



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Corso di Laurea in: Tecniche di Radiologia Medica, per
Immagini e Radioterapia**

Tesi di Laurea:

**APPLICAZIONE DELL'INTELLIGENZA
ARTIFICIALE ALLO STUDIO DEI
TUMORI PRIMITIVI E SECONDARI
CEREBRALI**

Candidato:

VERONICA PAPA

Relatore:

PROF. GABRIELE POLONARA

Correlatore:

PROF. MAURIZIO IACOANGELI
DOTT. LUCA REVERSI

Anno Accademico 2022-2023

七転八起き

(Nana korobi ya oki)

“Cadi sette volte, rialzati otto volte”

Un detto giapponese a chi si trova ad affrontare una difficoltà.

*È un invito a non mollare dopo aver fallito,
e a riprovare nuovamente, facendosi umili e piccoli
di fronte alle decisioni della Vita.*

INDICE

1. INTRODUZIONE	Pag.6
2. APPLICAZIONE DELLA RM APPLICATA ALLA PRATICA CLINICA	Pag.8
3. PRINCIPI FISICI DI BASE	Pag.10
3.1 Proprietà magnetiche dei protoni	Pag.10
3.2 L'equazione di Larmor	Pag.12
3.3 Il fenomeno della risonanza magnetica: gli impulsi RF	Pag.15
3.4 La perdita della coerenza di fase	Pag.17
3.5 I tempi di rilassamento: T1 e T2*	Pag.19
3.6 La densità protonica	Pag.20
3.7 Le sequenze RM	Pag.21
3.8 Le sequenze Spin-Eco	Pag.22
3.9 Le sequenze Gradient-Eco	Pag.28
3.10 La localizzazione spaziale: il K spazio	Pag.29
4. LA RM IN NEURORADIOLOGIA	Pag.31
5. INTRODUZIONE SUL GLIOBLASTOMA	Pag.33
5.1 Epidemiologia	Pag.34
5.2 Fattori di rischio	Pag.34
5.2.1 Fattori di rischio ambientale	Pag.35
5.2.1.1 Radiazioni ionizzanti	Pag.35
5.2.1.2 Radiazioni non ionizzanti: radiofrequenze e campi magnetici a bassissima frequenza	Pag.35
5.2.1.3 Allergie	Pag.36
5.2.1.4 Virus	Pag.36
5.2.2 Fattori di rischio genetici	Pag.37
5.2.2.1 Sindromi ereditarie	Pag.37
5.2.2.2 Familiarità	Pag.37
5.3 Localizzazione	Pag.38
5.4 Imaging in RM	Pag.38
6. INTRODUZIONE SUI LINFOMI	Pag.41
6.1 Linfoma di Hodgking	Pag.41
6.2 Linfoma non Hodgking	Pag.43
6.3 Linfoma Cerebrale Primitivo	Pag.45

6.4	Epidemiologia	Pag.46
6.5	Eziopatogenesi	Pag.47
6.5.1	Fattori di rischio e di predisposizione	Pag.48
6.5.2	Sintomatologia	Pag.48
6.5.3	Prognosi	Pag.49
6.6	Imaging in MRI	Pag.50
7.	IA	Pag.54
7.1	Machine Learning	Pag.54
7.1.1	Gli algoritmi	Pag.56
7.1.1.1	Logistic Regression	Pag.58
7.1.1.2	Random Forest	Pag.60
7.1.1.3	Neural Network	Pag.61
7.1.2	Applicazioni in ambito medico e neuroradiologico	Pag.63
7.1.3	Possibili sviluppi futuri e limiti attuali	Pag.64
7.2	Radiomica	Pag.65
7.2.1	Radiomica a confronto con la diagnosi assistita dal computer (CAD)	Pag.66
7.2.2	Workflow radiomico	Pag.67
7.2.3	Acquisizione dei dati di imaging e stabilità	Pag.68
7.2.4	Segmentazione della regione di interesse	Pag.69
7.2.5	Estrazione feature radiomiche	Pag.69
7.2.6	Costruzione del modello	Pag.70
7.2.7	Classi di feature radiomiche	Pag.70
7.2.7.1	Shape and Size feature (SS)	Pag.71
7.2.7.2	First order statistics (FOS)	Pag.71
7.2.7.3	Grey level co-occurrence matrix (GLCM)	Pag.72
7.2.7.4	Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)	Pag.73
7.2.7.5	Wavelets	Pag.73
8.	OBIETTIVO	Pag.75
9.	MATERIALI E METODI	Pag.76
9.1	Reclutamento dei pazienti	Pag.76
9.2	Contornazione della lesione	Pag.77
9.3	Acquisizione dei dati per l'addestramento dell'IA	Pag.78
9.4	Applicazione dell'IA al nostro studio	Pag.81
10.	RISULTATI	Pag.84
10.1	GBM vs PCNSL/SCNSL - Original Dataset	Pag.85

10.1.1 Logic Regression	Pag.85
10.1.2 Random Forest	Pag.86
10.1.3 Neural Network	Pag.87
10.2 GBM vs PCNSL/SCNSL - Balanced Dataset	Pag.89
10.2.1 Logic Regression	Pag.89
10.2.2 Random Forest	Pag.90
10.2.3 Neural Network	Pag.91
10.3 GBM vs PCNSL/SCNSL vs METASTASI	Pag.93
11. CONCLUSIONI	Pag.95
12. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	Pag.96
13. RINGRAZIAMENTI	Pag.103

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 pre-operatori 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 pre-operatoria 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, ad esempio differenziando il ridotto volume ematico cerebrale (CBV), caratteristico dei PCNSL, dall'alto CBV, frequentemente riportato nei glioblastomi. Tuttavia, si possono riscontrare PCNSL ipervascolari non comuni, che pongono ulteriori sfide diagnostiche nonostante l'uso dell'imaging multiparametrico avanzato. Infine, i protocolli MRI avanzati 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 pre-elaborazione 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 e PCNSL atipici e per migliorare i flussi di lavoro sia diagnostici che interventistici.

2. 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.

3. PRINCIPI FISICI DI BASE

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.

3.1 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.

Per meglio comprendere i fenomeni descritti in seguito saranno richiamati alcuni concetti di notazione vettoriale. Nella figura 1.1 si può osservare come un piccolo magnete possa essere rappresentato da un vettore (la freccia in colore giallo). Questo vettore è dotato di intensità, direzione e verso. L'intensità identifica la quantità di magnetismo associata, la direzione è data dalla retta sulla quale esso giace ed il verso è dato dal senso di orientamento della freccia.

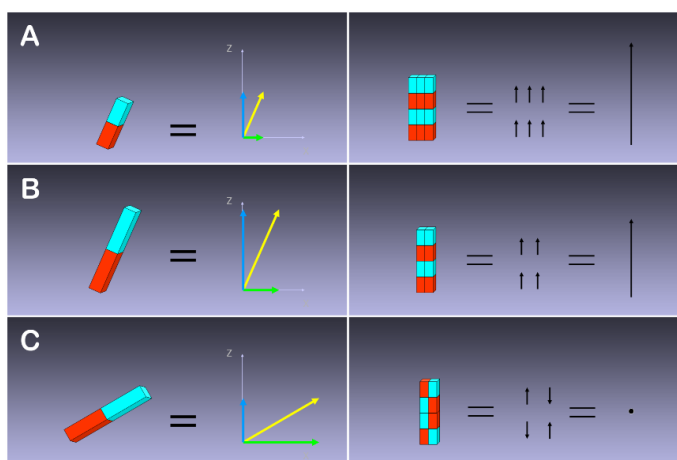


Figura 3.1 A, B e C, a sinistra: un magnete è dotato di due poli, Nord (in azzurro) e Sud (in rosso). Esso è rappresentabile in forma vettoriale, come una freccia che ne definisce intensità, direzione e verso. Il vettore si rappresenta tanto più lungo quanto maggiore è l'intensità di campo prodotta dal magnete (A e B), ed è possibile rappresentarne le sue due proiezioni in un sistema di assi cartesiani (freccia azzurra e verde). A, B e C, a destra: somma vettoriale. Magneti che abbiano lo stesso verso sommano i loro effetti (A e B), se invece hanno verso opposto in segno annullano vicendevolmente i loro effetti ed il campo risultante ha intensità nulla (a destra, in C).

Fissato un sistema di riferimento cartesiano ortogonale è possibile individuare le proiezioni del vettore lungo gli assi del sistema, che vengono denominate componenti: la somma vettoriale delle due componenti in cui il vettore è stato scomposto restituisce il vettore stesso.

A destra si può osservare una semplice somma vettoriale: in (A) si vedono sei magneti orientati lungo la stessa direzione e verso che sommano i loro contributi dando come risultante il vettore lungo sull'estrema destra. In (B) i magneti sono solo quattro e il vettore risultante ha intensità inferiore. Nell'esempio (C) i magneti hanno identica direzione e verso opposto, annullando vicendevolmente i loro effetti. Il vettore risultante è nullo e non si registra nessun campo magnetico.

La regola che si segue per le somme vettoriali è la regola del parallelogramma, nella quale si fanno coincidere le origini delle componenti e le si considerano come i lati di un parallelogramma: il vettore somma si ottiene congiungendo il vertice in cui ha sede l'origine con il vertice opposto. Se i vettori da sommare sono più di due è sufficiente applicare più volte tale regola considerando i vettori due a due e procedendo di volta in volta a utilizzare il risultato come addendo della somma successiva.

Anche per il protone è possibile seguire gli stessi ragionamenti: secondo la fisica classica il protone può essere immaginato come una carica elettrica in rotazione attorno ad un proprio asse, che identifica il suo momento magnetico

$$\mu = \gamma * I$$

dove I è il momento angolare, che quantifica la velocità della sua rotazione e γ una costante, detta fattore di Landé o costante giromagnetica, che è propria della specie

chimica cui si riferisce, in questo caso il singolo protone. È il momento magnetico del protone che lo rende simile ad un microscopico magnete.

Quando il protone si trova ed essere immerso a sua volta in un campo magnetico però non si orienta secondo le linee di campo magnetico, ma esegue un moto di precessione attorno all'asse principale del campo stesso, come visibile in figura 3.2D.

3.2 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.

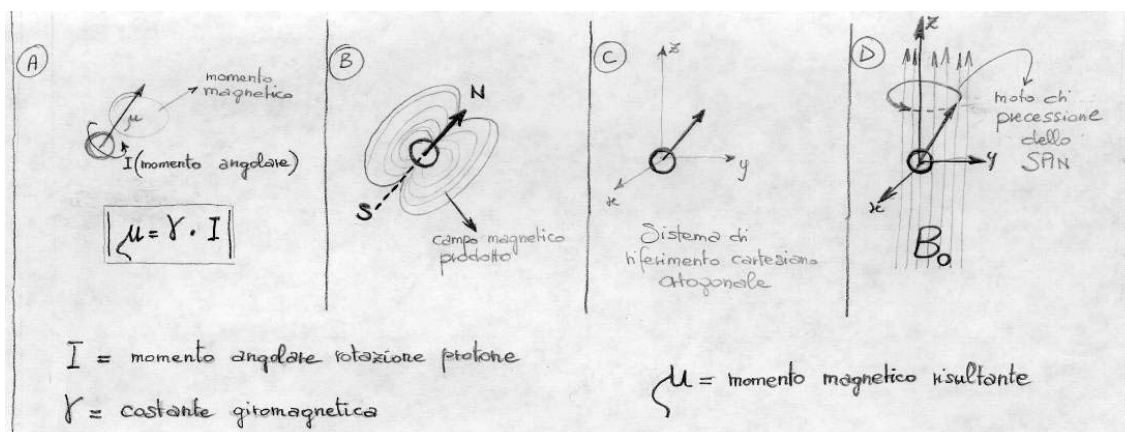


Figura 3.2: il momento magnetico del protone è dato dal prodotto tra il momento angolare I che quantifica la sua rotazione attorno all'asse ed una costante giromagnetica γ . Fissato un sistema di riferimento cartesiano ortogonale XYZ (terza figura), e sottoposto il protone ad un campo magnetico diretto lungo l'asse Z, si verifica il moto di precessione attorno a tale asse, alla frequenza espressa dall'equazione di Larmor.

Una seconda importante considerazione sul comportamento dei protoni immersi in un campo magnetico riguarda il fatto che gli stati in cui possono trovarsi non sono più isoenergetici: la presenza del campo magnetico esterno conferisce ai protoni diversi stati energetici possibili.

I protoni si distribuiscono statisticamente sui due stati più probabili in equilibrio dinamico, passano cioè costantemente da uno stato all'altro. Poiché uno dei due stati è a un livello energetico minore, è lievemente più probabile dell'altro, e gli spin protonici tendono a permanere in questo stato una frazione di tempo più elevata rispetto al livello più energetico. Il risultato è che in ogni istante la popolazione di protoni che si trova sullo stato energetico inferiore è lievemente più numerosa di quella che si trova sullo stato energetico superiore.

Questo lieve squilibrio numerico è fondamentale perché è responsabile dell'intensità del segnale RM. I protoni nei due stati energetici, infatti, annullano a vicenda i loro effetti (si ricordi l'esempio della figura 3.1) ma quelli in soprannumero che non hanno un corrispondente omologo orientato sullo stato energetico opposto sommano i loro contributi lungo la direzione del campo magnetico (Fig. 3.3).

Il vettore somma è la risultante di tutti i vettori proiezione sull'asse Z dei μ rotanti dei protoni coinvolti, è definito *Vettore di magnetizzazione longitudinale* (VML) e non può essere misurato direttamente, perché la presenza del campo statico diretto nello stesso senso è superiore di svariati ordini di grandezza.

Il VML è proporzionale al campo magnetico applicato, ed il segnale ottenuto è legato all'intensità del VML: apparecchiature con maggior intensità di campo magnetico, a parità di tempo, producono immagini nelle quali il rapporto segnale/rumore (SNR) è maggiore di quelle ottenute con apparecchiature a campo meno intenso.

Allo stesso modo le apparecchiature con campo magnetico più elevato, a parità di SNR, permettono di ottenere le immagini più rapidamente di quelle che si ottengono con apparecchiature a più basso campo. La conseguenza importante in fMRI è l'attuale tendenza all'impiego di apparecchiature con campo magnetico principale sempre più elevato, per aumentare il SNR e per diminuire il tempo di acquisizione, per quanto sia stato dimostrato che sono possibili studi di fMRI a basso campo.

Gli studi fMRI basati sulle variazioni locali di segnale dovute all'effetto Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD), illustrate più avanti, possono beneficiare direttamente dell'aumento del SNR, e la possibilità di ottenere le immagini in un tempo più breve permette di rilevare con maggior precisione le variazioni di segnale nel tempo, aumentando quella che viene definita risoluzione temporale della metodica.

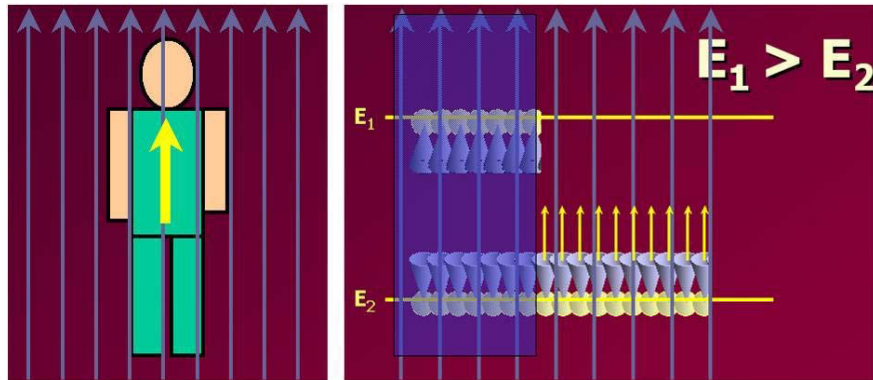


Figura 3.3: introduzione del paziente nel magnete e nascita del VML. I protoni in soprannumero che si trovano sul livello energetico inferiore sommano i loro contributi e formano il vettore di magnetizzazione longitudinale, diretto lungo le linee del campo magnetico che lo ha indotto. Il cono rappresenta la superficie sulla quale avviene il moto di precessione degli spin, i vettori gialli sono la sua proiezione lungo l'asse Z. Lo squilibrio numerico tra i due tipi di popolazioni protoniche è stato volutamente enfatizzato. Nella realtà esso è minimo e vale circa 7×10^{-6} per campi da 1 Tesla.

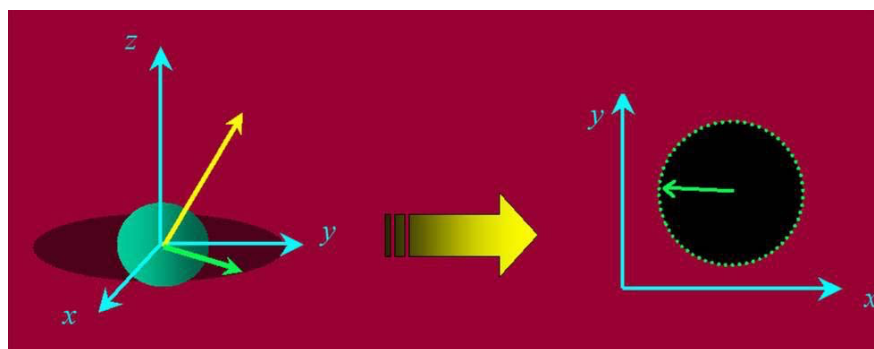


Figura 3.4: il momento magnetico dei protoni può essere rappresentato in un sistema di assi cartesiani XYZ. I fenomeni di rilassamento T1 dipendono dalla componente μ_z del momento magnetico lungo l'asse Z, in figura non rappresentata. I fenomeni di rilassamento T2 dipendono

sono legati alla componente μ_{xy} proiezione di μ sul piano XY (in verde). La creazione del vettore di magnetizzazione trasversale (VMT) è legata alla sincronia di fase delle proiezioni μ_{xy} dei protoni risonanti, spiegata più avanti nel testo.

3.3 Il fenomeno della risonanza magnetica: gli impulsi RF

Se al sistema di spin protonici in equilibrio viene ora somministrato un impulso di energia elettromagnetica a frequenza opportuna, prevista dall'equazione di Larmor, l'equilibrio viene perturbato, i protoni entrano in risonanza e da esso assorbono energia.

Tale assorbimento è causa di due importanti fenomeni distinti: il primo è l'abbattimento del VML. I protoni in soprannumero, che tendevano a trascorrere più tempo sullo stato meno energetico e che sommando i loro contributi lungo l'asse Z generavano il VML, ora tendono a trascorrere una sempre maggior frazione di tempo sullo stato più energetico, man mano che prosegue l'assorbimento di energia dall'impulso RF.

Il risultato è un progressivo riequilibrio numerico delle popolazioni protoniche che si trovano sui due livelli energetici con conseguente abbattimento progressivo del VML.

Il secondo importante fenomeno, che avviene contemporaneamente al primo, influisce sulla fase dei moti di precessione degli spin protonici. I protoni sottoposti ad un campo magnetico B_0 eseguono il loro moto di precessione tutti alla stessa frequenza di Larmor ν_0 , ma con fase diversa: in ogni istante i vettori in rotazione che identificano gli spin risultano orientati in direzioni diverse, e di conseguenza il vettore risultante dalla loro somma è nullo.

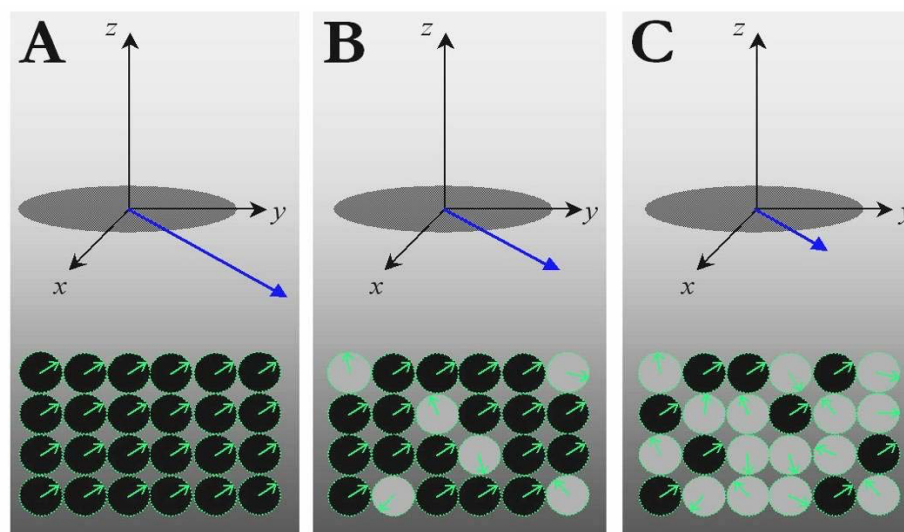


Figura 3.5: le proiezioni del vettore che rappresenta il momento magnetico del protone (spin) sommano i loro contributi. Se i vettori hanno la stessa fase (A) il vettore risultante (in blu) ha massima intensità. Man mano che gli spin perdono sincronia di fase (spin in grigio) il vettore diminuisce (B 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.

La RF somministrata ha l'effetto di portare in sincronia di fase i moti di precessione dei protoni (vedi figura 3.5, a sinistra). Maggiore è il numero di protoni che eseguono il moto di precessione in sincronia di fase, più elevata è l'intensità del vettore risultante.

Questo vettore è detto *vettore di magnetizzazione trasversale* (VMT). Si tratta di un vettore rotante alla frequenza di Larmor sul piano trasversale: ponendo una bobina ricevente ad esso ortogonale, ogni volta che le linee di campo del vettore produrranno una variazione del flusso concatenato con le spire che costituiscono la bobina indurranno in essa una variazione proporzionale di corrente elettrica che rappresenta il segnale RM.

L'effetto congiunto dei due fenomeni visti è quello di cambiare la direzione al VML, che si allontana progressivamente dalla direzione verticale con moto spirale, per avvicinarsi al piano trasversale, con angolo di deviazione definito flip-angle, che dipende dall'intensità e dalla durata dell'impulso RF.

Nel caso schematizzato in figura 3.6 l'energia dell'impulso è data dal prodotto tra la sua intensità e la sua durata, vale a dire l'area del rettangolo $t \cdot I$. A parità di durata, un impulso con intensità doppia produrrà una deviazione del VML di entità doppia. Allo stesso modo, a parità di intensità dell'impulso RF, una durata doppia produrrà deviazione doppia.

Particolare importanza nelle sequenze ad eco di spin rivestono gli impulsi che provocano una deviazione del VML dall'asse Z di un angolo retto e di un angolo piatto, denominati rispettivamente impulso a 90° e impulso a 180° .

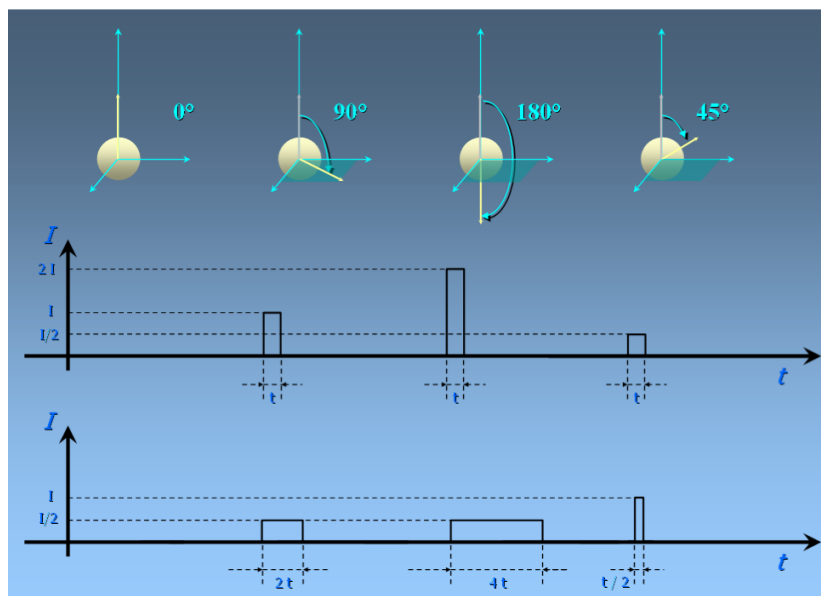


Figura 3.6: effetti dell'impulso RF sul VML (flip angle). Se un impulso RF di intensità I e durata t produce una deviazione del VML di 90° , lo stesso effetto verrà ottenuto con un impulso di intensità $I/2$ e durata $2t$. A condizionare l'entità dello spostamento è l'energia dell'impulso RF, data dall'integrale della curva che lo rappresenta. Nel caso più semplice schematizzato in figura l'energia ha il valore dell'area del rettangolo. Ad una doppia quantità di energia somministrata corrisponde un angolo di deviazione doppio, ad una quantità dimezzata corrisponde un angolo di deviazione dimezzato. Il valore massimo del vettore proiettato sul piano trasversale si ha con un flip-angle di 90° .

3.4 La perdita di coerenza di fase

Uno dei meccanismi più importanti nell'acquisizione del segnale in fMRI dipende dalla variazione locale del tempo di rilassamento trasversale $T2^*$. Il rilassamento trasversale avviene perché i protoni risonanti che erano stati messi in coerenza di fase dall'impulso RF poco per volta tendono a perderla. Tale perdita di coerenza non avviene per tutti i protoni nello stesso momento: più passa il tempo, più aumenta il numero di protoni che si trovano a eseguire il loro moto di precessione fuori sincronia di fase. Poiché il vettore di magnetizzazione trasversale è la risultante di tutti i contributi delle proiezioni degli spin sul piano trasversale, la crescente perdita di coerenza di fase tra gli spin determina il suo progressivo decremento, causando il rilassamento trasversale.

La perdita di coerenza di fase avviene per causa di quattro fattori distinti, suddivisibili in due categorie: interazioni spin-spin e disomogeneità di campo magnetico (Fig. 3.7).

Nelle interazioni spin-spin lo spin di un protone genera un piccolissimo campo magnetico, in grado di alterare quello sperimentato dagli spin protonici circostanti. Inoltre, il moto di precessione di uno spin è una piccola sorgente di energia RF, in grado di influenzare gli spin vicini e di esserne reciprocamente influenzato.

Le disomogeneità di campo magnetico dipendono da piccole variazioni del campo magnetico principale dell'apparecchiatura: non è possibile mantenere in tutto il volume della regione anatomica studiata un campo magnetico con valore costante. Inoltre, si deve tenere conto dei contributi del paramagnetismo locale, intrinseco nel materiale biologico che si sta indagando. Il risultato di tutti questi quattro fenomeni considerato globalmente su tutti gli spin dei protoni risonanti è quello di far loro perdere la coerenza di fase che avevano acquisito con l'impulso RF, con tempi più o meno lunghi a seconda del contesto molecolare in cui si trovano gli spin che compongono il tessuto biologico indagato.

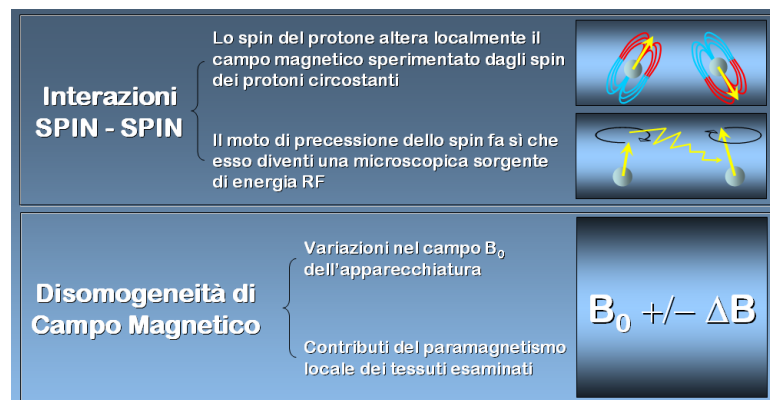


Figura 3.7: cause di perdita di coerenza di fase degli spin protonici. Le interazioni dette spin-spin sono di tipo magnetico o elettromagnetico, le disomogeneità di campo magnetico dipendono da oscillazioni locali additive o sottrattive nel campo magnetico dell'apparecchiatura utilizzata o da particolari caratteristiche di paramagnetismo dei tessuti indagati. Entrambi i fattori influiscono sulla perdita di coerenza di fase degli spin dopo l'impulso RF.

3.5 I tempi di rilassamento: T_1 e T_2^*

Quando cessa la somministrazione di energia RF, il sistema di spin protonici da essa perturbato tende a tornare alla situazione di partenza prima dell'impulso: il vettore di magnetizzazione longitudinale che era stato annullato tende a ricrearsi, il vettore di magnetizzazione trasversale che si era formato ritorna ad annullarsi. Assumono particolare importanza i tempi con cui questi due fenomeni avvengono, denominati tempi di rilassamento.

Il tempo impiegato dal VML a ritornare al 63% del suo valore originario è definito *tempo di rilassamento longitudinale* o T_1 .

Il tempo impiegato dal VMT a ridursi del 63% rispetto al valore massimo non appena creato è definito *tempo di rilassamento trasversale* o T_2^* (pronuncia T2 – star). Il segnale ottenuto è definito Free Induction Decay o FID (Fig. 3.8).

Il T_2^* è così denominato per distinguerlo dal T_2 vero e proprio. Il T_2^* infatti è un rilassamento trasversale più rapido, perché tra i vari fenomeni che lo causano vi sono anche le disomogeneità del campo magnetico. Il T_2 reale dipende soltanto dalle caratteristiche chimiche dei tessuti ed è in generale più lungo perché prescinde dalle disomogeneità del campo magnetico che gli spin dei protoni sperimentano, e per essere misurato e rappresentato in un contrasto d'immagine richiede una particolare modalità di valutazione del segnale, la sequenza ad spin-echo, di cui si parlerà poco oltre.

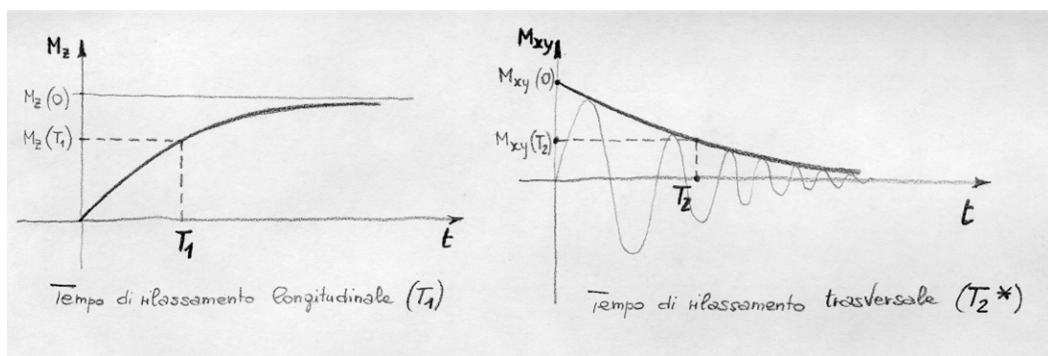


Figura 3.8: schema dei tempi di rilassamento dei protoni risonanti. Il T_1 è un tempo di recupero della magnetizzazione longitudinale, il T_2^* è un tempo di decadimento della magnetizzazione trasversale.

3.6 La densità protonica

Finora si è concentrata l'attenzione soltanto sul VML e su come esso viene generato, considerando l'insieme di protoni dell'intero corpo studiato. È necessario però anche considerare che 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	T₁ (s)	T₂ (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.

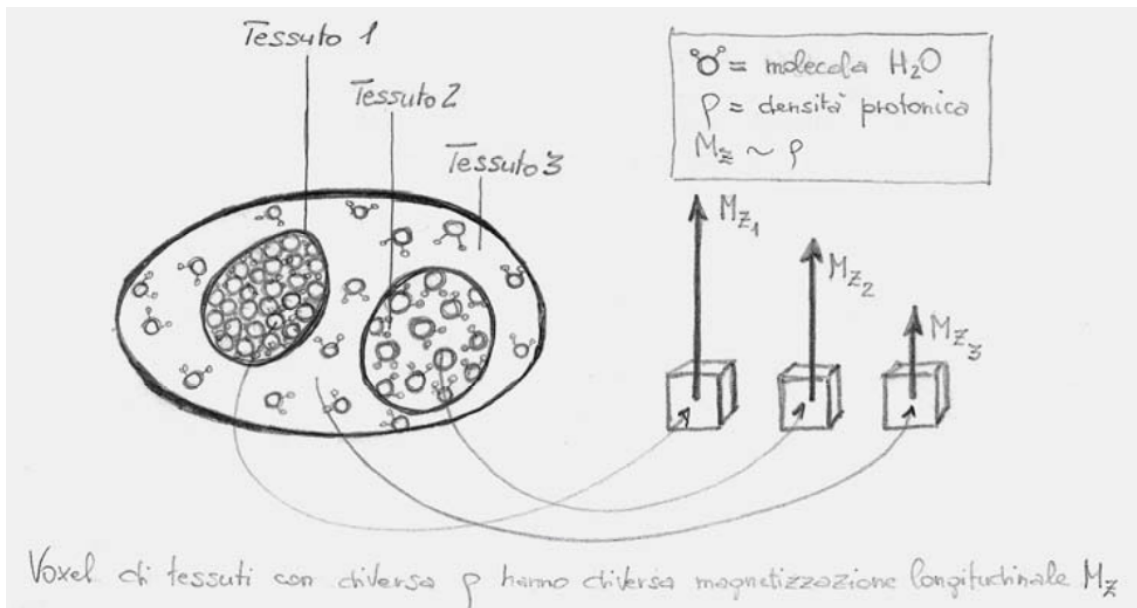


Figura 3.9: l'intensità della magnetizzazione longitudinale dei singoli voxel di tessuto è proporzionale alla loro densità protonica. A sinistra sono rappresentate le densità protoniche di tre tipi di tessuto. In un'immagine RM pesata in densità protonica i pixel saranno rappresentati più scuri di quelli 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.

3.7 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*. Nel seguito verrà chiarita quest'affermazione, ma una prima considerazione da fare per comprendere le differenze tra i due tipi di sequenza sta nel fatto che il FID sopra menzionato non può essere utilizzato per produrre un'immagine poiché è troppo vicino all'impulso di eccitazione RF che lo produce. È necessario produrre quindi un'eco del segnale FID.

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.

3.8 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.

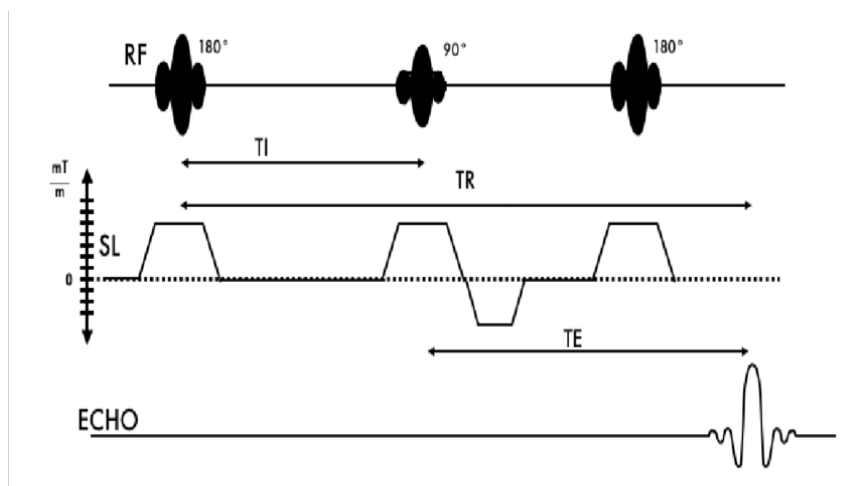


Figura 3.10: Diagramma temporale di sequenza spin-echo. L'impulso a 180° è utilizzato per produrre a un tempo stabilito l'eco del segnale FID. Somministrando l'impulso a 180° dopo un tempo $TE/2$ dall'impulso a 90° si produce l'eco di segnale al tempo TE . Per generare l'eco di segnale, l'impulso a 180° 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 3.11, ove gli spin sono rappresentati soltanto nella loro componente trasversale in accordo alla convenzione stabilita in precedenza nella figura 3.4.

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. In fig. 2.11, è rappresentata la situazione appena terminato l'impulso RF: gli spin sono in fase, ruotano cioè puntando tutti nella stessa direzione.

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. 3.11-2).

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. 3.11-4 e 5). Proseguendo la rotazione (Fig 3.11-6) 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.

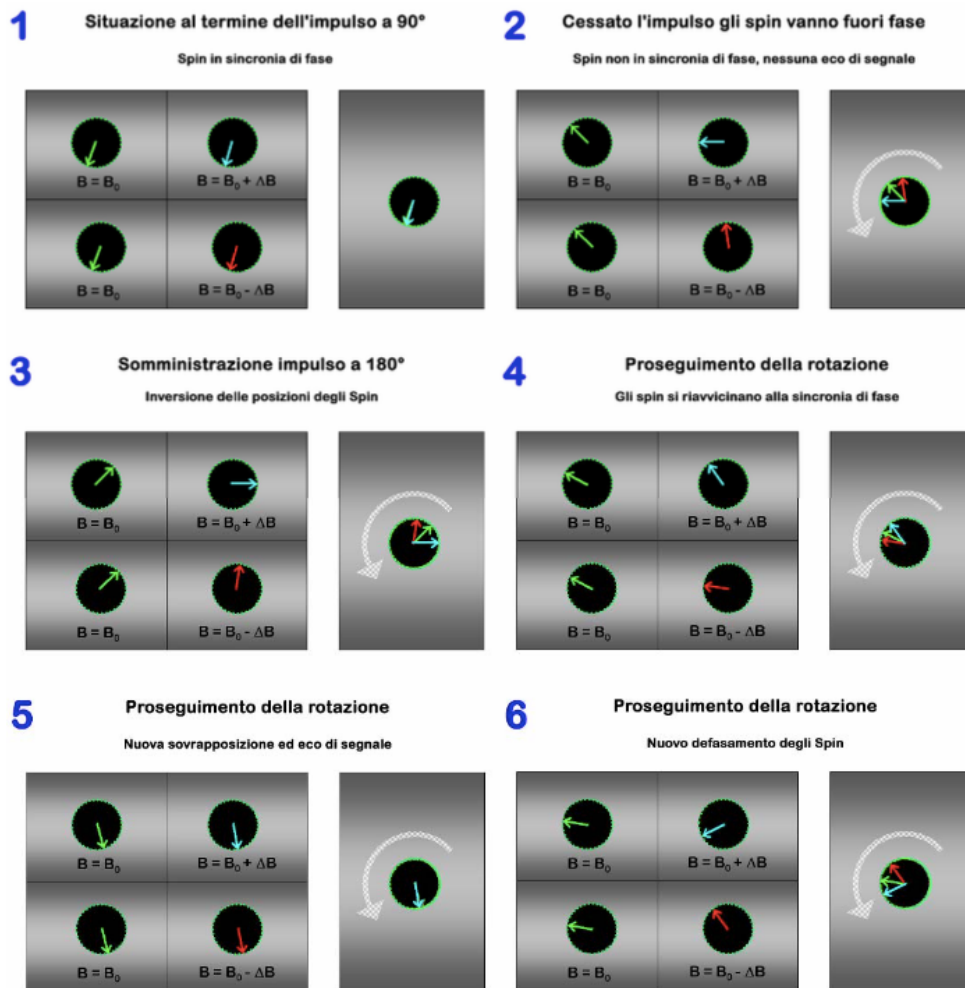


Figura 3.11: esempio di rifocalizzazione degli spin ad opera dell'impulso a 180° nelle sequenze spin-echo. I cerchi neri rappresentano la proiezione sul piano trasversale del vettore che identifica lo spin dei protoni. Nell'immagine 1 i protoni sono stati appena messi in sincronia di fase, la quale appena 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 T2 (Figura 3.10 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 T2 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. 3.10).

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 3.12).

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.

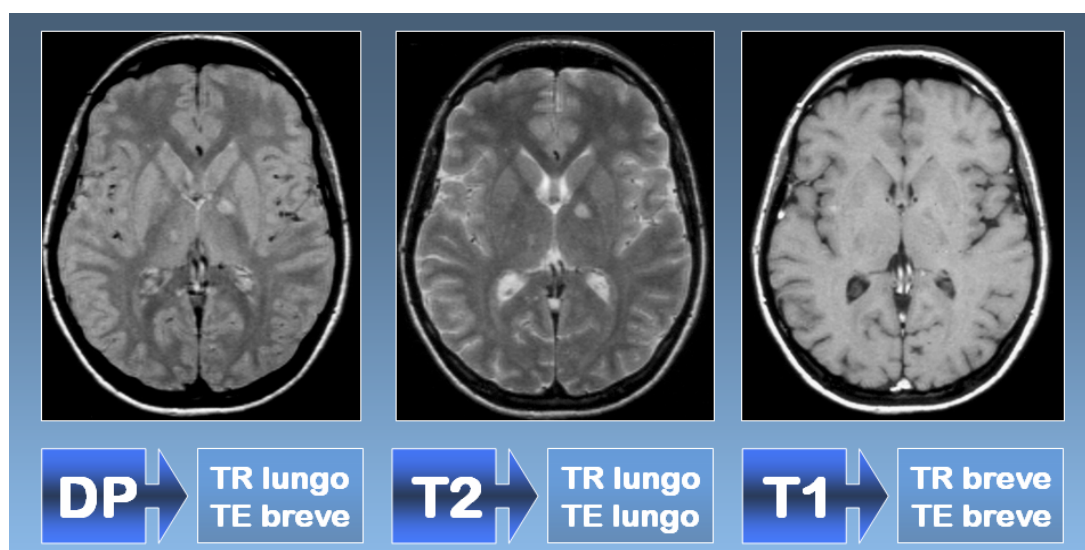


Figura 3.12: Studio RM di sezione trasversale encefalica. La variazione di TE e TR sposta la pesatura di contrasto da una grandezza all'altra: a destra, TE 20 ms, TR 700 ms, immagini T1-pesate. TE 150 ms, TR 2000 ms, immagini T2-pesate. TR lungo e TE breve spostano il contrasto verso la DP.

3.9 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. 3.10, a destra). Il contrasto delle immagini RM generate dalle sequenze ad eco di gradiente sarà quindi $T2^*$ -dipendente.

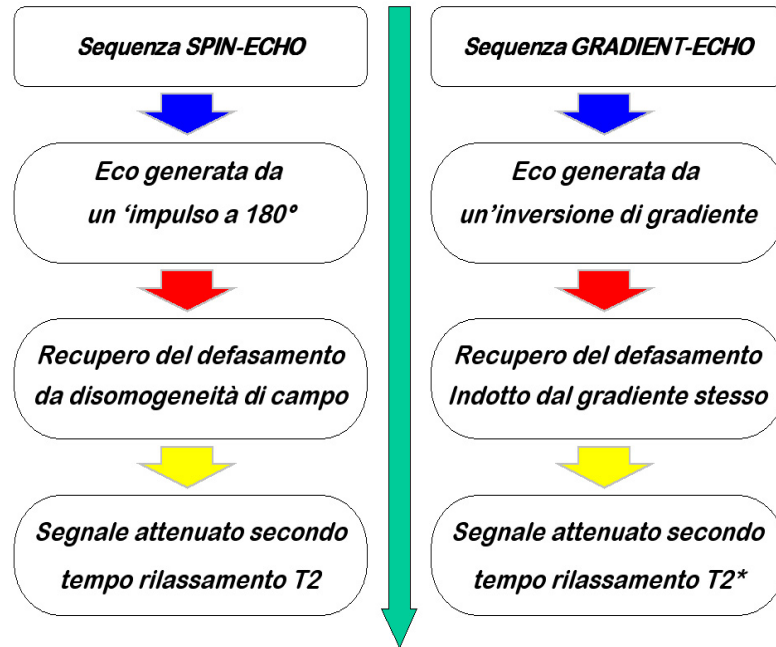


Tabella 2: caratteristiche delle sequenze spin-echo e gradient-echo. Le prime producono immagini il cui contrasto è $T2$ -pesato, le seconde producono immagini con un contrasto pesato secondo il $T2^*$, perché non recuperano la perdita di coerenza di fase dovuta alle disomogeneità di campo magnetico.

3.10 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 3.13).

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.

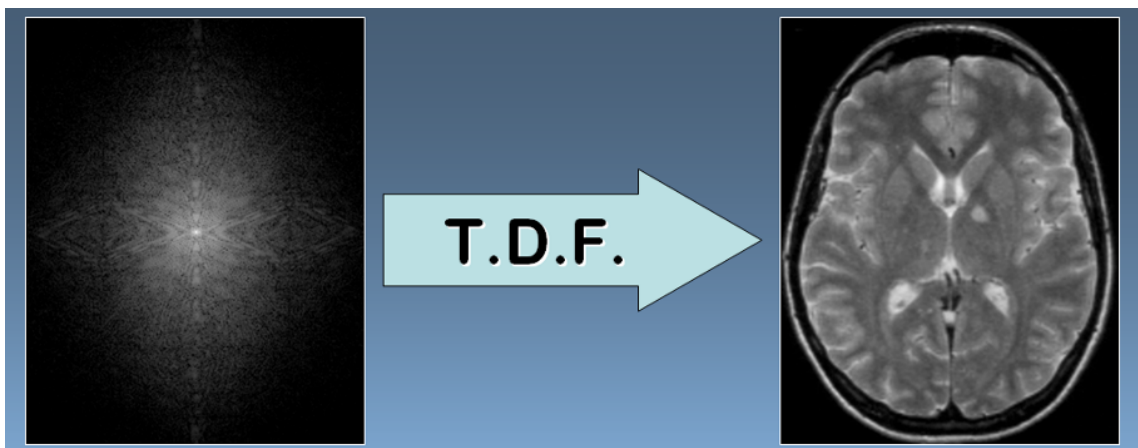


Figura 3.13: Il k-spazio è un insieme di informazioni relative a fase e frequenza, del quale è possibile dare una rappresentazione grafica (a sinistra). Applicando la TDF al k-spazio è possibile discriminare le varie intensità di segnale corrispondenti alle varie fasi e frequenze, assegnarvi un valore di intensità di grigio alle coordinate corrispondenti ed ottenere la rappresentazione dell'immagine.

4. 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:

- 1) la struttura anatomica di Encefalo, midollo spinale, nervi periferici o muscolari;
- 2) le alterazioni patologiche delle strutture e le proprietà dei tessuti;
- 3) 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.

5. INTRODUZIONE SUL GLIOBLASTOMA

Il glioblastoma multiforme (GBM) è la neoplasia più comune del SNC, e con una sopravvivenza globale a 5 anni del 6,8% costituisce una delle peggiori neoplasie da un punto di vista prognostico in tutto il panorama oncologico.

L'età media di esordio è 64 anni, con un incremento nella fascia di età tra 75 e 84 anni. Il glioblastoma viene distinto in primitivo e secondario: il primo insorge de novo, mentre il secondo deriva da neoplasie di minore malignità; la maggior parte è primitivo, per lo più con l'enzima isocitrato-deidrogenasi 1 (IDH1) wild-type, mentre la maggior parte dei secondari presenta l'IDH1 mutato. La presenza della mutazione di IDH1 è associata ad un'augmentata sopravvivenza. Il GBM è caratterizzato da una assenza di mutazione dell'enzima isocitrato-deidrogenasi 1 (IDH1), pertanto viene definito come wild-typing. Questo parametro immunohistochimico, completato dall'analisi istologica a livello della quale mostra atipia cellulare, necrosi, neoangiogenesi e spiccate mitosi, permette la diagnosi anatomico-patologica di questa malattia.

Nonostante le conoscenze ottenute riguardo alla onco-patogenesi e alla progressione del glioblastoma negli ultimi decenni, non c'è stato un sostanziale miglioramento delle opzioni di trattamento: da qui nasce l'esigenza di capire quali sono i più importanti fattori prognostici di questa neoplasia.

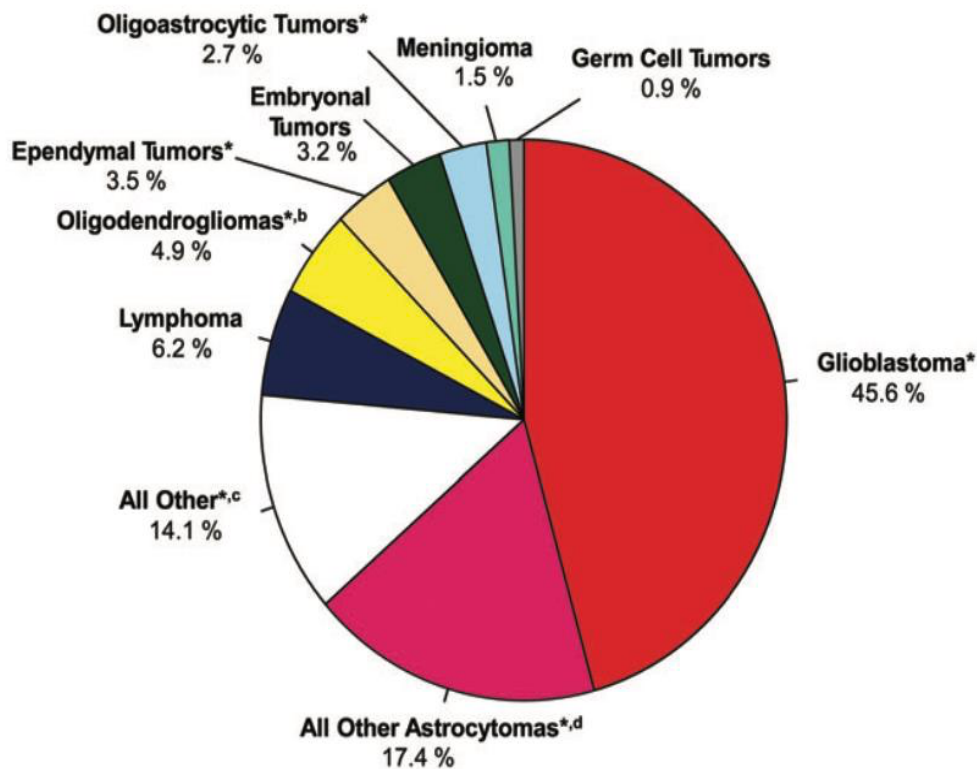
In letteratura esistono numerosi studi che cercano di identificare i fattori prognostici del glioblastoma. Secondo le ricerche più recenti i parametri che impattano maggiormente sulla sopravvivenza dei pazienti sono: l'età, il sesso, il KPS (Karnofsky Performance Status), l'estensione della resezione chirurgica (EOR), il pattern molecolare della neoplasia e le terapie adiuvanti come la chemioterapia e la radioterapia.

Il glioblastoma si può presentare clinicamente in maniera molto eterogenea: tra le possibili manifestazioni le crisi epilettiche sono certamente un aspetto molto rilevante, sia per quanto riguarda la qualità della vita dei pazienti, sia per quanto riguarda la progressione della malattia.

Esistono diversi studi che si concentrano su come le crisi epilettiche come manifestazione clinica all'esordio del glioblastoma possano impattare sulla prognosi dei pazienti, ma su questo aspetto non c'è ancora una visione chiara ed uniforme.

5.1 Epidemiologia

Il glioblastoma è una patologia che costituisce il 45.6% dei tumori primitivi maligni cerebrali, con un'incidenza annuale di 3.1 casi ogni 100 000 individui che risulta bassa se confrontata con neoplasie di altri organi come mammella (171,20 ogni 100 000) o prostata (201.40 ogni 100 000). L'incidenza annuale aggiustata per età ci mostra come il numero di casi aumenti con l'età: si passa da un'incidenza annuale di 0.15 su 100 000 nei bambini a un picco di 15.03 su 100 000 nella fascia tra 75-84 anni. La sopravvivenza è inversamente proporzionale all'età: la sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi è del 5%, e questo dato scende al 2% tra i pazienti con un'età uguale o superiore ai 65 anni.



5.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio del glioblastoma possono essere suddivisi in due grandi categorie: fattori genetici e fattori ambientali.

5.2.1 Fattori di rischio ambientali

5.2.1.1 Radiazioni Ionizzanti

L'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti è correlata ad un maggior rischio d'insorgenza di tutte le tipologie di tumore cerebrale: questa associazione è stata dimostrata da studi su pazienti esposti a bombe atomiche, radiazioni terapeutiche per condizioni benigne e maligne, studi occupazionali e ambientali. È interessante vedere però come la letteratura sull'epidemiologia dei tumori cerebrali consideri certa l'associazione tra l'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti e l'insorgenza di tumori cerebrali per forme e dosi di esposizione identificate, mentre questa conclusione non è globalmente accettata dalla letteratura scientifica sulle radiazioni. Ciò può dipendere da diversi fattori: la convinzione di lunga data che il cervello sia un organo altamente differenziato con una bassa attività mitotica che lo renderebbe radioresistente; la potenziale presenza di bias negli studi caso-controllo disponibili su questi tumori rari; il numero limitato di studi di coorte che forniscano dati su un preciso range di dosi di esposizione; o la mancanza di stime quantitative del rischio di sviluppare determinati tipi istologici di tumori cerebrali. Sebbene una forte associazione tra l'esposizione a dosi elevate di radiazioni ionizzanti e i tumori cerebrali in generale sia evidente, per quanto riguarda in maniera specifica i gliomi sono necessari ulteriori approfondimenti.

Per quanto riguarda l'utilizzo della TC, mentre il rischio individuale di sviluppare un tumore iatrogeno una volta sottoposto a una singola procedura risulta molto basso, gli effetti cumulativi di queste esposizioni devono essere valutati, considerando anche che il 30% dei pazienti effettua almeno una seconda TC, anche all'interno della stessa visita.

5.2.1.2 Radiazioni non ionizzanti: radiofrequenze e campi magnetici a bassissima frequenza

Quando si avvicina il cellulare alla testa il cervello è l'organo che assorbe maggiormente le onde di radiofrequenza. A causa della preoccupazione per la salute pubblica che l'uso del cellulare possa essere un possibile fattore di rischio emergente, l'associazione tra il rischio di sviluppare un glioma e l'uso del cellulare è stata ampiamente studiata. Nel 2011

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato i campi di radiofrequenza come possibile cancerogeno (IARC gruppo 2B) basandosi principalmente sui risultati epidemiologici che testimoniano un aumentato rischio di glioma e di schwannoma vestibolare in coloro che utilizzano il cellulare molto frequentemente. Per quanto riguarda i campi magnetici a bassissima frequenza, una possibile associazione tra esposizione professionale e tumori/gliomi cerebrali è stata studiata nel corso di diversi decenni. Sebbene siano state osservate possibili associazioni, l'IARC nel 2002 ha concluso che le evidenze ottenute erano inadeguate per classificare i campi magnetici a bassissima frequenza come cancerogeno per i tumori cerebrali.

5.2.1.3 Allergie

Diversi studi epidemiologici su ampi gruppi caso-controllo suggeriscono che le condizioni allergiche, come asma, eczema e allergie alimentari riducono il rischio di glioma. Per valutare il ruolo dei geni correlati all'allergia e all'infiammazione, uno studio caso-controllo ha confrontato 911 geni della funzione immunitaria nel DNA germinale di due ampi studi indipendenti (1056 casi di glioblastoma e 2384 controlli). In questo studio è stata trovata un'associazione in entrambi i gruppi con CD25, una proteina espressa sulla superficie dei linfociti T regolatori immunosoppressivi che sono espressi a livelli inferiori alla media nelle persone allergiche e possono essere coinvolti nella soppressione immunitaria che caratterizza lo sviluppo e la progressione del glioblastoma.

5.2.1.4 Virus

L'espressione dei geni del Citomegalovirus (CMV) e l'interazione dei prodotti dei geni del CMV con alcuni dei pathways principali che guidano il fenotipo maligno del glioblastoma suggeriscono un ruolo onco-modulatore del CMV, ma resta da confermare un ruolo chiaro del CMV nell'insorgenza del tumore.

Invece una pregressa infezione da Virus della varicella zoster (VZV) sarebbe un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di gliomi, soprattutto per quelli di alto grado.

5.2.2 Fattori di rischio genetici

5.2.2.1 Sindromi ereditarie

Una piccola parte dei glioblastomi è associata a sindromi tumorali ereditarie, tra cui la neurofibromatosi di tipo 1 e 2, la sindrome di Turcot e la sindrome di Li-Fraumeni. Questi sono solitamente forme secondarie a gliomi di grado II o III secondo la World Health Organization (WHO).

5.2.2.2 Familiarità

Table 3. Monogenic Mendelian disorders associated with increased risk of glioma⁵³

Gene (chromosome location)	Disorder/Syndrome	Mode of Inheritance	Phenotypic Features	Associated Gliomas
<i>NF1</i> (17q11.2)	Neurofibromatosis 1	Dominant	Neurofibromas, schwannomas, café-au-lait macules	Astrocytoma, optic nerve glioma
<i>NF2</i> (22q12.2)	Neurofibromatosis 2	Dominant	Acoustic neuromas, meningiomas, neurofibromas, eye lesions	Ependymoma
<i>TSC1, TSC2</i> (9q34.14, 16p13.3)	Tuberous sclerosis	Dominant	Development of multisystem nonmalignant tumors	Giant cell astrocytoma
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2</i>	Lynch syndrome	Dominant	Predisposition to gastrointestinal, endometrial, and other cancers	Glioblastoma, other gliomas
<i>TP53</i> (17p13.1)	Li-Fraumeni syndrome	Dominant	Predisposition to numerous cancers, especially breast, brain, and soft-tissue sarcoma	Glioblastoma, other gliomas
<i>p16/CDKN2A</i> (9p21.3)	Melanoma-neural system tumor syndrome	Dominant	Predisposition to malignant melanoma and malignant brain tumors	Glioma
<i>IDH1/IDH2</i> (2q33.3/15q26.1)	Ollier disease/Maffucci syndrome	Acquired postzygotic mosaicism; dominant with reduced penetrance	Development of intraosseous benign cartilaginous tumors, cancer predisposition	Glioma

Abbreviations: *MLH1*, mutL homolog 1; *MSH2/MSH6*, mutS homolog 2/6; *NF1/NF2*, neurofibromin 1/2; *PMS2*, postmeiotic segregation increased 2; *TSC1/TSC2*, tuberous sclerosis 1/2.

La maggior parte dei gliomi insorge in maniera sporadica, però in un 5-10% è presente un'aggregazione familiare.

Per soggetti con parenti di primo grado con diagnosi di glioma il rischio di sviluppare un tumore cerebrale è circa 2-3 volte superiore.

Nonostante siano stati effettuati molti studi su famiglie affette, non si è ancora riusciti ad ottenere grandi risultati nell'identificare varianti genetiche ereditarie associate ad un rischio aumentato di insorgenza di gliomi.

5.3 Localizzazione

Table 4. Heritable variants associated with glioma risk from GWASs

Candidate Gene (chromosome location)	Gene Function	SNP-Risk Allele	Odds Ratio	Risk Allele Frequency (controls)	Associated Glioma Subtype	Studies Detected (y)	Other Associations
<i>TERT</i> (5p15.33)	Maintains telomere ends	rs2736100-C	1.35	0.50	All glioma subtypes	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wrensch et al. (2009), ⁵⁹ Chen et al. (2011), ⁷¹ Sanson et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012) ⁶³	Increases risk of cancer at other sites, including lung, testis, pancreas, and colon ⁷²
<i>EGFR</i> (7p11.2)	Produces transmembrane receptor	rs2252586-A	1.20	0.28	All glioma subtypes	Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Sanson et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Walsh et al. (2013) ⁵⁸	
<i>EGFR</i> (7p11.2)	Produces transmembrane receptor	rs11979158-A	1.25	0.83	All glioma subtypes	Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Sanson et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Walsh et al. (2013) ⁵⁸	
<i>CCDC26</i> (8q24.21)	Modulates cell differentiation and death	rs55705857-G	5.00	0.05	Oligodendroglial tumors/IDH-mutant astrocytic tumors	Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Jenkins et al. (2012), ⁶⁶ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Enciso-Mora et al. (2013) ⁶⁷	
<i>CDKN2B</i> (9p21.3)	Encodes cyclin-dependent kinase inhibitor	rs1412829-G	1.35	0.41	Astrocytic tumors, WHO grades II-IV	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wrensch et al. (2009), ⁵⁹ Rajaraman et al. (2012) ⁶³	
<i>PHLDB1</i> (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	
<i>TP53</i> (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
<i>RTEL1</i> (20q13.33)	Maintains stability and elongation of telomeres	rs6010620-A	1.40	0.75	All glioma subtypes	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wrensch 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 insorge circa nel 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. 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.

5.4 Imaging in RM

Classicamente, il glioblastoma alla RM appare come uno spesso anello irregolare di enhancement eterogeneo che circonda un nucleo centrale di necrosi non captante e circondato da un'area di iperintensità peritumorale, quest'ultima più evidente su FLAIR e sequenze pesate in T2, che rappresentano la regione di infiltrazione tumorale e l'edema

vasogenico (Fig. 2). Infatti, le cellule neoplastiche si estendono oltre le zone alterate mostrate dall'imaging e in aree di sostanza bianca apparentemente normale.

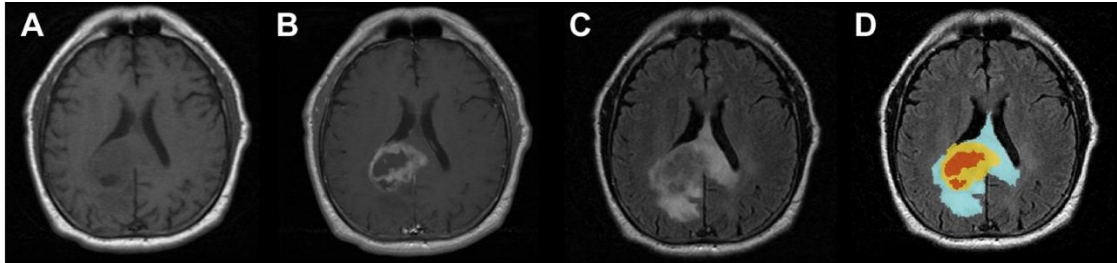


Fig. 2. MR imaging features of adult GBM. (A) Precontrast T1 sequence. (B) Postcontrast T1 sequence. (C) FLAIR sequence. (D) Segmented image of a typical GBM tumor as shown by three-dimensional Slicer software (www.slicer.org), where *red* represents central necrosis, *yellow* represents the contrast-enhancing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

Le tecniche di imaging avanzate, tra cui la diffusione, la perfusione e la spettroscopia della risonanza magnetica (MR), permettono di osservare meglio alcuni dettagli anatomici rispetto a quelli forniti dalla RM tradizionale, e in più forniscono maggiori informazioni da un punto di vista funzionale, come la cellularità, la microperfusione e il metabolismo, rispettivamente.

L'imaging pesato per diffusione misura il movimento delle molecole d'acqua in un voxel. Nel GBM, la diffusione è limitata in aree con un'elevata cellularità/presenza di cellule tumorali e rapporti nucleo-citoplasma elevati (Fig. 3). I risultati delle immagini RM ecoplanari pesate in diffusione possono essere utilizzati per distinguere un tumore non captante dall'edema peritumorale quando queste anomalie sono localizzate nella sostanza bianca e per differenziare varie componenti del tumore (captanti, non captanti, cistiche o necrotiche). La risonanza magnetica pesata in perfusione valuta l'angiogenesi e la permeabilità della barriera ematoencefalica, che possono essere predittive del grado del tumore e di istologia di maggiore malignità (Fig. 4). Inoltre, poiché sono in fase di sviluppo nuovi agenti terapeutici mirati all'angiogenesi nei tumori cerebrali, il ruolo della RM pesata sulla perfusione assume un ruolo ancora più importante nella diagnosi e nel follow-up. Infine, la spettroscopia RM misura i cambiamenti nei metaboliti nella regione di interesse sulla base delle informazioni chimiche ottenute dal segnale della RM.

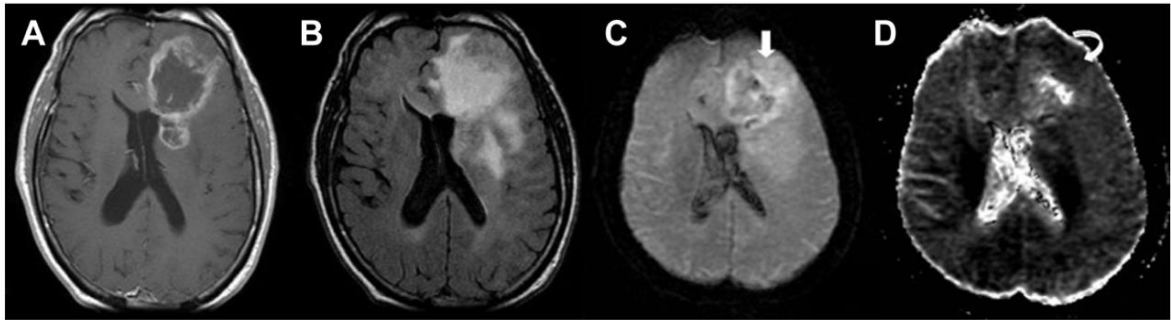


Fig. 3. Diffusion-weighted imaging MR image of a patient with GBM. (A) Postcontrast T1-weighted image shows well-defined ring-enhancing lesion in the deep left temporoparietal region with subependymal extension. (B) FLAIR sequence shows peritumoral edema and invasion. The mass demonstrates restricted diffusion evident by hyperintensity (*straight arrow*) on (C) diffusion-weighted MR image with drop of signal on the (D) ADC map (*curved arrow*).

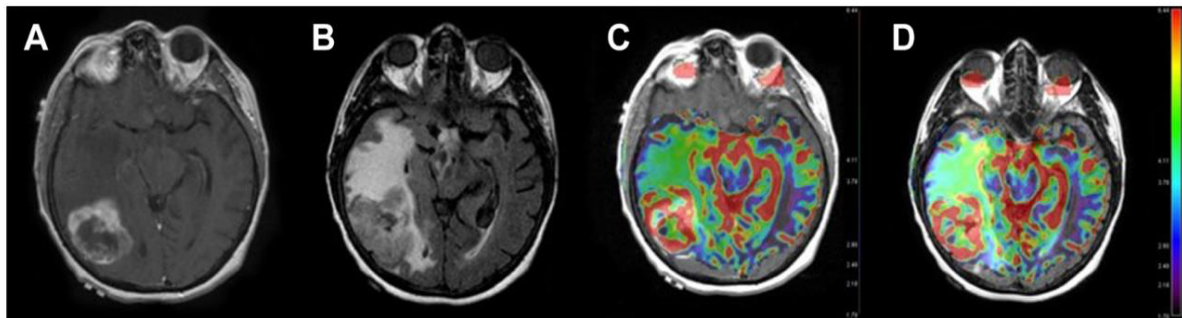


Fig. 4. MR image DSC perfusion of GBM. Thick, irregularly enhancing GBM on postcontrast T1-weighted image (A) with perilesional edema and cell infiltration on (B) T2/FLAIR images. (C, D) Perfusion maps superimposed on the T1 postgadolinium and FLAIR sequences, respectively, demonstrating increased relative cerebral blood volume values corresponding to the ring-enhancing area. Note the intermediate relative cerebral blood volume value over the edema and cell infiltration region.

Questi risultati caratteristici dell'imaging corrispondono alle caratteristiche patologiche uniche che il GBM mostra. È interessante notare come pattern diversi di espressione genica e cellulari del GBM influenzino le immagini che si ottengono alla RM sia da un punto di vista anatomico che fisiologico. Questa relazione significativa gioca un ruolo importante nel potenziale della RM come surrogato non invasivo per l'identificazione di queste alterazioni genetiche.

6. INTRODUZIONE SUI 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. L'attuale approccio classificativo non si basa più sulle dimensioni della cellula e sulla morfologia del nucleolo bensì delinea un'elencazione di categorie di linfomi, per ognuno dei quali si cerca di definire la controparte cellulare normale ed una serie di parametri quali: morfologia, fenotipo, anomalie genetiche, siti anatomici interessati, clinica e prognosi.

I linfomi si dividono in due grandi categorie: Linfoma di Hodgkin (LH) e Linfoma Non Hodgkin (LNH); quest'ultimo è ulteriormente suddiviso in numerosi sottotipi in base alla cellula di origine, ciascuno con caratteristiche uniche in termini di patogenesi, manifestazioni cliniche e approcci terapeutici.

Schematicamente i linfomi possono essere distinti in due forme cliniche: indolenti e aggressivi. Con la forma indolente si intende una neoplasia che, indipendentemente dal trattamento, presenta una sopravvivenza valutabile in anni. Con la forma aggressiva si intende invece una neoplasia linfoide che presenta un esordio aggressivo con sintomi importati e che, se non opportunamente e prontamente trattati, vanno verso una rapida progressione e una prognosi infausta.

Fra i linfomi aggressivi il più comune è il Linfoma B Diffuso a Grandi Cellule (DLBCL).

6.1 Linfoma di Hodgkin

Il linfoma di Hodgkin (LH) è un tumore relativamente raro, che rappresenta circa lo 0.5% di tutti i casi di tumore diagnosticati.

Le classi di età considerate più a rischio sono i giovani con età compresa tra i 20 e i 30 anni e gli anziani con età superiore a 70 anni, ma esistono casi anche nell'infanzia.

Le aree più frequentemente colpite sono le diramazioni del dotto toracico: sovraclaveari, laterocervicali e mediastiniche.

I sintomi locali sono turgore delle giugulari, tosse secca, dispnea, disfagia.

Per la diagnosi del LH si esegue una biopsia di linfonodo e di massa mediastinica. Gli elementi che concorrono alla diagnosi sono il riconoscimento delle cellule di Reed-Sternberg e delle cellule di Hodgkin.

Le cellule di Reed-Sternberg sono linfociti B che hanno subito una trasformazione tumorale e che si distinguono da quelli sani per le loro aumentate dimensioni e per il citoplasma ampio e acidofilo. Presentano due o più nuclei, la membrana è evidente, la cromatina è finemente dispersa, i nucleoli sono voluminosi (Figura 6.1).

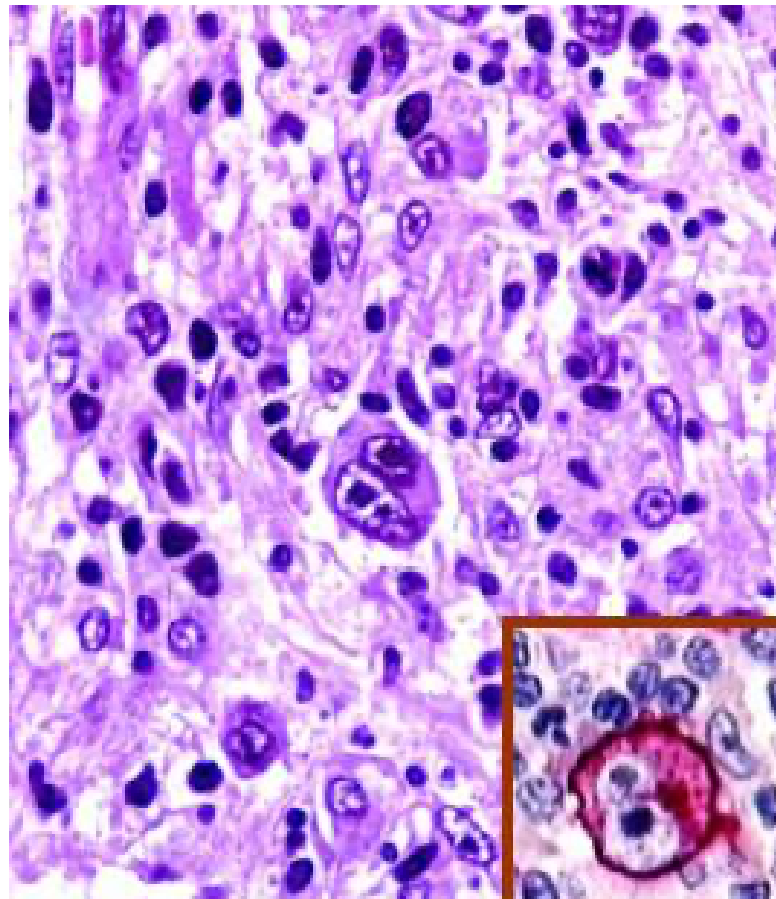


Figura 6.1: cellula di Reed Sternberg.

Le cellule di Hodgkin sono una popolazione cellulare di accompagnamento costituita da elementi mononucleati (Figura 6.2).

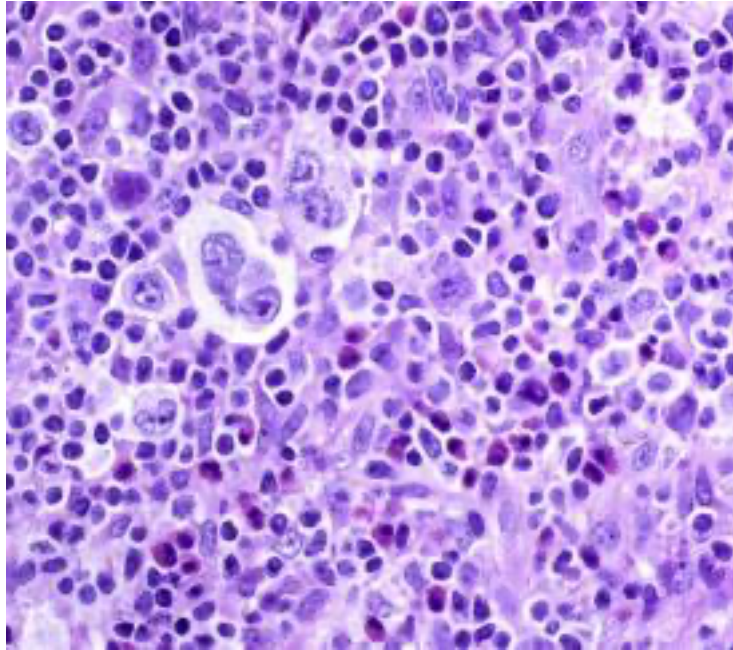


Figura 6.2: cellule di Hodgkin.

In base alla composizione citologica di accompagnamento, si determinano 4 tipi di LH:

1. a prevalenza linfocitaria: meno frequente (5-10%).
2. a cellularità mista: frequenza del 15-30%, più comunemente gli anziani.
3. a deplezione linfocitaria: tipico negli anziani, meno comune (1%).
4. a sclerosi nodulare: più frequente (60%), tipico dei giovani.

6.2 Linfoma NON-Hodgkin

Il linfoma non-Hodgkin segue due tipi di classificazione: la REAL classification (tabella 1 nella pagina seguente) 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/Sezary 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 1: 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.

6.3 Linfoma Cerebrale Primitivo

Tra i vari tipi di tumori non-Hodgkin, è presente il linfoma cerebrale primitivo (Primary Central Nervous System Lymphoma).

Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (CNS) del linfoma non- Hodgkin avviene in due modi:

- 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.

Il linfoma non-Hodgkin del sistema nervoso centrale si origina da cellule istocitiche o larghe cellule immunoblastiche che si legano ai markers sulla superficie delle cellule B e che le portano in prossimità del ventricolo terzo e laterale.

PCNSL è un tumore cerebrale raro, rappresenta circa il 3% di tutti i nuovi casi di tumore cerebrale.

Il database di Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) indica che l'incidenza di questa neoplasia è in crescita nei pazienti tra i 65-80 anni. Hochberg et al. confermano che l'incidenza si è spostata tra i 45 e i 70 anni.

6.4 Epidemiologia

L'incidenza del linfoma non-Hodgkin del sistema nervoso centrale (NHL-CNS) è lentamente aumentata dal 1960 e negli ultimi 10 anni la frequenza di questo tumore è triplicata nei soggetti non immunosoppressi.

Il 3% dei pazienti affetti da AIDS sviluppa questa neoplasia, inoltre, pazienti con disordini ereditari (come la sindrome di Wiskott-Aldrich, severe "combined immunodeficiency" e immunodeficienza X-linked) e altri disordini acquisiti del sistema immunitario, sono predisposti allo sviluppo di questo linfoma.

O'Neill et al che hanno condotto uno studio sul continuo incremento del PCNSL, affermano che c'è un aumento sull'incidenza di questa patologia, sia progredendo con l'età (Figura 6.3), sia per quanto riguarda entrambi i sessi (Figura 6.4): il più basso tasso di incidenza si osserva tra i soggetti di 20-39 anni e il più alto a oltre 65 anni. Fino al 1987 il tasso di incidenza del PCNSL era simile tra uomini e donne, dopo il 1987 si registra una lieve diminuzione nelle donne rispetto agli uomini. Si nota una piccola preponderanza maschile rispetto a quella femminile: il rapporto maschio/femmina è di circa 1.7/1.

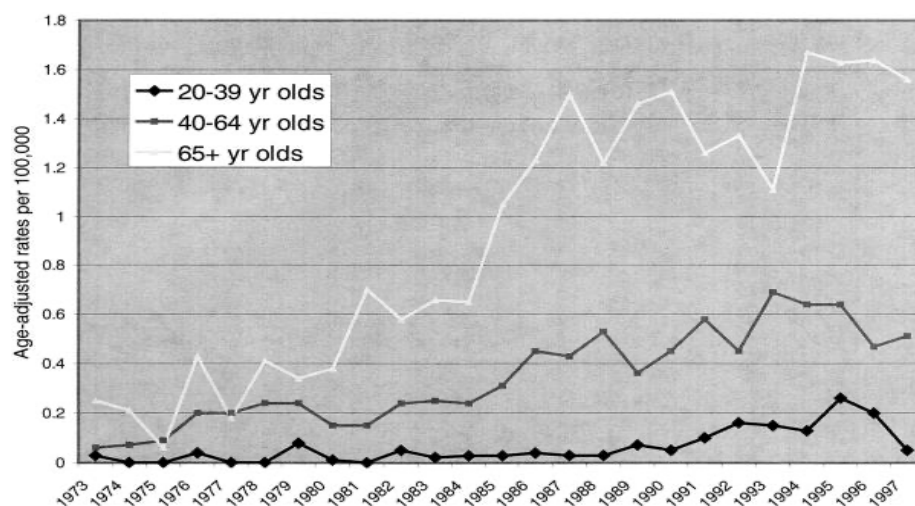


Figura 6.3: tasso di incidenza del PCNSL per età nel registro del NHL San Francisco Surveillance, Epidemiology and End Results.

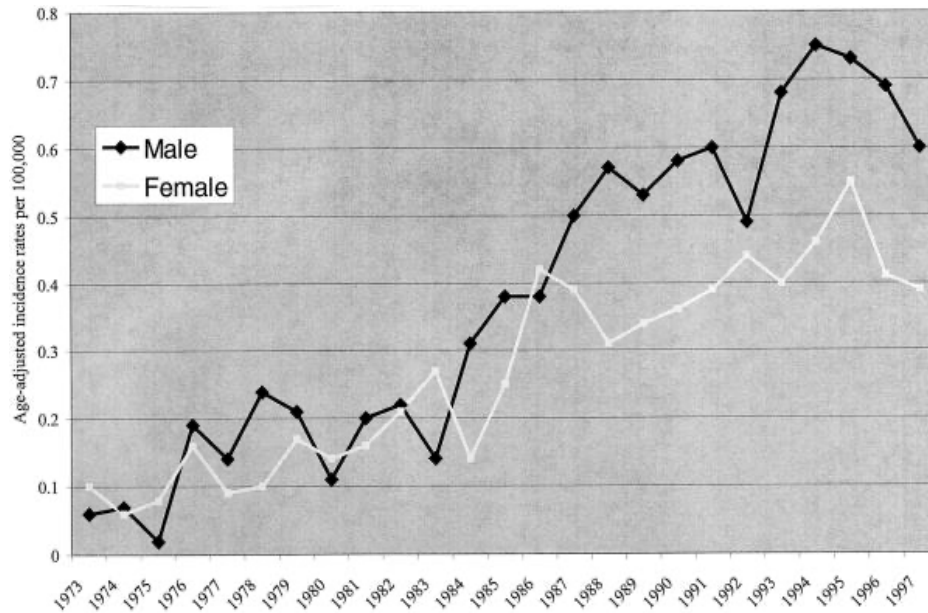


Figura 6.4: tasso di incidenza per genere del PCNSL secondo i registri del SEER.

6.5 Eziopatogenesi

Generalmente la radiografia di questo linfoma evidenzia un danno esteso e grave, come nel glioma maligno.

Le caratteristiche istopatologiche del PCNSL sono angiotropismo e angiocentricità: l'accumulo di cellule del linfoma attorno a vasi sanguigni medio-piccoli. Ciò contribuisce alla distruzione della barriera ematoencefalica e impedisce la visualizzazione di lesioni con il mezzo di contrasto.

Il danno intraoculare è una comune manifestazione del PCNSL: almeno il 20% dei pazienti presenta coinvolgimenti della retina, del corpo vitreo e dell'uvea. Solitamente, quando si diagnostica un linfoma intraoculare localizzato (IOL), c'è una probabilità dell'80% che esso si estenda nel cervello.

Il PCNSL è un linfoma diffuso di cellule B (DLBCL), e nel 95% dei casi esprime la proteina CD20, proteina di membrana di cellule pre-B, B mature e da cellule B di NHL. Altre diagnosi istologiche che presentano questo linfoma includono le cellule T (2%), il linfoma del Burkitt, il linfoma linfoblastico e altri linfomi in zone marginali.

6.5.1 Fattori di rischio e predisposizione

Tre categorie nella popolazione sono ad alto rischio di sviluppo del NHL-CNS:

1. Pazienti che hanno subito trapianti di organo
2. Pazienti affetti da AIDS
3. Pazienti con immuno-deficienze congenite

Circa il 30% dei casi coinvolge pazienti che hanno subito trapianti cardiaci e renali; tra i due tipi di trapianto, quello più predisponente sembrerebbe il trapianto di cuore, ma per entrambi i tipi di trapianto il rischio si presenta come un risultato dell'estensione e della durata dell'immunosoppressione post-operatoria farmacologica. Mediamente intercorrono 9 mesi dal trapianto allo sviluppo di questo tumore.

NHL-CNS è riportato in circa il 3% dei pazienti HIV positivi che sviluppano il tumore in età inferiore rispetto a pazienti immunocompetenti. Il linfoma cerebrale primitivo comprende circa il 4% dei tumori maligni in persone con sindromi immunodeficienti congenite: due gravi disordini, la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) e l'immunodeficienza severa combinata, apportano una certa predisposizione allo sviluppo del CNS. Ciò avviene anche nel caso di anomalie immunoregatorie congenite meno comuni come immunoglobulina A (IgA) deficienza e l'incremento di IgE. Questi disordini condividono anomalie ereditate nella produzione di immunoglobuline. Deficienza o assenza del normale funzionamento delle cellule T e la predisposizione a infezioni. NHL- CNS rappresentano circa il 18% dei casi di cancro in pazienti affetti da WAS, riportato dall 'Immunodeficiency Cancer Register (ICR). Anche un'altra sindrome congenita, l'ataxia- telangiectasia è spesso associata a questo tumore.

6.5.2 Sintomatologia

I pazienti affetti da PCNSL presentano 4 distinti profili:

1. Noduli intracranici multipli o solitari;
2. Lesioni diffuse periventricolari o meningeali;
3. Uveiti o vitreiti;
4. Masse localizzate spinali intradurali.

I noduli intracranici multipli o solitari sono la caratteristica più comune di questo linfoma. L'esistenza di questi noduli può essere diagnosticata grazie alla presenza di certi sintomi come la depressione non-psicotica, l'apatia, l'improvviso ritardo mentale, comportamenti irresponsabili e confusionari, schizofrenia e allucinazioni. Questi cambiamenti neurologici sembrano essere associati ad un diffuso coinvolgimento della sostanza bianca periventricolare o del corpo calloso da parte del tumore che si infiltra in tratti della sostanza bianca. Successivamente si possono anche presentare difficoltà motorie, inclusa l'emiparesi, e problemi nel linguaggio, inclusa l'afasia. La tardiva presenza di mal di testa riflette l'interessamento del tumore delle meningi o un aumento della pressione intracranica.

Il coinvolgimento meningeale o periventricolare può causare cambiamenti chimici nel liquido cerebrospinale (CSF) e analisi di esso hanno dimostrato la presenza di linfociti. La presenza di una popolazione di cellule B monoclonali nel CSF permette la diagnosi del PCNSL e il CSF è un sito comune per le ricadute di questo tumore.

Sintomi inerenti agli occhi come la visione oscurata o annebbiata accompagnano il linfoma che coinvolge il segmento posteriore dell'occhio, includendo la sostanza vitrea, la coroide e la retina. Queste caratteristiche spesso precedono lo sviluppo di depositi clinici nel parenchima cerebrale o nello spazio subaracnoideo. Il linfoma intraoculare è però al di fuori del PCNSL ed è più frequentemente associato a depositi tumorali in altri siti extranodali. Nella maggior parte dei casi, il linfoma intraoculare si manifesta prima dei segni clinici che coinvolgono il cervello, perciò esami citologici e immunocitochimici dell'aspirato della sostanza vitrea possono essere diagnostici.

NHL-CNS può anche coinvolgere la corda spinale presentando discreti noduli intramidollari. Sono stati riportati casi di tumori nella zona sovratoracica e cervicale della corda spinale associati a debolezza nelle gambe.

6.5.3 Prognosi

L'International Extranodal Lymphoma Study Group descrive 5 parametri associati ai PCNSL, 3 dei quali sono condivisi dal NHL sistemico: l'età oltre i 60 anni, l'Eastern Cooperative Group performance status >1, ed elevati livelli di lattato deidrogenasi.

Parametri specifici del PCNSL includono un 'alta concentrazione di proteine nel CSF e masse tumorali localizzate nelle zone profonde del cervello (zona periventricolare, basale, cerebello).

L'età è il fattore clinico prognostico più riproducibile riportato in letteratura, anche se ci sono dei disaccordi riguardo al cut-point specifico dell'età. Molti studi indicano una età di circa 60 anni, ma l'indice prognostico Memorial Sloan Kettering (MSK) indica i 50 anni come il cut- point in cui la prognosi declina.

Diagnosi accurate sono essenziali per effettuare una migliore gestione clinica dei pazienti con tumori intracranici.

I metodi di diagnosi più usati sono pertanto:

* MRI

* Spettroscopia NMR

* Analisi istologica

Attualmente c'è un largo impiego di MRI per determinare l'estensione tumorale e per impostare il piano chirurgico e radioterapico. L'MRI può infatti fornire diagnosi iniziali di una lesione intracranica con un tasso di successo che va dal 30 al 90% a seconda del tipo di tumore, ma la biopsia è ancora generalmente considerata il miglior metodo per determinare il tipo di cancro e il grado di malignità.

6.6 Imaging in MRI

Le modalità di imaging per la diagnosi di questo tumore includono la CCT (Cranial Computed Tomography) e MRI (Magnetic Resonance Imaging). Questo tipo di linfoma presenta una massa solitaria nel parenchima cerebrale, ma sono state riportate lesioni multiple nel 20-40% dei casi di PCNSL non-AIDS. Questo è in contrasto col coinvolgimento secondario del sistema nervoso centrale da parte del linfoma che tende a presentare una diffusione nelle leptomeningi in 2/3 dei pazienti e con malattie del parenchima in solo 1/3 dei pazienti. Il PCNSL provoca lesioni sulla superficie ventricolare e meningeale. Sono state trovate lesioni atipiche sul tronco encefalico e sul cerebello. La sensibilità dell'MRI per la detection di lesioni alle leptomeningi nel linfoma

è minore rispetto a quelle di altri tumori solidi; quindi, l'esclusione del coinvolgimento di esse non è possibile solo con l'imaging. L'analisi del fluido cerebrospinale dopo una puntura lombare è indispensabile.

L'imaging indica una disseminazione meningeale e dei depositi nello spazio subaracnoideo. Lesioni spinali e cerebrali sono più frequenti a contatto con gli spazi del fluido cerebrospinale e anche negli spazi ventricolari e subaracnoideo. Questo linfoma è localizzato soprattutto negli emisferi cerebrali con lesioni di circa 21.3 mm di diametro medio. Coinvolgimenti dei gangli basali sono stati riscontrati in circa il 27% dei pazienti. Emorragie o calcificazioni interne sono abbastanza rare in questo tumore soprattutto in pazienti immunocompetenti e che non hanno ancora subito radio e chemioterapie prima di essere sottoposti a MRI.

È apprezzabile un potenziamento del contrasto in tutte le lesioni cerebrali e, al contrario di altri tumori cerebrali come il glioblastoma, la necrosi è assente. Si nota anche che le lesioni si verificano nella regione subcorticale, rispettando la corteccia e la sua morfologia: la lesione si avvolge attorno alla corteccia. Tale peculiarità si osserva in molti casi, individuata nella sostanza bianca subcorticale e ciò probabilmente rispecchia la natura soffice e infiltrativa del tumore. Le cisti non sono state riscontrate, come nemmeno l'accrescimento meningeale (solo pochissimi casi, il 2%). L'edema invece è una caratteristica di questo tumore, è presente in quasi tutte le lesioni cerebrali in circa il 90% dei pazienti. L'edema dovuto al PCNSL può essere visto come un edema interstiziale dovuto al danno della barriera ematoencefalica, come in altri tumori cerebrali. Questo è in contrasto con la scoperta di larghe cellule linfatiche che causano angiotropismo (chiamato anche linfomatosi intravascolare) e infarto cerebrale occludendo i vasi e che quindi producono un edema citotossico.

Negli studi di Lanfermann, invece, sono stati riportati alcuni casi di lesioni necrotiche nel 63% di pazienti HIV positivi e nel 16% di pazienti immunocompetenti. La ragione di questa differenza non è ancora chiara e le lesioni necrotiche si presentano in tutti i siti senza preferenze.

Le lesioni cerebrali dovute al PCNSL sono ampie al momento della diagnosi e presentano un diametro medio di circa 23.55 mm e vanno da un minimo di 16.6 mm ad un massimo di 21.9, ad eccezione della zona nel corpo calloso che può presentare lesioni anche con un diametro medio di 45.3 mm e con un diametro massimo di 70 mm. Le infiltrazioni

linfomatose del tessuto cerebrale non causano sintomi a meno che le lesioni raggiungano una misura considerevole.

Il coinvolgimento del corpo calloso tende a causare sintomi tardivamente perché non sono presenti deficit neurologici che possano innescare l'imaging work-up. Le infiltrazioni nel corpo calloso sono una peculiarità del PCNSL; infatti, lesioni callose di una certa misura e senza necrosi non sono praticamente state riportate in altri tipi di tumori.

Il coinvolgimento del cerebello da parte del linfoma è presente in poche lesioni totali cerebrali, ma è comunque presente.

L'incidenza di un linfoma al midollo spinale è molto bassa, circa il 2%, ma comunque rientra nella lista delle diagnosi differenziali delle lesioni spinali scoperte per contrasto. Diagnosi differenziali del PCNSL con l'MRI includono anche molti gliomi maligni, metastasi e infiammazioni, demielinizzazioni e neurosarcooidosi.

Nella pagina successiva sono riportate alcune immagini di MRI, prese dal nostro studio, di quattro pazienti differenti affetti da linfoma cerebrale.

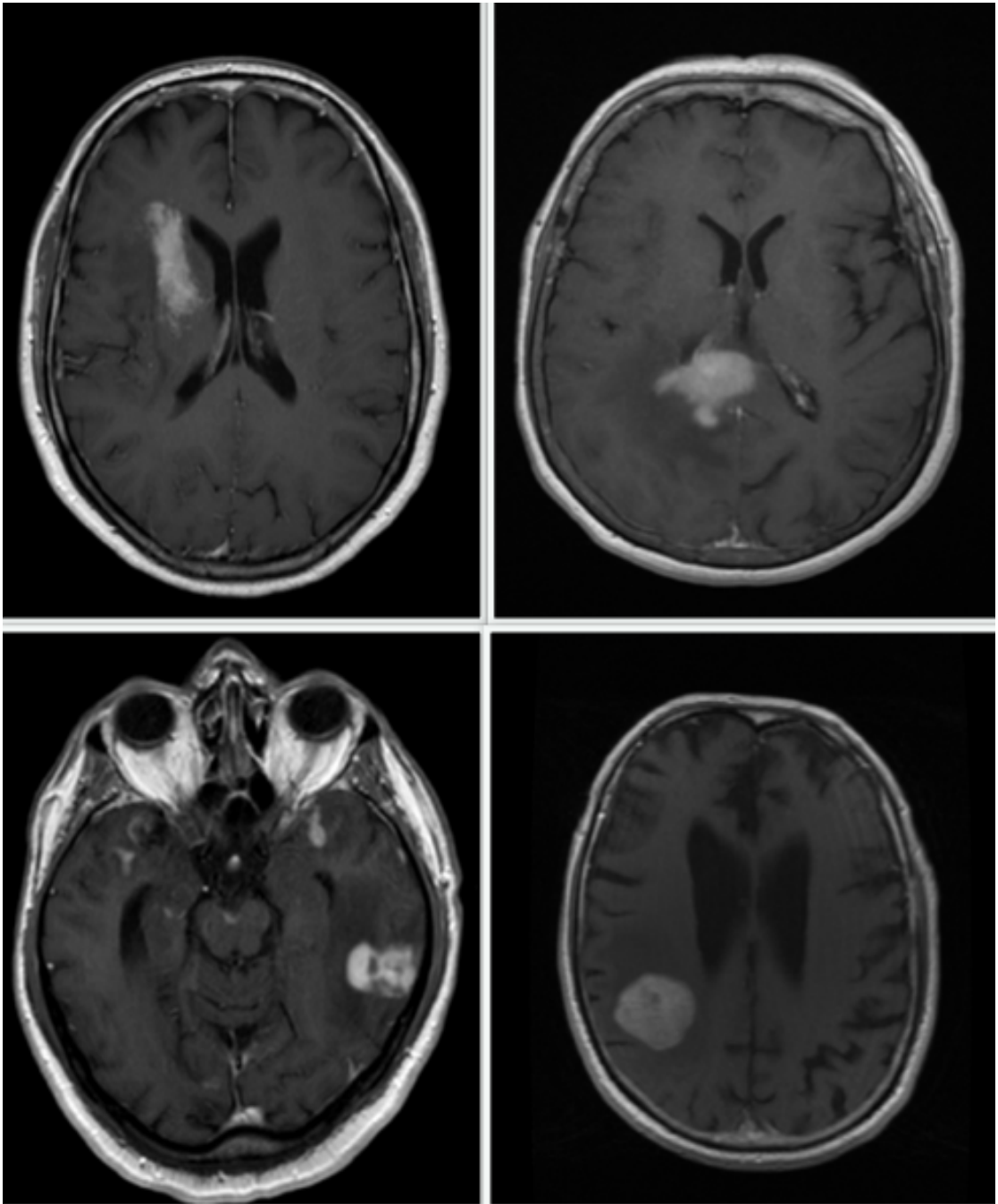


Figura 6.5 immagini di MRI di quattro pazienti differenti affetti da linfoma cerebrale

7. IA

7.1 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 7.1*).

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.

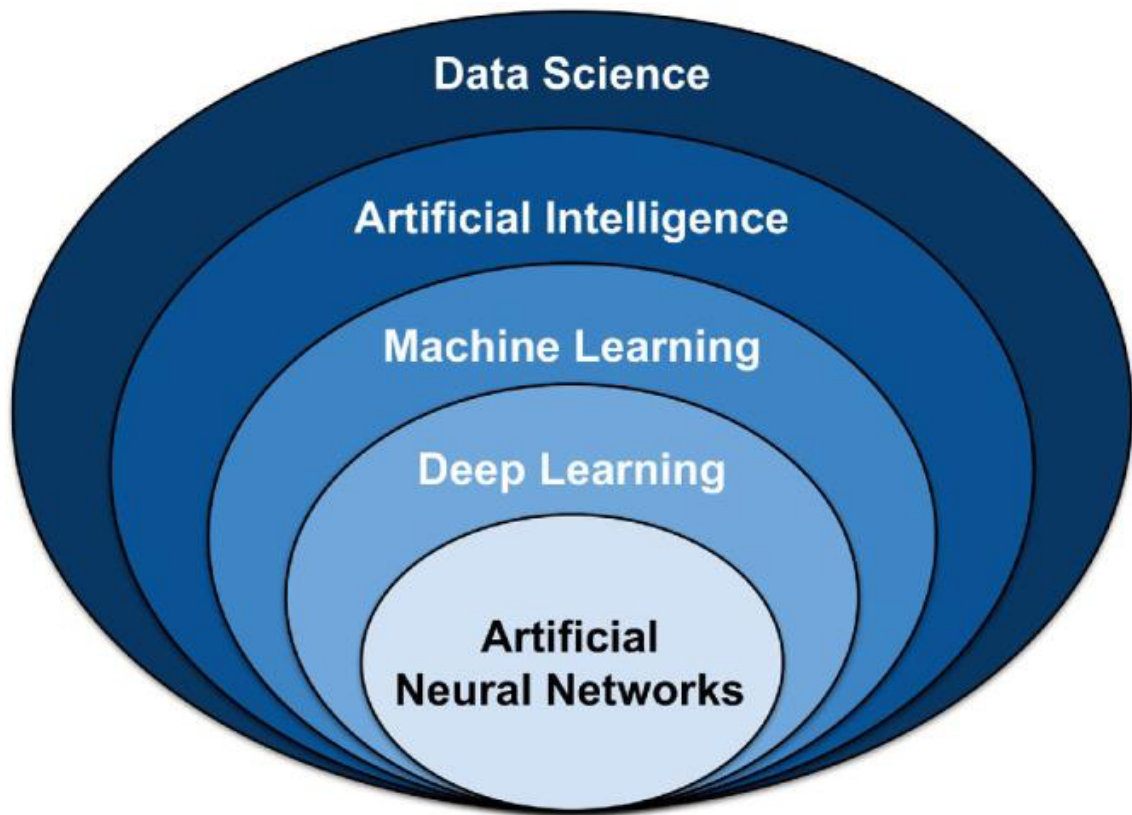


Figura 7.1: Sottoinsiemi dell'IA.

7.1.1 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'obiettivo 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 obiettivo da raggiungere e tutte quelle decisioni che avvicinano la macchina all'obiettivo 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.

7.1.1.1 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*).

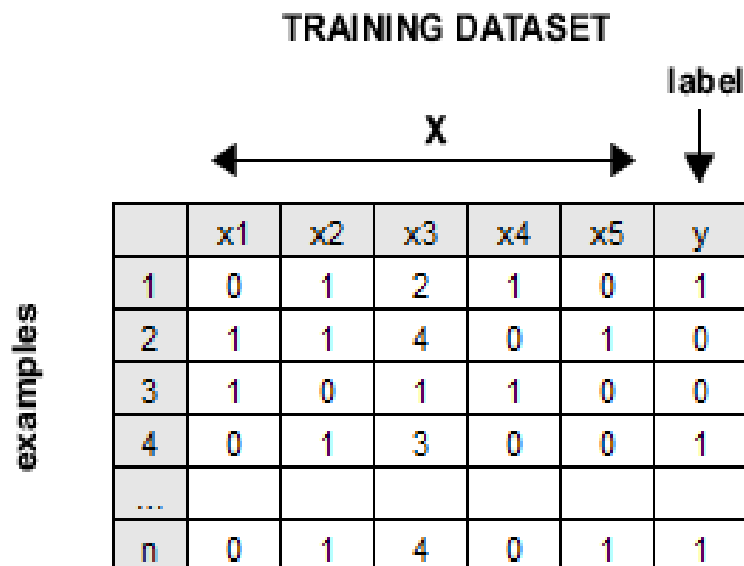


Figura 7.2: Costruzione del Dataset

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).

$$z = W \cdot X = w_1 x_1 + \dots + w_m x_m$$

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 7.3).

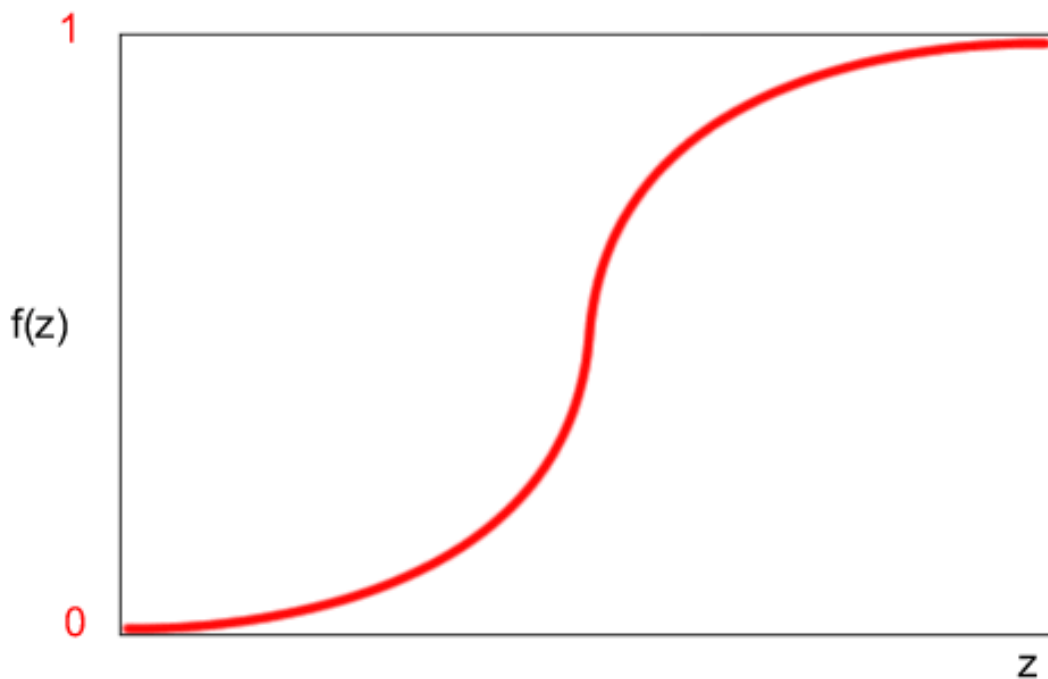


Figura 7.3: funzione logistica di attivazione dei nodi della rete neurale

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 7.4)

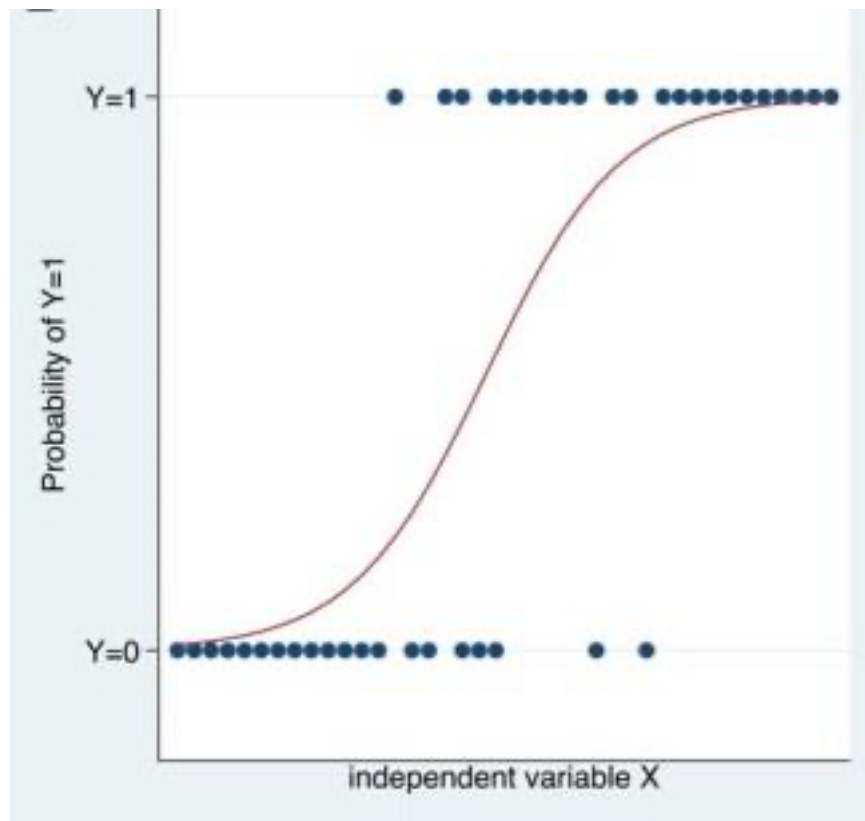


Figura 7.4: modello di classificazione finale del Logistic Regression

7.1.1.2 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.

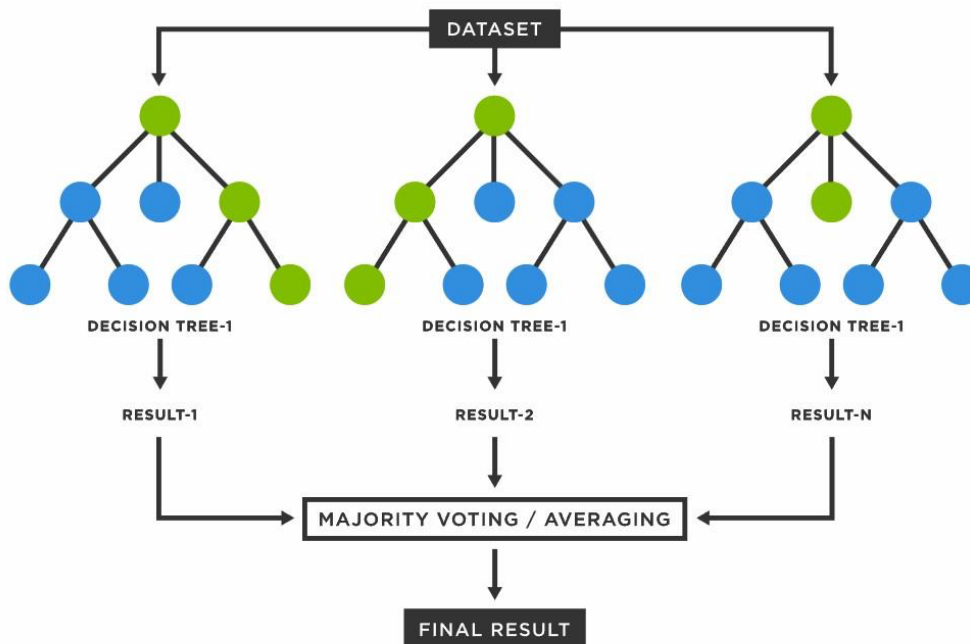


Figura 7.5: Diagramma ad albero dell'algoritmo Random Forest

7.1.1.3 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 7.6):

- *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.

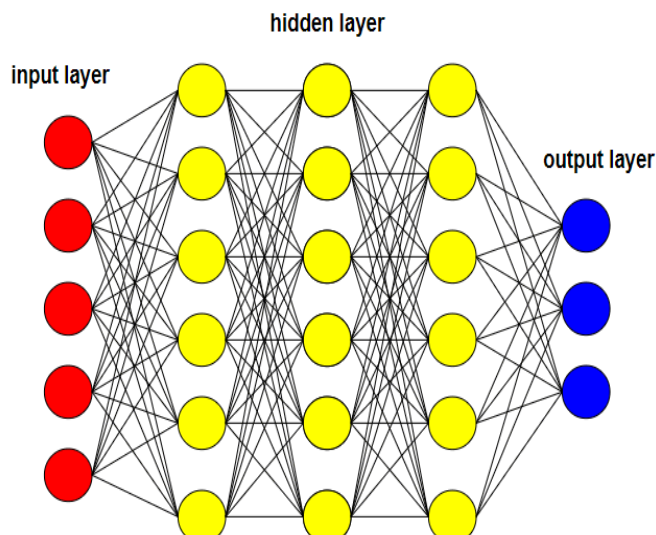


Figura 7.6: Rappresentazione grafica della Rete neurale

7.1.2 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.

7.1.3 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.

7.2 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.

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

Con il calcolo ad alto rendimento (o high performance computing, prevede l'uso di molte risorse di calcolo per lunghi periodi di tempo per svolgere un'attività computazionale), è possibile oggi estrarre rapidamente innumerevoli 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.

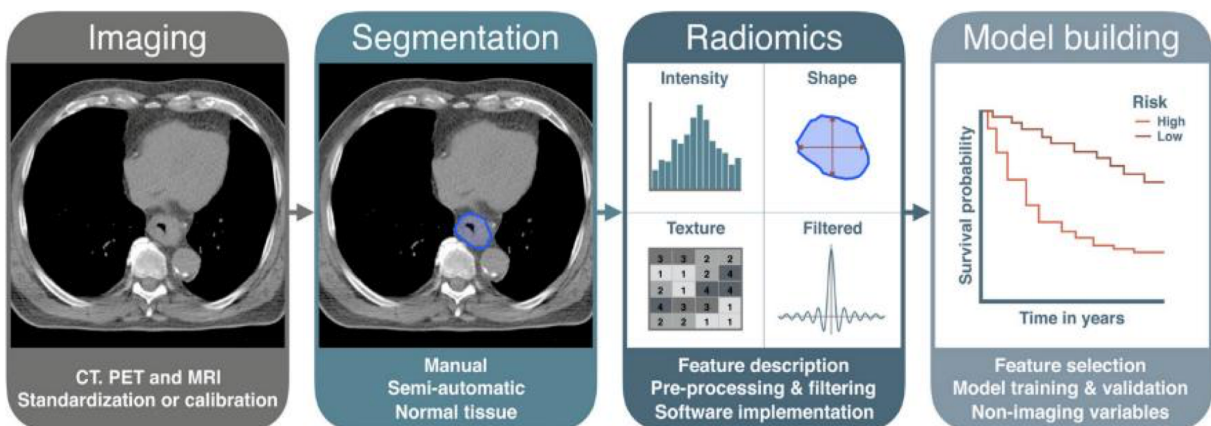
I sistemi CAD sono, solitamente, sistemi autonomi designati dalla Food and Drug Administration per l'utilizzo nel rilevamento o nella diagnosi di malattie. I primi successi dei CAD sono stati rilevanti nell'imaging del cancro al seno.

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.

7.2.2 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 delle 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.

7.2.3 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 delle features. Idealmente, la scelta migliore sarebbe l'uso di un protocollo controllato in fase di acquisizione dell'immagine CT per ridurre efficacemente la variabilità delle 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 delle features in CT e PET è stata discussa in una revisione sistematica da Larue et al. nel 2017.

La stabilità delle 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 alcune features sono sensibili ai parametri di acquisizione TR e TE, studi confermati da una recente ricerca su simulazioni. La riproducibilità e la stabilità delle 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.

7.2.4 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.

7.2.5 Estrazione feature radiomiche

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

7.2.6 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).

7.2.7 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.

7.2.7.1 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.

7.2.7.2 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.

7.2.7.3 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 $N_g \times N_g$, dove N_g 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 7.1) 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 7.1 - 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)

7.2.7.4 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 $I(3,2:4)$.

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

Figura 7.2 - Esempio di calcolo della matrice GLRLM (P) partendo dalla matrice I . La matrice è stata calcolata per $\theta = 0$ (direzione orizzontale)

7.2.7.5 Wavelets

Il software Pyradiomics permette di estrarre le 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 7.3 vengono mostrate le otto possibili combinazioni di filtri wavelet nelle tre direzioni per un volume 3D.

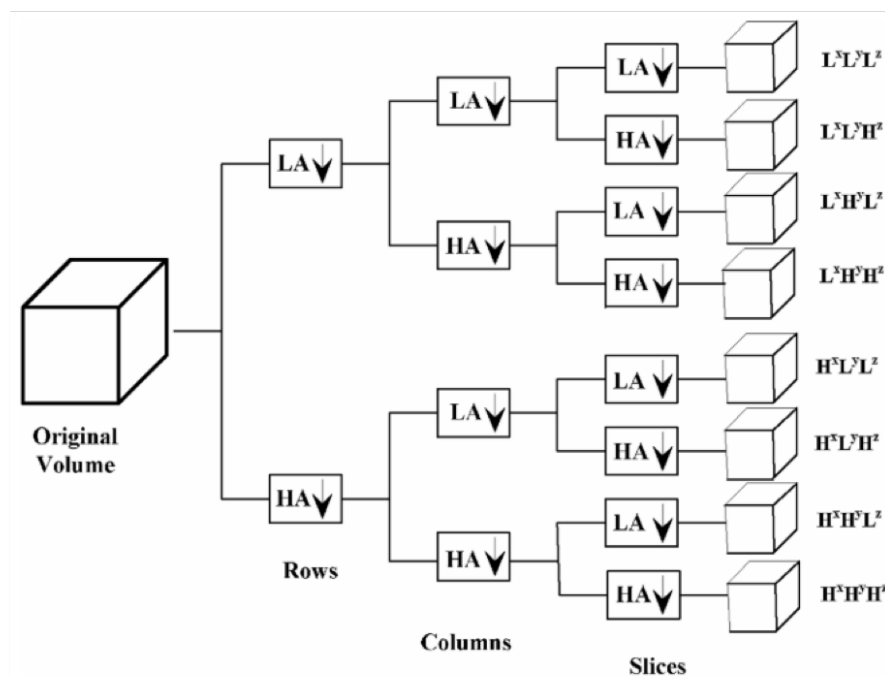


Figura 7.3 - Schema delle possibili combinazioni di filtri wavelet passa-alto (HA) e passa-basso (LA) per un generico volume 3D.

8. 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.

9. 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.

9.1 Reclutamento dei pazienti

In questo studio sono stati coinvolti 113 pazienti arruolati tramite il database della Clinica Neurologica 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).

9.2 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.

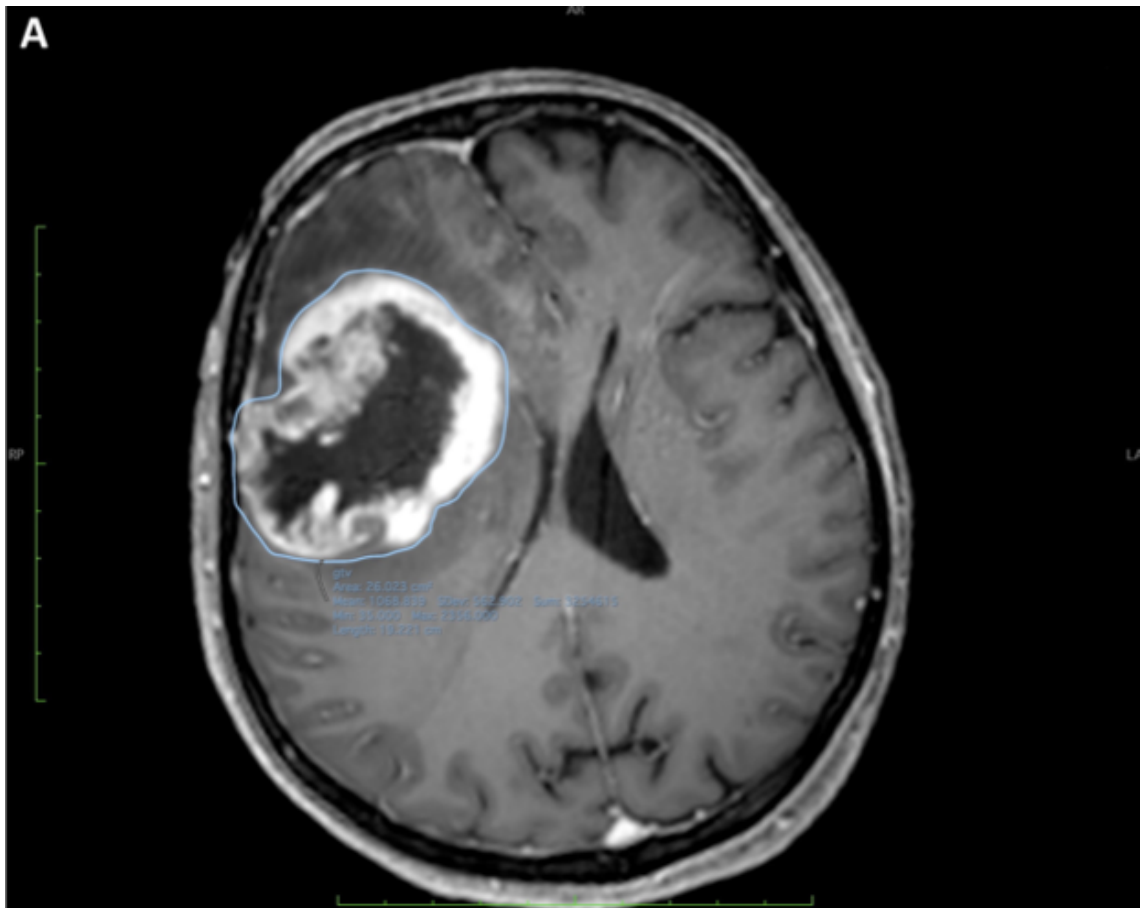


Fig. A: immagine RM di una donna di 59 anni a cui è stato diagnosticato un GBM

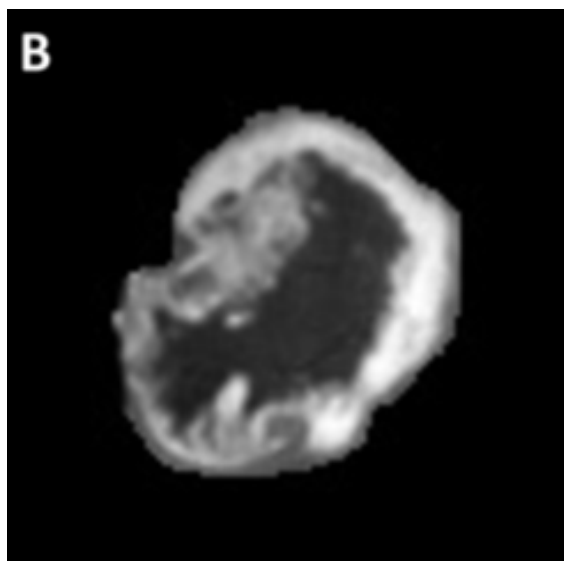


Fig. B: ROI estratta dalla regione segmentata

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).

9.3 Acquisizione dei dati per l'addestramento dell'IA

A seguire 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	36.289114656454416	41.036569057366385
GBM	0.41027410646345824	16.704549304190618	40.71558268247289	26.076809620810597
GBM	0.7368267046747555	42.34388376610144	57.46790052186363	67.00746227100382
GBM	0.7803146533993595	33.84710017619631	43.37622012959124	50.21951811795888
GBM	0.6268635043355448	36.20099200323677	57.749401189990564	61.0
GBM	0.7446291778583782	34.532761981644505	46.3757840929144	53.45091205957107
GBM	0.547784997880262	33.725140715269546	61.56638251462552	57.688820407423826
GBM	0.742208792309318	35.37813113631855	47.66600921856851	53.71219600798314
GBM	0.7075363768628413	30.05683139839651	42.4809697158838	45.69463863518345
GBM	0.5117422398772568	23.988845867949358	46.876814143196725	50.20956084253277
GBM	0.4953412160959059	29.315248385455828	59.1819284018149	60.440052945046304
GBM	0.6154707162130995	32.77293049195264	53.248561838327014	53.665631459994955
GBM	0.36745197044613576	20.312385268230056	55.27902121076698	46.04345773288535
GBM	0.694736236621404	23.90790849769093	34.412928587053855	35.510561809129406
GBM	0.8016824249434216	49.625526463282355	61.90172681755454	77.46612162745726
GBM	0.7975793348329729	32.80921429962365	41.13598844244689	50.80354318352215
GBM	0.6080659530640977	14.043161273079525	23.0947995070515	26.570660511172846
GBM	0.5585503618693208	34.1624114151429	61.16263411021758	55.072679252057455
GBM	0.20046551199487886	14.111961428308355	70.395956331226	21.840329667841555
GBM	0.7473928778828978	32.238442510563495	43.13453267294132	44.40720662234904

PCNSL/SCNSL

Diagnosis	Flatness	LeastAxisLength	MajorAxisLength	Maximum 2DDiameterColumn
Linfomi	0.782482959369546	24.277942684178022	31.02680051171848	39.0
Linfomi	0.4363943511422985	13.831542528483132	31.695054008554234	28.30194339616981
Linfomi	0.6346994685638658	18.00431213155502	28.36667276922946	31.953090617340916
Linfomi	0.3480694859507173	28.06513060397825	80.63082728243508	83.40863264674707
Linfomi	0.6467307858094863	29.031009830043807	44.8888632906301	52.80151512977634
Linfomi	0.6032391978163684	13.210929522002745	21.899985229448358	24.413111231467404
Linfomi	0.6417794423584057	13.604419028073316	21.19796635753852	22.80350850198276
Linfomi	0.4088653204029963	21.97100160582041	53.73652523076496	51.03920062069938
Linfomi	0.07792046803832473	16.13960343762326	207.12919010811243	27.784887978899608
Linfomi	0.6212187294685995	47.87883643998862	77.07242903147004	99.76472322419383
Linfomi	0.5892403671879421	13.980455891278561	23.72623579405822	26.90724809414742
Linfomi	0.4722540138542112	16.69316062710173	35.34784276551443	38.62641583165593
Linfomi	0.3054428348432321	15.776459728651613	51.651104327750396	25.495097567963924
Linfomi	0.6557846329566573	17.761957778815564	27.085047264273882	33.015148038438355
Linfomi	0.5435397723393264	25.950788445418453	47.74404701560209	51.19570294468082
Linfomi	0.758276973671348	34.15159483227371	45.03841738319179	54.378304497290095
Linfomi	0.745984235316845	19.50121853125741	26.141596039190528	28.844410203711913
Linfomi	0.2839144574017925	21.015171687321175	74.01937851153787	71.19691004531025
Linfomi	0.4981871647966339	27.777831332677486	55.757822151071956	82.05485969764375
Linfomi	0.0	0.0	41.95010480695512	41.0

9.4 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 i sopracitati è 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.

10. 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 mentre in ambito medico 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, 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

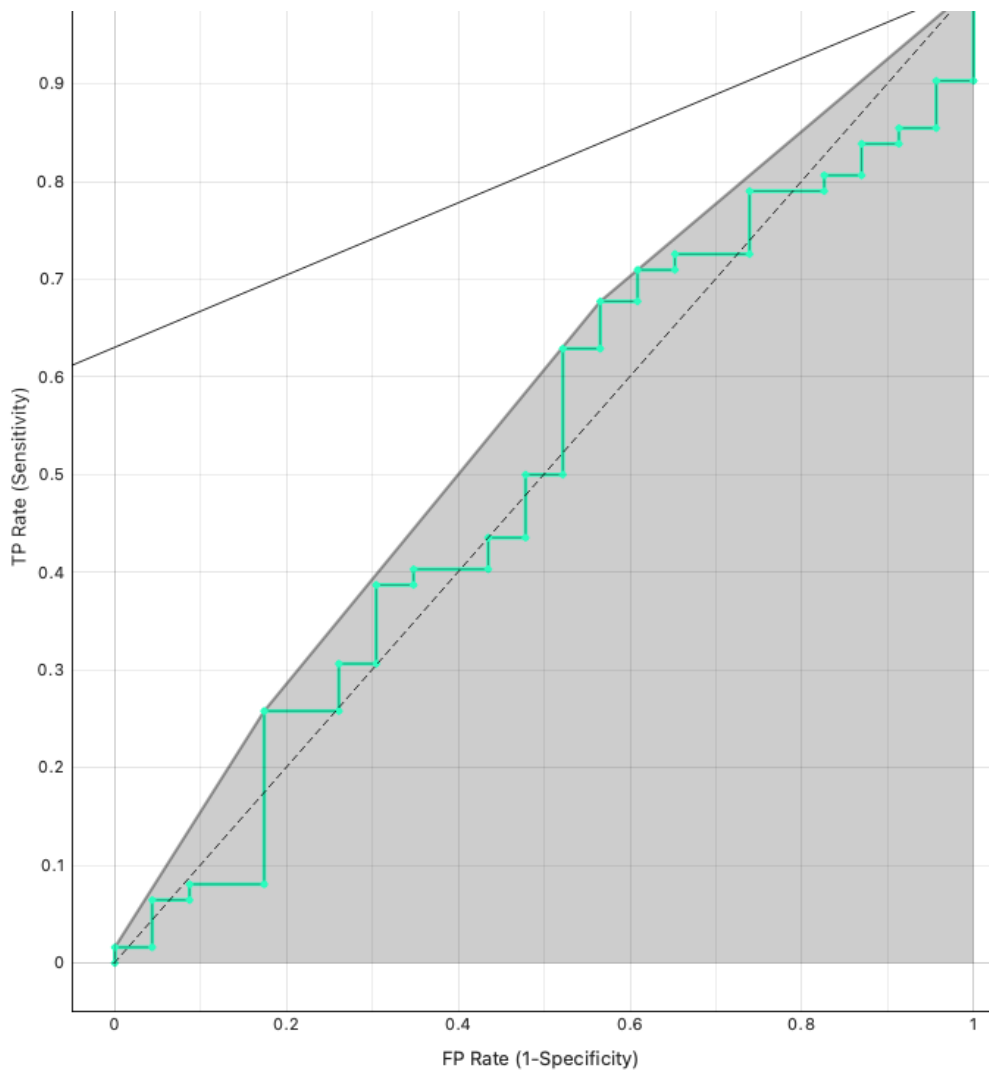
Tabella 10.1: Tabella di confronto fra Dataset Originale e Dataset bilanciato

10.1 GBM vs PCNSL/SCNSL - Original Dataset

10.1.1 Logistic Regression

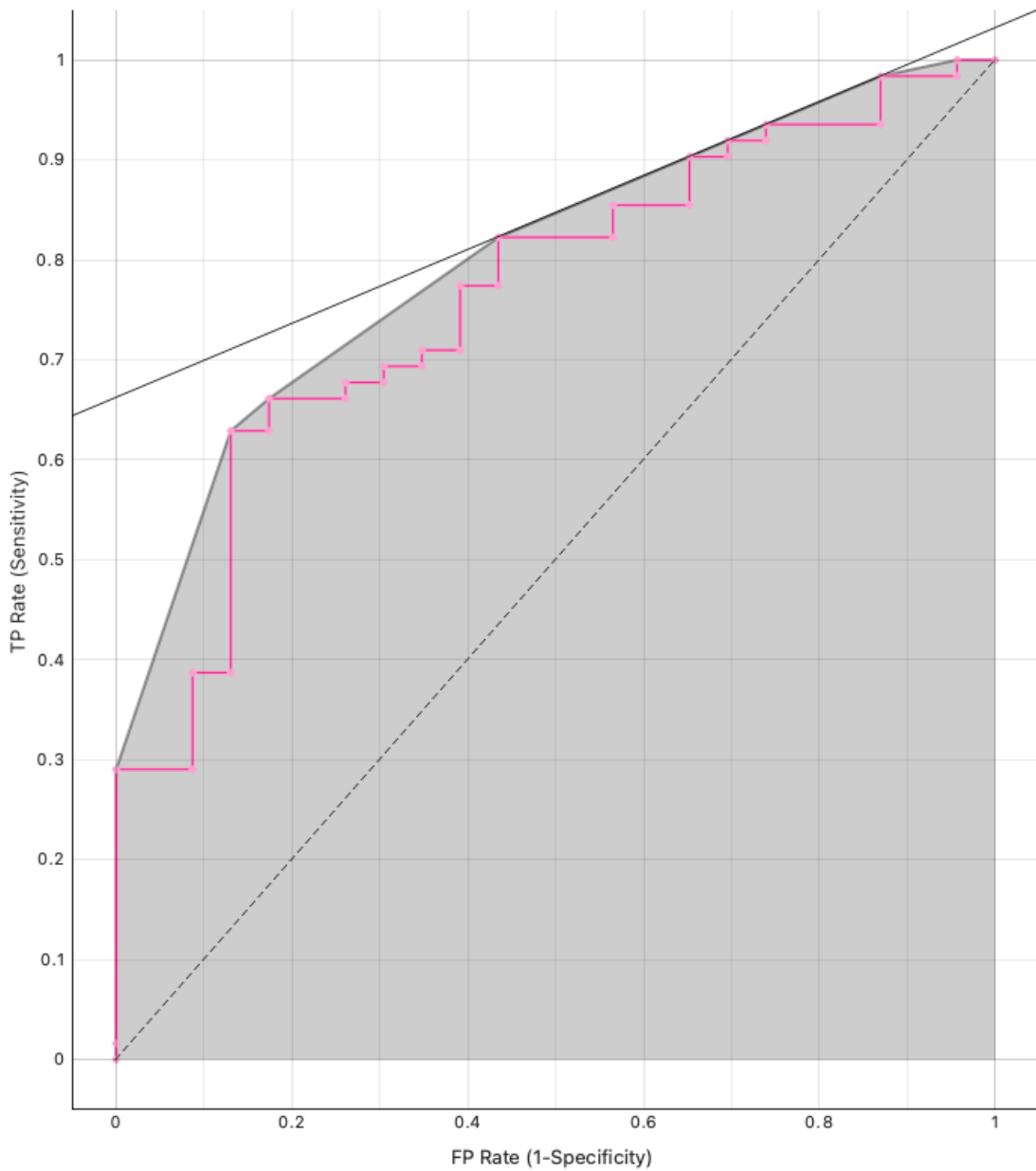
Il primo algoritmo ha classificato i due gruppi con un'accuratezza dell'40% ed AUC di 0,5. Con 20 GBM riconosciuti su 62, e 18 PCNSL/SCNSL su 23, con valori di specificità e sensibilità del 63% e del 40%. Questi risultati sono chiaramente insoddisfacenti ed evidenziano come il modello di IA basato su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

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



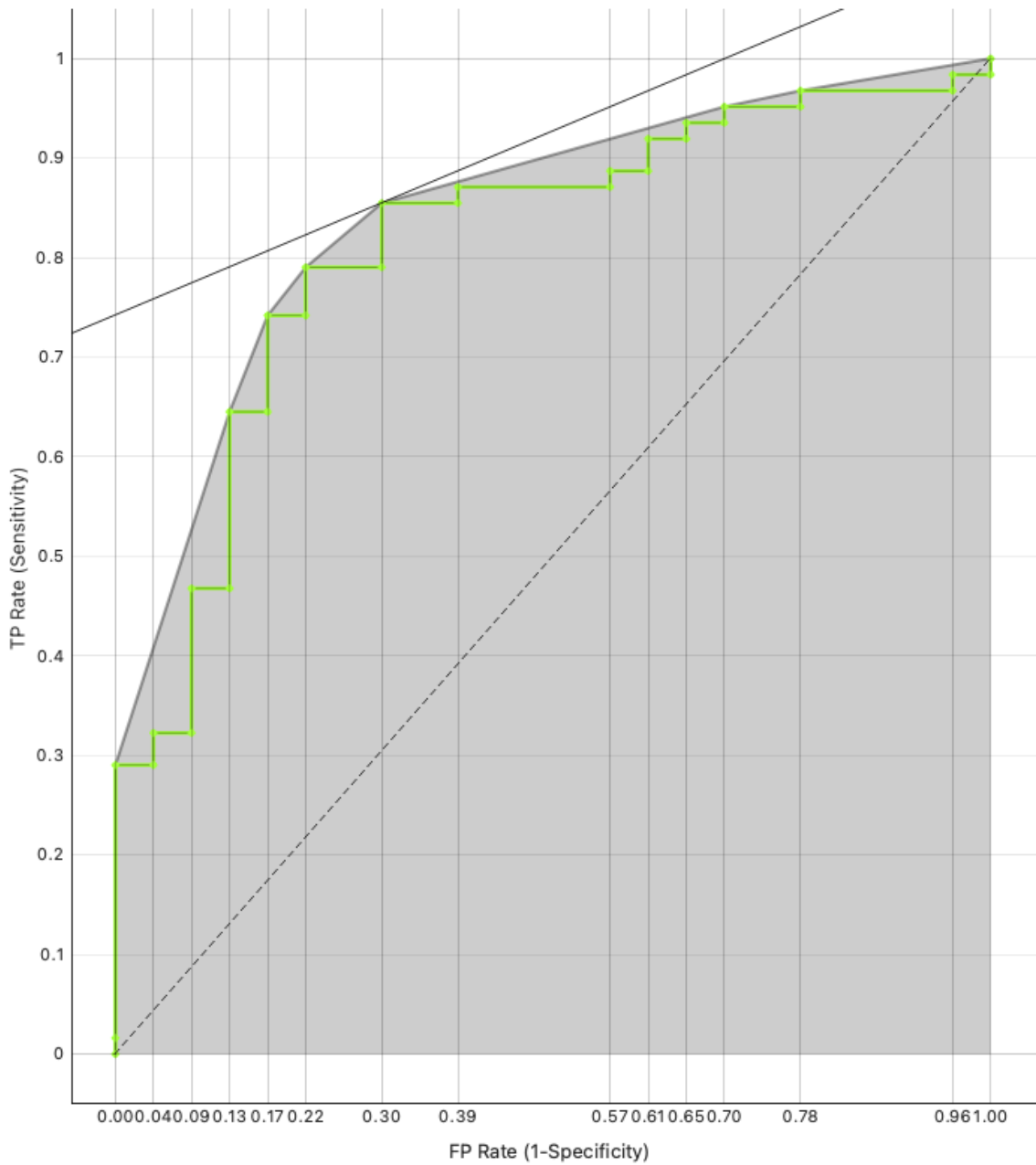
10.1.2 Random Forest

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.



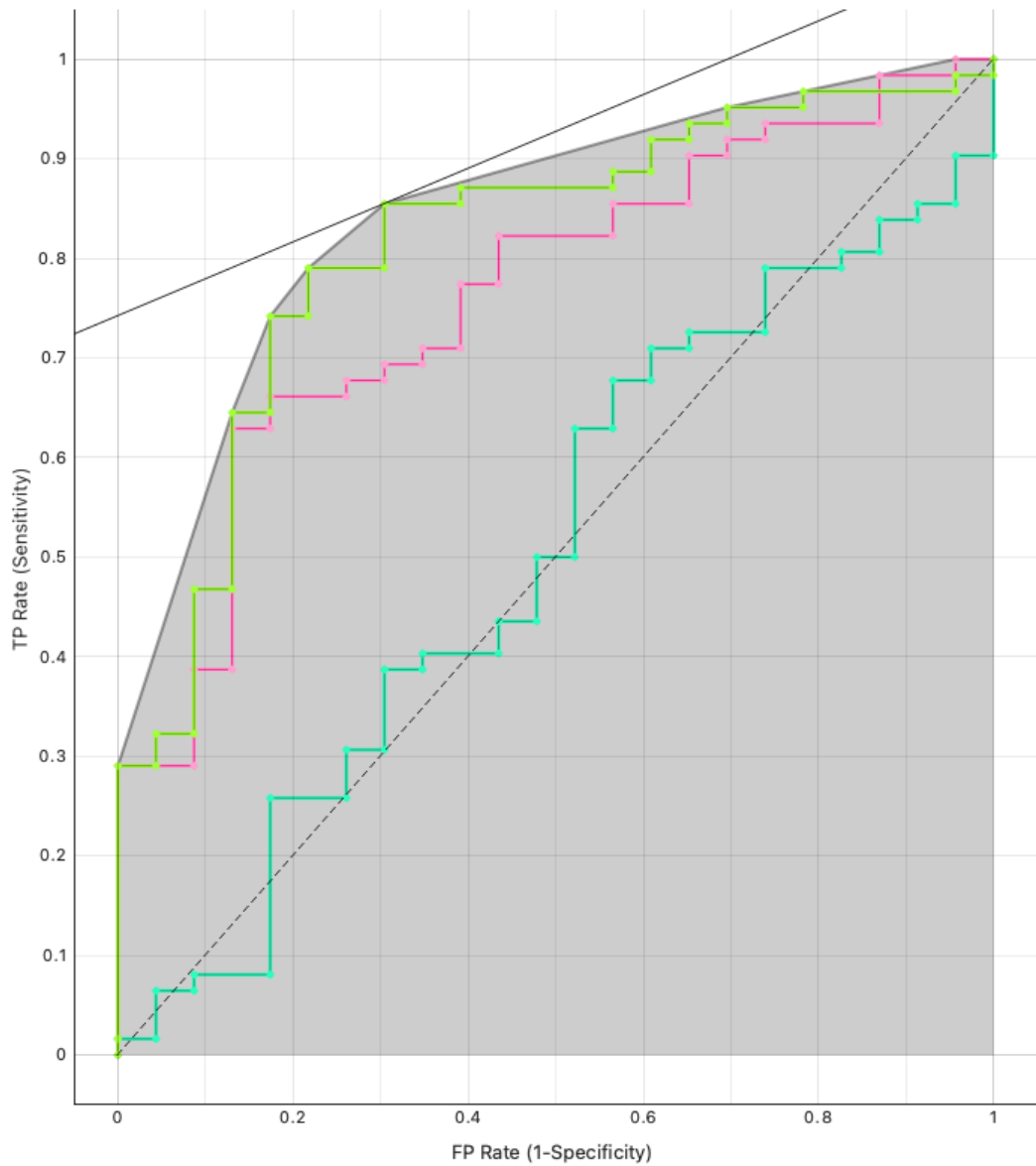
10.1.3 Neural Network

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.



Nel grafico sottostante andiamo a fare un confronto tra le tre curve ROC.

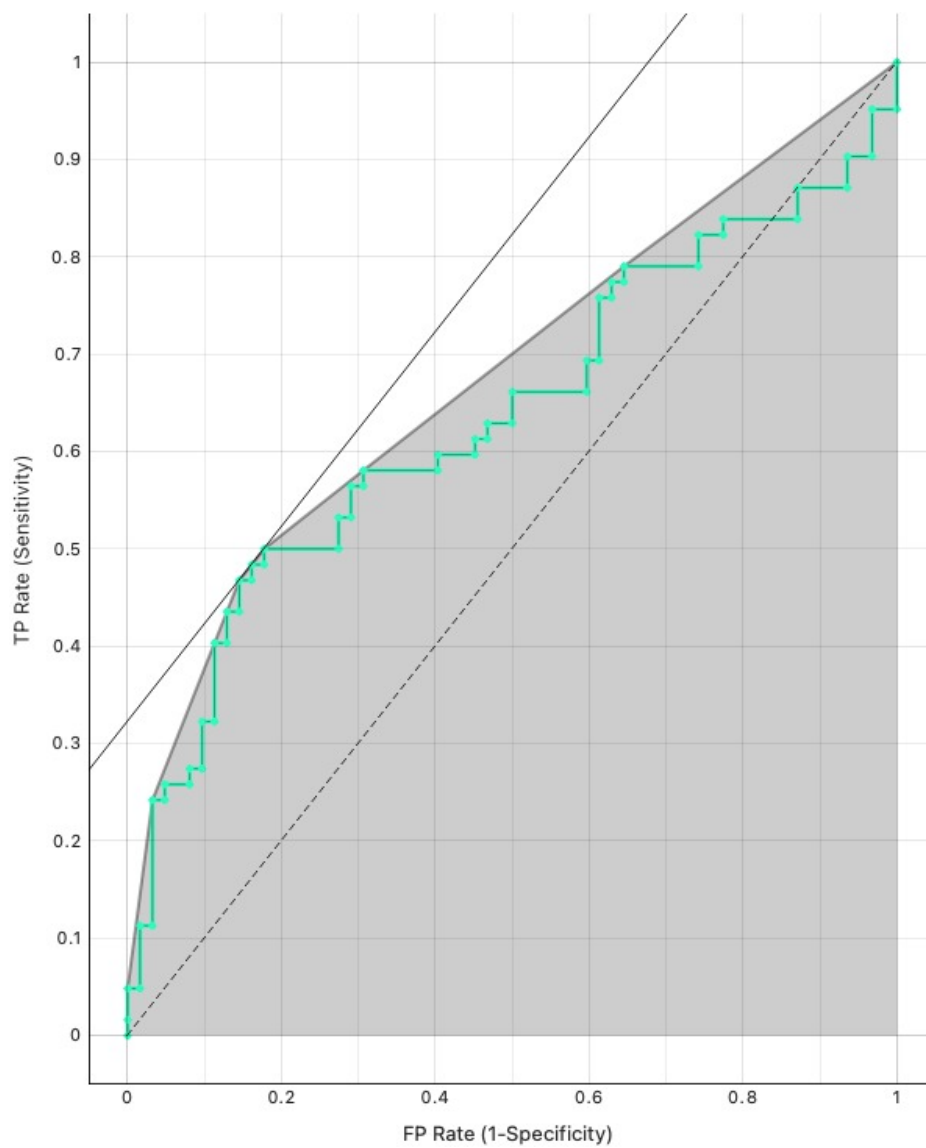
In particolare vediamo in azzurro la curva ROC legata all'algorithmo Logistic Regression, in verde quella legata all'algorithmo Neural Network, e in rosa viene preso in considerazione l'algorithmo Random Forest.



10.2 GBM vs LFN - Balanced Dataset

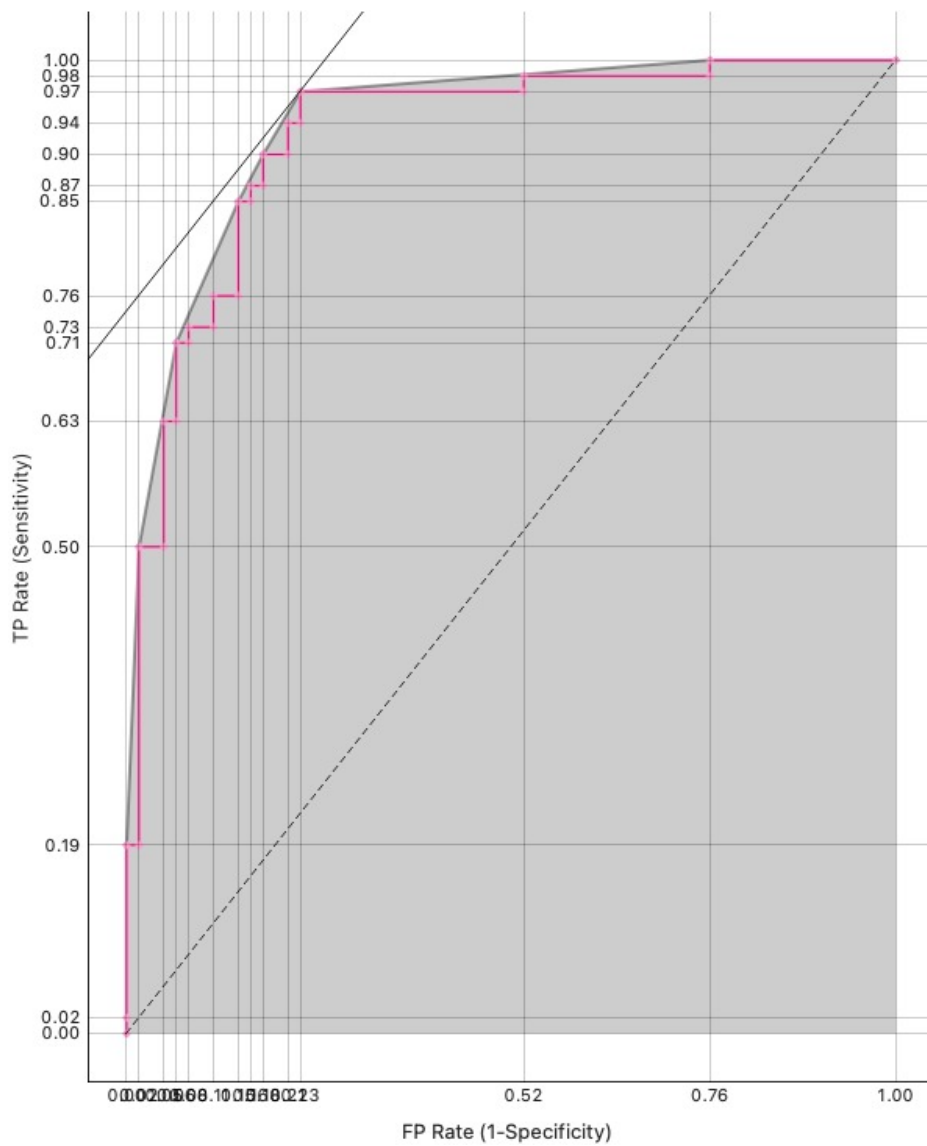
10.2.1 Logistic Regression

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.



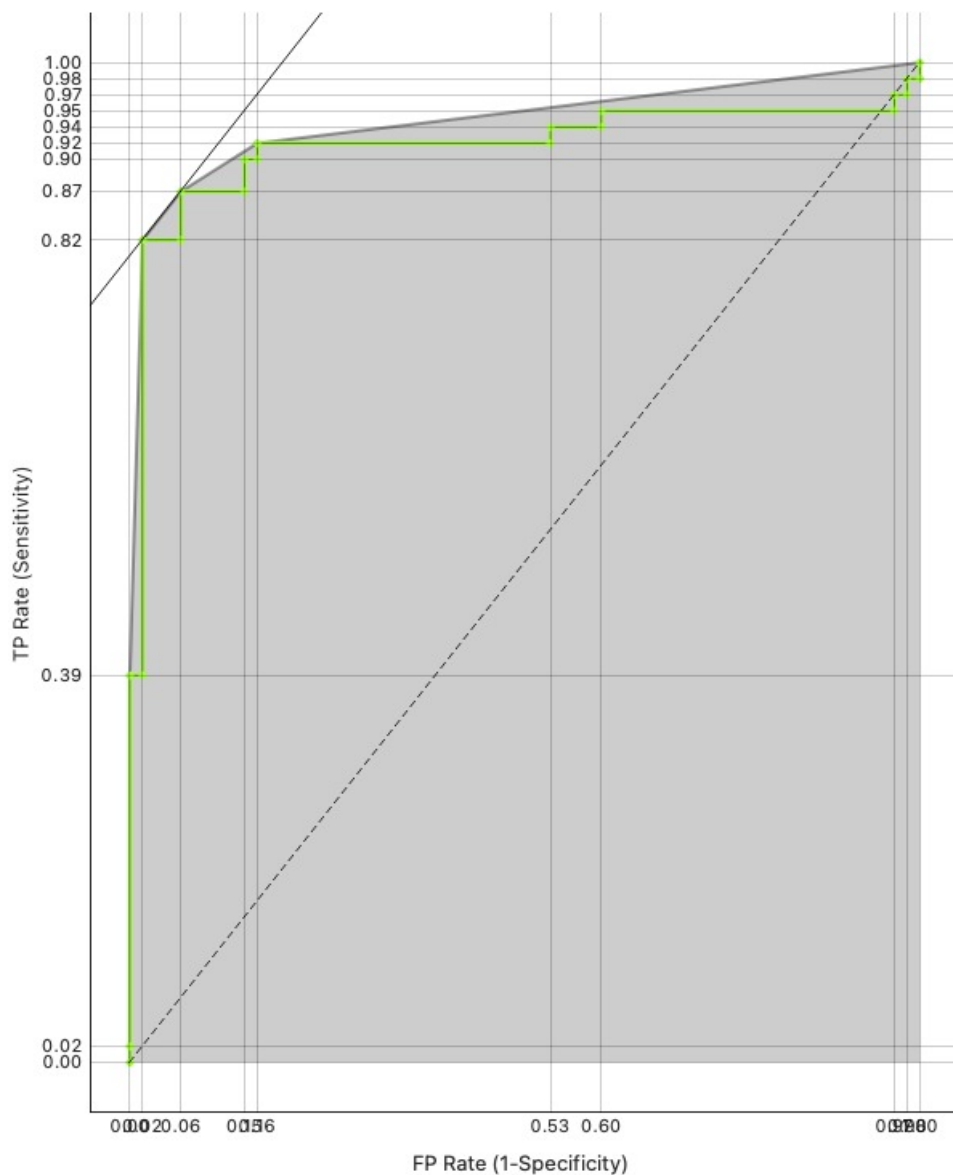
10.2.2 Random Forest

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.



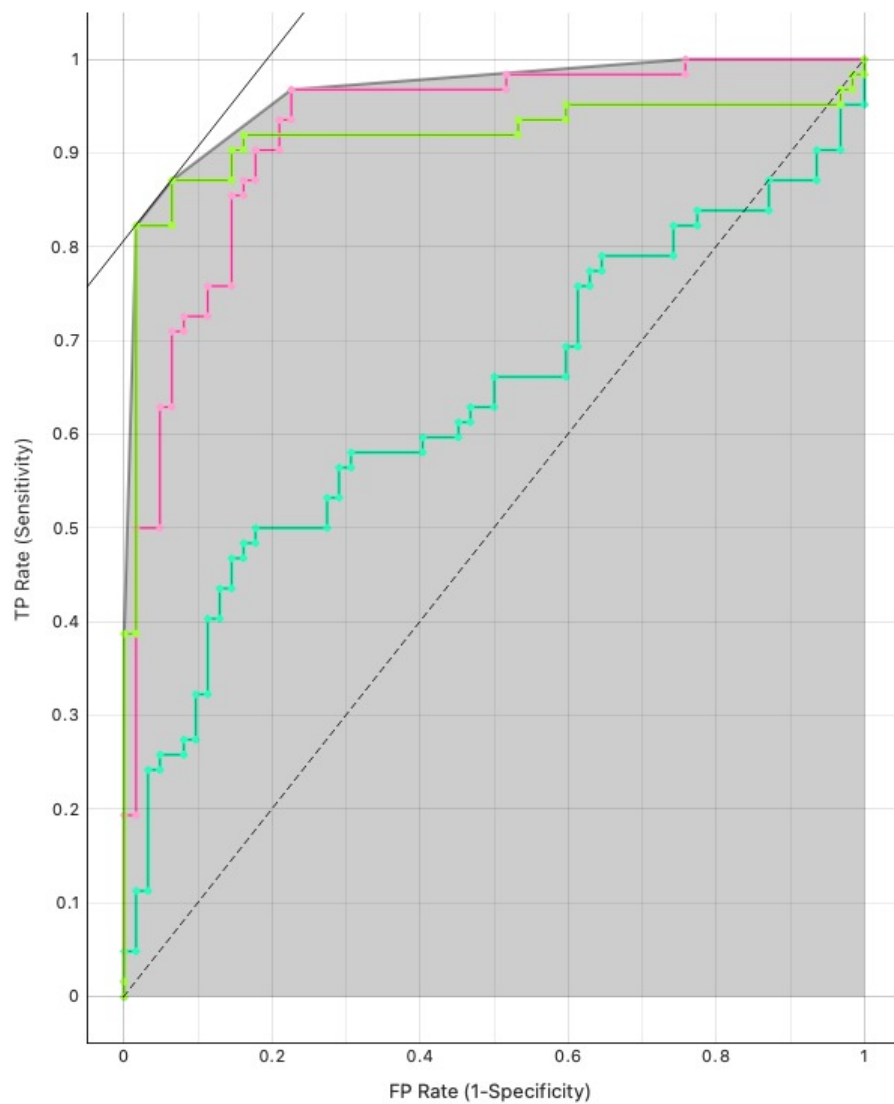
10.2.3 Neural Network

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%.



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.



10.3 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.

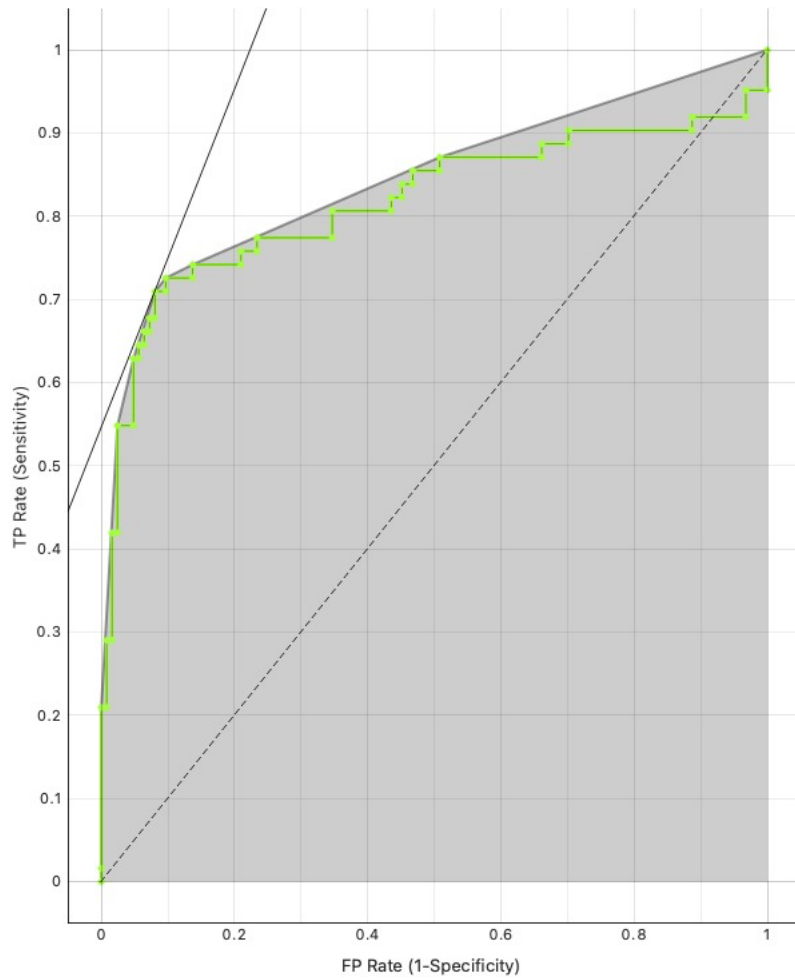
Come abbiamo potuto vedere in precedenza il modello più performante è stato il NN.

		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.



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.

11. 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 diagnosticamente 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.

12. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- 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
- A. M. Turing, “Computing Machinery and Intelligence,” Oxford University Press on, 1950. [Online]. Available: <http://www.jstor.orgStableURL:http://www.jstor.org/stable/2251299> Accessed: 25/08/2008 18:56
- M. Minsky, C. Shannon, and N. Rochester, “The Dartmouth College Artificial Intelligence Conference: The Next Fifty Years,” 2006.
- B. Y. , C. A. Godfellow I., “Deep Learning,” 2016. [\url{http://www.deeplearningbook.org}](http://www.deeplearningbook.org) (accessed May 23, 2023).
- B. Zhou, A. Khosla, A. Lapedriza, A. Oliva, and A. Torralba, “Learning Deep Features for Discriminative Localization,” Dec. 2015, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1512.04150>
- European Association of Geoscientist and Engineers - EAGE, “Introduzione al Machine learning.”
- P. Schober and T. R. Vetter, “Statistical Minute Logistic Regression in Medical Research,” 2021. [Online]. Available: www.anesthesia-analgesia.org 365
- 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.
- J. Jumper et al., “Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold,” *Nature*, vol. 596, no. 7873, pp. 583–589, Aug. 2021,
- F. Ren et al., “AlphaFold accelerates artificial intelligence powered drug discovery: efficient discovery of a novel CDK20 small molecule inhibitor,” *Chem Sci*, vol. 14, no. 6, pp. 1443–1452, Jan. 2023
- 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.
- A. Esteva et al., “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks,” *Nature*, vol. 542, no. 7639, pp. 115–118, Feb. 2017.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- J. P. Klein, *Handbook of Survival Analysis*. 2016.
- R. T. H. M. Larue, G. Defraene, D. De Ruyscher, 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.
- H. J. W. L. Aerts et al., “Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach,” *Nat. Commun.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–9, Jun. 2014.
- Z. Liu et al., “The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: Opportunities and challenges,” *Theranostics*, vol. 9, no. 5. Ivyspring International Publisher, pp. 1303–1322, 2019.
- V. Kumar et al., “Radiomics: The process and the challenges,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 30, no. 9, pp. 1234–1248, Nov. 2012.
- 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.
- M. Schwier et al., “Repeatability of Multiparametric Prostate MRI Radiomics Features,” no. August 2018, pp. 1–16, 2019.
- 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.
- D. V. Fried et al., “Prognostic value and reproducibility of pretreatment ct texture features in stage III non-small cell lung cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 90, no. 4, pp. 834–842, Nov. 2014.
- M. Shafiq-UI-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.

- M. Shafiq-Ul-Hassan, K. Latifi, G. Zhang, G. Ullah, R. Gillies, and E. Moros, “Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018.
- R. B. Ger et al., “Comprehensive Investigation on Controlling for CT Imaging Variabilities in Radiomics Studies,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 13047, Dec. 2018.
- 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.
- 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.
- 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.
- D. Jiráček, M. Dezortová, and M. Hájek, “Phantoms for texture analysis of MR images. Long-term and multi-center study,” *Med. Phys.*, vol. 31, no. 3, pp. 616–622, Mar. 2004.
- M. E. Mayerhoefer, P. Szomolanyi, D. Jirak, A. Materka, and S. Trattnig, “Effects of MRI acquisition parameter variations and protocol heterogeneity on the results of texture analysis and pattern discrimination: An application-oriented study,” *Med. Phys.*, vol. 36, no. 4, pp. 1236–1243, Apr. 2009.
- 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.
- 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.
- C. Parmar, P. Grossmann, D. Rietveld, M. M. Rietbergen, P. Lambin, and H. J. W. L. Aerts, “Radiomic machine-learning classifiers for prognostic biomarkers of head and neck cancer,” *Front. Oncol.*, vol. 5, no. DEC, 2015.
- T. P. Coroller et al., “CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma,” *Radiother. Oncol.*, vol. 114, no. 3, pp. 345–350, Mar. 2015.
- “Welcome to pyradiomics documentation! — pyradiomics 2.1.0 documentation.” [Online]. Available: <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/2.1.0/>. [Accessed: 17-115 Mar-2020].

- A. Zwanenburg, S. Leger, M. Vallières, and S. Löck, “Image biomarker standardisation initiative,” *Radiology*, p. 191145, Dec. 2016.
- “Radiomic Features — pyradiomics v3.0.post2+g896682d documentation.” [Online]. Available: <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>. [Accessed: 20-Feb-2020].
- I. Daubechies, M. Barlaud, and P. Mathieu, “Image Coding Using Wavelet Transform,” *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 1, no. 2, pp. 205–220, 1992.
- 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.
- Rampado O., Coriasco M., “Principi fisici di base”, *Sistema Nervoso Centrale: tecniche di studio RM*. Torino, 4 Ottobre 2002.
- Stroman P.W., Malisza K.L., Onu M. Functional magnetic resonance imaging at 0.2 Tesla. *Neuroimage* 2003; 20: 1210-1214.
- Lange, F., Hornschemeier, J., Kirschstein T. Glutamatergic Mechanisms in Glioblastoma and Tumor-Associated Epilepsy. *Cells* (2021).
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., A. Ondracek, Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro-Oncol*, 15 (2013).
- Ohgaki, H., Kleihues, P. The definition of primary and secondary glioblastoma *Clin. Cancer Res.* 19 (2013).
- Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., Ohgaki, H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin. Cancer Res*, 15, 6002-6007 (2009).
- Yan, H. D. Parsons, Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. et al., IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N. Engl. J. Med*, 360, 765-773 (2009).
- Lacroix, M. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* 95, 190- 198 (2001).
- Ostrom Q. T. et al. Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 11, 329-335 (2011).
- Weller, M., Berger, M .S. Gliomas,» *Handbook of Clinical Neurology.* 134 (2016)
- Bondy, M. L. et al. Brain tumor epidemiology *Cancer*, 113, 1953-1968 (2008).

- Picano, E., Vano, E., Domenici, L., Bottai, M., Isabella, T. C. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. *BMC Cancer*, 12, (2012).
- Ostrom, Q. T., The epidemiology of glioma in adults: a review. *Neuro-Oncology*, 0, 1-18 (2014).
- Baan, R. et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol.*, 12, (2011).
- Schwartzbaum, J.A. et al. Inherited variation in immune genes and pathways and glioblastoma risk *Carcinogenesis*. 31,1770-1777 (2010).
- Dziurzynski, K. et al. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 14,246-255 (2012).
- Wick, W., Platten, M. CMV infection and glioma, a highly controversial concept struggling in the clinical arena. *Neuro Oncol*, 16, 332-333 (2014).
- Amirian, E. S. et al History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC) *Cancer Med.* 5, 1352-1358 (2016).
- Kim, Y., Steinbach, J. P. Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. *Curr Opin Neurol*, 23, 583-591 (2010).
- Wrensch, M. et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am. J. Epidemiol.*, 145, 581-593 (1997).
- Scheurer, M. E. et al. Aggregation of Cancer in First-Degree Relatives of Patients with Glioma. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark*, 16, 2491-2495 (2007).
- Shete, S. et al. Genome-Wide High-Density SNP Linkage Search for Glioma Susceptibility Loci: Results from the Gliogene Consortium. *Cancer Res.* , 71, 7568-7575 (2011).
- Nakada, M. et al, Aberrant signaling pathways in glioma. *Cancers*, 3, 3242-3278 (2011).
- Babu, R. et al. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma J. *Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas*, 20, 1117-1121 (2013).
- Zada, G., Bond, A. E., Wang, Y. P., Giannotta, S. L., Deapen, D. Incidence trends in the anatomic location of primary malignant brain tumors in the United States. *World Neurosurg.* 77, 518-524 (2012).
- Osborn, A. G., «Diagnostic imaging: brain. Amirsys. Amirsys (2010).

- Al-Okaili, R. N. et al. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 26, 173-189 (2006).
- Le Bihan, D., Turner, R., Douek, P., Patronas, N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 159, 591-599 (1992).
- F. G. F. H. e. a. Tien R.D., Felsberg, G. J., Friedman, H., Brown, M., Macfall, J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 162, 671-677 (1994).
- Le Bihan, D. Theoretical principles of perfusion imaging. Application to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 27, 6-11 (1992).
- Law, M. et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 746-755 (2004).
- Covarrubias D. J., Rosen, B. R., Lev, M. H. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist* 9, 528-537 (2004).
- Cho, Y. D., Choi, G. H., Lee, S. P., Kim, J. K. H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors *Magn Reson Imaging* 21, 663-672 (2003).
- Rees, J.H., Smirniotopoulos, J. G., Jones, R. V., Wong, K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 16, 1462-1463 (1996).
- H. J. C. J. e. a. Barajas Jr, R. F. et al Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: influence on anatomic and physiologic MR imaging. *Radiology* 254, 564-576 (2010).
- ElBanan, M. G. et al. Imaging Genomics of Glioblastoma State of the Art Bridge Between Genomics and Neuroradiology. *Neuroimag Clin N Am* 25, 141-153 (2015).
- Katherine S. Panageas, Elena B. Elkin, Lisa M. DeAngelis, Leah Ben-Porat, Lauren E. Abrey." Trends in survival from primary central nervous system lymphoma". *Cancer*, 2005, 104, 11.
- Janet E. Olson, Carol A. Janney, Ravi D. Rao, James R. Cerhan, Paul J. Kurtin, David Schiff, Richard S. Kaplan, Brian Patrik O'Neill. "The continuing increase in the incidence of primary central nervous system Non-Hodgkin lymphoma." *Cancer* 2002, 95,7.
- Eleanor Fraser, Katherine Gruenberg, James L. Rubenstein. New approaches in primary central nervous system lymphoma. *Chinese Clinical Oncology* 2015, 2304-3865.
- James L. Rubenstein, Neel K. Gupta, Gabriel N. Mannis, Amanda K. LaMarre, Patrick Treseler." How I treat CNS Lymphomas". *Blood Journal* 2013, 122(14):2318-2330.

- Fred H. Hochberg, M.D., Douglas C. Miller, M.D., Ph.D. "Primary Central Nervous System Lymphoma". *J. Neurosurg* 1988, 68:835-853.
- Eichler AF, Batchelor TT. "Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging." *Neurosurg Focus* 2006, 21,(5):E15.
- Han W. Tun, David Personett, Karen A. Baskerville, David M. Menke, Kurt A. Jaeckle, Pamela Kreinest, Brandy Edenfield, Abba C. Zubair, Brian P. O'Neil, Weil R. Lai, Peter J. Park, Micheal McKinney. "Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma". *Blood Journal* 2008, 111:3200-3210.
- Wernick, M.N.; Yang, Y.; Brankov, J.G.; Yourganov, G.; Strother, S.C. Machine Learning in Medical Imaging. *IEEE Signal Process Mag.* 2010, 27, 25–38. [CrossRef] [PubMed]
- McBee, M.P.; Awan, O.A.; Colucci, A.T.; Ghobadi, C.W.; Kadom, N.; Kansagra, A.P.; Auffermann, W.F. Deep Learning in Radiology. *Acad. Radiol.* 2018, 25, 1472–1480. [CrossRef] [PubMed]
- Rudin, C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat. Mach. Intell.* 2019, 1, 206–215. [CrossRef] [PubMed]
- Articolo di "Sensors": A Pipeline for the Implementation and Visualization of Explainable Machine Learning for Medical Imaging Using Radiomics Features

13. RINGRAZIAMENTI

Voglio incominciare ringraziando il Prof. G. Polonara, per i confronti costruttivi, gli approfondimenti, gli stimoli, gli spunti forniti alla mia tesi, oltre che per la sua disponibilità mai venuta meno, e senza la quale la stessa avrebbe avuto di certo esiti inferiori. Grazie per la pazienza che ha avuto nel correggermi e migliorarmi, per le conoscenze che mi ha trasferito e per l'entusiasmo che mi ha trasmesso.

Grazie a Denis per l'esempio datomi, e che io considero indimenticabile, di come sia possibile amare e far amare lo studio e la conoscenza di una materia non facile, attraverso i nostri dialoghi e i confronti mai banali ma anzi sempre costruttivi.

Grazie a Francesco per la capacità che ha dimostrato di stimolare il mio interesse per l'argomento qui discusso, di mostrarmi aspetti e sfaccettature relative alla fisica, che senza di lui probabilmente avrei ignorato, e infine, per la sua pazienza, per la fiducia in me e per l'entusiasmo che mi ha trasmesso.

Grazie ai TRMIR, ai medici, agli infermieri, ai fisici dell'Ospedale di Torrette per ogni singola parola, per ogni singolo consiglio e per ogni singolo abbraccio.

Grazie ai miei ex compagni di corso per avermi aiutata anche a km e km di distanza e per avermi spinto a non mollare nonostante le numerose difficoltà.

Grazie a Daniele, Luigi e Gianni per avermi supportata ma soprattutto sopportata in questo mio percorso.

Un ringraziamento speciale va alla mia guida, non solo in ambito universitario...

Alla mia mamma adottiva...

Grazie Fede per aver creduto in me anche quando io ho smesso di farlo.

Grazie per ogni singola parola, per ogni singolo "io credo in te".

Grazie per avermi asciugato le lacrime, per avermi fatto rimboccare le maniche e per avermi tolto quella benda che avevo davanti agli occhi che mi faceva vedere tutto nero.... Tutto così insormontabile.

Grazie per avermi fatto capire che non aveva senso buttar via la mia vita, ma che al contrario oltre a quel tunnel buio c'erano e ci saranno un mondo di gioie.

Grazie per avermi teso la mano nei momenti in cui avrei voluto buttare tutto all'aria.

Grazie per ogni singolo messaggio, per ogni singola chiamata, per ogni singola volta in cui ai miei "Fede non ce l'ha faccio più" seguivano sempre messaggi del tipo "devi imparare a dire di no", "prima c'è Veronica, poi viene tutto il resto".

Grazie perché sai trovare sempre il lato bello di me anche quando mi sento così sbagliata che nemmeno io mi sopporto.

Grazie perché sei sempre al mio fianco anche quando il mondo mi volta le spalle.

Grazie per avermi fatto capire che in fondo anche io merito di essere felice.

"Ti accompagnerò in questo strazio finché non ti vedrò un po' più serena...sono così preoccupata per te..."

Se sono qui oggi è anche grazie a te.

Ora fai parte della mia vita e fidati quando ti dico che ne farei per sempre parte.

Ti voglio un mondo di bene, non dimenticartelo mai.

Grazie ai miei amici, quelli di sempre, quelli veri, sempre pronti a tirarmi su di morale ogni volta che mi sono sentita persa.

Grazie all'amore della mia vita per avermi fatto prendere coscienza delle mie enormi potenzialità.

È stata una maratona di notte insonni, sveglie prima dell'alba e intere notti passate sopra i libri, ma alla fine ce l'abbiamo fatta!

Non posso trascurare lo sport, mio più grande maestro di vita. In tutte le sue manifestazioni di amicizia, apprendimento, competizione. Mi ha insegnato per primo la

costanza, la perseveranza e la dedizione, quando ancora lo studio non riusciva a emergere nella mia vita. Lo sport mi ha accompagnata passo dopo passo tra le mie scelte, insegnandomi ad affrontare il mondo in tutte le sue sfaccettature, insegnandomi a non mollare MAI.

Un ringraziamento speciale va alla Nazionale Italiana di Tuffi dalle Grandi altezze, per avermi aiutata ad affrontare la mia carriera universitaria nel migliore dei modi, nonostante i numerosi impegni sportivi, permettendomi così di coronare i miei sogni più grandi, rappresentare l'Italia durante l'Europeo di Roma 2022 e allo stesso tempo di laurearmi.

Durante il tirocinio presso l'Ospedale, tutti mi descrivevano come “la ragazza piena di tatuaggi e con gli occhi dolci alla quale era impossibile non volere bene e non innamorarsi sin dal primo istante”.

Beh, ora voglio rivolgermi a quella “ragazza tatuata”:

Promettimi che non perderai mai il sorriso, e che affronterai la vita a muso duro, ma soprattutto promettimi che smetterai di non sentirti all'altezza delle situazioni.

Ti auguro che tu possa capire quanto vali veramente, quanto buono c'è dentro di te e quante cose belle sei riuscita a fare e quante ne farai.

Ti auguro di riuscire a goderti tutto ciò che la vita ha in serbo per te.

Ti auguro il meglio, perché te lo meriti.

Ora papà mi rivolgo a te...

Ormai 4 anni fa ti ho fatto una promessa, ad oggi posso dire di averla mantenuta, anche se purtroppo non potrai goderne a pieno come avresti voluto.

Nonostante tutto però tu ci sei sempre stato, in tutti i momenti difficili, in tutte le volte dove hanno provato a buttarmi per terra, io ho sempre sentito la tua mano sopra la mia spalla papà, ho sempre saputo cosa fare... Perché io e te siamo uguali, mi basta solamente seguire il mio istinto per sapere che tu ti saresti mosso allo stesso modo.

Mi sono laureata papà, mi sono laureata per me e per te, così il mondo imparerà che con noi non si scherza, che per quanto la vita sia difficile non riusciranno ad abbattermi.

Volevo ringraziarti perché nonostante la tua prematura scomparsa, mi hai lasciata con la Donna più forte che io conosca, mi hai lasciata con la mamma che si è fatta carico di tutto,

dovresti vederla papà, per quanto va veloce non fa capire nulla neanche a me, è un fiume in piena inesauribile che mi tiene al sicuro e non mi fa mancare nulla.

Grazie Mamma, grazie perché nonostante tutto il dolore che ti porti dentro, ti sei rialzata ancora una volta, più forte di prima per tenerci in piedi in mezzo alla tempesta.

Lo so che sei stanca e provata, la vita ti ha portato via l'amore troppo presto, ma la tua forza illimitata ci ha riempiti di vita.

Io ed Alex ti amiamo tanto mamma, e sono certa che, insieme a noi, anche papà sta festeggiando questo enorme traguardo.

Oggi è un giorno speciale, questo "pezzo di carta" non è una semplice Laurea, non è semplicemente la fine di un percorso universitario, ma è la dimostrazione di quanto la forza di volontà prevalga sopra ogni cosa.

Ringrazio me stessa per la determinazione che non credevo di avere e per aver capito che per lasciar andare il dolore, bisogna affrontarlo.

Perché in fondo....

“Per arrivare all'alba, non c'è altra via che la notte”.

*Grazie di cuore a tutti coloro che hanno contribuito
alla riuscita di questo enorme traguardo.*

*“Non mi giudicate per i miei successi
ma per tutte quelle volte che sono caduto
e sono riuscito a rialzarmi”*

(Nelson Mandela)