andare, a seconda del tipo, da 0,2 Tesla fino a 3 Tesla.

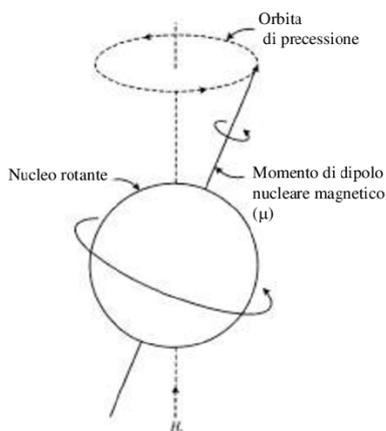
In presenza di un forte campo magnetico esterno stazionario (B_0) i protoni:

- Orientano il loro microscopico campo magnetico, il loro asse, secondo le linee di forza generata dal campo generato dal magnete. Questo orientamento può avvenire o nella stessa direzione di B_0 (in

maniera parallela) o con direzione opposta (in maniera antiparallela). In condizioni di normalità, il numero di protoni paralleli è lievemente superiore rispetto al numero di protoni antiparalleli. Questa piccola prevalenza produce una magnetizzazione (M) del substrato biologico longitudinale.



- Nonostante ruotino già su sé stessi, iniziano a ruotare anche attorno alla direzione B0 con un movimento angolare a cono rovesciato detto precessione.



La frequenza con cui i protoni ruotano attorno alla direzione di B0 è detta *frequenza di precessione o di Larmor*

1.2.2 L'equazione di Larmor

La frequenza del moto di precessione è ricavabile dall'equazione di Larmor: $\nu_0 = \gamma \cdot B_0$ nella quale:

- ν_0 = frequenza del moto di precessione
- γ = costante giromagnetica o fattore di Landé intensità del campo
- B_0 = magnetico esterno applicato

Dall'equazione si ricava che la frequenza di precessione di una specie chimica è legata all'intensità del Campo Magnetico Esterno (C.M.E.) B_0 da una proporzionalità diretta, a meno della costante giromagnetica: più è intenso il campo magnetico applicato, più elevata risulta la frequenza del moto di precessione.

1.2.3 Il fenomeno della RM: gli impulsi RF

L'apparecchio di RMN possiede, oltre al magnete, bobine di radiofrequenza in grado di emettere radiofrequenze.

Quando i protoni sotto l'azione del campo B_0 vengono investiti da un impulso di radiofrequenza pari alla frequenza di precessione di Larmor per l'idrogeno (ad esempio, per un campo di 1 Tesla, essa è pari a 42 MHz), vengono messi in risonanza, ovvero acquisiscono energia.

L'energia acquisita dai protoni grazie alla radiofrequenza determina:

- Diminuzione del vettore di magnetizzazione longitudinale (VML) per il passaggio di un maggior numero di protoni ad un orientamento antiparallelo rispetto al campo magnetico statico.
- La sincronizzazione dei protoni nella stessa fase di precessione: iniziano a ruotare attorno alla direzione B_0 alla stessa frequenza ma anche in maniera coordinata. Questa sincronizzazione, che si chiama coerenza di fase, comporta il generarsi di una magnetizzazione trasversale del substrato biologico che ruota nel piano x - y ed allontana quella longitudinale dall'asse z verso il piano trasversale x - y .

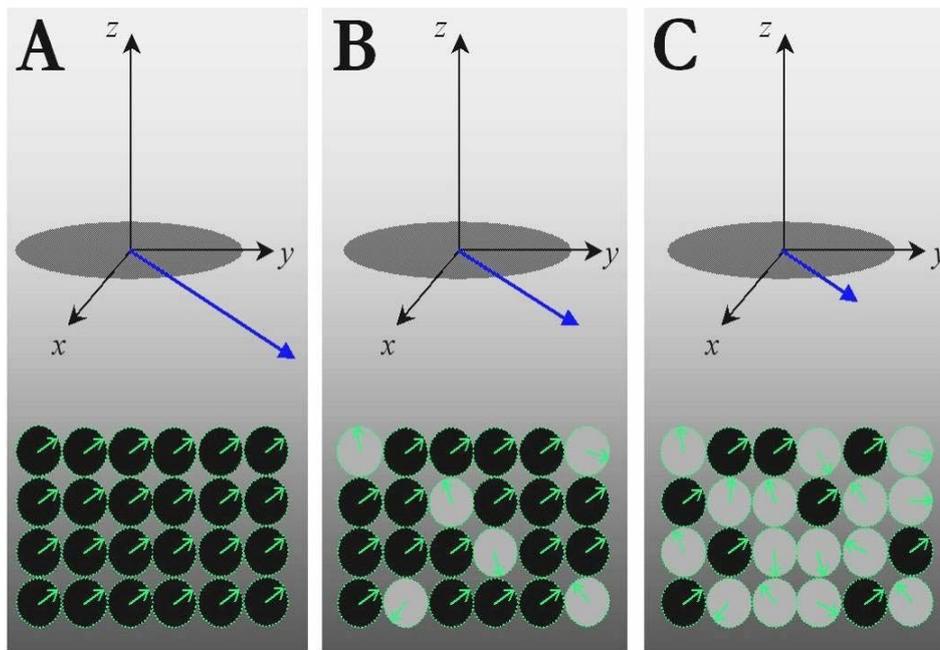


Figura 1.1: le proiezioni del vettore che rappresenta il momento magnetico del protone (spin) sommano i loro contributi. Se i vettori hanno la stessa fase (A) il vettore risultante (in blu) ha massima intensità. Man mano che gli spin perdono sincronia di fase (spin in grigio) il vettore diminuisce (B e C) fino a diventare nullo quando gli spin sono totalmente defasati. Durante la somministrazione dell'impulso RF il vettore somma, mentre i protoni raggiungono la sincronia di fase, incrementa il suo valore fino al massimo. Cessato l'impulso RF, mentre i protoni perdono progressivamente la sincronia di fase per gli effetti legati alle interazioni spin-spin, esso decresce fino a tornare al valore nullo.

Un'impulso di radiofrequenza di tale durata e intensità capace di portare la magnetizzazione risultante (M) a giacere proprio sul piano x-y prende il nome di impulso di 90°.

1.2.4 I tempi di rilassamento: T1 e T2

Una volta cessata l'emissione di radiofrequenza (e quindi di energia) il sistema tende a tornare nelle condizioni in cui era precedentemente, restituendo energia sotto forma di un segnale elettromagnetico ricevuto in RM ed elaborato. Questo fenomeno prende il nome di rilassamento e contempla fenomeni inversi a quelli visti in precedenza:

- Alcuni protoni tornano paralleli a B₀ con conseguente recupero della magnetizzazione longitudinale originale. Il tempo necessario affinché questo avvenga (più specificatamente, il tempo necessario per ripristinare il 63% della magnetizzazione longitudinale) viene definito **T1** o **tempo di rilassamento longitudinale**. Il valore di T1 per un dato substrato biologico dipende:
 - Dall'intensità del campo magnetico esterno B₀ (in maniera direttamente proporzionale)
 - Dal tipo di substrato biologico.

Nei tessuti biologici i valori di T1, per intensità comprese tra 0,1 e 0,5 T, oscillano tra 300 e 700 millisecondi.

- Si perde progressivamente la sincronizzazione della precessione dei protoni (dispersione di fase), con conseguente decadimento della magnetizzazione trasversale fino al suo azzeramento. Il tempo necessario affinché questo avvenga (più specificatamente, il tempo necessario affinché la magnetizzazione trasversale si riduca del 37%) viene definito **T2** o **tempo di rilassamento trasversale**. Il valore di T2 è poco influenzato dalle variazioni di B₀, ma dipende dal tipo di molecola prevalente nel substrato biologico.

Nei tessuti biologici il T2 è compreso tra 50 e 150 millisecondi.

1.2.5 La densità protonica

I tessuti, ai fini della ricostruzione di un'immagine in RM, sono assimilabili a un insieme di piccoli cubetti (voxel), il cui relativo pixel assumerà una gradazione di grigio associata all'intensità di segnale proveniente dal voxel.

La corretta collocazione dei pixel all'interno della matrice immagine non è oggetto di questa breve trattazione, ma il concetto di voxel è importante per comprendere che voxel di tessuti diversi avranno in generale una concentrazione di protoni al loro interno diversa tra di loro. La quantità di protoni presenti per unità di volume è un'altra importante grandezza che si valuta in RM e va sotto il nome di *densità protonica* o DP.

In generale si può affermare che il numero di protoni contenuti in un voxel condiziona la quantità di magnetizzazione assunta dal voxel stesso quando si trovi immerso in un campo magnetico. Anche i tempi di rilassamento T1 e T2 sono in generale diversi da tessuto a tessuto, a seconda delle caratteristiche e del contesto molecolare nel quale i protoni si trovano inseriti.

La tabella 1 fornisce un'idea dei tempi di rilassamento e delle densità protoniche relative ad alcuni tipi di tessuto.

Tessuto	T ₁ (s)	T ₂ (ms)	ρ *
CSF	0.8 - 20	110 - 2000	70-230
S. Bianca	0.76 - 1.08	61-100	70-90
S. Grigia	1.09 - 2.15	61 - 109	85 - 125
Meningi	0.5 - 2.2	50 - 165	5 - 44
Muscolo	0.95 - 1.82	20 - 67	45 - 90
Grasso	0.2 - 0.75	53 - 94	50 - 100

Tabella 1: gli intervalli di valori all'interno dei quali si distribuiscono i tempi di rilassamento T₁ e T₂ e le densità protoniche dei vari tipi di tessuto sono molto estesi, e molto diversi possono essere i valori tra un tessuto e l'altro. Maggiore è la differenza tra un tessuto e l'altro, maggiore sarà il contrasto con il quale essi verranno rappresentati nell'immagine.

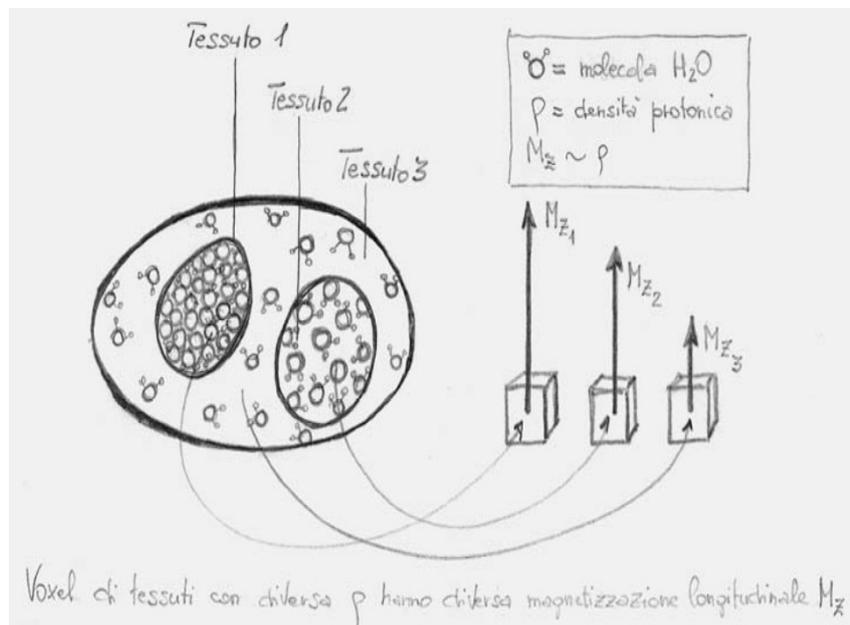


Figura 1.2: l'intensità della magnetizzazione longitudinale dei singoli voxel di tessuto è proporzionale alla loro densità protonica. A sinistra sono rappresentate le densità protoniche di tre tipi di tessuto. In un'immagine RM pesata in densità protonica i pixel saranno rappresentati più scuri di quelli che rappresentano tessuti con densità protoniche più elevate. Il motivo è dato dal fatto che le magnetizzazioni longitudinali dei voxel, che producono il segnale RM, sono direttamente proporzionali alla DP, in quanto sono la somma vettoriale dei singoli momenti magnetici orientati secondo le linee di campo in soprannumero rispetto a quelli orientati in senso opposto.

Strutturando adeguatamente le modalità di somministrazione degli impulsi RF e l'ascolto del segnale di ritorno si possono differenziare in un contrasto di immagine i vari tipi di tessuto indagati. Tali modalità vanno sotto il nome di sequenze RM.

1.2.6 Le sequenze RM

Le modalità e i tempi con cui vengono somministrati gli impulsi RF ai tessuti sono particolarmente importanti perché permettono di selezionare la dipendenza del contrasto dell'immagine finale da una delle tre caratteristiche menzionate più sopra. Esistono svariati tipi di sequenze diverse e varie soluzioni adottate nel tempo per ottenere immagini di migliore qualità e in tempi più rapidi, ma è possibile suddividere le sequenze RM in due tipi principali:

- sequenze ad eco di spin (spin-echo)
- sequenze ad eco di gradiente (gradient-echo)

Entrambi i tipi di sequenza sono in grado di produrre un contrasto di immagine T1- dipendente, T2- dipendente o dipendente dalla densità protonica. La differenza principale sta nella capacità della sequenza ad eco di spin di recuperare le disomogeneità locali di campo magnetico e produrre immagini realmente *T2-pesate*.

Le sequenze ad eco di gradiente non recuperano le disomogeneità di campo e producono immagini *T2-pesate*.

A differenziare i due tipi di sequenza è la modalità con la quale esse generano l'eco di segnale: la sequenza spin-echo produce l'eco di segnale con un ulteriore impulso RF, la sequenza gradient-echo lo produce sfruttando l'applicazione di un gradiente di campo magnetico.

1.2.7 Le sequenze spin-echo

Successivamente alla somministrazione dell'impulso a 90° , si è abbattuto a zero il VML e si è formato il VMT, rotante sul piano trasversale alla frequenza di Larmor. A causa di fenomeni termodinamici la cui spiegazione va oltre gli scopi di questo lavoro, l'energia assorbita dai protoni viene di nuovo ceduta, in parte sotto forma di calore e in parte sotto forma di energia RF restituita dai tessuti.

In sintesi, la situazione tende a tornare all'equilibrio. Questo significa che i protoni messi in fase dall'impulso RF a 90° , cominciano man mano che passa il tempo ad andare nuovamente fuori sincronia di fase, fatto che causa l'abbattimento progressivo del VMT (FID). Per ottenere nuovamente un segnale RF utilizzabile è necessario ricostituire il VMT. La sequenza ad eco di spin utilizza per fare questo un nuovo impulso RF, detto impulso a 180° .

Intuitivamente, considerando quanto detto per l'impulso a 90° , tale impulso ha l'effetto di invertire il verso del VML lungo l'asse Z. L'impulso a 90° lo ribalta sul piano trasverso per renderlo leggibile, quello a 180° lo ribalta totalmente dalla parte opposta. L'effetto più importante è però quello di riuscire a produrre un'eco del segnale FID, scambiando di posizione gli spin che hanno perso la sincronia di fase.

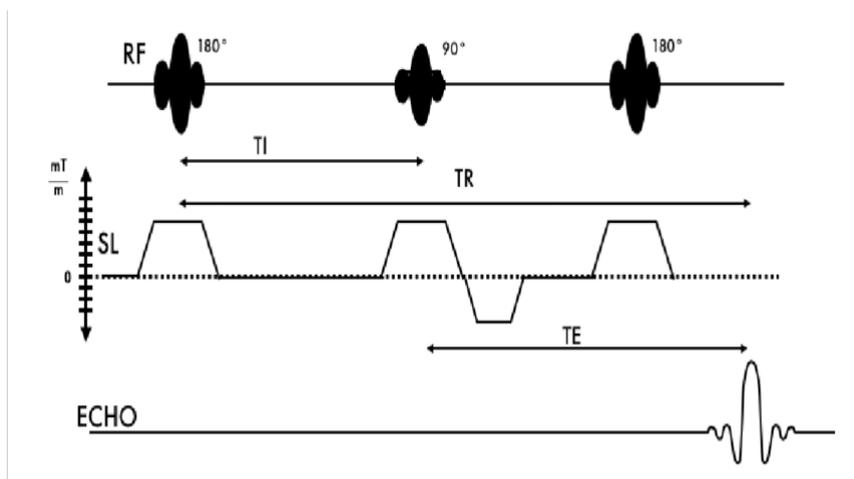


Figura 1.3: Diagramma temporale di sequenza spin-echo. L'impulso a 180° è utilizzato per produrre a un tempo stabilito l'eco del segnale FID. Somministrando l'impulso a 180° dopo un tempo $TE/2$ dall'impulso a 90° si produce l'eco di segnale al tempo TE . Per generare l'eco di segnale, l'impulso a 180° rifocalizza le direzioni degli spin che defasano e per tale motivo viene detto anche impulso di rifocalizzazione.

Un esempio di quanto affermato è visibile negli schemi della figura 1.4, ove gli spin sono rappresentati soltanto nella loro componente trasversale.

In essa sono visibili 6 riquadri che rappresentano momenti diversi di una sequenza temporale. In ciascun riquadro sono rappresentati gli spin di 4 protoni, di cui due sottoposti al campo magnetico B_0 senza disomogeneità di campo, e due sottoposti allo stesso campo magnetico ma con una disomogeneità di campo ΔB additiva e sottrattiva.

I primi sono rappresentati entrambi da un vettore verde, i secondi rispettivamente da un vettore azzurro (disomogeneità additiva) e rosso (disomogeneità sottrattiva). Nella parte sinistra di ciascun riquadro i quattro vettori compaiono sovrapposti, per meglio evidenziare gli effetti di defasamento e rifasamento che si intendono mostrare.

La presenza delle disomogeneità di campo magnetico sottopone però due protoni ad un campo superiore (per il protone in alto a destra, nel riquadro) o inferiore (protone in basso a destra) al campo magnetico principale B_0 . Ricordando l'equazione di Larmor, le frequenze di precessione dei protoni sottoposti alla disomogeneità di campo saranno quindi proporzionalmente diverse da quella teorica, perché il campo magnetico da essi sperimentato non è esattamente B_0 .

I protoni che sperimentano un campo magnetico lievemente superiore ($B_0 + \Delta B$) avranno frequenza di precessione superiore, quelli sottoposti ad un campo magnetico inferiore ($B_0 - \Delta B$) avranno frequenza di precessione proporzionalmente inferiore. I primi, più veloci, si troveranno a muoversi in anticipo, i secondi, più lenti, in ritardo rispetto ai protoni sottoposti al campo di esatto valore B_0 . (Fig. 1.4 - 2).

L'impulso a 180° ribalta la situazione: gli spin più rapidi vengono spostati dietro gli altri, gli spin più lenti vengono spostati davanti agli altri. La loro velocità originaria però viene mantenuta: nel proseguimento del

moto di precessione esisterà pertanto un momento al quale gli spin tornano a sovrapporsi, generando l'eco di segnale (Fig. 1.4 - 4 e 5). Proseguendo la rotazione (Fig 1.4 - 6) gli spin torneranno nuovamente a perdere coerenza di fase, e si può proseguire con la somministrazione di un altro impulso a 180° per generare una nuova eco di segnale.

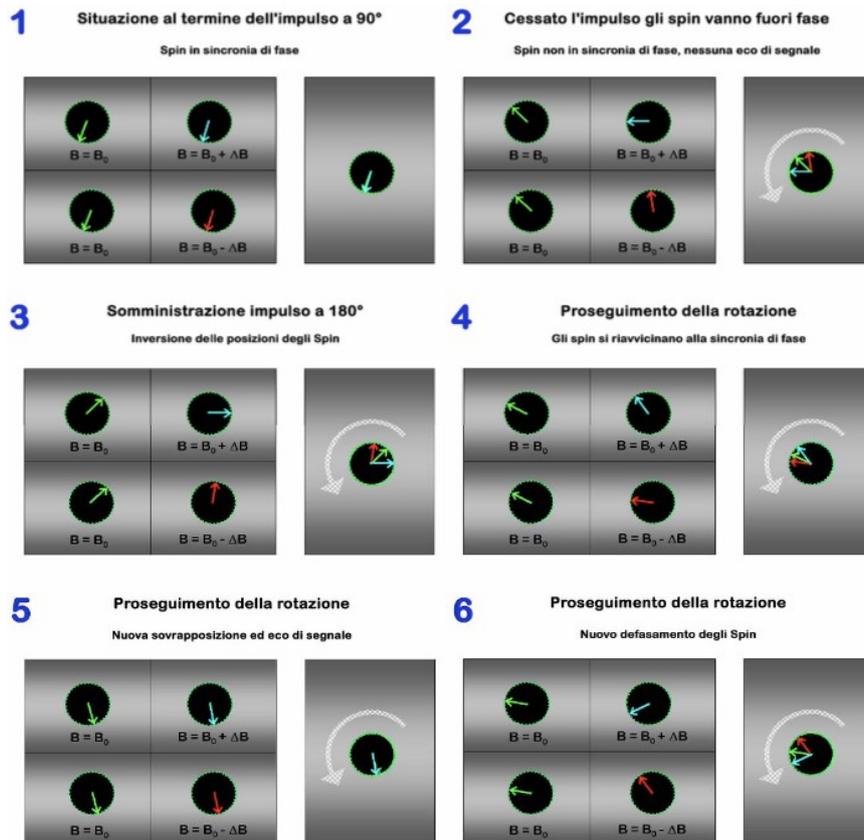


Figura 1.4: esempio di rifocalizzazione degli spin ad opera dell'impulso a 180° nelle sequenze spin-echo. I cerchi neri rappresentano la proiezione sul piano trasversale del vettore che identifica lo spin dei protoni. Nell'immagine 1 i protoni sono stati appena messi in sincronia di fase, la quale appena cessato l'impulso comincia a decrescere (2) a causa delle diverse velocità di rotazione dei protoni sottoposti alle disomogeneità di campo magnetico locale. L'impulso a 180° ribalta le loro posizioni conservando la loro velocità (3), esisterà quindi un nuovo istante al quale gli spin torneranno a sovrapporsi generando un'eco di segnale (4 e 5). Proseguendo ancora il moto di precessione, i protoni tornano a perdere la loro coerenza di fase (6), e un nuovo impulso a 180° può ripetere il ciclo dal punto 3 generando una nuova eco di segnale.

L'interpolazione tra i picchi dei segnali di eco successivi così prodotti identifica una curva che rappresenta l'andamento reale del tempo di rilassamento T_2 (Figura 1.3 a destra): infatti il meccanismo di formazione degli echi di segnale nella sequenza ad eco di spin fa sì che la perdita di coerenza di fase dovuta alle disomogeneità di campo venga recuperata dagli impulsi a 180° e sia possibile ricostruire l'andamento della curva del T_2 come se le disomogeneità non fossero presenti.

Nelle sequenze ad eco di spin i tempi con i quali vengono somministrati gli impulsi RF definiscono i due

più importanti parametri che condizionano in generale le sequenze in risonanza magnetica: il TR (tempo di ripetizione), che è il tempo che intercorre tra un impulso a 90° e il successivo, ed il TE (tempo di eco), che è il tempo al quale viene prodotta l'eco di segnale ad opera dell'impulso di rifocalizzazione a 180° (fig. 1.3).

La variazione di questi due parametri permette di ottenere nell'immagine finale un contrasto dipendente in misura maggiore o minore dal T1, dal T2 o dalla densità protonica (figura 1.5).

Per uno studio encefalico, l'utilizzo di un tempo di ripetizione dell'ordine dei 500 ms ed un tempo di eco di 20 ms fornisce immagini il cui contrasto è in larga parte dipendente dal T1 del tessuto in esame. Il TE piuttosto breve non darà tempo ai fenomeni di rilassamento trasversale (dipendenti dal T2) di abbattere il VMT, che quindi verrà letto con quasi tutto il valore che aveva al momento di ricevere l'impulso di eccitazione a 90° . Il TR relativamente breve non concederà ai voxel di recuperare tutta la magnetizzazione longitudinale: la magnetizzazione longitudinale dei voxel appartenenti a tessuti diversi verrà ribaltata dall'impulso a 90° con valori diversificati per i vari tipi di tessuto, a causa dei loro diversi tempi di rilassamento longitudinali T1-dipendenti, e nell'immagine finale le differenze di contrasto metteranno in evidenza le differenze intercorrenti tra i diversi T1 dei tessuti coinvolti, in particolare la sostanza bianca, la sostanza grigia e il liquido cerebro-spinale.

L'utilizzo di un TR più lungo, dell'ordine dei 2-3000 ms, associato ad un TE di 20 ms, farà dipendere il contrasto in gran parte dalla DP del tessuto in esame: il TE relativamente breve impedisce ai fenomeni T2-dipendenti di entrare in gioco, il TR più lungo concede sufficiente tempo alle magnetizzazioni longitudinali dei voxel di recuperare quasi totalmente il loro massimo valore, proporzionale alla densità protonica del tessuto.

Un TR sufficientemente lungo eviterà gli effetti del rilassamento T1, concedendo ai voxel sufficiente tempo per recuperare gran parte della magnetizzazione longitudinale; un TE sufficientemente lungo concederà tempo alla magnetizzazione trasversale di decadere per gli effetti T2-dipendenti, e il contrasto dipenderà in maggior misura dal T2.

Nell'immagine T1, T2 o DP dipendente è quindi sempre presente una minima componente legata agli altri due parametri: per avere una dipendenza totale dal T1 sarebbe necessario un tempo di eco pari a zero, mentre per avere una totale dipendenza dal T2 sarebbe necessario un TR infinito.

L'utilizzo di un TR breve associato ad un TE lungo non è utilizzabile per il bassissimo SNR: il TR breve concede poco tempo alla magnetizzazione longitudinale di recuperare, l'impulso a 90° viene applicato a questo già esiguo VML, che una volta ribaltato si riduce ulteriormente a causa del lungo tempo di eco che ne provoca il decadimento trasversale. Le variazioni di contrasto ottenibili con l'impostazione dei parametri come appena specificato sono visibili nella figura 2-12, in cui la stessa sezione trasversale encefalica rappresentata con un contrasto dipendente dalla densità protonica, dal tempo di rilassamento trasversale T2 e dal tempo di rilassamento longitudinale T1.

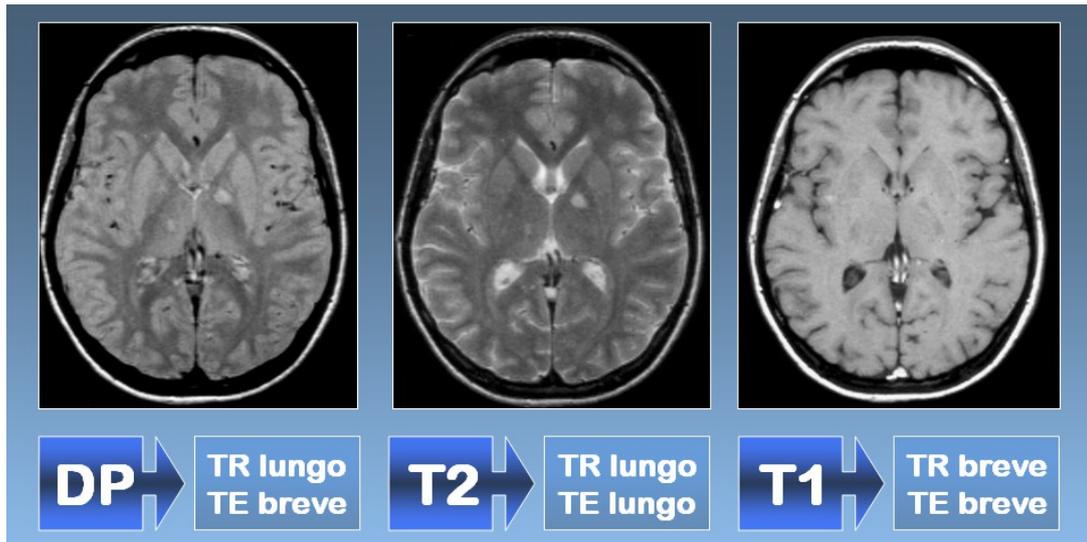


Figura 1.5: Studio RM di sezione trasversale encefalica. La variazione di TE e TR sposta la pesatura di contrasto da una grandezza all'altra: a destra, TE 20 ms, TR 700 ms, immagini T1- pesate. TE 150 ms, TR 2000 ms, immagini T2-pesate. TR lungo e TE breve spostano il contrasto verso la DP.

1.2.8 Le sequenze gradient-echo

Le sequenze ad eco di gradiente non possiedono l'impulso di rifocalizzazione a 180° , ma generano gli echi di segnale tramite un'inversione del gradiente di codifica di fase. I gradienti di campo magnetico in un tomografo RM sono tre ed hanno l'importante funzione di permettere la localizzazione nello spazio del segnale raccolto.

Il gradiente di campo è una magnetizzazione aggiuntiva crescente lungo i tre assi dello spazio X, Y e Z che viene sommata in modo controllato al campo magnetico principale per differenziare i protoni in fase e frequenza in modo da conoscere la localizzazione dei voxel che li racchiudono e collocare correttamente i pixel all'interno della matrice immagine.

Nelle sequenze spin-echo, ad esempio, il gradiente lungo l'asse Z (gradiente di selezione strato) serve a rendere risonanti solo i protoni appartenenti a un certo strato. L'azione degli altri due gradienti X (gradiente di lettura o di codifica di frequenza) ed Y (gradiente di codifica di fase) differenzierà tra loro i protoni per fase o per frequenza, permettendo la corretta localizzazione dei segnali provenienti dai vari voxel nella matrice immagine. In una sequenza ad eco di gradiente viene utilizzato il gradiente di lettura per provocare un defasamento controllato dei protoni, per poi riapplicarlo immediatamente ma con polarità opposta, cosa che riporta i protoni in sincronia di fase.

Viene così generata un'eco di segnale. Questa volta però, a differenza della sequenza spin-echo, gli spin non vengono scambiati di posizione, ma l'applicazione con polarità opposta del gradiente fa sì che gli spin che erano stati rallentati dalla precedente applicazione del gradiente vengano ora accelerati, mentre quelli che erano stati accelerati siano rallentati. L'effetto è di nuovo quello di provocare una sovrapposizione degli spin e quindi un'eco di segnale, ma gli effetti delle disomogeneità di campo non vengono recuperati. Le piccole quantità di magnetismo additive o sottrattive rispetto al campo magnetico principale continuano ad

essere presenti, ed i protoni che erano andati fuori sincronia di fase per i loro effetti continuano a trovarsi fuori sincronia e non contribuiscono al segnale. Per questo motivo le sequenze gradient-echo sono sensibili al $T2^*$ e non al $T2$: la più rapida caduta di intensità del vettore di magnetizzazione trasversale provocata dai protoni che perdono sincronia di fase a causa delle disomogeneità fa sì che in tale sequenza la caduta della magnetizzazione trasversale segua l'andamento della curva del $T2^*$ (fig. 1.3, a destra).

Il contrasto delle immagini RM generate dalle sequenze ad eco di gradiente sarà quindi $T2$ -dipendente.

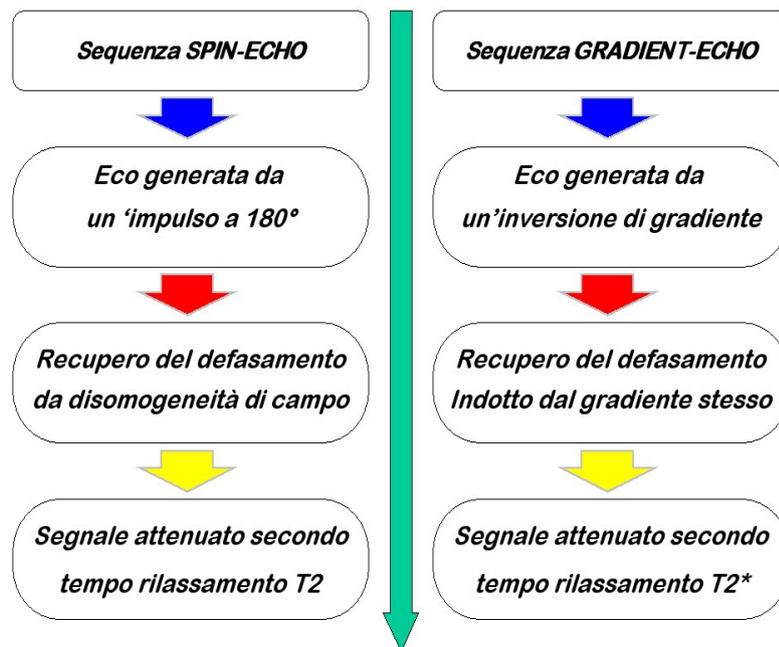


Tabella 2: caratteristiche delle sequenze spin-echo e gradient-echo. Le prime producono immagini il cui contrasto è $T2$ -pesato, le seconde producono immagini con un contrasto pesato secondo il $T2^*$, perché non recuperano la perdita di coerenza di fase dovuta alle disomogeneità di campo magnetico.

1.2.9 La localizzazione spaziale: il K-spazio

È necessario a questo punto introdurre un nuovo concetto legato alla localizzazione spaziale del segnale RM generato: il concetto di k-spazio. Si tratta di un'astrazione matematica che contiene le informazioni di fase e di frequenza necessarie per collocare esattamente la provenienza del segnale RM, ed è rappresentabile utilizzando la parte reale (modulo) dei numeri complessi che lo compongono.

Quando la bobina ricevente raccoglie il segnale RM esso non è localizzabile, poiché proviene da tutto il volume o tutta la sezione esaminata. Per poter collocare correttamente le varie intensità di segnale ricevuto all'interno della matrice immagine è necessario differenziare in qualche modo i protoni che partecipano della generazione del segnale.

Questo scopo è ottenuto applicando opportunamente i gradienti di codifica di fase e di codifica di frequenza, che provvedono a differenziare i protoni in base a questi due parametri in modo da poter assegnare la giusta posizione al segnale da essi proveniente all'interno della matrice immagine.

Nell'immagine RM finale sarà quindi presente un asse di codifica di fase e un asse di codifica di frequenza.

La discriminazione di fase e frequenza nel segnale RM avviene tramite l'operatore matematico denominato Trasformata di Fourier (TDF). Dato un segnale qualsiasi, generato da una somma di segnali diversi per fase e frequenza, la TDF è in grado di individuare le intensità dei singoli segnali componenti (figura 1.6).

Applicando la TDF ad un segnale RM, è possibile assegnare a tutte le componenti individuate un livello di grigio proporzionale alla intensità del segnale.

Per ulteriori informazioni sulla localizzazione spaziale non ritenute indispensabili alla comprensione dell'argomento trattato si rimanda alla letteratura specifica. Nell'ambito della fMRI il k-spazio è un mezzo per comprendere alcuni fenomeni alla base di sequenze come le EPI.

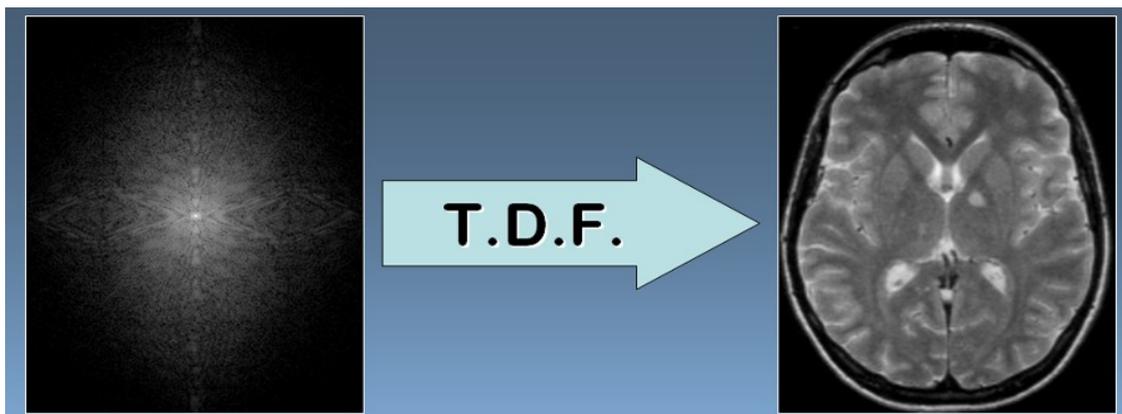


Figura 1.6: Il k-spazio è un insieme di informazioni relative a fase e frequenza, del quale è possibile dare una rappresentazione grafica (a sinistra). Applicando la TDF al k-spazio è possibile discriminare le varie intensità di segnale corrispondenti alle varie fasi e frequenze, assegnarvi un valore di intensità di grigio alle coordinate corrispondenti ed ottenere la rappresentazione dell'immagine.

1.3 LA RM IN NEURORADIOLOGIA

Le tecniche di risonanza magnetica, per via della loro eccellente caratterizzazione dei tessuti molli, sono diventate sempre più importanti in neurologia. La risonanza magnetica può essere utilizzata per definire:

- la struttura anatomica di Encefalo, midollo spinale, nervi periferici o muscolari;
- le alterazioni patologiche delle strutture e le proprietà dei tessuti;
- la costruzione di modelli dinamici di attivazione funzionale.

Le analisi che la RM può effettuare sono in continua evoluzione, e in ambito neurologico sono rilevanti altre pesature oltre a T1, T2 e DP, ovvero le pesature FLAIR e STIR. Queste sequenze annullano la ricezione del segnale di un tessuto in particolare, questo grazie al calcolo del tempo di inversione (TI), periodo in cui la magnetizzazione trasversale è nulla, per cui il segnale "eco" viene acquisito in quel momento.

Le immagini pesate in STIR sono acquisite con un TI breve, sopprimendo il segnale del grasso (utile in organi a prevalenza di tessuto adiposo).

Maggiormente usate in campo neurologico sono le immagini pesate in FLAIR, con TI lungo, particolarmente utili nello studio del parenchima cerebrale in quanto sopprimono il segnale di liquidi puri come il liquor. La qualità delle immagini delle lesioni cerebrali pesate con questa metodica risulta superiore

a un'acquisizione pesata in T2 (che sarebbe confusa dall'iperintensità del liquor) e in T1 (dove le lesioni non sarebbero iperintense).

Le tecniche che utilizzano la RM sono un'ampia gamma che si adatta ad ogni esigenza clinica, esse combinando varie metodiche evidenziano di volta in volta un aspetto diverso del soggetto in studio, e possono essere sfruttate per l'analisi di varie patologie neurologiche:

- Analisi vascolare tramite **Angio-RM** (con o senza mezzo di contrasto);
- Studio funzionale (**fMRI**), complementare all'imaging morfologico, che indaga la funzionalità neuronale sia fisiologica (quali aree sono implicate nella ricezione o trasmissione di impulsi) che patologica (individua con precisione quali aree sono coinvolte da una lesione);
- La Risonanza Magnetica di diffusione (**DWI**) e la trattografia (**DTI**), che tramite lo studio dei movimenti delle molecole d'acqua consentono la ricostruzione precisa sia di aree lese che delle vie nervose;
- Analisi perfusionale, che quantifica il flusso ematico cerebrale valutando il volume di sangue in capillari e venule (**CBD**), il flusso di sangue nel letto capillare (**CBF**) e il tempo medio di transito dal distretto arterioso a quello venoso (**MTT**), fondamentali nell'identificazione dell'area lesa nell'Ictus ischemico.

1.4 GLIOBLASTOMA

Il Glioblastoma Multiforme (GBM) è il tumore maligno più frequente del SNC, che colpisce con una leggera predominanza nel sesso maschile. Inoltre, rappresenta circa il 60-70% di tutti i gliomi, ed è classificato come tumore di grado 4 dall'OMS in base alle caratteristiche istopatologiche. (2) Il profilo molecolare del GBM è stato utilizzato per migliorare la classificazione: i GBM sono ora suddivisi in base allo stato mutazionale dei geni dell'isocitrato deidrogenasi (IDH) nell'IDH wild type, che corrisponde più frequentemente al GBM primario o de novo clinicamente definito; mutante IDH che corrisponde al cosiddetto GBM secondario e quelli non altrimenti specificati (NOS) per i quali non è stato possibile determinare lo status IDH. I GBM primari e secondari mostrano caratteristiche istologiche simili ma differiscono nei profili genetici ed epigenetici e si pensa che si sviluppino da cellule di origine diverse. La prognosi è significativamente diversa; infatti, i tumori con IDH1 e IDH2 mutati hanno una prognosi migliore (2; 3; 4).

Nonostante la varietà delle moderne terapie contro il GBM, si tratta ancora di una malattia mortale con una prognosi sfavorevole. I pazienti hanno una sopravvivenza mediana di circa 14-15 mesi dalla diagnosi (5).

1.4.1 Epidemiologia

Il GBM è un tumore raro con un'incidenza globale inferiore a 10 su 100.000 persone; tuttavia, la sua prognosi sfavorevole con un tasso di sopravvivenza di 14-15 mesi dopo la diagnosi lo rende un importante problema di salute pubblica (5; 6). Può verificarsi a qualsiasi età, ma il picco di incidenza è tra i 55 e i 60 anni (7). I gliomi maligni sono la causa del 2,5% delle morti per neoplasia e sono la terza causa di morte per neoplasia nelle persone di età compresa tra 15 e 34 anni (8). Il rapporto di incidenza del GBM è più

elevato negli uomini rispetto alle donne (5; 7). Il mondo occidentale ha una maggiore incidenza di gliomi rispetto ai paesi meno sviluppati (5), il che potrebbe essere dovuto alla sottosegnalazione dei casi di gliomi, all'accesso limitato all'assistenza sanitaria e alle differenze nelle pratiche diagnostiche (9). Pochi studi hanno dimostrato che la popolazione nera è meno incline e l'incidenza del GBM è maggiore in altri gruppi etnici, tra cui asiatici, latini e bianchi (6).

1.4.2 Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia è ancora poco conosciuta. Ad oggi l'esposizione a radiazioni ionizzanti ad alte dosi è l'unico fattore di rischio confermato (9; 10). Dagli anni '60 sono stati segnalati più di 116 casi di GBM derivanti dall'esposizione a radiazioni ed è stato previsto/calcolato/stimato che il rischio complessivo di sviluppare GBM in seguito a radioterapia è del 2,5% (11). È stato inoltre riportato che dosi relativamente basse di radiazioni utilizzate per trattare la tinea capitis e l'emangioma cutaneo nei bambini o nei neonati sono state associate anche a rischi relativi 3 per i gliomi (12). Numerosi dati retrospettivi di coorte mostrano anche un chiaro aumento del rischio di glioma nelle popolazioni pediatriche dopo l'esposizione a radiazioni intracraniche terapeutiche, che dipende sia dall'età del paziente che dalla dose/volume di radiazioni. I dati sugli adulti sono più limitati ma mostrano un rischio intensificato in alcuni gruppi esposti alle radiazioni. Diversi studi hanno anche analizzato gli effetti delle radiazioni ionizzanti dopo l'esposizione della popolazione giapponese alle radiazioni della bomba atomica a Nagasaki e Hiroshima. Hanno riscontrato un aumento dell'incidenza di tutti i tipi di tumore al cervello, compresi i gliomi.

Non è stata trovata alcuna prova tra il rischio di sviluppare GBM e l'esposizione di routine alle radiazioni diagnostiche sia nei bambini che negli adulti (13). Inoltre, i pazienti che hanno ricevuto un trattamento per la leucemia linfoide acuta (LLA) erano più inclini a sviluppare GBM, che potrebbe essere il risultato di complicazioni derivanti dalla leucemia o dagli agenti chemioterapici usati per trattare la LLA (11). Non è stata trovata alcuna associazione conclusiva tra GBM e fattori ambientali quali fumo, fattori di rischio alimentare, telefoni cellulari o campi elettromagnetici, gravi lesioni alla testa, fattori di rischio professionale ed esposizione a pesticidi (9; 14). Alcuni pesticidi e altri prodotti chimici agricoli, come gli organocloruri e le alchiluree combinati con solfati di rame, sono stati sospettati perché inducono il cancro negli esperimenti sugli animali. Tuttavia, studi caso-controllo e studi di coorte su lavoratori agricoli hanno riportato risultati uguali, negativi o positivi, rispetto al rischio di tumori al cervello (12). Pochi studi hanno dimostrato il possibile ruolo degli ormoni steroidei ovarici nello sviluppo del GBM (15). È stato inoltre proposto che le infezioni e le malattie allergiche possano avere un effetto protettivo sul GBM che potrebbe essere dovuto all'attivazione del meccanismo di sorveglianza immunitaria (10). Uno studio di metanalisi effettuato nel 2007 ha dimostrato che la probabilità di sviluppare gliomi è ridotta al 40% nelle persone che hanno/soffrono di allergie (16). È stato riscontrato anche che i gliomi sono presenti in famiglie, ma il gene della suscettibilità non è ancora identificato (10). La predisposizione genetica è stata osservata solo nel 5-10% dei casi. Si è scoperto che malattie genetiche rare, tra cui la neurofibromatosi di tipo 1 e di tipo 2, e la sclerosi tuberosa, sono associate ad una maggiore incidenza (6; 9; 10; 14).

1.4.3 Localizzazione

Table 4. Heritable variants associated with glioma risk from GWAS

Candidate Gene (chromosome location)	Gene Function	SNP-Risk Allele	Odds Ratio	Risk Allele Frequency (controls)	Associated Glioma Subtype	Studies Detected (y)	Other Associations
TERT (5p15.33)	Maintains telomere ends	rs2736100-C	1.35	0.50	All glioma subtypes	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wensch et al. (2009), ⁵⁹ Chen et al. (2011), ⁷¹ Sansom et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³	Increases risk of cancer at other sites, including lung, testis, pancreas, and colon ⁷²
EGFR (7p11.2)	Produces transmembrane receptor	rs2252586-A	1.20	0.28	All glioma subtypes	Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Sansom et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Walsh et al. (2013) ⁵⁸	
EGFR (7p11.2)	Produces transmembrane receptor	rs11979158-A	1.25	0.83	All glioma subtypes	Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Sansom et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Walsh et al. (2013) ⁵⁸	
CCDC26 (8q24.21)	Modulates cell differentiation and death	rs55705857-G	5.00	0.05	Oligodendroglial tumors/IDH-mutant astrocytic tumors	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Jenkins et al. (2012), ⁶⁶ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Enciso-Mora et al. (2013) ⁶⁷	
CDKN2B (9p21.3)	Encodes cyclin-dependent kinase inhibitor	rs1412829-G	1.35	0.41	Astrocytic tumors, WHO grades II-IV	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wensch et al. (2009), ⁵⁹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³	
PHLDB1 (11q23.3)	Produces protein	rs498872-A	1.50	0.32	IDH-mutant gliomas	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Rice et al. (2013) ⁶⁸	
TP53 (17p13.1)	Encodes tumor suppressor protein	rs78378222-C	2.70	0.01	All glioma subtypes	Rice et al. (2011), ⁶² Egan et al. (2012), ⁷⁰ Enciso-Mora et al. (2013) ⁶⁹	Increases risk of several Li-Fraumeni tumors, including basal cell carcinoma, prostate cancer, glioblastoma, and colorectal adenoma ⁶²
RTEL1 (20q13.33)	Maintains stability and elongation of telomeres	rs6010620-A	1.40	0.75	All glioma subtypes	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wensch et al. (2009), ⁵⁹ Chen et al. (2011), ⁷¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³	

Abbreviations: SNP, Single Nucleotide Polymorphism; RAF, Risk Allele Frequency; TERT, Telomerase Reverse Transcriptase; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; CCDC26, Coiled-Coil Domain Containing 26; CDKN2B, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B; PHLDB1, Pleckstrin Homology-Like Domain, Family B, Member 1; TP53, Tumor Protein P53; RTEL1, Regulator of Telomere Elongation Helicase.

Il GBM origina in circa il 95% dei casi in regione sovratentoriale, nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali, mentre soltanto nel 5% dei casi presenta come sede il cervelletto, il tronco encefalico o il midollo spinale. (17)

Nei soggetti più giovani (tra 50 e i 56 anni) la localizzazione cerebellare è più frequente, mentre tra i più anziani (62-64 anni) prevale la localizzazione sovratentoriale, con quella cerebellare che invece è presente tra lo 0.4% e il 3.4% dei casi.

Il lobo frontale è la sede più comune di insorgenza del GBM, seguito dal lobo temporale, dal lobo parietale, dal coinvolgimento simultaneo di più lobi, e in minima parte dal lobo occipitale.

1.4.4 Presentazione clinica

Oltre il 50% dei pazienti con GBM solitamente presenta una storia clinica breve che varia tra 3 e 6 mesi; tuttavia, se il tumore si sviluppa da un astrocitoma di basso grado, la storia clinica si estende su un certo numero di anni (18; 19). Occasionalmente i sintomi possono svilupparsi rapidamente, il che potrebbe essere confuso con un ictus (20). I pazienti con GBM possono presentare segni e sintomi diversi, prodotti da tre meccanismi:

- Per effetto diretto, in cui il tessuto cerebrale viene distrutto a causa della necrosi che dà origine a sintomi come deficit neurale focale (40-60%) e disturbi cognitivi. Segni e sintomi dipendono dalle regioni del cervello colpite dal tumore. Ad esempio, i pazienti che mostrano problemi uditivi e visivi indicano che un tumore è localizzato nell'area del lobo temporale, mentre il 20-40% dei pazienti presenta un cambiamento di personalità come conseguenza di un tumore localizzato nel lobo frontale, compromettendo così le funzioni cognitive (19; 20). Se il tumore è grande con una massa significativa può portare a uno squilibrio nell'andatura e all'incontinenza (20).

- Per effetti secondari dell'aumento della pressione intracranica, conseguenza diretta del graduale aumento delle dimensioni del tumore e dell'aumento dell'edema che circonda il tumore, che porta a uno spostamento dei contenuti intracranici, con mal di testa, caratteristica distintiva nel 30-50% dei GBM pazienti (18; 19). Le cefalee sono solitamente unilaterali con gravità progressiva e non presentano uno schema di dolore specifico. Questi mal di testa possono anche essere associati a vomito e papilledema, che ad oggi si osservano raramente grazie a un rilevamento della malattia in una fase precedente (20).
- A seconda della localizzazione del tumore, il 20-40% dei casi può anche presentarsi con crisi epilettiche solitamente ad esordio focale, parziali semplici, parziali complesse o generalizzate (18; 19; 20).

1.4.5 Imaging RM

La tecnica di imaging gold standard è la RM. Classicamente il Glioblastoma ad una scansione RM potenziata con gadolinio si presenta con un'area centrale di necrosi non captante, circondata da un'area di iperintensità peritumorale, più evidente su FLAIR e sequenza T2, che rappresentano la regione di infiltrazione tumorale e l'edema vasogenico (Fig. 2). I tumori sono solitamente unifocali ma possono essere anche multifocali (20).

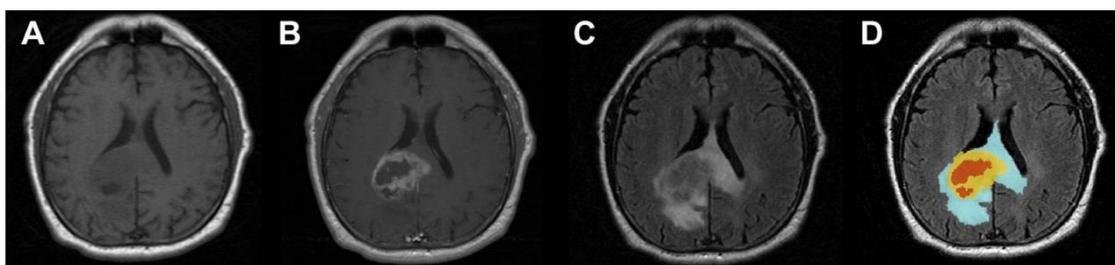


Fig. 2. MR imaging features of adult GBM. (A) Precontrast T1 sequence. (B) Postcontrast T1 sequence. (C) FLAIR sequence. (D) Segmented image of a typical GBM tumor as shown by three-dimensional Slicer software (www.slicer.org), where *red* represents central necrosis, *yellow* represents the contrast-enhancing portion of the tumor, and *blue* represents the surrounding abnormal signal intensity corresponding to edema and invasion.

1.4.6 Trattamento

Nonostante i numerosi sforzi internazionali, il trattamento del GBM rappresenta ancora il compito più impegnativo in oncologia clinica (21). Negli ultimi dieci anni sono stati studiati diversi trattamenti con risultati molto limitati.

Le principali sfide nella terapia del GBM sono legate alla localizzazione della malattia e alla sua biologia complessa ed eterogenea (22). I progressi negli approcci chirurgici, nella radioterapia e nella chemioterapia adiuvante hanno mostrato miglioramenti gradualmente nella sopravvivenza e nella qualità della vita dei pazienti affetti da GBM, ma la prognosi è ancora deprimente. Tuttavia, è necessario compiere un ritmo molto più significativo per ottenere risultati positivi, analoghi a quelli osservati in alcuni altri tumori che ora possono essere trattati con successo. La gestione terapeutica specifica prevede la resezione chirurgica/chirurgica del tumore insieme alla radioterapia e alla concomitante terapia adiuvante con temozolomide (TMZ) (21).

- Chirurgia

La chirurgia è la componente principale della cura standard. A seconda del tipo di tumore, la chirurgia può ottenere molti risultati, tra cui la riduzione del carico tumorale, il controllo delle convulsioni, l'inversione del deficit neurologico, l'introduzione di agenti terapeutici locali e il miglioramento della qualità della vita (23). L'entità della resezione chirurgica dipende dal sito e dall'eloquenza dell'area cerebrale coinvolta. Il GBM è un tumore localmente molto invasivo che non può essere curato completamente con la chirurgia (6) e la recidiva si verifica in circa l'80% dei casi, solitamente entro 2-3 cm dal margine della lesione originale. Tuttavia, nel caso di pazienti di nuova diagnosi, l'entità della resezione chirurgica ha valore prognostico (24), ma ancora una volta i tumori che risiedono in siti come la corteccia eloquente, il tronco cerebrale o i gangli della base non sono suscettibili all'intervento chirurgico e questi pazienti di solito hanno una prognosi peggiore (21).

La resezione massima realizzabile in sicurezza è il principio guida per la chirurgia del glioblastoma. Sebbene non esistano studi clinici randomizzati per determinare l'entità dell'intervento chirurgico, la resezione totale lorda (GTR) è generalmente raccomandata, se fattibile. Analisi retrospettive hanno indicato che la GTR può migliorare i risultati di sopravvivenza, anche nei pazienti anziani. (25; 26) La sopravvivenza può anche essere migliorata con la resezione massima indipendentemente dallo stato molecolare. (27)



- Radioterapia

Il trattamento chirurgico può essere seguito dalla radioterapia per uccidere le cellule tumorali rimanenti. È stato dimostrato che migliora l'aspettativa di vita dei pazienti con gliomi di alto grado (24). La brachiterapia e la radiochirurgia stereotassica si sono rivelate terapie efficaci contro il GBM recidivante, ma hanno ruoli vaghi nel trattamento del GBM di nuova diagnosi. Sottogruppi di pazienti sottoposti a resezione totale macroscopica possono ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza dopo aver ricevuto radioterapia stereotassica. Al contrario, la radioterapia iperfrazionata ha dimostrato che i risultati di sopravvivenza nel GBM possono effettivamente essere sfavorevoli in alcuni sottogruppi di pazienti (28). Numerosi fattori di

limitazione e di rischio sono associati alla radioterapia, tra cui la natura invasiva del GBM, la necrosi da radiazioni, il danno neuronale permanente indotto dalle radiazioni e la radioresistenza di alcuni tumori (6). La radioterapia ad intensità modulata e la terapia con cattura dei neutroni al boro sono alcune delle nuove modalità di trattamento basate sulle radiazioni, recentemente eseguite in pazienti con gliomi maligni per valutarne l'efficacia. Il trattamento con queste terapie ha mostrato una minore tossicità e una minore esposizione ai tessuti normali e i risultati suggeriscono che queste non sono inferiori alla radioterapia convenzionale utilizzata nei pazienti con tumore al cervello (29).

- Chemioterapia

Per migliorare la sopravvivenza dei pazienti è stata testata l'efficacia di diversi agenti chemioterapici nel trattamento del GBM. Di questi, agenti alchilanti come temozolomide o TMZ (agente metilante), carmustina o BCNU (bis-cloroetilnitrosourea) e lomustina (CCNU) hanno mostrato alcuni vantaggi e sono stati utilizzati clinicamente nella maggior parte dei GBM (30; 6). La somministrazione orale di TMZ, come adiuvante o concomitante con la radioterapia, sta diventando lo standard di cura per i pazienti con GBM (31; 6). Nonostante TMZ abbia leggermente aumentato la sopravvivenza dei pazienti è anche responsabile dell'induzione di numerosi effetti collaterali (32; 33).

Studi clinici hanno dimostrato che i wafer BCNU presentano alcuni significativi benefici in termini di sopravvivenza, ma sono associati a importanti effetti collaterali. Carboplatino, oxaliplatino, etoposide e irinotecano sono i farmaci di seconda linea per i pazienti che non rispondono ad agenti alchilanti. Altri approcci chemioterapici per il GBM includono agenti anti-angiogenici come anticorpi monoclonali anti-VEGF (Bevacizumab), anticorpi anti-FGF, anticorpi monoclonali mirati all'EGFR (Erlotinib e Gefitinib) e inibitori della tirosina chinasi (6).

1.5 LINFOMI

I linfomi sono un gruppo di tumori complesso e altamente eterogeneo che originano dall'espansione clonale di specifiche popolazioni di linfociti B, T o NK nelle varie fasi del processo di differenziazione.

In base alla classificazione più recente, edita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2017, 5^a edizione), oggi si contano più di 60 tipi diversi di linfoma.

I linfomi si dividono in due grandi categorie: Linfoma di Hodgkin (LH) e Linfoma Non Hodgkin (LNH)

1.5.1 Linfoma di Hodgkin

Il linfoma di Hodgkin (HL) è un linfoma a cellule B caratterizzato da poche cellule maligne e numerose cellule effettrici immunitarie nel microambiente tumorale. L'incidenza dell'HL è più alta negli adolescenti e nei giovani adulti, sebbene l'HL possa colpire anche gli anziani. (34-35)

- Epidemiologia

L'incidenza complessiva dell'HL è bassa, con un'incidenza media annuale corretta per età nelle popolazioni

di Ascendenza europea di ~ 2-3 ogni 100.000 individui (36).

Nelle popolazioni di origine europea, il picco di incidenza maggiore di HL si verifica tra gli adolescenti e i giovani adulti (AYA) nell'età intervallo 15-35 anni, con un'incidenza leggermente superiore in femmine che maschi (37)

I due piccoli picchi di incidenza di HL nei bambini (<15 anni) e negli adulti anziani (>50 anni) sono composti principalmente da pazienti con MCHL, con un'elevata prevalenza di casi EBV-positivi (fino al 70% degli adulti anziani con cHL) e sono associati a basso status socioeconomico, etnia non europea e sesso maschile (37-38)

- Classificazione

Come descritto nella Classificazione dei tumori dei tessuti emopoietici e linfoidi dell'OMS (quarta edizione rivista, 2017) (34), l'HL si distingue in cHL e nel meno comune NLPHL. (LH a prevalenza linfocitaria nodulare)

- **HL classico.** Circa il 90% di tutti i pazienti affetti da HL presenta cHL (classico), che è suddiviso in quattro sottotipi istologici, in base alle caratteristiche morfologiche delle cellule tumorali e alla composizione dell'infiltrato di cellule immunitarie reattive della TME. Tra questi, NSHL (sclerosi nodulare) e MCHL (cellularità mista) sono le forme più comuni. Oltre il 70% dei pazienti affetti da cHL presenta NSHL (34), che è istologicamente caratterizzato dalla presenza di sclerosi, cellule HRS diagnostiche e altre cellule tumorali con morfologia lacunare. Le cellule lacunari, le caratteristiche cellule HRS nella NSHL, sono cellule di grandi dimensioni con abbondante citoplasma, nuclei lobati e piccoli nucleoli. Nei linfonodi coinvolti ci sono gruppi di cellule lacunari in un microambiente contenente cellule infiammatorie, tra cui cellule T reattive e cellule B, granulociti, istiociti e cellule simili ai fibroblasti. (39)

Circa il 20-25% dei pazienti con cHL presenta MCHL (34), e la MCHL si riscontra più frequentemente nei pazienti con infezione da HIV e in aree povere di risorse, probabilmente a causa della sua frequente associazione con l'infezione da EBV. È caratterizzata da cellule HRS diagnostiche in una TME infiammatoria mista senza sclerosi. Rispetto agli altri tipi di cHL, le cellule HRS binucleate e multinucleate patognomiche con nucleoli enormi sono presenti in numero maggiore in MCHL. Un microambiente cellulare misto comprendente cellule T reattive e cellule B, eosinofili, granulociti, istiociti, plasmacellule e mastociti è una caratteristica distintiva di questo sottotipo.

Solo il 3-5% dei pazienti con cHL presenta LRHL (ricca in linfociti) (40). L'LRHL assomiglia morfologicamente all'NLPHL, sulla base del suo frequente modello di crescita nodulare e della ricchezza di linfociti. Tuttavia, fenotipicamente LRHL si qualifica come cHL, con tipiche cellule HRS, che sono contenute all'interno di noduli composti da numerosi piccoli linfociti.

Il sottotipo meno comune di cHL, LDHL (deplezione linfocitaria) (41), è ricco di cellule HRS, che risiedono all'interno di una TME impoverita di linfociti non neoplastici e caratterizzata da fibrosi diffusa. Una caratteristica coerente di questo sottotipo è la predominanza delle cellule HRS all'interno della TME.

- Il NLPHL è un tipo distinto di HL con un decorso indolente che rappresenta solo il 10% di tutti i pazienti affetti da HL. L'NLPHL è un linfoma a cellule B, come dimostrato dal suo fenotipo immunitario, e le cellule LP presentano nuclei multilobati e nucleoli multipli, poco appariscenti. (42)

- Diagnosi e stadiazione

I pazienti affetti da HL presentano più comunemente una linfadenopatia asintomatica nella parte superiore del corpo, che è tipicamente indolore e lentamente progressiva. Nella minoranza dei pazienti che presentano sintomi, questi possono essere localizzati, derivanti dalla compressione delle strutture vicine (tosse, dolore toracico, mal di schiena e limitazione dei movimenti), o sistemici (sudorazione notturna, perdita di peso inspiegabile e febbre persistente o ricorrente). Raramente, l'HL può manifestarsi come prurito persistente, talvolta grave, o dolore localizzato indotto dall'ingestione di alcol (43)

Gli esami del sangue possono rivelare anemia, linfopenia, leucocitosi o eosinofilia, ma nessuno di questi risultati è affidabile o diagnostico e la maggior parte dei i pazienti hanno una conta delle cellule ematiche normale o quasi normale.

La biopsia escissionale dei linfonodi potenzialmente coinvolti è il gold standard per stabilire la diagnosi di HL. (44)

La diagnosi istologica di cHL dipende dal reperimento di cellule HRS diagnostiche nel microambiente istologico appropriato.

- Trattamento

- *Trattamento del HL in stadio limitato*

Gli approcci più comunemente utilizzati per il trattamento del cHL in stadio limitato sia in Nord America che in Europa comprendono una fase iniziale di chemioterapia seguita da una fase di consolidamento costituita da radioterapia.

- *Trattamento dell'HL in stadio avanzato*

L'approccio più comunemente utilizzato per la gestione della malattia in stadio avanzato sia nel cHL che nel NLPHL in Nord America ed Europa consiste in almeno sei cicli di chemioterapia multiagente (45).

1.5.2 Linfoma non Hodgkin

Il linfoma non Hodgkin (NHL), la neoplasia ematologica più comune al mondo, si riferisce a una classe diversa di proliferazioni di cellule B e T. Il NHL si differenzia dal linfoma di Hodgkin per le diverse caratteristiche cliniche e per l'assenza di cellule di Reed-Sternberg e di colorazione Cd15 e Cd30 all'istologia. Sebbene esistano oltre 40 sottotipi principali, i tipi più comuni includono il linfoma follicolare indolente (FL) e il linfoma diffuso aggressivo a grandi cellule B (DLBCL). Ciascun tipo è associato a mutazioni genetiche driver uniche (ad esempio, traslocazione 14:18 nel FL, traslocazione 11:14 nelle

cellule mantellari, 8:14 nel linfoma di Burkitts) e fattori di rischio unici (virus Epstein-Barr (EBV) per il linfoma di Burkitt, virus del linfoma umano a cellule T (HTLV-1) per il linfoma a cellule T) (46)

Il linfoma non-Hodgkin segue due tipi di classificazione: la REAL classification (tabella 3) e la classificazione in base alle caratteristiche cliniche.

B-cell neoplasms	T-cell and NK-cell neoplasms
Precursor B-cell neoplasms	Precursor T-cell neoplasm
Precursor B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma (precursor B-cell lymphoblastic leukaemia)	Precursor T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma (precursor T-cell acute lymphoblastic leukaemia)
Mature (peripheral) B-cell neoplasms	Blastoid NK-cell lymphoma
Chronic lymphocytic leukaemia/B-cell small lymphocytic lymphoma	Mature (peripheral) T-cell neoplasms
B-cell prolymphocytic leukaemia	T-cell prolymphocytic leukaemia
Lymphoplasmacytic lymphoma	T-cell large granular lymphocytic leukaemia
Splenic marginal zone B-cell lymphoma (splenic lymphoma with villous lymphocytes)	Aggressive NK-cell leukaemia
Hairy cell leukaemia	Adult T-cell lymphoma/leukaemia (HTLV1+)
Plasma cell myeloma/plasmacytoma	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT lymphoma)	Enteropathy-type T-cell lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Follicular lymphoma	Mycosis fungoides/Sézary syndrome
Mantle cell lymphoma	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphomas	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
Burkitt's lymphoma/leukaemia	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
	Primary systemic anaplastic large cell lymphoma
	Hodgkin's lymphoma

Tabella 3: REAL classification

In base alle caratteristiche cliniche si distinguono forme ad alto grado di aggressività e forme a basso grado di aggressività (indolenti).

Questo tipo di linfoma coinvolge all'esordio stazioni linfonodali multiple e nel 20-30% dei casi coinvolge sedi extranodali. La disseminazione generale è favorita dalla maggiore frequenza della localizzazione in sede linfonodale sottodiaframmatica.

Solo il 20-30% dei pazienti è sintomatico e vi è una relazione inversa tra aggressività e diffusione:

- Basso grado: 60-80% di infiltrazione midollare;
- Alto grado: 20-30% in stadio I e II.

Le modalità di esordio delle forme indolenti sono:

- Linfadenomegalia isolata;
- Splenomegalia isolata;
- Manifestazioni crioglobulinemiche (astenia, artralgia, acrocianosi);
- Esordio esclusivo in sedi extranodali.

Le modalità di esordio delle forme aggressive sono:

- Storia clinica di breve durata (diversamente dalle forme indolenti);
- Prestazione clinica spesso suggestiva del sottotipo istologico;
- Sindromi cliniche d'esordio correlate con adenopatie profonde (sindrome mediastinica, sindrome da

compressione della cava inferiore o delle vie escrettrici renali);

→ Possibile coinvolgimento del SNC.

I linfomi a basso grado di aggressività comportano frequenti ricadute e sono difficili da eradicare, mentre i linfomi ad alto grado di aggressività sono guaribili fino al 60-70% dei casi.

1.5.3 Linfoma cerebrale primitivo

Il linfoma del sistema nervoso centrale (SNC), sia primario che secondario, rappresenta un sottogruppo raro ma altamente aggressivo di linfoma non Hodgkin. (47)

Il linfoma del sistema nervoso centrale è costituito da 2 sottotipi principali:

- a) Linfoma primario del CNS (PCNSL), che è limitato al parenchima del cervello, al compartimento intraoculare, ai nervi cranici, leptomeningi e, raramente, alla spina dorsale.
- b) Linfoma secondario del CNS (SCNSL), localizzato sia a livello sistemico che a livello cerebrale. (48)

- Eziologia

L'immunodeficienza, sia primaria che acquisita, rappresenta un fattore di rischio significativo per il linfoma del sistema nervoso centrale. (47; 49;) Il linfoma primario del sistema nervoso centrale è riscontrato in circa il 6% dei pazienti con AIDS ed è una malattia che definisce l'AIDS. (50) Di solito si verifica quando la conta dei CD4 è molto bassa, spesso in pazienti non sottoposti a terapia antiretrovirale.

Il virus Epstein bar (EBV) è altamente correlato al linfoma del sistema nervoso centrale negli stati immunodeficienti di cellule T, come i pazienti sottoposti a trapianto di organi post-organo con immunosoppressori. L'EBV è anche associato al 100% dei linfomi primari del sistema nervoso centrale nei pazienti con AIDS. (49)

- Epidemiologia

Comprende il 3% di tutti i tumori cerebrali primari e l'1% di tutti i casi di linfoma non Hodgkin con un tasso di incidenza di circa 0,5 per 100.000 all'anno. (47; 50) Mentre il linfoma del sistema nervoso centrale sta diminuendo nella popolazione affetta da AIDS a causa dell'avvento della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART), la sua incidenza è in aumento nella popolazione anziana. I tassi sono più alti tra gli anziani e gli individui con un sistema immunitario compromesso, ma la malattia è rara nelle popolazioni pediatriche. I pazienti immunocompetenti vengono spesso diagnosticati tra i 50 e i 70 anni, mentre i pazienti immunocompromessi si presentano prima, tra i 30 e i 40 anni. I maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine in entrambi i gruppi, ma non esiste una predilezione di genere per il linfoma del SNC nei pazienti con linfoma linfoproliferativo del SNC post-trapianto. (51) L'età media alla diagnosi è di circa 65 anni. (50)

- Fisiopatologia

Le sedi più comunemente coinvolte nel linfoma primario del sistema nervoso centrale sono il lobo frontale e i gangli della base, mentre meno frequentemente sono colpiti il tronco encefalico, il cervelletto e il midollo spinale. Fino al 25% dei pazienti con linfoma primario del sistema nervoso centrale sviluppa un linfoma intraoculare e il linfoma intraoculare primario alla fine si diffonde al sistema nervoso centrale in più dell'80% dei casi. Il coinvolgimento concomitante del liquido cerebrospinale (CSF) e dell'orbita si verifica rispettivamente fino al 20% dei casi. (50)

Tuttavia, è raro che il linfoma primario del sistema nervoso centrale si diffonda a livello sistemico. D'altra parte, il linfoma secondario del SNC ha spesso una predilezione per la dura e le leptomeningi e per la coroide nei casi di coinvolgimento intraoculare.

- Istopatologia

Circa il 95% dei linfomi primari del sistema nervoso centrale appartengono alla categoria diffusa a grandi cellule B (DLBC), mentre il linfoma a cellule B di basso grado, il linfoma a cellule T e il linfoma di Burkitt rappresentano il resto. (50; 52); Esistono due varianti istologiche del linfoma diffuso a grandi cellule B: il sottotipo del centro germinale, spesso CD10 e BCL6 positivo, e il sottotipo delle cellule B attivate che solitamente esprime MUM1.

Il linfoma primario del sistema nervoso centrale è un tumore altamente cellulare e infiltrativo. L'istologia mostra spesso un modello di crescita perivascolare chiamato angiotropismo (modelli angiocentrici di raggruppamento linfoide). (52; 53)

- Presentazione clinica

Fino all'80% dei pazienti con linfoma primario del sistema nervoso centrale presenta deficit neurologici focali e i sintomi spesso sono correlati alla sede della lesione. (49; 51) Il deterioramento cognitivo è la presentazione clinica più frequente, seguito da disturbi dell'andatura, deficit neurologici focali, sintomi di aumento della pressione intracranica e convulsioni. (50)

Si presentano come lesioni di massa focale in quasi il 50% dei casi e si presentano prevalentemente con:

- Segni neuropsichiatrici
- Caratteristiche della pressione intracranica elevata
- Convulsioni
- Sintomi oculari (dolore, diminuzione dell'acuità visiva, fotofobia, visione offuscata, corpi volanti) e
- Raramente con sintomi B. (53; 54)

Le sedi anatomiche predominanti di coinvolgimento includono:

- Emisfero cerebrale
- Talamo/gangli della base
- corpo calloso
- La regione periventricolare, e cervelletto. (54)

Segni e sintomi neurologici si sviluppano acutamente con i seguenti modelli di coinvolgimento cranico ed extracranico:

- Lobi frontoparietali (39%)
- Occhi (dal 15% al 25%)
- CSF (dal 7% al 42%) e
Raramente il midollo spinale. (53)

- Diagnosi

Nei pazienti con sospetto linfoma primario del sistema nervoso centrale, una risonanza magnetica cerebrale con contrasto è il primo test raccomandato per la diagnosi. Le lesioni sono spesso localizzate centralmente nella sostanza bianca cerebrale e nella regione periventricolare. Sono spesso isointensi o ipointensi nelle immagini pesate in T1 senza mezzo di contrasto e isointensi o iperintensi nelle sequenze T2. (50) Queste lesioni mostrano tipicamente un potenziamento omogeneo (contrariamente ai PCNSL associati all'HIV che potenziano l'anello). (54) La risonanza magnetica convenzionale da sola non è in grado di differenziare in modo affidabile il linfoma del sistema nervoso centrale da altre lesioni neoplastiche nel cervello; quindi, altre sequenze e modalità di imaging sono spesso utili. I linfomi primari del sistema nervoso centrale sono tumori altamente cellulari, il che li fa apparire limitati nelle sequenze MRI pesate in diffusione (DWI) rispetto alle metastasi e ai gliomi ad alto grado.

Mentre le lesioni nei pazienti immunocompetenti sono solitamente solitarie con un potenziamento omogeneo, dal 20% al 40% dei casi riporta lesioni multiple e un potenziamento ad anello si verifica fino al 13% dei casi. L'edema circostante è spesso presente ma non nella misura osservata nei gliomi maligni o nelle malattie metastatiche. Inoltre, l'enhancement lineare lungo lo spazio perivascolare è altamente associato al linfoma primario del sistema nervoso centrale. Al contrario, dal 30% all'80% dei pazienti immunodeficienti presenta lesioni multiple che di solito presentano necrosi con conseguente pattern di rinforzo dell'anello irregolare post-contrasto. (49; 51)

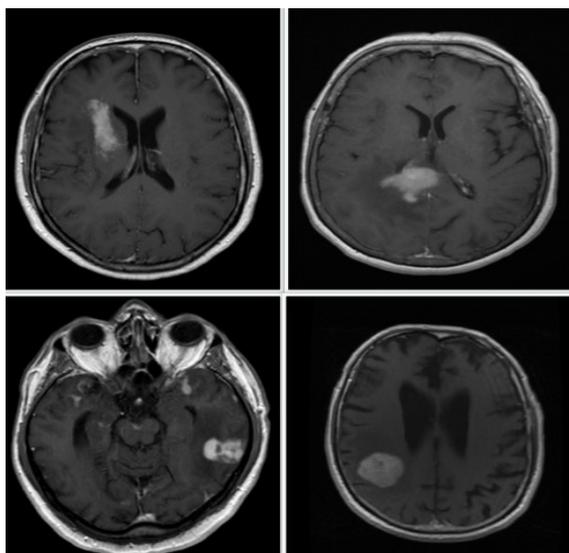


Figura 6.5 immagini di MRI di quattro pazienti differenti affetti da linfoma cerebrale

La biopsia stereotassica è il cardine della diagnosi. (47) La biopsia stereotassica o senza cornice ha una resa diagnostica superiore al 91% e può essere aiutata dalla sezione congelata e dalla fluorescenza del 5-ALA. (50)

Quando una biopsia non è possibile, la diagnosi può essere supportata da:

- Risultati della risonanza magnetica
- Caratteristiche cliniche
- Espansione clonale delle cellule B nel liquido cerebrospinale o citometria a flusso del fluido vitreo
- Riarrangiamenti del gene IGHV nella PCR. (47)

La radiomica e la biopsia liquida stanno emergendo come nuove modalità diagnostiche (47; 50)

- Trattamento

La resezione chirurgica completa non è suscettibile a causa della sua natura infiltrativa, multifocalità e piantine microscopiche protette dalla barriera ematoencefalica intatta. Non esistono prove conclusive a sostegno della rimozione chirurgica aggressiva di queste lesioni. (47)

I corticosteroidi possono portare ad una marcata riduzione o addirittura alla scomparsa di tali tumori. La diagnosi istopatologica è ostacolata dalla terapia con corticosteroidi (CST). Esiste un odds ratio di 3,3 per una biopsia inconcludente dopo la CST e pertanto la CST non deve essere somministrata prima dell'intervento chirurgico. Gli steroidi dovrebbero quindi essere sospesi prima della biopsia diagnostica a causa del loro effetto linfocitolitico. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta comunque una ricaduta rapida. Dopo la CST è giustificato uno stretto follow-up clinico e l'imaging seriale con la fornitura di biopsia urgente durante la ricrescita. (47)

Il metotrexato ad alte dosi (HD-MTX), un antagonista dei folati, è la spina dorsale della chemioterapia multimodale. (47) La chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali ha un ruolo fondamentale nei pazienti con nuova diagnosi di PCNSL (47; 50) A causa della limitata penetrazione nel sistema nervoso centrale, vengono somministrate dosi elevate ($\geq 3,5$ g/m²). (47)

A causa della sua elevata sensibilità alle radiazioni, i pazienti con linfomi del sistema nervoso centrale di nuova diagnosi vengono tradizionalmente trattati con radioterapia dell'intero cervello (WBRT). Sebbene le risposte iniziali fossero elevate, le ricadute precoci, così come la neurotossicità associata alle radiazioni, erano comuni tra i sopravvissuti. (55)

Attualmente, il cardine del trattamento per i soggetti affetti da linfoma del sistema nervoso centrale è la chemioterapia di induzione che mira a una risposta radiografica completa (CR), seguita da una terapia di consolidamento. L'obiettivo della terapia consolidativa è eradicare la malattia residua e migliorare la sopravvivenza globale. (55) La chemioterapia di induzione di solito prevede una combinazione di metotrexato ad alte dosi (HD-MTX) con altri agenti chemioterapici, tra cui temozolomide, citarabina, etoposide, vincristina, carmustina, ifosfamida, tiotepa, ciclofosfamida. Le opzioni per il consolidamento comprendono radiazioni ad alte dosi (45 Gy), radiazioni a basse dosi (23,4 Gy) e chemioterapia a dosaggio intensivo con agenti come carmustina, tiotepa, ciclofosfamida, busulfano, citarabina ed etoposide.

Anche la terapia mieloablattiva e il trapianto autologo di cellule staminali sono opzioni di consolidamento.

1.6 IA

1.6.1 Machine Learning

Una Panoramica sull'IA: Storia e definizioni

L'idea di una macchina pensante dotata di capacità di apprendimento e adattamento autonome, comparabile ad un essere umano, ha sempre affascinato l'uomo fin dai tempi dell'antica Grecia. Tale idea è rimasta utopica (se non distopica per alcuni) fino all'ultimo secolo, e nell'ultimo decennio il progresso in tale ambito sta divenendo sempre più evidente sia in ambito scientifico che no.

Il concetto definito di Intelligenza artificiale (IA) nasce solo nel 1950 grazie ad Alan Turing, matematico inglese che descrisse in un articolo (*Computing machinery and intelligency*) quando una macchina può essere definita intelligente, ovvero superando il cosiddetto "Test di Turing" (o "imitation game"). Turing era lo specchio di una realtà che si stava pian piano interessando in modo concreto ad un cervello artificiale e non poco dopo altri scienziati provarono a perseguire i suoi studi. (

Nel 1956 infatti si fa risalire la vera e propria data della nascita dell'IA, dopo la conferenza di Dartmouth, alla quale parteciparono numerosi esponenti già famosi del mondo scientifico quali Shannon C., Minsky M., e McCarthy J. Questi studiosi reputavano che i computer potessero essere programmati per pensare e ragionare, ritenendo che, se descritto in modo preciso ad una macchina ogni aspetto o qualsiasi caratteristica dell'apprendimento, questa potrebbe in linea di principio essere in grado di riprodurlo. Questo principio è stato definito "intelligenza artificiale".

Tuttavia, nonostante il crescente interesse, i primi risultati direttamente "applicabili" al mondo reale arrivarono solo negli anni 80, con alcuni sistemi dedicati alla gestione logistica delle industrie, e i sistemi di IA che fecero più scalpore nel grande pubblico in grado di "giocare" partite contro grandi campioni, tra cui la vittoria più eclatante nel 1997 a scacchi contro Kasparov G., primatista mondiale.

Attualmente le IA sono in grado di fare molto di più e in svariati ambiti: finanziario, economico, chiave del successo di tutte le grandi piattaforme social e di distribuzione (Amazon, Netflix, Google), linguistica e traduzione, domestica, artistica e ovviamente in campo medico, dalla diagnosi alla prognosi. Ciò che nell'ultimo decennio ha consentito uno sviluppo tanto veloce ed esponenziale sono principalmente due variabili: una è chiaramente la potenza e la capacità di calcolo di elaboratori assenti all'epoca di Turing, la seconda è di natura sociale, in quanto l'enormità di informazioni condivise in rete è cruciale nell'addestramento e perfezionamento degli algoritmi.

L'IA è, dunque, un campo che si concentra sull'automatizzazione dei compiti intellettuali normalmente svolti dall'uomo, e non è sinonimo di Machine Learning (ML) e Deep learning (DL) che sono invece metodi specifici per raggiungere questo obiettivo (*Figura 3.1*).

Il **Machine Learning** è quindi un sottoinsieme dell'IA che si occupa di creare sistemi che apprendono e migliorano autonomamente le proprie performance sulla base dei dati inseriti. Questo avanzamento dell'IA nasce dalla necessità di emulare la capacità umana di apprendere informazioni in modo soggettivo e intuitivo: la vita quotidiana di una persona, infatti, richiede un'immensa quantità di conoscenze sul mondo, e gran parte di questa conoscenza è individuale e propria del singolo, difficile da articolare in modo formale per una macchina.

Il **Deep Learning** è a sua volta un sottoinsieme del Machine Learning, esso si basa come dice il nome su un apprendimento più “profondo”, su più livelli dai dati di input. Il computer interpreta in base alla sua esperienza i dataset, nei termini di una gerarchia: ogni concetto è definito attraverso la sua relazione con concetti sempre più semplici. La gerarchia di concetti consente al computer di apprendere concetti complicati costruendoli a partire da concetti più semplici. Se disegniamo un grafico che mostra come questi concetti sono costruiti l'uno sull'altro, il grafico andrà “in profondità”, con molti strati. Per questo motivo, chiamiamo questo approccio all'IA "deep learning".

Il Deep learning nasce come necessità nell'affrontare la multidimensionalità dei dati e il suo meccanismo di apprendimento si ispira al funzionamento del cervello dei mammiferi, che in risposta agli stimoli esterni elabora e impara i suoi output. I metodi DL soffrono anche del problema della "scatola nera" (black box): l'input viene fornito all'algoritmo e ne emerge un output, ma non è esattamente chiaro quali caratteristiche siano state identificate o come abbiano informato l'output del modello. Al contrario, semplici algoritmi lineari, anche se non sempre potenti come DL, sono facilmente interpretabili. (56; 57; 58)

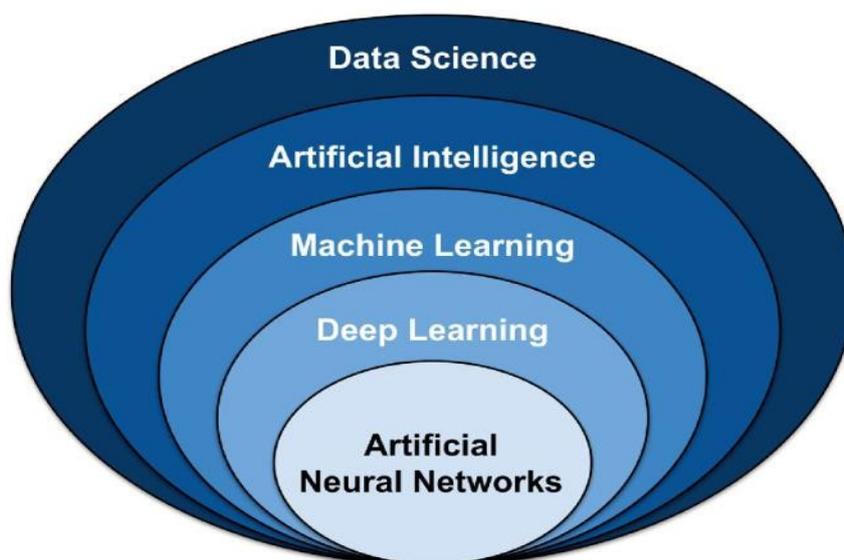


Figura 3.1: Sottoinsiemi dell'IA

1.6.1.1 Gli algoritmi

L'IA non basandosi (per ora) sull'istinto o volontà decisionale prettamente umani deve ricorrere a paradigmi conoscitivi alternativi, rappresentati dagli algoritmi: sequenze logico-matematiche specifiche che guidano la macchina nel suo “apprendimento”.

Lo scopo principale dell'uso degli algoritmi è la risoluzione di un problema, dal più semplice, come l'ordinamento di una lista di numeri o nomi, al più complesso, come la gestione della mappatura del genoma umano e le predizioni prognostiche.

Tutti gli algoritmi si fondano su delle nozioni di base che poi verranno assemblate ed elaborate in maniera diversa:

- Input: è l'insieme di dati (o features) che costituiscono il dataset (o training set) su cui l'IA si addestra;
- Pesì (W): rappresenta il "contesto" e consente la classificazione dei dati secondo una precisa priorità o gerarchia;
- Output: l'obbiettivo raggiunto o da raggiungere dall'IA.

I principali algoritmi di machine learning e deep learning possono essere suddivisi in:

1. *Supervised learning*: il più utilizzato. Lo sviluppatore funge da guida ed insegna all'algoritmo come giungere ad un output predefinito sulla base di dati ben etichettati. Ogni dato inserito ha già un esempio di classificazione e la macchina deve essere in grado di identificarla. Esempi di questo modello sono la regressione logistica, il Random Forest, Naive bayes Classifier, neural network e deep learning.
2. *Unsupervised learning*: è un approccio più indipendente in cui il computer stesso identifica lo schema sulla base di dati non etichettati per ricavare un output inedito. Non ci sono esempi di riferimento a cui attingere ed è la macchina stessa a generare un modello di classificazione. Esempi di questo modello sono DBSCAN, Decision tree e Bayesian belief networks.
3. *Reinforcement learning*: si basa sull'analisi del feedback interpretato come "rinforzo" o "penalità". Si imposta un obbiettivo da raggiungere e tutte quelle decisioni che avvicinano la macchina all'obbiettivo verranno "rinforzate". A differenza del Supervised & Unsupervised Learning non si basa su un training set. Esempi di questo modello sono il Q-learning, Deep Q-Network, algoritmi genetici.

Oltre a queste tipologie ne esistono altre, come l'apprendimento semi-supervisionato, l'auto apprendimento (self learning), feature learning etc.

Verranno di seguito approfonditi gli algoritmi utilizzati in questo studio.

- Logistic Regression

È un algoritmo di machine learning supervisionato. Si basa sull'utilizzo della funzione logistica (sigmoid) che converte i valori reali in un valore compreso tra 0 e 1. L'addestramento dell'algoritmo prevede l'inserimento in input di un dataset composto da n esempi. Ognuno di questi ha m caratteristiche x e un'etichetta y che indica la corretta classificazione del dato (*Figura 7.2*).

TRAINING DATASET

	← X →					↓ label
	x1	x2	x3	x4	x5	y
1	0	1	2	1	0	1
2	1	1	4	0	1	0
3	1	0	1	1	0	0
4	0	1	3	0	0	1
...						
n	0	1	4	0	1	1

Figura 3.2: Costruzione del Dataset

L'algoritmo individua un vettore dei pesi W da associare al vettore degli attributi X_m degli esempi, in modo

tale da massimizzare la percentuale di risposte corrette (o minimizzare quelle sbagliate).

$$z=W \cdot X=w_1x_1+\dots+w_mx_m$$

La combinazione lineare z dei pesi L per gli attributi X fornisce una risposta del sistema per ogni esempio del training dataset. Nella regressione logistica la combinazione lineare z è l'argomento della funzione logistica che lo traduce in un valore compreso tra 0 e 1.

Il risultato della funzione logistica è usato come funzione di attivazione dei nodi della rete neurale ($f(z)=[0,1]$) (Figura 3.3)

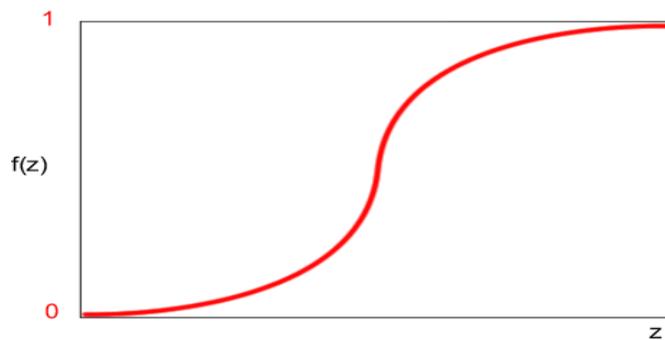


Figura 3.3: funzione logistica di attivazione dei nodi della rete neurale

Basterà scegliere un parametro soglia oltre il quale il nodo viene attivato, e se inferiore viceversa inattivato. I dati si distribuiranno così seguendo la funzione logistica.

Per scegliere la distribuzione W^* migliore l'algoritmo utilizza un'altra funzione di massimizzazione della probabilità L .

La sommatoria confronta tutte le risposte del modello con le risposte corrette calcolando la log-probabilità.

$$\max L(W) = N \sum_{i=1}^N [y_i \log f(z(i)) + (1 - y_i) \log (1 - f(z(i)))]$$

Al termine dell'addestramento l'algoritmo produce un modello, utilizzabile per classificare qualsiasi altro esempio non compreso nel training set. (Figura 3.4) (59)

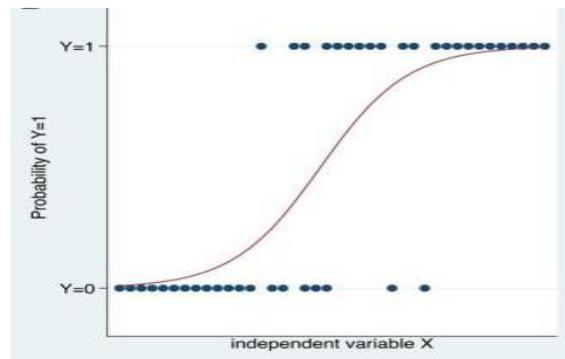


Figura 3.4: modello di classificazione finale del Logistic Regression

- Random Forest

Anch'esso è un algoritmo di machine learning supervisionato. Come si può intuire dal nome, esso è un classificatore costituito da un dato numero di alberi decisionali (Decision tree) generati a partire da un dataset comune.

Un albero decisionale si presenta come un diagramma ad albero rovesciato (Figura 7.5) che si biforca ogni volta venga presentata una scelta, basata sul valore di una delle variabili in gioco o sul valore di una combinazione di più variabili. Si distinguono due tipologie di nodo: i nodi non terminali, che hanno due discendenti diretti; e i nodi terminali (o foglie) che non subiscono ulteriori bipartizioni.

L'apprendimento comincia da un training set composto da n attributi x e un'etichetta che indica la risposta esatta. In una prima fase l'algoritmo sceglie casualmente un campione dal dataset e un sottoinsieme di attributi ($i < n$). Su questo campione elabora un algoritmo decisionale. Il processo si ripete m volte con nuovi campioni casuali, e i nuovi alberi possono essere uguali o diversi dai precedenti.

Successivamente l'algoritmo seleziona la soluzione più frequente negli alberi, che sarà l'output definitivo di classificazione.

L'utilizzo di più alberi randomici crea una generalizzazione e riduce l'“overfitting” (adattamento) della macchina ai dati, presente quanto sussiste un'elevata varianza. (60)

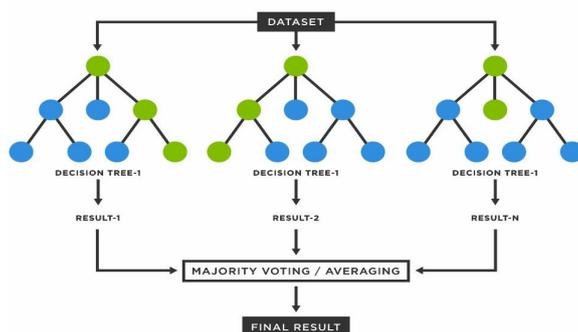


Figura 3.5: Diagramma ad albero dell'algoritmo Random Forest

- Neural Network

Il DL si basa quindi su algoritmi che simulano i processi neurali, dette appunto Reti Neurali (neural network o NN).

È un modello matematico-computazionale composto da neuroni artificiali interconnessi tra loro e sono ispirate al funzionamento dei neuroni biologici. Ogni rete neurale contiene nodi (analoghi ai corpi cellulari) che comunicano con altri nodi tramite connessioni (analoghe agli assoni e ai dendriti).

Una rete neurale è suddivisa in più livelli o strati (Figura 3.6):

- *Input layer*: È il primo strato della rete, quello dei neuroni d'ingresso dei dati;
- *Hidden layer*: Sono gli strati intermedi della rete, tra il primo e l'ultimo strato. Può esserci uno strato nascosto (single neural network), due o più strati strati nascosti (deep learning neural network);
- *Output layer*: È l'ultimo strato della rete, quello dei neuroni con i dati in uscita. Ogni strato della rete elabora i dati che riceve in ingresso e li fornisce allo strato successivo. Il numero degli strati intermedi

è molto importante perché influisce sulle potenzialità di calcolo e sulla complessità computazionale della rete. Esistono diverse tipologie di reti neurali e una prima classificazione è tra reti CNN e RNN

CNN - Rete neurale convoluzionale (Convolutional neural network o CNN): Sono reti neurali artificiali feed-forward ossia non ricorrenti, senza cicli al loro interno. Sono usate nella “object recognition”.

RNN - Rete neurale ricorrente (recurrent neural network, RNN): È una classe di rete neurale artificiale in cui le uscite di uno strato sono usati in ingresso anche negli strati precedenti, creando così dei feed-back e dei cicli. (61)

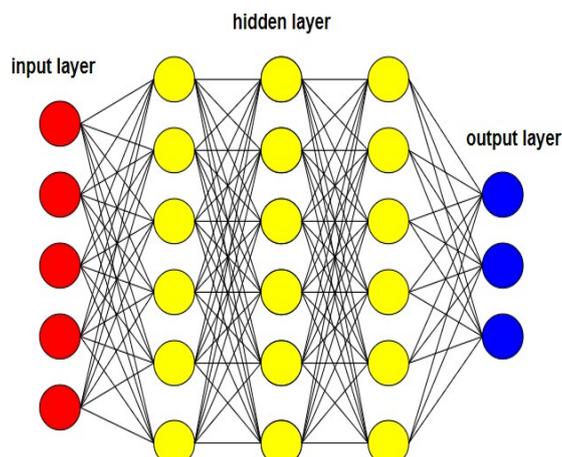


Figura 3.6: Rappresentazione grafica della Rete neurale

1.6.1.2 Applicazioni in ambito medico e neurologico

Negli ultimi anni il DL è diventato un tema sentito anche nel campo della medicina che si vede un terreno fertile per lo sviluppo di IA data la crescente quantità di dati e tecnologie. Molti studi ne hanno dimostrato il potenziale non solo in ambito di ricerca ma anche clinico e prognostico, e i campi di applicazione sono innumerevoli.

Uno dei campi più floridi di applicazione del ML è senz'altro quello **terapeutico**. L'IA consente la previsione della struttura molecolare, farmacocinetica e farmacodinamica di possibili futuri farmaci. È riconosciuto a livello mondiale ormai il programma AlphaFold, che sfrutta un sistema di Deep Learning per predire la struttura delle proteine con un Accuratezza superiore al 90%, fondamentale ad oggi per lo studio di qualsiasi molecola. Queste predizioni possono essere sfruttate per reperire nuovi target o prevedere l'interazione di nuovi farmaci con target biologici conosciuti, come dimostrato in un recente studio che ha sfruttato l'IA di AlphaFold per identificare un inibitore di CK20.

Altro esempio, la **medicina personalizzata**: è un obiettivo di crescente rilevanza nella medicina, ma le sue premesse di personalizzazione e individualizzazione la rendono difficilmente applicabile dal clinico, che si trova a gestire un'enorme quantità di dati in un tempo di visita spesso limitato. Il ML consente l'analisi del dataset del paziente in modo personalizzato e a più livelli, dalla diagnosi al trattamento e la prognosi, perfezionando le associazioni sui precedenti casi affrontati dal medico.

Un'ulteriore spinta all'utilizzo dell'IA in campo medico è senz'altro l'ambito **radiologico**. Come specialità che si occupa quasi esclusivamente di dati sotto forma di richieste digitali, immagini e rapporti di testo collegati, è una specialità che si presta molto al ML. A causa dell'aumento del numero di modalità di imaging,

risoluzione e numero di immagini generate dai moderni scanner, l'analisi delle immagini assistita da computer sta diventando sempre più prevalente nel ridurre il carico di lavoro dei radiologi. Il ML è stato applicato alla segmentazione delle immagini mediche, in cui il computer impara a separare strutture e organi, nonché alla registrazione, al rilevamento assistito da computer (CAD) e alle analisi funzionali del cervello.

In particolare, si sono dimostrate efficaci le reti neurali convoluzionali (o CNN) per la classificazione delle immagini, segmentazione, rilevamento e altre attività come la registrazione, il recupero di immagini basato sul contenuto, la generazione e il miglioramento delle immagini, in alcune aree tipiche della diagnosi medica come il cervello, il seno e l'addome. Esse contribuiscono in gran parte alla diagnosi assistita da computer e presagiscono enormi sviluppi futuri nell'ambito dell'imaging.

Anche all'interno dell'**oncologia**, si è sviluppata una tendenza verso l'utilizzo di reti neurali artificiali e numerosi studi stanno dimostrando un'accuratezza predittiva superiore utilizzando tecniche ML rispetto a sistemi basati su esperti o statistici. L'ampliamento dei database ha aumentato la capacità predittiva e orienta le decisioni terapeutiche. Uno studio Dermatologico interessante, e con buoni risultati, ha utilizzato le reti neurali per lo sviluppo di un sistema che fosse in grado di distinguere le lesioni benigne della pelle da quelle maligne basandosi su delle foto con un'accuratezza pari a quella di dermatologi esperti.

La **Neurologia** non fa eccezione nell'utilizzo del ML per il trattamento di patologie neurologiche. Numerosi studi hanno combinato i dati clinici, Elettroencefalografici e di neuroimaging per sviluppare un sistema di classificazione, diagnosi o predizione attendibile. I programmi di intelligenza artificiale hanno dato risultato in più campi neurologici, dalla diagnosi di Epilessia, classificazione del deterioramento cognitivo, alla predizione del rischio di ictus cerebrale, prognosi di demenza, e identificazione delle lesioni cerebrali. L'IA applicato alla neurologia non può prescindere dai progressi riscontrati nella **Neuroradiologia**, che in quanto specialità basata sulle immagini mette a disposizione dell'addestramento un'enorme quantità di dati. (62; 63; 64; 65)

1.6.1.3 Possibili sviluppi futuri e limiti attuali

Date le premesse, lo sviluppo esponenziale dell'ultimo decennio e i pochi ambiti lasciati fuori da questa "rivoluzione" tecnologica, l'IA si dimostra uno strumento con prospettive in potenza molto rosee.

Attualmente l'Intelligenza artificiale è limitata dalla quantità e dalla qualità dei dati utilizzati per addestrare il modello. In genere, sono necessari migliaia di esempi di addestramento per creare un modello accurato e generale. Pertanto, l'incremento dei dati a disposizione del clinico e dei ricercatori con lo sviluppo di nuove tecnologie e tecniche di acquisizione garantiscono una prospettiva futura favorevole all'addestramento delle IA. Ad esempio, per l'identificazione delle malattie rare, in cui oggi l'addestramento su piccoli numeri risulta particolarmente impegnativo, ma in futuro potrebbe essere di grande aiuto.

D'altra parte, sebbene si possa presumere che più dati porteranno sempre a modelli migliori, se la qualità dei dati di addestramento è imprecisa, etichettata in modo errato o in qualche modo sistematicamente diversa dalla popolazione di test, l'addestramento su set di dati molto grandi può portare a modelli che non si comportano bene negli scenari del mondo reale.

Inoltre, vi è un presupposto implicito che i set di dati siano accuratamente etichettati dai selezionatori umani.

Sfortunatamente, spesso non è così e le etichette rumorose e/o mancanti sono spesso una rovina per i data scientist.

Dal punto di vista pratico, nonostante il ML sia una realtà attuale e crescente, molti professionisti medici non hanno ancora familiarità con l'IA come concetto, di come potrebbe essere applicato o l'ampiezza di pubblicazioni su ML che già esistono all'interno delle proprie specialità. Implicita nei futuri sviluppi c'è anche una necessaria consapevolezza e formazione adatta dei futuri specialisti, per evitare che rimangano indietro nel cambiamento dell'assistenza sanitaria. (66)

1.6.2 Radiomica

L'approccio radiomico può essere impiegato per creare modelli predittivi in grado di anticipare in modo accurato gli esiti clinici nelle indagini biomediche.

Consente inoltre l'estrazione di caratteristiche radiomiche quantitative, che rientrano in una delle tre categorie: caratteristiche di primo ordine, che includono misure riassuntive (ad esempio, media e mediana) delle intensità dei voxel, di secondo ordine, che descrivono la distribuzione delle intensità dei voxel in spazio (ad esempio, trame) e quelle del terzo ordine, che riassumono la forma di una regione di interesse (ROI).

Dopo l'estrazione, queste features possono essere analizzate per l'associazione con alcuni risultati di interesse o incluse nei modelli di previsione. La letteratura precedente ha dimostrato che nel processo decisionale clinico, possono essere importanti non solo le immagini, ma anche le caratteristiche radiomiche estratte.

1.6.2.1 Radiomica a confronto con la diagnosi assistita dal computer

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

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

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

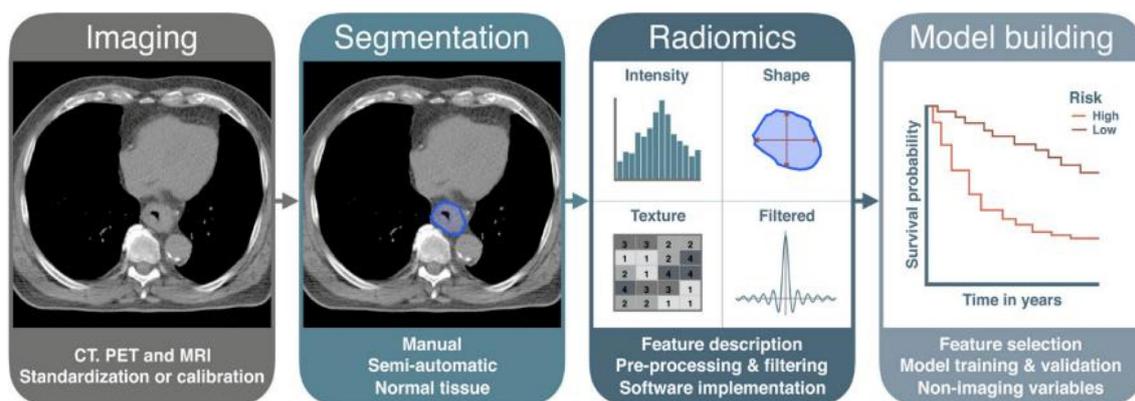
A differenza dei sistemi CAD, mirati a fornire un'unica risposta (ad esempio, la presenza di una lesione o di un tumore), la radiomica è un processo progettato per estrarre un gran numero di caratteristiche quantitative dalle immagini digitali, inserire questi dati in database condivisi e, successivamente, estrarli per la generazione di ipotesi, per la verifica o per entrambe le cose. La radiomica è progettata per sviluppare strumenti di supporto alle decisioni: pertanto, comporta la combinazione di dati radiomici con altre

peculiarità del paziente, se disponibili, per incrementare la potenza dei modelli di supporto decisionali. Poiché essa ha lo scopo di estrarre il maggior numero di informazioni dalle immagini mediche, è prevedibile che in futuro si arrivi alla creazione di database che andranno a combinare grandi quantità di dati radiomici (e idealmente di altri dati complementari) provenienti da milioni di pazienti.

1.6.2.2 Workflow radiomico

Un esempio di workflow radiomico viene mostrato nella figura sottostante. Il primo step è l'acquisizione dell'immagine di interesse, con la tecnica di imaging selezionata per lo studio. Dopo la ricostruzione dell'immagine digitale, viene selezionata una regione di interesse (ROI, dall'inglese Region of Interest) che definisce il volume per la fase di estrazione dei features. Il calcolo di queste features viene effettuato da dei software che possono includere strumenti di pre o post processing. Come ultimo passo, si costruisce un modello statistico che permette la selezione di features capaci di prevedere l'obiettivo dell'analisi (ad esempio, la sopravvivenza).

Qui sotto vediamo un esempio di "Workflow radiomico".



Ogni passaggio del workflow presenta diverse alternative per arrivare a elaborare il modello radiomico; ad oggi le tecnologie presenti sono in fase di indagine e non esiste un gold standard. Ogni fase presenta delle criticità che vanno a introdurre delle fonti di variabilità che possono andare ad inficiare la validità del modello finale. Per questo motivo si utilizzano vari algoritmi di processing a diversi livelli per andare a correggere questi rumori.

Di seguito vengono presentate le fasi del workflow andando ad evidenziare alcune delle problematiche e alcune possibili soluzioni presenti in letteratura. (67; 68; 69)

1.6.2.3 Acquisizione dei dati di imaging e stabilità

Le immagini mediche raccolte per motivi diagnostici, trattamento e follow-up sono la fonte di informazioni per immagini radiomiche. Molti studi radiomici si basano su dataset retrospettivi, in cui i parametri di acquisizione possono essere differenti e possono essere raccolti da diversi ospedali o strutture nel caso di studi multicentrici, usando parametri e protocolli diversi. Questi fattori possono provocare influenze inaspettate sul modello radiomico. La premessa della radiomica è che features quantitative possono agire

da biomarcatori caratterizzanti di un target clinico, ma per poterlo essere devono garantire il requisito di essere riproducibili, o stabili. Una feature stabile è in grado di produrre lo stesso valore a fronte di diversi protocolli di acquisizione e condizioni standard di rumore di fondo. Considerare, l'influenza di differenti parametri di acquisizione e le differenze nei protocolli di acquisizione, diventa un passaggio importante per garantire una affidabilità e riproducibilità dei risultati radiomici.

Molti studi hanno investigato la ripetibilità e robustezza per immagini CT, trovando che le features possono avere una alta stabilità; le principali fonti di influenza sono differenze negli scanner CT e nella dimensione dei voxel. Shafiq-ul-Hassan et al. suggeriscono che un algoritmo di normalizzazione può minimizzare la dipendenza delle features radiomiche sulla dimensione dei voxel, e un algoritmo di quantizzazione dei livelli di grigio e dimensione di voxel può migliorare la robustezza dei features. Idealmente, la scelta migliore sarebbe l'uso di un protocollo controllato in fase di acquisizione dell'immagine CT per ridurre efficacemente la variabilità dei features. Per le immagini PET, nel 2010 Galavis et al. mostrarono che la maggior parte delle feature texturali presentano grandi variazioni dovute a cambiamenti nella dimensione dei voxel, algoritmi di ricostruzione e numero di iterazioni, confermati in studi di Yan et al. e van Velden et al.

L'influenza di differenti parametri di acquisizione sulla riproducibilità e qualità dei features in CT e PET è stata discussa in una revisione sistematica da Larue et al. nel 2017.

La stabilità dei features MRI non è stata investigata estensivamente, al contrario di quanto fatto per CT e PET, anche se gli effetti dovuti a differenze dell'intensità del campo magnetico, protocolli di imaging e produttori sono stati valutati sia su soggetti che phantom virtuali. Jirák et al. e Mayerhoefer et al. suggeriscono che alcuni features sono sensibili ai parametri di acquisizione TR e TE, studi confermati da una recente ricerca su simulazioni. La riproducibilità e la stabilità dei features MRI non è ancora stata ampiamente analizzata. Dovendo utilizzare immagini MRI in questo lavoro di tesi, è stata effettuata un'analisi di stabilità per identificare un set di features da utilizzare per la costruzione del modello.

1.6.2.4 Segmentazione della regione di interesse

Nelle analisi radiomiche viene analizzata generalmente la massa tumorale primaria. La segmentazione tumorale determina quale regione verrà analizzata successivamente, e diventa quindi uno step fondamentale. Esistono metodi manuali, semiautomatici e automatici ma nonostante la scelta del metodo rimangono delle problematiche da valutare. Prima di tutto, non esiste uno standard per la segmentazione. Il metodo manuale consuma molto tempo, i radiologi devono evidenziare la massa tumorale in ogni fetta e a seconda della risoluzione possono essere molteplici.

Esistono molte variabili morfologiche poiché i tumori non sono solidi geometrici ben definiti, i margini possono essere sfocati. Molti studi radiomici hanno usato ROI segmentate manualmente per le analisi, anche se impiegano molto tempo e comportano una elevata variabilità inter-operatore.

Nonostante l'argomento sia in fase di ricerca non ci sono applicazioni completamente automatizzate per questo tipo di obiettivo.

1.6.2.5 Estrazione feature radiomiche

L'estrazione è un passaggio importante che consiste nel calcolare i valori quantitativi dei singoli feature basandosi sui dati della ROI. Il numero di features analizzate può variare da decine a migliaia in base alle categorie analizzate.

1.6.2.6 Costruzione del modello

L'obiettivo di molti studi radiomici è di ottenere un modello predittivo/prognostico con una buona performance. Il machine learning fornisce molti metodi di modellizzazione, che si basano su strategie supervisionate e non supervisionate.

I metodi non supervisionati hanno l'obiettivo di suddividere i campioni calcolando la loro similarità sulla base di un fattore di distanza, mentre gli algoritmi supervisionati hanno una struttura che richiede la stima di alcuni parametri in modelli definiti a priori. Lo sviluppo di modelli supervisionati include una prima fase di training e una di validazione. Nella prima, i campioni di training vengono utilizzati per minimizzare una funzione di costo predefinita per stimare il modello parametrico. Nella seconda fase il modello stimato viene utilizzato su un altro set di campioni per valutarne le prestazioni.

Negli studi radiomici sono stati usati vari metodi supervisionati.

Le features estraibili da un'immagine sono potenzialmente migliaia, ma troppe features possono includere informazioni ridondanti andando a provocare il fenomeno dell'overfitting, un effetto causato dal fatto che il modello si adatta eccessivamente ai dati osservati e non è accurato a predire i dati futuri, provocando un grosso errore di predizione. Per ovviare a questo problema esistono algoritmi di feature selection che possono identificare le features più rilevanti per la costruzione del modello predittivo. Il modello radiomico deve poi essere valutato per analizzare il suo valore per applicazioni cliniche. Un dataset di dati esterni e indipendenti è considerata la miglior scelta possibile e più robusta, ma in mancanza di questo vengono usate tecniche di cross-validazione dove una parte dei dati viene utilizzata per la fase di training, escludendo parte dei dati per effettuare una valutazione dell'accuratezza. Durante le validazioni, la performance di modelli di sopravvivenza si valuta attraverso più metriche, di cui la più usata è il Concordance index (CI).

1.6.2.7 Classi di feature radiomiche

Il dataset radiomico è uno spazio ad alta dimensionalità creato estraendo features numeriche da una matrice che corrisponde all'immagine clinica e alle ROI. L'ipotesi è che features diverse possono catturare le differenze fenotipiche di una massa tumorale, che presentano una eterogeneità molto varia da patologia a patologia, assumendo un potere prognostico che integri quello ottenibile dalle variabili estraibili da un normale esame radiologico.

In questa sezione viene data una descrizione più dettagliata delle classi di features utilizzate nella tesi, fornendo un quadro generale degli strumenti usati per calcolarle.

- Shape and Size feature (SS)

Le features della classe Shape and Size (SS) descrivono gli aspetti geometrici della ROI, come area e

volume. Per calcolare queste features, possono essere usate differenti rappresentazioni della ROI. Le feature SS sono calcolate usando mesh di superficie ottenute con l'algoritmo "Marching Cubes", che hanno il vantaggio di permettere una valutazione coerente di area e volume. Ogni vertice viene definito come un punto a metà strada tra un voxel incluso nella ROI e uno esterno. Connettendo questi vertici si ottiene una mesh interconnessa di triangoli formati da tre vertici adiacenti.

Una superficie mesh è una superficie costituita da M triangoli adiacenti e N vertici; può essere descritta usando una matrice Nx3 con le coordinate 3D dei vertici e una matrice Mx3 con l'indice dei punti che definiscono ogni superficie.

Le features SS possono essere calcolate per superfici 3D e 2D, ma in questa tesi vengono usate solo le features 3D.

- First order statistics (FOS)

Le features First order statistics (FOS) descrivono la distribuzione dell'intensità dei voxel all'interno della ROI attraverso metriche di comune utilizzo. Si possono riconoscere due tipi diversi, features basate sull'intensità e basate sull'istogramma. Queste ultime necessitano di un istogramma dei valori, che richiede la discretizzazione della distribuzione dei livelli di grigio in bin. Questa discretizzazione può essere fatta in due modi: mantenendo fissa la larghezza dei bin o mantenendo fisso il numero.

- Grey level co-occurrence matrix (GLCM)

Le features GLCM fanno parte delle features texturali, una categoria che fornisce informazioni spaziali sulla distribuzione dei valori di grigio nella ROI. Le features GLCM vengono calcolate dall'omonima matrice. Per creare questa matrice è necessaria una discretizzazione dei valori di grigio simile a quella effettuata per le features FOS. La matrice GLCM è una matrice Ng x Ng, dove Ng è il numero di valori di grigio discreti presenti nella ROI, che descrive la funzione di probabilità congiunta di secondo ordine. Fissato una distanza positiva δ e una direzione θ , l'elemento (i,j) della matrice descrive quante volte il valore j appare a distanza δ (a δ pixel) dal valore i nella direzione θ (orizzontale).

A titolo di esempio del calcolo di una matrice GLCM viene mostrata nella figura sottostante (Fig 3.7) la matrice I e la matrice GLCM P corrispondente, calcolata per $\delta = 1$ (1 pixel di distanza) e $\theta = 0$ (orizzontale sia da destra a sinistra che viceversa). Se valutiamo gli indici $i = 4$ e $j = 2$ il valore della matrice P (4,2) è uno poiché nella matrice I è presente solo un valore 4, in posizione I (3,5), con a sinistra un valore 2 a distanza un pixel.

$$\mathbf{I} = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 5 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 1 & 3 & 1 \\ 1 & 3 & 5 & 5 & 2 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 2 \\ 1 & 2 & 4 & 3 & 5 \end{bmatrix} \quad \mathbf{P} = \begin{bmatrix} 6 & 4 & 3 & 0 & 0 \\ 4 & 0 & 2 & 1 & 3 \\ 3 & 2 & 0 & 1 & 2 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 2 & 0 & 2 \end{bmatrix}$$

Figura 3.7 - Esempio di calcolo della matrice GLCM (P) partendo dalla matrice I. La matrice è stata calcolata per $\delta = 1$ (1 pixel di distanza) e $\theta = 0$ (orizzontale sia da destra a sinistra che viceversa)

- Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)

Le features GLRLM sono features texturali che come le GLCM analizzano la distribuzione dei valori di grigio nella ROI; la matrice GLRLM quantifica le gray level runs, definite come la lunghezza (in numero di pixel) di pixel consecutivi con la stessa intensità di grigio.

Data una direzione θ , l'elemento (i,j) descrive quante volte il valore i appare consecutivamente per j volte a distanza nella direzione θ (orizzontale). Quindi la dimensione della matrice è $N_g \times N_{max}$, con N_g numero dei livelli discretizzati di grigio e N_{max} la dimensione massima dell'immagine. A titolo di esempio viene riportato in Figura 7.2 il calcolo della matrice GLRLM P riferita alla matrice I . Se valutiamo gli indici $i = 1$ e $j = 3$ il valore della matrice $P(1,3)$ è uno poiché nella matrice I è presente solo una corsa di livelli di grigio lunga 3 pixel, in posizione $I(3,2:4)$. (70; 71; 72; 73; 74)

$$\mathbf{I} = \begin{bmatrix} 5 & 2 & 5 & 4 & 4 \\ 3 & 3 & 3 & 1 & 3 \\ 2 & 1 & 1 & 1 & 3 \\ 4 & 2 & 2 & 2 & 3 \\ 3 & 5 & 3 & 3 & 2 \end{bmatrix} \quad \mathbf{P} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 3 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 4 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 3 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Figura 3.8 - Esempio di calcolo della matrice GLRLM (P) partendo dalla matrice I . La matrice è stata calcolata per $\theta = 0$ (direzione orizzontale)

- Wavelets

Il software Pyradiomics permette di estrarre i features dall'immagine originale e dall'immagine trasformata; una delle possibilità riguarda le trasformate wavelet. Le wavelet sono funzioni generate da una singola funzione gamma tramite dilatazioni e traslazioni.

$$\psi(t) = |a|^{-\frac{1}{2}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right)$$

La scomposizione può essere assimilata all'applicazione di un banco di filtri passa-alto (HA) o passa-basso (LA), che scompongono il segnale originario in rispettivamente un segnale di dettaglio e uno di approssimazione. Il segnale scomposto può quindi essere rappresentato da una sovrapposizione o somma di componenti wavelet e si possono scegliere solo alcune componenti per andare a valutare diverse informazioni contenute nel segnale. Se consideriamo un segnale 2D, come un'immagine digitalizzata, sono possibili otto decomposizioni, che rappresentano tutte le possibili combinazioni di un filtro passa alto o passa basso in ognuna delle tre direzioni.

In Figura 3.9 vengono mostrate le otto possibili combinazioni di filtri wavelet nelle tre direzioni per un volume 3D. (75)

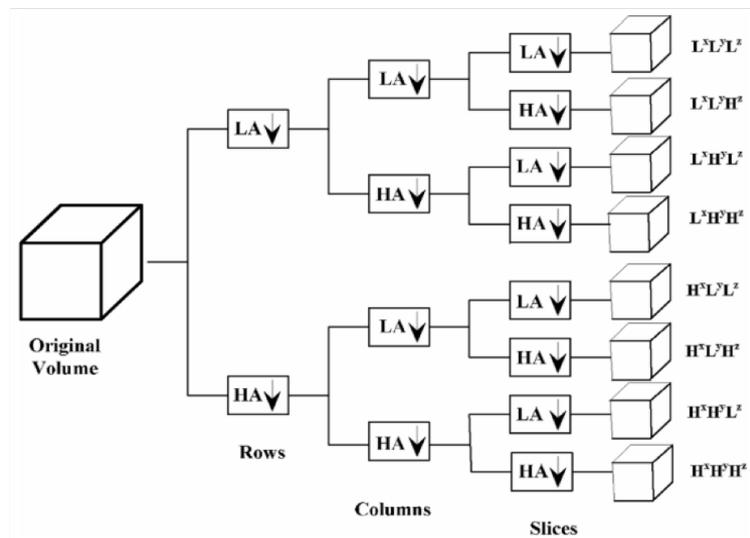


Figura 3.9 - Schema delle possibili combinazioni di filtri wavelet passa-alto (HA) e passa-basso (LA) per un generico volume 3D

2. OBIETTIVO

L'obiettivo dello studio è quello di verificare se un software di IA possa essere di ausilio nella diagnosi differenziale delle patologie neoplastiche intrassiali, fornendo un valido aiuto al clinico che si accinge all'interpretazione del neuro-imaging di selezionati casi di non univoca interpretazione.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio in questione ha coinvolto più figure professionali per la poliedricità delle tecniche utilizzate: il Neuroradiologo e il Tecnico radiologo per l'acquisizione e l'interpretazione dell'Imaging RM, il Neurologo e il Neurochirurgo per il reclutamento e follow-up dei pazienti affetti da tumori primitivi e secondari cerebrali, il Fisico per l'addestramento dell'IA.

3.1 RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

In questo studio sono stati coinvolti 113 pazienti arruolati tramite il database della Clinica di Neurologia e Neurochirurgia degli Ospedali Riuniti delle Marche di Ancona. I criteri di inclusione di tali pazienti erano la diagnosi (o sospetto diagnostico) di tumori primitivi e secondari cerebrali, grazie all'Imaging di RM, ponendo attenzione alle sequenze T1 pesate.

Nello specifico, per ogni paziente abbiamo cercato nel PACS l'ultimo esame RM precedente l'intervento chirurgico.

Inizialmente sono stati inclusi nello studio 113 pazienti con tumori primari o secondari sottoposti all'esame RM nel periodo da Febbraio 2011 a Dicembre 2021 (74 pz affetti da GBM e 39 pz affetti da linfomi). Di

questi, alcuni pazienti si sono dimostrati poco o affatto collaboranti non garantendo l'acquisizione dei dati necessari.

Altri ancora sono stati esclusi perchè in sede di esame non sono state acquisite le sequenze necessarie per la nostra ricerca, altri ancora sono stati eliminati dal nostro studio perchè nel database degli Ospedali Riuniti di Ancona non erano presenti degli esami precedenti l'intervento chirurgico, arrivando a 62 GBM e 23 Linfomi.

Il nostro campione finale è quindi di 85 pazienti.

Il campione presenta:

Per i GBM, 34 Maschi (M) e 28 Femmine (F), mentre per i PCNSL/SCNSL, 11 Maschi (M) e 12 Femmine (F).

3.2 CONTORNAZIONE DELLA LESIONE

Una volta scaricati tutti i dati in maniera retrospettiva dal PACS dei nostri 85 pazienti, abbiamo utilizzato un Software Open Source, nello specifico 3D Slicer, per andare a contornare la lesione.

Per ogni paziente abbiamo preso le immagini RM sotto forma di immagini digitali in formato DICOM e le abbiamo inserite in 3D Slicer. Utilizzando questo software, le regioni di interesse (ROI) di questi due tipi di lesioni sono state delineate manualmente su ogni sezione in cui la massa tumorale è stata visualizzata sulle sequenze AX T1 pesate pre-operatorie.

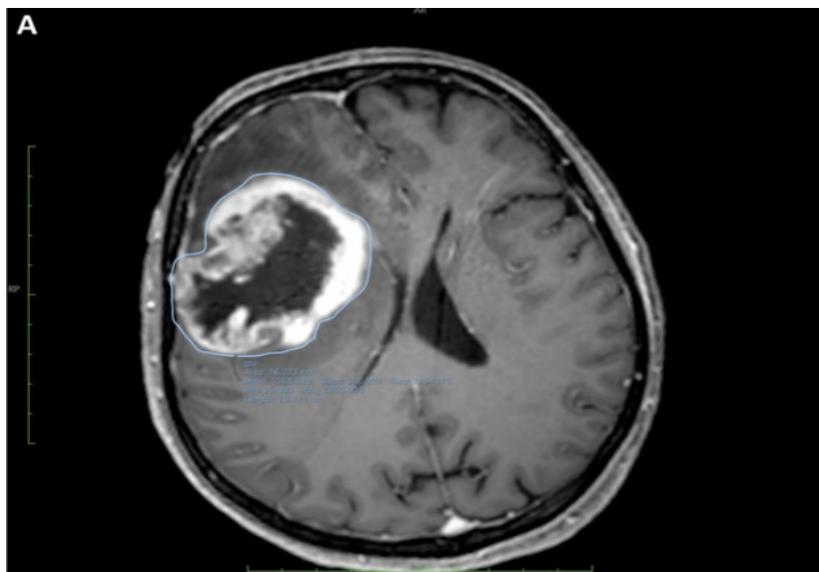


Fig. A: immagine RM di una donna di 59 anni a cui è stato diagnosticato un GBM

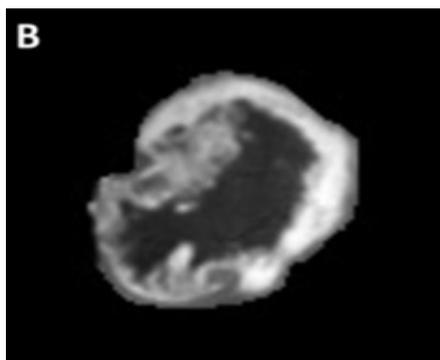


Fig. B: ROI estratta dalla regione segmentata

Dopo aver segmentato tutte le ROI, sono state estratte 100 features radiomiche per ogni paziente, le quali sono state utilizzate per addestrare l'IA.

Le 100 features utilizzate sono afferenti alle categorie shape, firstorder, secondorder (glcm, glszm, etc) in accordo con gli standard definiti dalla *Harvard Medical School* nel pacchetto PyRadiomics. (van Griethuysen, J. J. M., Fedorov, A., Parmar, C., Hosny, A., Aucoin, N., Narayan, V., Beets-Tan, R. G. H., Fillion-Robin, J. C., Pieper, S., Aerts, H.

J. W. L. (2017). Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research*, 77, e104–e107).

3.3 ACQUISIZIONE DEI DATI PER L'ADDESTRAMENTO DELL'IA

Le due tabelle seguenti mostrano i dati raccolti per il set di pazienti.

Ad ogni riga corrisponde un paziente identificato dalla diagnosi, mentre per ogni colonna sono rappresentate le features di radiomica.

I nomi delle colonne (Flatness, LeastAxisLength, MajorAxisLength, Maximum2DDiameterColumn) sono il nome delle features.

GBM

Diagnosis	Flatness	LeastAxisLength	MajorAxisLength	Maximum 2DDiameterColumn
GBM	0.8112846110242388	29.44080026847562	36.289114656454 416	41.036569057366385
GBM	0.4102741064634582 4	16.704549304190618	40.715582682472 89	26.076809620810597
GBM	0.7368267046747555	42.34388376610144	57.467900521863 63	67.00746227100382
GBM	0.7803146533993595	33.84710017619631	43.376220129591 24	50.21951811795888

GBM	0.6268635043355448	36.20099200323677	57.749401189990 564	61.0
GBM	0.7446291778583782	34.532761981644505	46.375784092914 4	53.45091205957107
GBM	0.547784997880262	33.725140715269546	61.566382514625 52	57.688820407423826
GBM	0.742208792309318	35.37813113631855	47.666009218568 51	53.71219600798314
GBM	0.7075363768628413	30.05683139839651	42.480969715883 8	45.69463863518345
GBM	0.5117422398772568	23.988845867949358	46.876814143196 725	50.20956084253277
GBM	0.4953412160959059	29.315248385455828	59.181928401814 9	60.440052945046304
GBM	0.6154707162130995	32.77293049195264	53.248561838327 014	53.665631459994955
GBM	0.3674519704461357 6	20.312385268230056	55.279021210766 98	46.04345773288535
GBM	0.694736236621404	23.90790849769093	34.412928587053 855	35.510561809129406
GBM	0.8016824249434216	49.625526463282355	61.901726817554 54	77.46612162745726
GBM	0.7975793348329729	32.80921429962365	41.135988442446 89	50.80354318352215
GBM	0.6080659530640977	14.043161273079525	23.094799507051 5	26.570660511172846
GBM	0.5585503618693208	34.1624114151429	61.162634110217 58	55.072679252057455
GBM	0.2004655119948788	14.111961428308355	70.395956331226	21.840329667841555
GBM	0.7473928778828978	32.238442510563495	43.134532672941 32	44.40720662234904

PCNSL/SCNSL

Diagnosis	Flatness	LeastAxisLength	MajorAxisLength	Maximum 2DDiameterColumn
Linfomi	0.782482959369546	24.277942684178022	31.026800511718 48	39.0
Linfomi	0.436394351142298 5	13.831542528483132	31.695054008554 234	28.30194339616981
Linfomi	0.634699468563865 8	18.00431213155502	28.366672769229 46	31.953090617340916
Linfomi	0.348069485950717 3	28.06513060397825	80.630827282435 08	83.40863264674707
Linfomi	0.646730785809486 3	29.031009830043807	44.888863290630 1	52.80151512977634
Linfomi	0.603239197816368 4	13.210929522002745	21.899985229448 358	24.413111231467404
Linfomi	0.641779442358405 7	13.604419028073316	21.197966357538 52	22.80350850198276
Linfomi	0.408865320402996 3	21.97100160582041	53.736525230764 96	51.03920062069938
Linfomi	0.077920468038324 73	16.13960343762326	207.12919010811 243	27.784887978899608
Linfomi	0.621218729468599 5	47.87883643998862	77.072429031470 04	99.76472322419383
Linfomi	0.589240367187942 1	13.980455891278561	23.726235794058 22	26.90724809414742
Linfomi	0.472254013854211 2	16.69316062710173	35.347842765514 43	38.62641583165593
Linfomi	0.305442834843232 1	15.776459728651613	51.651104327750 396	25.495097567963924
Linfomi	0.655784632956657 3	17.761957778815564	27.085047264273 882	33.015148038438355
Linfomi	0.543539772339326 4	25.950788445418453	47.744047015602 09	51.19570294468082
Linfomi	0.758276973671348	34.15159483227371	45.038417383191 79	54.378304497290095
Linfomi	0.745984235316845	19.50121853125741	26.141596039190	28.844410203711913

			528	
Linfomi	0.283914457401792 5	21.015171687321175	74.019378511537 87	71.19691004531025

Tabelle riassuntive di tutti i dati raccolti: Nella colonna Verde e Gialla di sinistra, troviamo i pazienti identificati dalla diagnosi, nelle altre colonne sono rappresentate le Features di Radiomica, nello specifico: Flatness, LeastAxisLength, MajorAxisLength, Maximum2DDiameterColumn.

3.4 APPLICAZIONE DELL'IA AL NOSTRO STUDIO

Tutte le features raccolte sono state organizzate in un dataset unico per lo sviluppo dei modelli dell'intelligenza artificiale.

Il campione in analisi soffre di uno sbilanciamento tra le due classi oggetto di studio. Questa discrepanza tra le due classi riflette le percentuali di occorrenze statistiche per le patologie in analisi.

Il campione soffre altresì di una ridotta numerosità campionaria che potrebbe portare ad un peggioramento della prestazione del modello d'IA.

Dato quindi il piccolo numero di pazienti reclutati, unitamente alla disomogeneità del campione a disposizione, in attesa di nuovi pazienti, si è fatto ricorso a tecniche di Data Augmentation per il bilanciamento del Dataset, in particolare si è utilizzato l'algoritmo SMOTE (Synthetic Minority Over-Sampling Technique).

Tali metodi sono molto utilizzati in ambito medico, soprattutto quando i campioni sono ridotti, e facilitano il lavoro di classificazione degli algoritmi. È bene specificare che i dati artificiali che mette a disposizione l'algoritmo non sono semplici copie di dati preesistenti, ma hanno tra loro un certo grado di variabilità costruita attorno alla media dei pazienti reali del dataset. Il limite nel far ricorso a questa tecnica è che, se il campione non rappresenta la popolazione reale ma ha un particolare bias, questo verrà amplificato dall'algoritmo, che produrrà dei dati su una media che si discosta dalla media reale. Tuttavia, in questo studio, sulla base delle caratteristiche morfologiche e contrastografiche relativamente alla sequenza utilizzata (TIw + MDC) dei pazienti affetti da linfoma, non si ritiene che l'algoritmo SMOTE abbia introdotto un bias nello studio. Mediante l'utilizzo di queste tecniche il database contava di 124 pazienti equamente distribuite nelle due popolazioni in analisi.

Tutti i dati acquisiti sono stati quindi organizzati in una tabella, dataset di addestramento per l'IA. Nella tabella ogni paziente è stato associato a 100 features (14 shape, 18 firstorder, 68 secondorder).

Per l'addestramento e il testing dei modelli di IA si è fatto ricorso alla tecnica della Stratified Cross Validation. Tale metodo consiste nel suddividere il dataset appena costruito in n gruppi (in questo caso n=10), e l'algoritmo di volta in volta si allenerà su n-1 gruppi: il gruppo lasciato fuori verrà usato come validation test per l'algoritmo appena addestrato. Questa procedura si ripete tante volte quanti sono i gruppi, lasciando fuori sempre un gruppo diverso. Dato che nel nostro caso i gruppi erano 10, la procedura è stata ripetuta 10 volte (k=10) e i risultati ottenuti sono la media delle 10 combinazioni.

Le premesse per rendere i risultati degli algoritmi il più performanti possibili sono riassumibili in:

- Omogeneità all'interno delle classi stabilite: più un sottogruppo presenta caratteristiche specifiche e simili tra loro più la macchina sarà in grado di distinguerle con facilità dagli altri gruppi, senza falsi positivi e falsi negativi. Di conseguenza, più i gruppi che l'IA deve classificare saranno diversi tra loro ma omogenei all'interno del gruppo, meglio l'algoritmo riuscirà nella classificazione.
- Classificazione binaria: il numero dei gruppi in cui l'IA dovrà classificare i dati per distinguere i vari campioni sarà inversamente proporzionale alla sua performance. Una classificazione binaria, dove l'algoritmo deve distinguere tra sole due classi è sicuramente la miglior scelta in un campione limitato e dalle caratteristiche eterogenee. In questo studio si è quindi addestrata l'IA in più classificazioni sempre dicotomiche, facendo di volta in volta confrontare gli algoritmi su due classi.
- Numerosità campionaria: i sottogruppi di classificazione devono essere equi, per consentire alla macchina una quantità di dati a disposizione equiparabile tra un gruppo e l'altro. Scegliere una classe molto rappresentata, e una classe con pochi campioni pone l'IA in difficoltà nella classificazione e poco attendibile.

Sono stati testati vari modelli di supervised learning (SVM, Naive Bayes, kNN, Logistic Regression, random Forest e Neural Network) ma di questi sono stati presi in considerazione solo i più performanti, tenendo conto della loro semplicità/complessità. Vista la ridotta numerosità campionaria si è preferito procedere all'addestramento e test di modelli di apprendimento supervisionato.

In particolare, sono stati utilizzati due algoritmi di Machine Learning quali:

- Logistic regression (il più semplice, e generalmente il primo algoritmo ad essere utilizzato negli addestramenti di IA);
- Random Forest (più complesso del precedente) e un algoritmo di deep learning che sfrutta l'ottimizzatore ADAM;
- Rete neurale o Neural Network (tra i tre algoritmi compresi il più complesso).

Per ogni algoritmo è stata costruita come indice di performance una curva ROC.

La curva ROC è uno schema grafico di classificazione binaria, con ascissa FPR (False positive Rate, indice della sensibilità, ovvero 1-specificità) e ordinata TPR (True positive Rate, indice della specificità). È lo studio quindi del rapporto tra Falsi positivi e Falsi negativi, spesso utilizzata nei test diagnostici per validarne l'accuratezza.

L'area sotto la curva (AUC) che viene a crearsi in base ai risultati di classificazione definisce questa accuratezza, più il valore si avvicina ad 1 più il test è accurato nel classificare i due gruppi (AUC = 1, nessun falso positivo e nessun falso negativo, accuratezza del 100%). Un AUC di 0,5 indica un sistema in grado di classificare due gruppi al 50%, (un'attendibilità pari al lanciare una moneta): un test è ritenuto informativo quando la sua AUC è almeno pari o superiore a 0,5 (nella pratica clinica si richiede almeno lo 0,6), e non-informativo per valori inferiori a 0,5.

L'Accuratezza (ACC) di un sistema di classificazione si definisce invece come il rapporto tra la somma di True positive e True Negative e il numero totale del campione. È la metrica comunemente utilizzata per definire la validità di un sistema.

Visivamente, più la curva ROC si avvicina all'angolo in alto a sinistra del grafico, più il sistema è accurato nella classificazione.

4. RISULTATI

Prima di presentare i risultati si vuole sottolineare come una particolarità di questo studio consiste nel fatto che è basato nell'analisi della sola sequenza T1w con mezzo di contrasto mentre in ambito clinico i Neuroradiologi fanno ricorso a diverse sequenze per fare una diagnosi.

Se da un lato questa peculiarità rappresenta un punto di forza, perchè è presente una sola sequenza e quindi ne risulta più semplice la raccolta e l'interpretazione, dall'altro può rappresentare una debolezza poiché è difficilmente confrontabile con le metodologie utilizzate in pratica clinica.

Per non ledere alla generalità dello studio e verificare l'effetto delle tecniche di Data Augmentation, sui risultati si è deciso di addestrare e testare i modelli di IA sul Dataset originario e su quello bilanciato tramite algoritmo SMOTE confrontando poi i risultati. Nella tabella sottostante sono rappresentati in maniera riassuntiva i dati dello studio:

Dataset	Pazienti	GBM	LINFOMI	Pazienti sintetici
Original	87	63	24	0
Balanced	126	63	63	40

Tabella 10.1: Tabella di confronto fra Dataset Originale e Dataset bilanciato

4.1 GBM vs PCNSL/SCNSL – Original Dataset

4.1.1 Logistic Regression

Il primo algoritmo ha classificato i due gruppi con un'accuratezza dell'40% ed AUC di 0,5. Con 20 GBM riconosciuti su 62, e 18 PCNSL/SCNSL su 23, con valori di specificità e sensibilità del 63% e del 40%. Questi risultati sono chiaramente insoddisfacenti ed evidenziano come il modello di IA basato su regressione logistica non sia in grado di distinguere i due tipi di patologie.

(Ha riconosciuto molto bene i LINFOMI ma non i GBM)

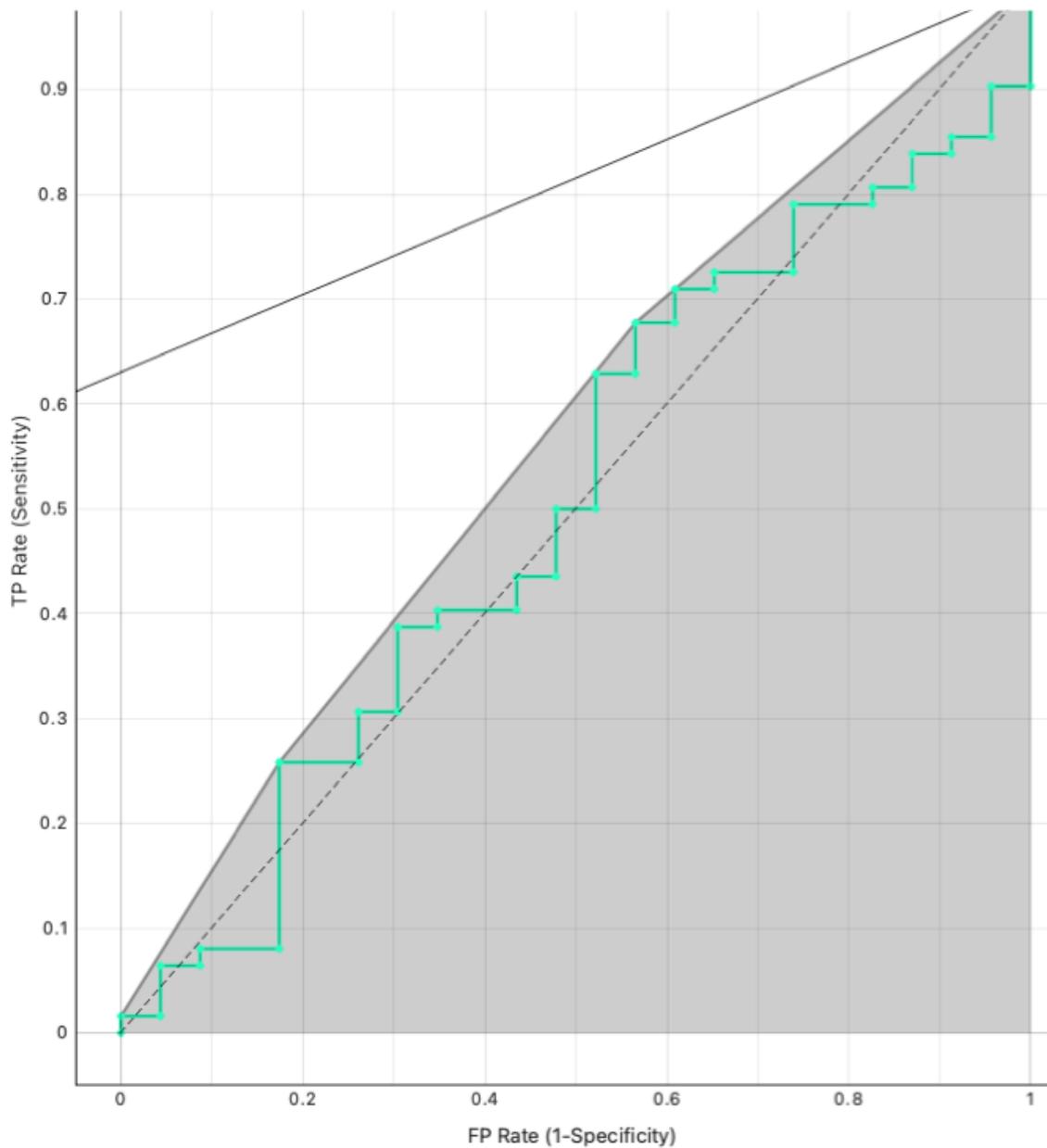


Figura 4.1: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Logistic Regression.

4.1.2 Random Forest

L'accuratezza dell'algoritmo Random Forest sale rispetto al Logistic Regression all'76% con AUC di 0,77. Lo scarto tra i due gruppi infatti si riduce, e identifica 57 GBM su 62 e 7 PCNSL/SCNSL su 23, con una sensibilità risultante di 75% e specificità del 73%. Questi risultati sono accettabili e comparabili con le prestazioni cliniche.

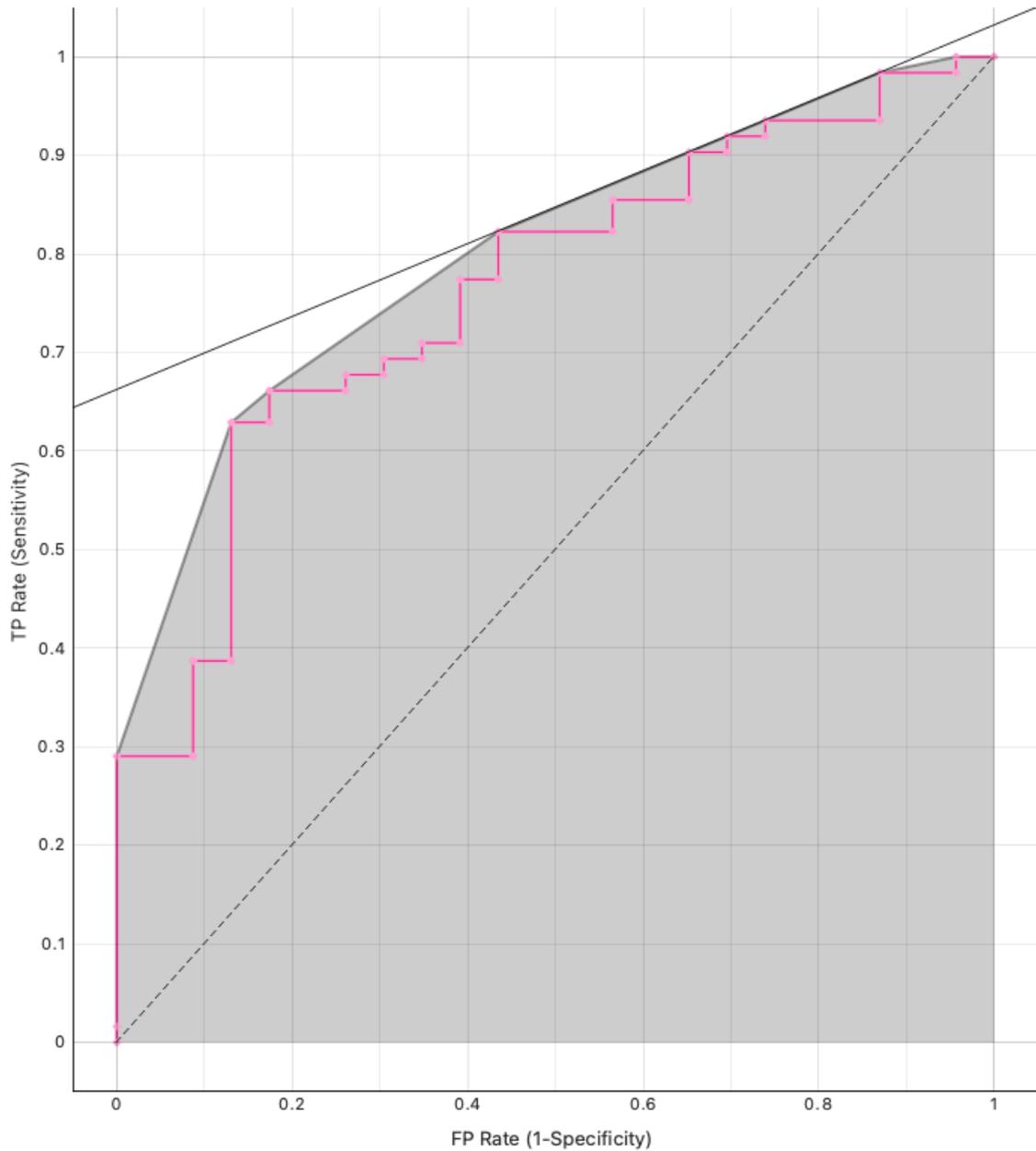


Figura 4.2: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Random Forest.

4.1.3 Neural Network

Questo algoritmo risulta il più performante con AUC uguale a 0,81 e accuratezza del 78%. La Rete neurale ha classificato i due gruppi in 54 GBM su 62 e 13 PCNSL/SCNSL su 23, la sensibilità rispetto al Random Forest è quindi aumentata e risulta ugualmente specifico.

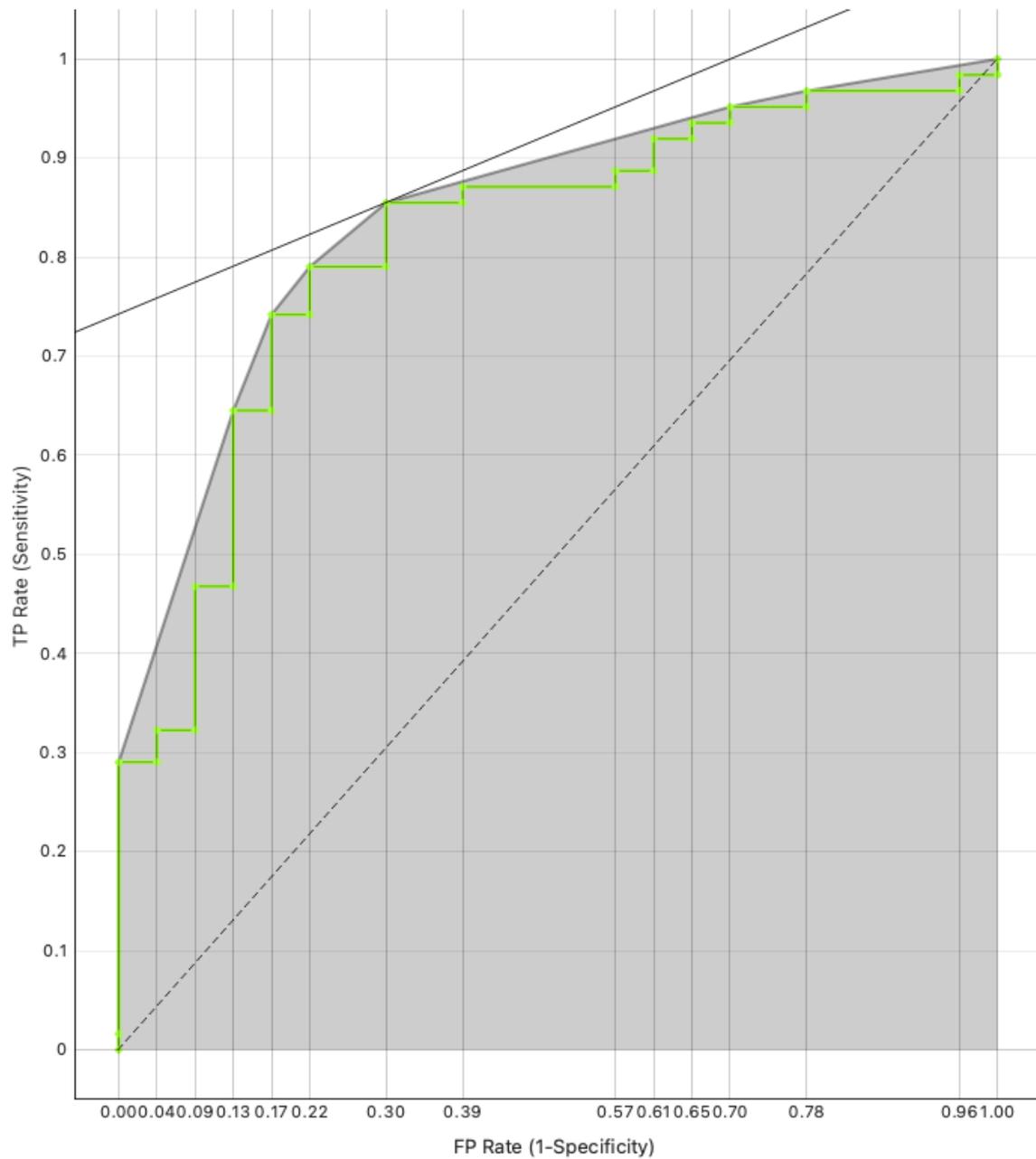


Figura 4.3: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Neural Network.

Nel grafico sottostante andiamo a fare un confronto tra le tre curve ROC. In particolare vediamo in azzurro la curva ROC legata all' algoritmo Logistic Regression, in verde quella legata all' algoritmo Neural Network , e in rosa viene preso in considerazione l' algoritmo Random Forest.

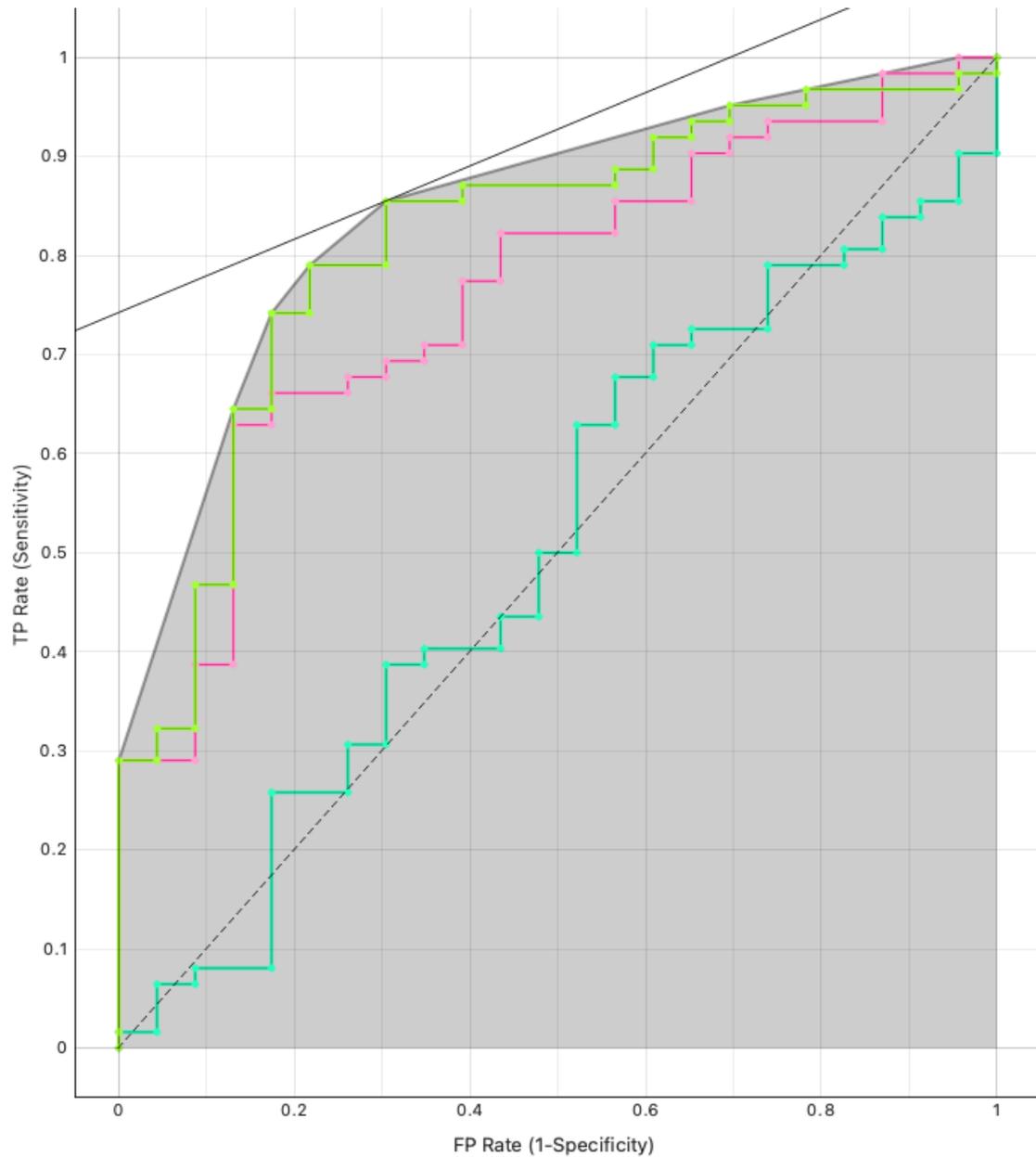


Figura 4.4: Confronto tra le Curve ROC dei risultati ottenuti con i tre algoritmi oggetto di studio (RF, NN, LR).

4.2 GBM vs PCNSL/SCNSL – Balanced Dataset

4.2.1 Logistic Regression

Il primo algoritmo ha classificato i due gruppi con un'accuratezza del 60% ed AUC di 0,635. Con 20 GBM riconosciuti su 62, e 55 PCNSL/SCNSL su 62, con valori di specificità e sensibilità del 65% e del 60%. Questi risultati non sono soddisfacenti poiché inferiori allo standard clinico.

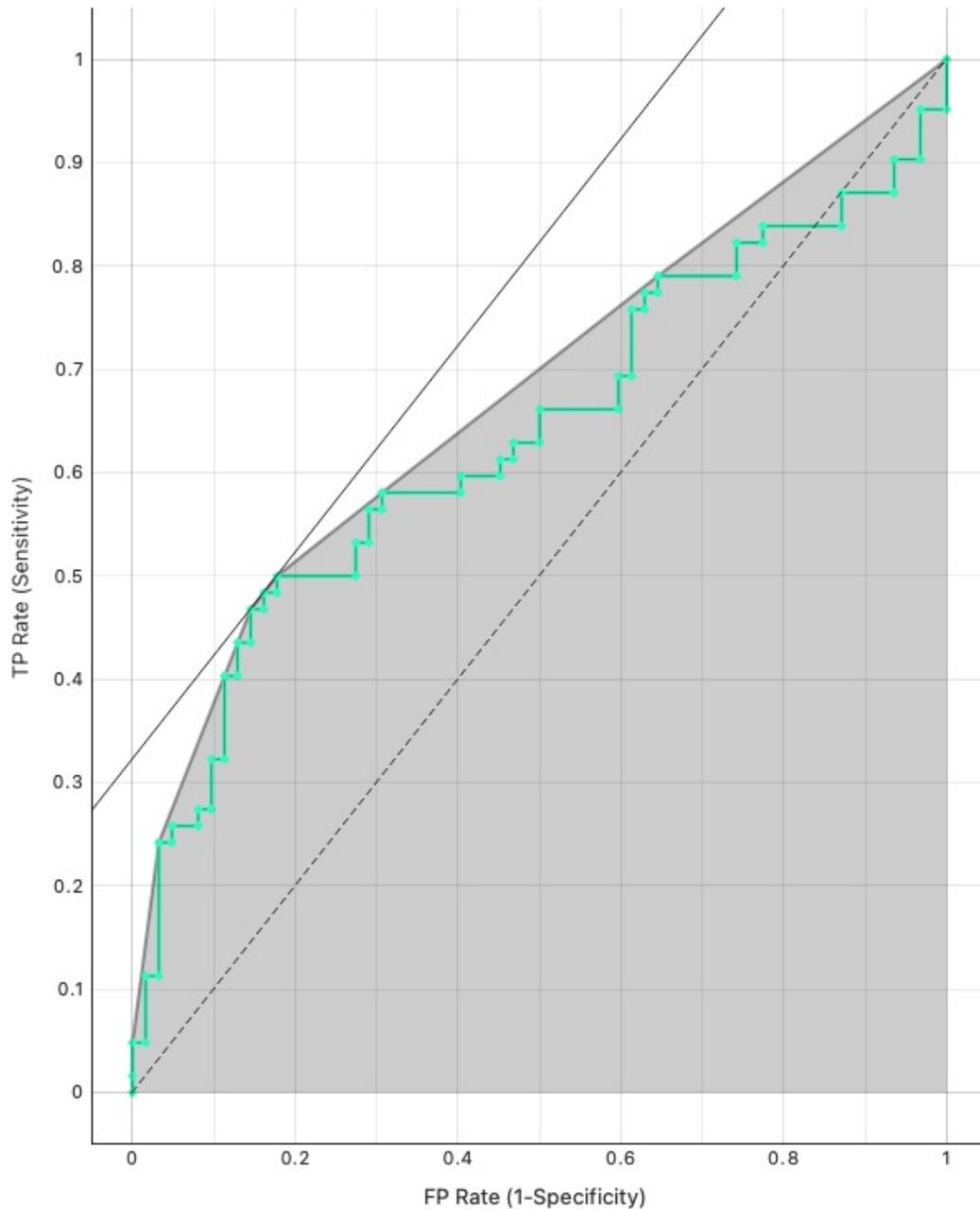


Figura 4.5: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Logistic Regression su un Dataset Bilanciato.

4.2.2 Random Forest

L'accuratezza dell'algoritmo Random Forest sale rispetto al Logistic Regression all' 86,3% con AUC di 0,93. Lo scarto tra i due gruppi infatti si riduce, e identifica 56 GBM su 62 e 51 PCNSL/SCNSL su 62, con una sensibilità risultante di 86% e specificità del 85%. Questi risultati sono accettabili e comparabili con le prestazioni cliniche.

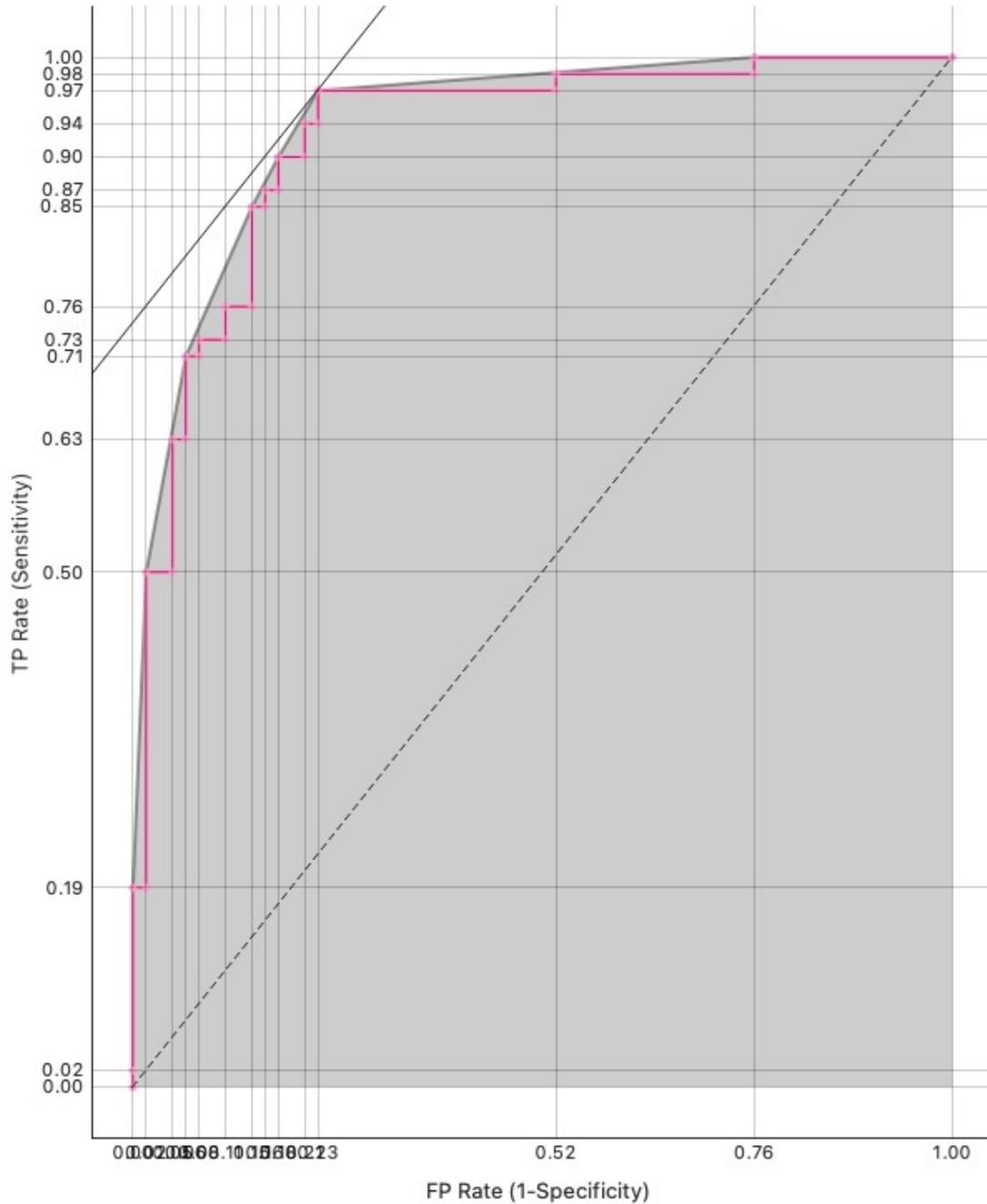


Figura 4.6: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Random Forest su un Dataset Bilanciato.

4.2.3 Neural Network

Questo algoritmo risulta il più performante in termini di accuratezza pari all'88% con AUC uguale a 0,92. La Rete neurale ha classificato i due gruppi in 51 GBM su 62 e 58 LFN su 62, con un miglioramento di specificità e sensibilità che si attestano rispettivamente sui valori di 89% e 88%.

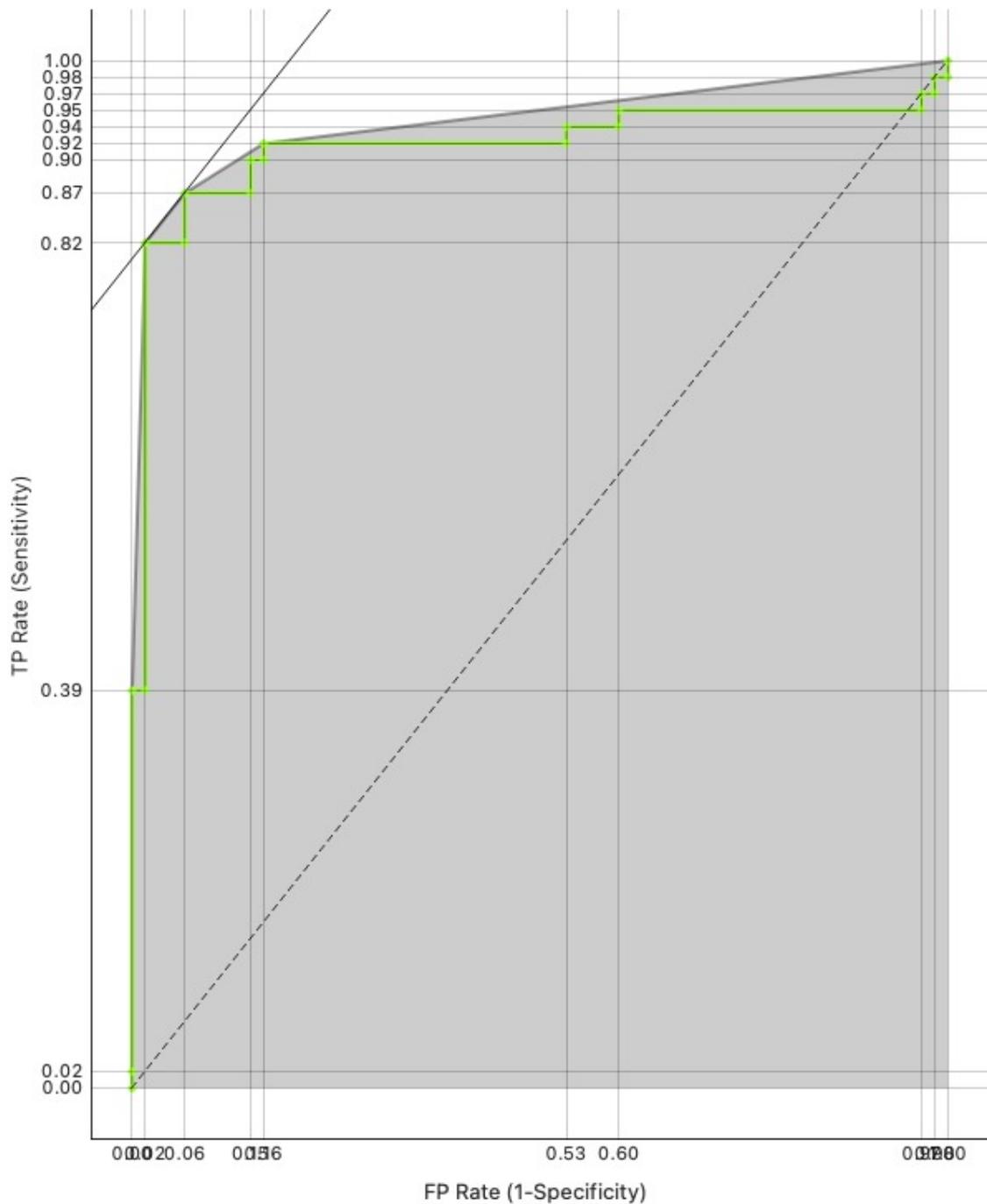


Figura 4.7: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Neural Network su un Dataset Bilanciato.

Nel grafico sottostante andiamo a fare un confronto tra le tre curve ROC fatte con un Dataset bilanciato. In particolare vediamo in azzurro la curva ROC legata all'algoritmo Logistic Regression, in verde quella legata all'algoritmo Neural Network, e in rosa viene preso in considerazione l'algoritmo Random Forest.

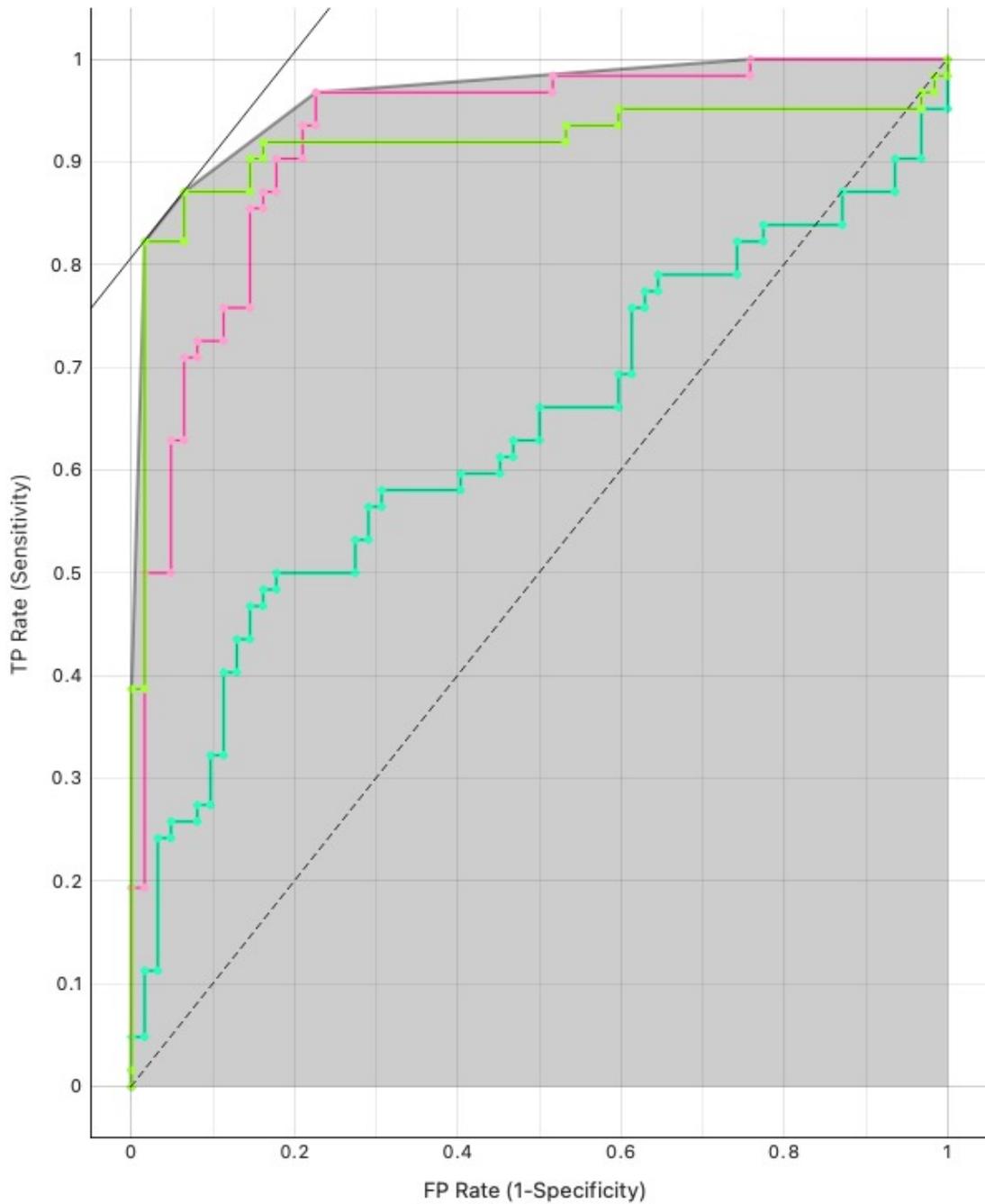


Figura 4.8: Confronto tra le Curve ROC dei risultati ottenuti con i tre algoritmi oggetto di studio (RF, NN, LR), su un Dataset Bilanciato.

4.3 GBM vs PCNSL/SCNSL vs METASTASI

Alla luce dei risultati incoraggianti ottenuti nei due confronti presentati in precedenza si è pensato di ampliare lo studio inserendo anche le features estratte dalla segmentazione di metastasi. Il numero di metastasi a disposizione era inferiore rispetto a quello dei GBM e confrontabile rispetto a quello dei linfomi; dopo aver applicato l'algoritmo di Data Augmentation si è proceduto all'addestramento e testing dei modelli di IA. Come abbiamo potuto vedere in precedenza il modello più performante è stato il NN.

		Predicted			Σ
		GBM	LFN	MTS	
Actual	GBM	36	8	18	62
	LFN	2	60	0	62
	MTS	4	5	53	62
	Σ	42	73	71	186

Didascalia Confusion Matrix: predizioni vs Istologici confermati

Incominciamo con il commentare la prima riga in orizzontale: vediamo che il numero di GBM totali sono 62, l'algoritmo ne ha riconosciuti 36 come tali, 8 sono stati riconosciuti come linfomi e 18 come metastasi. Per quanto riguarda i linfomi, 60 sono stati riconosciuti come tali mentre 2 sono stati riconosciuti come GBM. Per le Metastasi 53 su 62 sono state riconosciute come tali, 5 come linfomi e 4 come GBM.

Possiamo inoltre dire che confrontando con il modello NN tre diverse patologie, c'è un margine di errore più grande rispetto al confronto tra due lesioni che possono essere per l'appunto GBM e PCNSL/SCNSL.

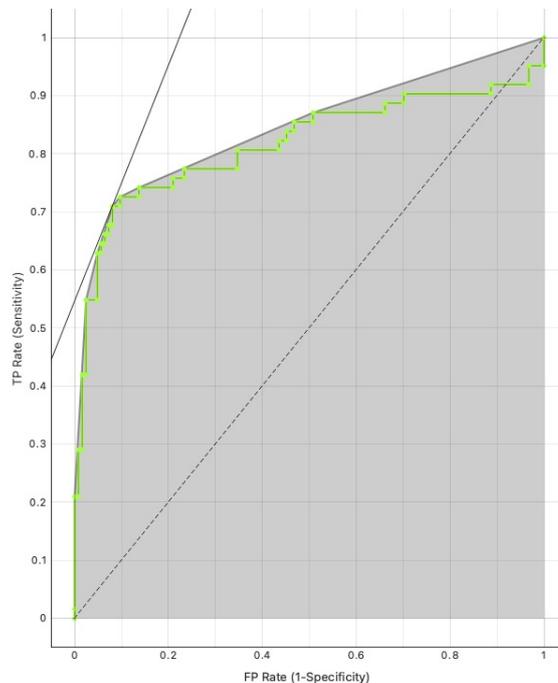


Figura 10.9: Curva ROC dei risultati ottenuti con l'algoritmo Neural Network.

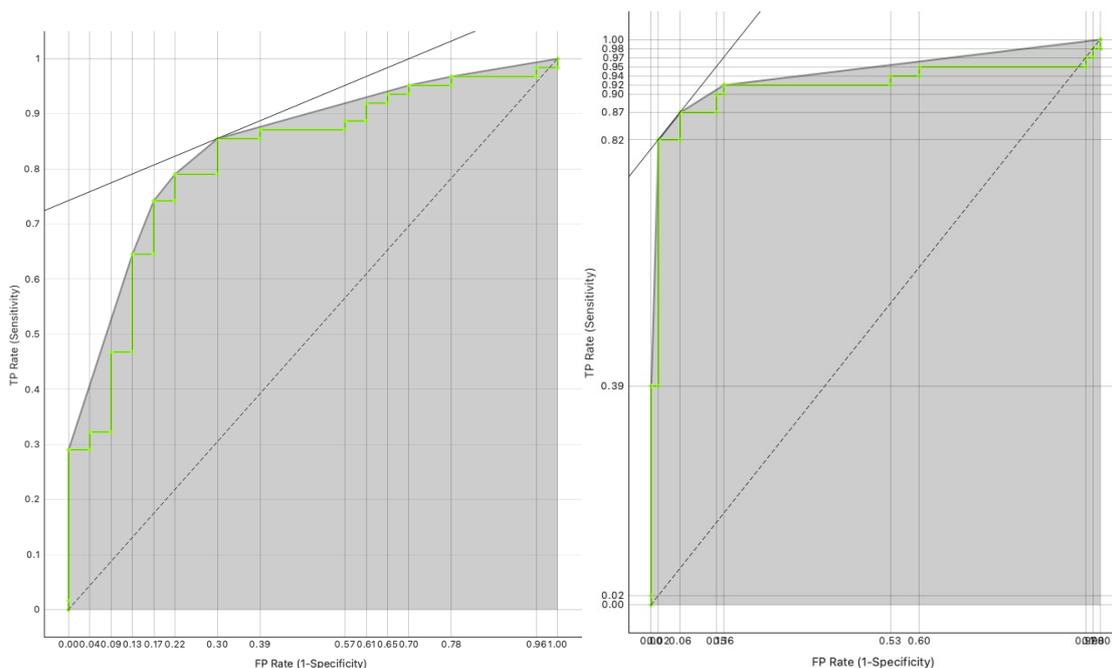
Il modello NN, nell'identificazioni tra GBM, Linfomi e Metastasi, presenta un'accuratezza del 80,1% e un'area sotto la curva (AUC) di 0,894. Come prevedibile questi risultati sono peggiori rispetto a quelli del modello che distingueva tra GBM e Linfomi, restando comunque significativi alla luce della complessità della diagnosi, della ridotta numerosità campionaria, e per tale motivo di grande interesse da un punto di vista diagnostico.

5. DISCUSSIONE

Nel presente studio, abbiamo dimostrato la fattibilità di 3 modelli di deep learning per differenziare glioblastomi e PCNSL in contesti clinici di routine.

Per non ledere alla generalità dello studio e verificare l'effetto delle tecniche di Data Augmentation, sui risultati si è deciso di addestrare e testare i modelli di IA sul Dataset originario e su quello bilanciato tramite algoritmo SMOTE confrontando poi i risultati.

Abbiamo scoperto che il nostro modello più performante, NN, addestrato su scansioni assiali MRI volumetriche pesate in T1Gd ha mostrato un tasso di precisione dell'78% (Original dataset) e dell'88% (Balanced dataset) nel differenziare ciascuna lesione (glioblastomi, PCNSL rispettivamente) rispetto all'altra; tassi di precisione più elevati si sarebbero potuti ottenere utilizzando un set di dati più grande.



Nel complesso, questi risultati supportano la pratica clinica e l'applicabilità del modello nell'assistere i medici a decidere se procedere con la biopsia diagnostica quando si sospettano PCNSL o la resezione chirurgica massimale quando sono più probabili glioblastomi.

Nessuna singola modalità di risonanza magnetica è attualmente in grado di differenziare PCNSL, BM e glioblastomi con assoluta precisione. Recenti studi radiomici focalizzati sulla previsione dell'istologia tumorale hanno riportato risultati contraddittori in termini di sequenze MRI più predittive analizzate, limitando la loro applicabilità nella pratica clinica di routine (76; 77). Fruehwald-Pallamar et al. (78) hanno scoperto che le immagini pesate in T2 erano più predittive delle scansioni FLAIR o T1 pesate nel

differenziare i tumori benigni da quelli maligni. Al contrario, Tiwari et al. (79) e Xiao et al. (80) hanno sostenuto che le immagini T1Gd potrebbero essere superiori mostrando bordi distinti di tumori che aumentano il contrasto, aumentando la precisione della segmentazione delle ROI rispetto ai confini poco chiari mostrati nelle scansioni T2 pesate e FLAIR. Infine, sebbene le tecniche MRI avanzate possano migliorare la classificazione e la differenziazione delle sospette neoplasie cerebrali, il loro ruolo diagnostico è limitato dal bias di interpretazione operatore-dipendente, dall'elevata eterogeneità tra i tumori cerebrali e dall'hardware aggiuntivo e dai protocolli di configurazione richiesti, che sono disponibili solo presso le principali istituzioni (81; 82).

Il nostro algoritmo di deep learning ha rilevato con notevole capacità discriminativa parametri microscopici specifici di glioblastomi e PCNSL e differenze radiologiche nascoste tra tumori cerebrali. La logica alla base dell'uso delle immagini T1Gd deriva dalla loro superiore distinzione dei confini del tumore e dalla chiara rappresentazione delle necrosi centrali, che sono segni patologici della maggior parte dei glioblastomi e dei BM (83;84).

Il flusso di lavoro di segmentazione rappresenta un aspetto critico dello sviluppo di modelli di machine learning e deep learning. Poiché i recenti algoritmi di segmentazione automatizzata basati su computer devono essere validati clinicamente, la segmentazione manuale è ancora l'attuale gold standard, mostrando risultati complessivamente soddisfacenti al costo di un lavoro intenso, di fatica indotta dalle attività e di lunghi tempi di elaborazione. Pertanto, nella nostra indagine, è stata eseguita la segmentazione manuale del tumore.

Proponiamo uno strumento diagnostico combinato di supporto per assistere i neuroradiologi nella differenziazione dei casi di tumori atipici e i neurochirurghi nei processi decisionali chirurgici tra resezione o biopsia. Abbiamo addestrato il nostro modello, una soluzione di supporto decisionale a basso costo con velocità di calcolo estremamente elevata, su un ampio set di dati di scansioni T1Gd convenzionali, consentendo implementazioni cliniche più ampie anche all'interno di istituzioni con risorse limitate e accesso limitato ai servizi sanitari e modalità MRI avanzate.

Il disegno del nostro studio presenta alcune limitazioni. Il numero di pazienti inclusi rimane relativamente limitato e potrebbe non affrontare la vasta eterogeneità delle caratteristiche radiologiche che glioblastomi e PCNSL presentano in contesti clinici reali. In effetti, la dimensione limitata del campione è il risultato della selezione e dell'inclusione di tumori radiologicamente atipici selezionati.

6. CONCLUSIONI

I sistemi di intelligenza artificiale soffrono quando sono sbilanciati e quando la numerosità campionaria è ridotta. Quindi è auspicabile che questo studio vada avanti, arruolando nuovi pazienti, che non potranno far altro che migliorare le prestazioni dei modelli già addestrati.

Questo studio offre interessanti spunti, sebbene molto preliminari, di quella che può essere una utile metodica complementare nella diagnosi differenziale di casi selezionati di patologie neoplastiche intrassiali, che devono essere ipoteticamente candidate ad intervento chirurgico. In particolare, nei casi in cui la diagnosi non è univoca a livello radiologico ed il dubbio tra glioblastoma e linfoma permane, la metodica

di IA descritta può svolgere una funzione dirimente nel planning terapeutico.

Come già detto il linfoma se diagnosticato efficacemente, può beneficiare di un trattamento conservativo ed il suo gold standard terapeutico non consiste nella asportazione chirurgica completa, esattamente l'opposto della patologia gliale di alto grado. Alla luce di questo, riuscire a discriminare pre-operatoriamente la tipologia di lesione neoplastica e differenziare queste due entità, permetterebbe un enorme guadagno per il paziente in termini non solo diagnostici, ma anche terapeutici e prospettici per la sua futura storia clinica.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Rampado O., Coriasco M., “Principi fisici di base”, Sistema Nervoso Centrale: tecniche di studio RM. Torino, 4 Ottobre 2002.
- 2- Louis, D.N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W.K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O.D.; Kleihues, P.; Ellison, D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016, *131*, 803–820. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 3- Ceccarelli, M.; Barthel, F.P.; Malta, T.M.; Sabedot, T.S.; Salama, S.R.; Murray, B.A.; Morozova, O.; Newton, Y.; Radenbaugh, A.; Pagnotta, S.M.; et al. Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell* 2016, *164*, 550–563. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 4- Ohgaki, H.; Kleihues, P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin. Cancer Res.* 2013, *19*, 764–772. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- 5- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1985–1985. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 6- Iacob G, Dinca EB. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life.* 2009;2:386. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 7- Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005;109:93–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8- Salcman M. Epidemiology and factors affecting survival. In: *In malignant cerebral Glioma. Neurosurgical topic series.* Apuzzo MLJ, editor. Ill. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1990. pp. 95–110. [[Google Scholar](#)]
- 9- Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol.* 2009;472:323–323. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 10- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology:consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer.* 2008;113:1953–1953. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 11- Salvati M, Frati A, Russo N, et al. Radiation-induced gliomas:Report of 10 cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2003;60:60–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 12- Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors:current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncol.* 2002;4:278–278. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 13- Prasad G, Haas-Kogan DA. Radiation-induced gliomas. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:1002. [[Google Scholar](#)]
- 14- Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, et al. Glioblastoma multiforme:a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1061–1061. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 15- Kabat GC, Etgen AM, Rohan TE. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2421–2421. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 16- Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors:a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1544–50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 17- Nakada M, Kita D, Watanabe T, et al. Aberrant signaling pathways in glioma. *Cancers.* 2011;3:3242–3242. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 18- Clarke CRA. In: *Neurological diseases in Kumar & Clark Clinical Medicine.* 6th ed. Kumar P, Clark M, editors. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2005. pp. 1244–45. [[Google Scholar](#)]
- 19- Salah Uddin ABM, Jarmi T. *Neurologic manifestations of glioblastoma multiforme clinical presentation [online]* 2015. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1156220-clinical> .
- 20- Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas:a clinical review. *J Am Med Assoc.* 2013;310:1842–50.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 21- Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma:a clinician’s perspective. *Disco Med.* 2013;15:221–221. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 22- Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology:the potential to improve current diagnosis and treatments. *Semin Oncol.* 2011;38:2–2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 23- Newton HB, Ray Chaudhury Malkin MG. In: *Overview of pathology and treatment of primary brain tumor, In Textbook of Neuro-Oncology Neuroimaging.* 2nd ed. Newton HB, Jolesz FA, Malkin MG, Bourekas EC, Christoforidis GA, editors. London: Elsevier Medical Publishers/Academic Press; 2007. pp. 9–19. [[Google Scholar](#)]
- 24- Scott J, Tsai Y-Y, Chinnaiyan P, Yu H-HM. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:206–206. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 25- Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg.* 2014; 120: 31-39. [PubMedWeb of Science®](#)
- 26- Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1460-1469. [PubMedWeb of Science®](#) [Google Scholar](#)
- 27- Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 495-503. [PubMedWeb of Science®](#) [Google Scholar](#)
- 28- Chang JE, Khuntia D, Robins HI, Mehta MP. Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5:894–894. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 29- Norden AD, Wen PY. Glioma therapy in adults. *Neurologist.* 2006;12:279–279. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 30- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. *IARC Scientific Publications.* Vol. 160. Lyon France: 2007. Cancer Incidence in Five Countries Volume IX. [[Google Scholar](#)]
- 31- Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma:rationale and potential role of targeted agents. *Oncologist.* 2006;11:52–52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 32- Dario A, Tomei G. The safety of the temozolomide in patients with malignant glioma. *Curr Drug Saf.* 2006;1:205–205. [PubMed] [Google Scholar]
- 33- Sengupta S, Marrinan J, Frishman C, Sampath P. Impact of temozolomide on immune response during malignant glioma chemotherapy. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:831090. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 34- Stein, H. et al. in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edn (eds Swerdlow, S. H. et al.) 423–442 (International Agency for Research on Cancer, 2017).
- 35- Forman, D. et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. X (International Agency for Research on Cancer, 2013).
- 36- National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program. Cancer stat facts: Hodgkin lymphoma. SEER <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (2019).
- 37- Glaser, S. L. et al. Racial/ethnic variation in EBVpositive classical Hodgkin lymphoma in California populations. *Int. J. Cancer* 123, 1499–1507 (2008).
- 38- Cozen, W., Katz, J. & Mack, T. Hodgkin's disease varies by cell type in Los Angeles. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1, 261–268 (1992).
- 39- Aldinucci, D., Gloghini, A., Pinto, A., De Filippi, R. & Carbone, A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J. Pathol.* 221, 248–263 (2010).
- 40- Shimabukuro-Vornhagen, A. et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J. Clin. Oncol.* 23, 5739–5745 (2005).
- 41- Benharroch D., Stein H., Peh S.-C. in WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edn (eds. Swerdlow, A. J. et al.) 441–442 (International Agency for Research on Cancer, 2017)
- 42- Anagnostopoulos, I. et al. European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte Predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96, 1889–1899 (2000).
- 43- Hall, C. A. & Olson, K. B. Alcohol-induced pain in Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 253, 608–609 (1955).
- 44- Cheson, B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 32, 3059–3068 (2014).
- 45- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines. Hodgkin lymphoma. NCCN https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site (2019).
- 46- De Leval, L.; Jaffe, E.S. Lymphoma classification. *Cancer J.* 2020, 26, 176–185. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 47- Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, Auer DP, Fuller C, Davies AJ, McKay P, Cwynarski K., British Society for Haematology. Guidelines for the diagnosis and

- management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2019 Feb;184(3):348-363. [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 48- van Westrhenen A, Smidt LCA, Seute T, Nierkens S, Stork ACJ, Minnema MC, Snijders TJ. Diagnostic markers for CNS lymphoma in blood and cerebrospinal fluid: a systematic review. *Br J Haematol.* 2018 Aug;182(3):384-403. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 49- Wang CC, Carnevale J, Rubenstein JL. Progress in central nervous system lymphomas. *Br J Haematol.* 2014 Aug;166(3):311-25. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 50- Löw S, Han CH, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418793562. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 51- Giannini C, Dogan A, Salomão DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 Jun;73(6):478-94. [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 52- Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol.* 2010 Mar;67(3):291-7. [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 53- Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 20;35(21):2410-2418. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 54- Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Jun-Jul;32(6):984-92. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
- 55- Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2017 Nov 15;123(22):4314-4324. [[PubMed](#)]
- 56- European Association of Geoscientist and Engineers - EAGE, “Introduzione al Machine learning.”
- 57- ARTICOLO DI “Frontiera in Oncology”: A Deep Learning Model for Preoperative Differentiation of Glioblastoma, Brain Metastasis and Primary Central Nervous System Lymphoma: A Pilot Study
- 58- B. Y. , C. A. Godfellow I., “Deep Learning,” 2016. \url{http://www.deeplearningbook.org (accessed May 23, 2023).
- 59- P. Schober and T. R. Vetter, “Statistical Minute Logistic Regression in Medical Research,” 2021. [Online]. Available: www.anesthesia-analgesia.org/365
- 60- D. Polan, S. Brady, and R. Kaufman, “SU-C-207B-05: Tissue Segmentation of Computed Tomography Images Using a Random Forest Algorithm: A Feasibility Study,” *Med. Phys.*, vol. 43, no. 6Part3, pp. 3330–3331, Jun. 2016.
- 61- H. Yu, L. T. Yang, Q. Zhang, D. Armstrong, and M. J. Deen, “Convolutional neural networks for medical image analysis: State-of-the-art, comparisons, improvement and perspectives,” *Neurocomputing*, vol. 444, pp. 92–110, Jul. 2021.
- 62- J. E. Villanueva-Meyer, P. Chang, J. M. Lupo, C. P. Hess, A. E. Flanders, and M. Kohli, “Machine learning in neurooncology imaging: From study request to diagnosis and treatment,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 212, no. 1. American Roentgen Ray Society, pp. 52–56, Jan. 01, 2019.
- 63- G. Zaharchuk, E. Gong, M. Wintermark, D. Rubin, and C. P. Langlotz, “Deep learning in neuroradiology,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 39, no. 10. American Society of Neuroradiology, pp. 1776–1784, Oct. 01, 2018.

- 64- B. Abbasi and D. M. Goldenholz, "Machine learning applications in epilepsy," *Epilepsia*, vol. 60, no. 10. Blackwell Publishing Inc., pp. 2037–2047, Oct. 01, 2019.
- 65- J. N. Heo, J. G. Yoon, H. Park, Y. D. Kim, H. S. Nam, and J. H. Heo, "Machine Learning-Based Model for Prediction of Outcomes in Acute Stroke," *Stroke*, vol. 50, no. 5, pp. 1263–1265, May 2019.
- 66- G. S. Handelman, H. K. Kok, R. V. Chandra, A. H. Razavi, M. J. Lee, and H. Asadi, "eDoctor: machine learning and the future of medicine," *Journal of Internal Medicine*, vol. 284, no. 6. Blackwell Publishing Ltd, pp. 603–619, Dec. 01, 2018.
- 67- F. H. P. van Velden et al., "Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [18F]FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation," *Mol. Imaging Biol.*, vol. 18, no. 5, pp. 788–795, Oct. 2016.
- 68- J. Ford, N. Dogan, L. Young, and F. Yang, "Quantitative Radiomics : Impact of Pulse Sequence Parameter Selection on MRI-Based Textural Features of the Brain," *Contrast Media Mol. Imaging*, vol. 2018, p. 1729071, 2018.
- 69- P. Lambin et al., "Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 14, no. 12. Nature Publishing Group, pp. 749–762, 01-Dec-2017.
- 70- J. Yan et al., "Impact of image reconstruction settings on texture features in 18F- FDG PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 56, no. 11, pp. 1667–1673, Nov. 2015.
- 71- P. E. Galavis, C. Hollensen, N. Jallow, B. Paliwal, and R. Jeraj, "Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters," *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 49, no. 7, pp. 1012–1016, Oct. 2010.
- 72- L. He, Y. Huang, Z. Ma, C. Liang, C. Liang, and Z. Liu, "Effects of contrast- enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule," *Sci. Rep.*, vol. 6, Oct. 2016.
- 73- R. T. H. M. Larue, G. Defraene, D. De Ruysscher, P. Lambin, and W. Van Elmpt, "Quantitative radiomics studies for tissue characterization: A review of technology and methodological procedures," *British Journal of Radiology*, vol. 90, no. 1070. British Institute of Radiology, p. 20160665, Feb-2017.
- 74- M. Shafiq-Ul-Hassan et al., "Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels," *Med. Phys.*, vol. 44, no. 3, pp. 1050–1062, Mar. 2017.
- 75- Y. Wang, X. Che, and S. Ma, "Nonlinear filtering based on 3D wavelet transform for MRI denoising," *EURASIP J. Adv. Signal Process.*, vol. 2012, no. 1, 2012.
- 76- Larroza A, Bodí V, Moratal D. "Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications", In (Ed.), *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction using Direct and Derived MRI Methodologies*. IntechOpen (2016). doi: 10.5772/64641 [CrossRef] [Ref list]
- 77- Kunimatsu A, Kunimatsu N, Yasaka K, Akai H, Kamiya K, Watadani T, et al.. Machine Learning-Based Texture Analysis of Contrast-Enhanced Mr Imaging to Differentiate Between Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma. *Magn Reson Med Sci* (2019) 18:44–52.

- doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0178 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 78- Fruehwald-Pallamar J, Hesselink J, Mafee M, Holzer-Fruehwald L, Czerny C, Mayerhoefer M. Texture-Based Analysis of 100 MR Examinations of Head and Neck Tumors – Is It Possible to Discriminate Between Benign and Malignant Masses in a Multicenter Trial? *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* (2015) 188:195–202. doi: 10.1055/s-0041-106066 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 79- Tiwari P, Prasanna P, Rogers L, Wolansky L, Badve C, Sloan A, et al.. Texture Descriptors to Distinguish Radiation Necrosis From Recurrent Brain Tumors on Multi-Parametric MRI. In: *Medical Imaging 2014: Computer-Aided Diagnosis*. SPIE. (2015) p. 90352B. doi: 10.1117/12.2043969 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 80- Xiao D-D, Yan P-F, Wang Y-X, Osman MS, Zhao H-Y. Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma: Preoperative Differentiation by Using MRI-Based 3D Texture Analysis. *Clin Neurol Neurosurg* (2018) 173:84–90. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 81- Cha S, Lupo JM, Chen MH, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, et al.. Differentiation of Glioblastoma Multiforme and Single Brain Metastasis by Peak Height and Percentage of Signal Intensity Recovery Derived From Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging. *Am J Neuroradiol* (2007) 28:1078–84. doi: 10.3174/ajnr.A0484 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 82- Qin J, Li Y, Liang D, Zhang Y, Yao W. Histogram Analysis of Absolute Cerebral Blood Volume Map Can Distinguish Glioblastoma From Solitary Brain Metastasis. *Med (Baltimore)* (2019) 98:e17515. doi: 10.1097/MD.00000000000017515 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 83- Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB, Fuller GN, Wildrick DM, Sawaya R. Necrosis and Glioblastoma: A Friend or a Foe? A Review and a Hypothesis. *Neurosurgery* (2002) 51:2–13. doi: 10.1097/00006123-200207000-00002 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
- 84- Palmisciano P, Haider AS, Nwagwu CD, Wahood W, Aoun SG, Abdullah KG, et al.. Bevacizumab vs Laser Interstitial Thermal Therapy in Cerebral Radiation Necrosis From Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurooncol* (2021) 154:13–23. doi: 10.1007/s11060-021-03802-x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]