



POLITECNICO DI TORINO

**Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica
Tesi di Laurea Magistrale**

**Analisi radiomica di tumori cerebrali studiati
con 18 F-DOPA PET/CT**

Relatori:

Prof. Gianni Coppa

Prof.ssa Désirée Deandreis

Dott.ssa Michela Zotta

Candidata

Ambra Maria Torre

Ottobre 2022

Sommario

Oggetto di questo studio sono state le immagini PET/CT cerebrali con 18F-DOPA di tumori cerebrali di origine gliale.

Gli obiettivi di questo studio sono stati due. Il primo è stato sperimentare le possibilità di cui LIFEx (Local Image Feature Extraction, un freeware per il calcolo delle feature radiomiche di immagini mediche) dispone per potere segmentare in modo semiautomatico le lesioni tumorali. Le segmentazioni semiautomatiche sono state confrontate con la corrispettiva manuale, considerata come Ground Truth, attraverso le metriche di sensitivity, specificity, accuracy, precision, border error, Dice. I risultati più interessanti sono stati ottenuti con la tecnica Contrast Based Method e Nestle, le quali sono entrambe delle soglie adattive. Con Il Contrast based method si è ottenuto una sensitivity uguale 85,831%, un border error uguale a 41,231%, e un Dice uguale a 0,795. Con Nestle, usando un valore uguale a 0,22 per il parametro β , si è ottenuto una sensitivity uguale a 76,230%, un border error uguale 39,945% e un Dice uguale a 0,772.

Dopo questa fase si è passati al calcolo delle features radiomiche mediante l'utilizzo di LIFEx sulle lesioni segmentate manualmente prese come Ground Truth.

Come secondo obiettivo è stato valutato se ed in che modo le features permettano di distinguere tra 2 sottopopolazioni: una con metilazione del gene MGMT (6-O-methylguanine-DNA methyltransferase) e l'altra senza. Il gene MGMT è coinvolto nella riparazione del danno da agenti alchilanti, quindi chemioterapici: una ipermetilazione nel promotore di questo gene ha come conseguenza una minore espressione del gene stesso che porterà ad una minore produzione di enzima MGMT; pertanto ci sarà una minore capacità da parte delle cellule tumorali di riparare il danno provocato dai chemioterapici. Di conseguenza l'ipermetilazione del gene MGMT si traduce in una migliore responsività al trattamento. Dal momento che i tumori metilati hanno una prognosi significativamente migliore rispetto ai non metilati è di grande interesse conoscere lo stato di metilazione del gene MGMT.

Data la dimensione limitata del data set non è stato possibile costruire un modello predittivo dello stato di metilazione a partire dalle features estratte. Nonostante ciò, da una valutazione senza fini di statistica inferenziale della differenza quantitativa tra le features nelle 2 sottopopolazioni si è evinto come alcune features di un gruppo avessero dei valori doppi, tripli, otto volte maggiori o anche di un ordine di grandezza maggiore rispetto alle features corrispettive nell'altro gruppo.

Questo studio, seppur preliminare, sottolinea il potenziale futuro ruolo della radiomica nello studio dei gliomi cerebrali, con importanti risvolti diagnostici e prognostici.

Summary

The subject of this study was PET/CT images with 18F-DOPA of brain tumours of glial origin.

The objectives of this study were twofold. The first was to test the possibilities that LIFEx (Local Image Feature Extraction, a freeware for calculating radiomic features of medical images) has for semi-automatic segmentation of tumour lesions. The semi-automatic segmentations were compared with the corresponding manual one, considered Ground Truth, through the metrics of sensitivity, specificity, accuracy, precision, border error, Dice. The most interesting results were obtained with the Contrast Based Method and Nestle technique, both of which are adaptive thresholds. With the Contrast based method, a sensitivity equal to 85.831%, a border error equal to 41.231%, and a Dice equal to 0.795 were obtained. With Nestle, using a value equal to 0.22 for the parameter β , we obtained a sensitivity equal to 76.230%, a border error equal to 39.945% and a Dice equal to 0.772.

After this step, we moved on to the calculation of the radiomic features using LIFEx on the manually segmented lesions taken as Ground Truth.

The second objective was to assess whether and how the features allow a distinction between two subpopulations: one with methylation of the MGMT (6-O-methylguanine-DNA methyltransferase) gene and the other without. The MGMT gene is involved in the repair of damage caused by alkylating agents, i.e. chemotherapeutic agents: hypermethylation in the promoter of this gene results in lower expression of the gene itself, which leads to lower production of the MGMT enzyme; therefore this will result in a reduced ability of the tumoral cells to repair the damage caused by chemotherapeutic agents. Consequently, hypermethylation of the MGMT gene results in better responsiveness to treatment. Since methylated tumors have a significantly better prognosis than unmethylated ones, it is of great interest to know the methylation status of the MGMT gene.

Due to the limited size of the data set, it was not possible to construct a predictive model of the methylation status from the extracted features. Nevertheless, an evaluation, without statistical purpose, of the quantitative difference between the features in the two subpopulations showed that some features in one group had values that were double, triple, eight times or even an order of magnitude greater than their counterparts in the other group.

This study, although preliminary, underlines the potential future role of radiomics in the study of cerebral gliomas, with important diagnostic and prognostic implications.

Ringraziamenti

Ringrazio il Relatore Prof. Gianni Coppa, per avermi indirizzata nella fase più importante del mio percorso accademico, inoltre le Correlatrici Prof.ssa Désirée Deandreis Direttrice del reparto di medicina nucleare presso il Servizio di Medicina Nucleare Universitario dell'Ospedale Molinette di Torino e la Dott.ssa di medicina nucleare Michela Zotta che l'ha validamente coadiuvata nel supportare il mio lavoro di tesi, dedicandosi con interesse in un ambiente professionale di grande impegno.

Ringrazio anche per i loro consigli gli Ingg. Bruno De Santi, Massimo Salvi, Marco Ghislieri assistenti del Politecnico di Torino e ancora la Dott.ssa Elena Califaretti dell'Ospedale Molinette.

Fra tutti i docenti cui va la mia riconoscenza, alla Prof.ssa Luisella Caire rivolgo un profondo grazie per il valore umano e professionale dei suoi insegnamenti, e soprattutto per l'affetto con cui mi ha accompagnato nei momenti sia belli che difficili di tutti questi anni.

Indice

<i>Sommario</i>	<i>I</i>
<i>Summary</i>	<i>II</i>
<i>Ringraziamenti</i>	<i>III</i>
<i>Indice</i>	<i>IV</i>
<i>Elenco delle Tabelle</i>	<i>VI</i>
<i>Elenco delle Figure</i>	<i>VII</i>
<i>Parte I</i>	<i>- 1 -</i>
<i>Capitolo 1</i>	<i>- 3 -</i>
<i>Introduzione generale</i>	<i>- 3 -</i>
1.1 Tumori Cerebrali	<i>- 3 -</i>
1.2 Tecniche di diagnostica per immagini nella valutazione di tumori gliali	<i>- 5 -</i>
1.2.1 Imaging anatomico: RM convenzionale con mdc	<i>- 5 -</i>
1.2.2 Imaging bio-molecolare funzionale PET/CT	<i>- 5 -</i>
1.2.2.1 Principi di funzionamento della PET	<i>- 6 -</i>
1.2.2.2 Imaging PET dei tumori gliali	<i>- 8 -</i>
1.3 Radiomica	<i>- 10 -</i>
1.4 Obiettivi e struttura della tesi	<i>- 10 -</i>
<i>Parte II</i>	<i>- 12 -</i>
<i>Capitolo 2</i>	<i>- 14 -</i>
<i>Materiali e metodi</i>	<i>- 14 -</i>
2.1 Data Set	<i>- 14 -</i>
2.2 Segmentazione	<i>- 14 -</i>
2.2.1 Tecniche	<i>- 15 -</i>
2.2.2 Metriche di comparazione	<i>- 17 -</i>
2.3 Principi di radiomica	<i>- 18 -</i>

<i>Parte III</i>	- 31 -
<i>Capitolo 3</i>	- 33 -
<i>Risultati</i>	- 33 -
3.1 Risultati della segmentazione	- 33 -
3.2 Risultati dell'analisi radiomica	- 40 -
<i>Parte IV</i>	- 56 -
<i>Capitolo 4</i>	- 57 -
<i>Discussioni</i>	- 57 -
4.1 Considerazioni finali	- 57 -
<i>Bibliografia</i>	- 60 -

Elenco delle Tabelle

Tabella 1.1: classificazione WHO 2016 dei gliomi diffusi	4
Tabella 2.1: <i>features</i> estratte dalla matrice P considerate per l'analisi radiomica	22
Tabella 2.2: <i>features</i> estratte dalla matrice GLRLM considerate per l'analisi radiomica	26
Tabella 2.3: <i>features</i> estratte dalla matrice GLSZM prese in considerazione per l'analisi radiomica	28

Elenco delle Figure

Figura 1.1: algoritmo diagnostico per la classificazione integrata isto-molecolare dei gliomi	4
Figura 2.1: A) istogramma o caratteristiche di primo ordine; B) caratteristiche testuali o di secondo ordine	19
Figura 3.1: sogliatura al 40%. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth e in rosso la segmentazione a seguito della sogliatura al 40%.	35
Figura 3.2: sogliatura al 70%. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth e in viola la segmentazione a seguito della sogliatura al 70%	35
Figura 3.3: Contrast Based Method. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in viola la segmentazione con Contrast Based Method	36
Figura 3.4: Nestle con $\beta=0,3$. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in rosso la segmentazione con il Nestle Method	36
Figura 3.5: Nestle con $\beta=0,22$. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in blu la segmentazione con Nestle Method	37
Figura 3.6: Nestle $\beta=0,237$. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in rosso la segmentazione con il Nestle Method.	37
Figura 3.7: Snake. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in rosso la segmentazione con il metodo Snake	38
Figura 3.8: valori di DICE per le varie tecniche di segmentazione	38
Figura 3.9: metriche di comparazione tra le segmentazioni prese come Ground Truth e le corrispettive semiautomatiche	39
Figura 3.10: parametri convenzionali: valore medio	42
Figura 3.11: parametri convenzionali: volume	42

Figura 3.12: Parametri dell'istogramma: kurtosis	43
Figura 3.13: GLCM: a) joint variance	43
Figura 3.14: GLCM: difference entropy	44
Figura 3.15: GLCM: Sum Variance	44
Figura 3.16: GLCM: angular second moment	45
Figura 3.17: GLCM: inverse variance	45
Figura 3.18: GLCM: cluster shade	46
Figura 3.19: GLCM: cluster prominence	46
Figura 3.20: GLRLM: low gray level run emphasis	47
Figura 3.21: GLRLM: high gray level run emphasis	47
Figura 3.22: GLRLM: short run low gray level emphasis	48
Figura 3.23: GLRLM: short run high gray level emphasis	48
Figura 3.24: GLRLM: long run low gray level emphasis	49
Figura 3.25: GLRLM: long run high gray level emphasis	49
Figura 3.26: GLRLM: Gray Level Non Uniformity	50
Figura 3.27: GLRLM: Run Length Non Uniformity	51
Figura 3.28: GLSZM: Large Zone Emphasis	52
Figura 3.29: GLSZM: high gray level zone emphasis	52
Figura 3.30: GLSZM: small zone low gray level emphasis	53
Figura 3.31: GLSZM: small zone high gray level emphasis	54
Figura 3.32: GLSZM: large zone low gray level emphasis	54
Figura 3.33: GLSZM: large zone high gray level emphasis	55
Figura 3.34: GLSZM: zone size non uniformità	55

Parte I

Capitolo 1

Introduzione generale

1.1 Tumori Cerebrali

L'associazione italiana registri tumori indica l'incidenza dei tumori primitivi intracranici nei paesi occidentali intorno agli 11-12 casi per 100.000 abitanti l'anno, di cui 6-7 sono maligni. Per quanto riguarda i tumori secondari/metastatici si stima che la loro frequenza sia circa 7-10 volte superiore a quella dei tumori primitivi. Si stima inoltre che i tumori del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentino circa il 10% di tutti i tumori di cui:

- Il 40-45% di origine primitiva, fra cui circa il 40% rappresentato da meningiomi, il 30% da gliomi, e il 10% da schwannomi.
- Il 55-60% di origine secondaria/metastatica da altri tumori.

Nell'ambito di questo studio sono stati inclusi esclusivamente pazienti affetti da glioma.

Per quanto riguarda la classificazione dei tumori di origine gliale è importante sottolineare come i più recenti criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2016 e 2021) abbiano introdotto l'integrazione dei dati istologici morfologici con i dati delle alterazioni molecolari. Nel corso degli anni, sono stati infatti identificati alcuni fattori dapprima con valore prognostico, poi diventati essenziali per la diagnosi: fra questi la metilazione del gene MGMT. L'MGMT (6-O-methylguanine-DNA methyltransferase) è un gene coinvolto nella riparazione del danno da agenti alchilanti, quindi chemioterapici: una ipermetilazione nel promotore di questo gene ha come conseguenza una migliore responsività ai trattamenti chemioterapici. Infatti, i tumori metilati hanno una prognosi significativamente migliore rispetto ai non metilati. Per convenzione, in questa tesi molti termini saranno riportati come da classificazione WHO del 2016, anche in considerazione del fatto che gran parte della letteratura a disposizione si basa ancora, dal punto di vista terminologico, su tali criteri classificativi.

TUMORI DIFFUSI ASTOCITARI E OLIGODENDROGLIALI (WHO 2016)	
WHO GRADO II	Astrocitoma diffuso, IDH-mutato;
	Astrocitoma diffuso, wildtype;

	Astrocitoma diffuso, NOS;
	Oligodendroglioma IDH mutato e 1p/19q codeleto;
	Oligodendroglioma, NOS;
	Oligoastrocitoma, NOS,
WHO GRADO III	Astrocitoma anaplastico, IDH mutato;
	Astrocitoma anaplastico, IDH-wildtype
	Astrocitoma anaplastico, NOS;
	Oligodendroglioma anaplastico, IDH-mutato e 1p/19q codeleto
	Oligodendroglioma anaplastico, NOS;
	Oligoastrocitoma anaplastico, NOS.
WHO GRADO IV	Glioblastoma, IDH-wildtype;
	Glioblastoma, IDH-mutato;
	Glioma midline diffuso, H3 K27M mutato.

Tabella 1.1: classificazione WHO 2016 dei gliomi diffusi

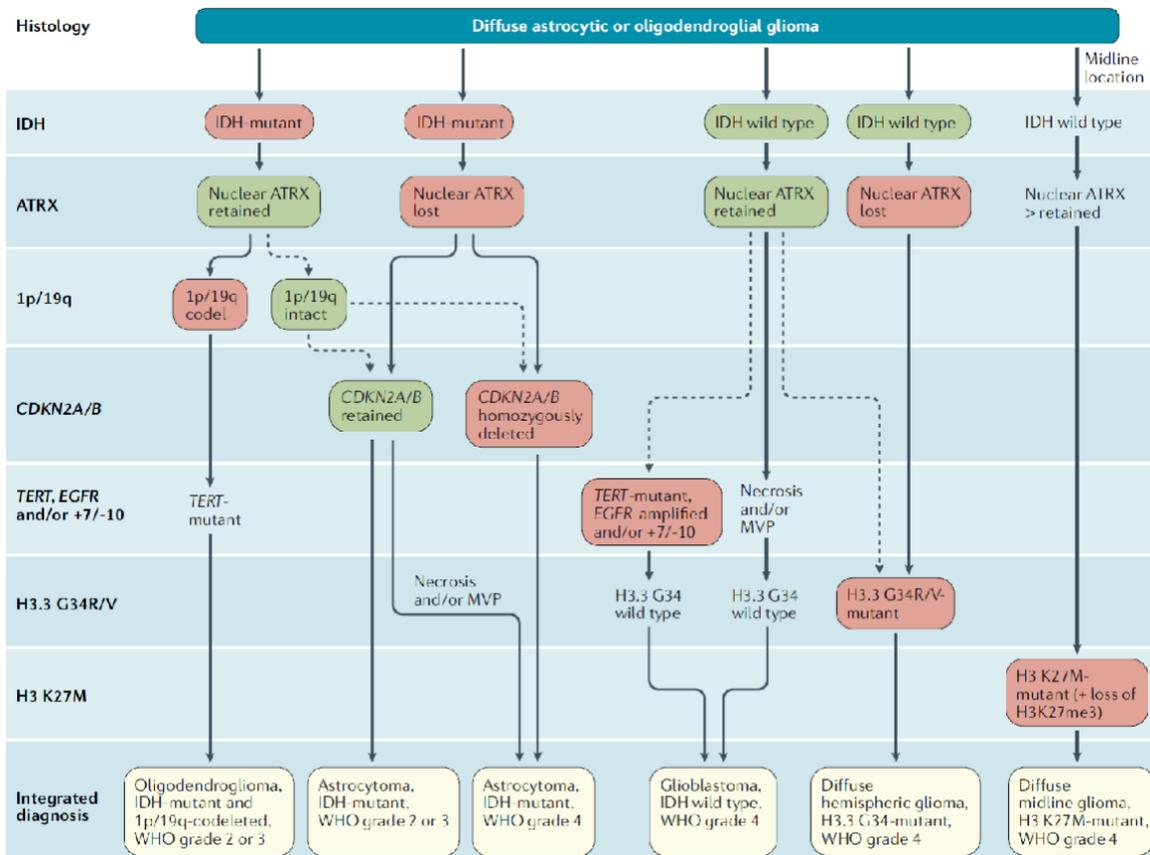


Figura 1.1: algoritmo diagnostico per la classificazione integrata isto-molecolare dei gliomi (da Weller *et al.*, 2021).

1.2 Tecniche di diagnostica per immagini nella valutazione di tumori gliali

1.2.1 Imaging anatomico: RMN convenzionale con mdc

La diagnosi delle lesioni cerebrali invasive è eseguita radiologicamente attraverso il rilevamento di alterazioni morfologiche del parenchima cerebrale. Il metodo di scelta è l'imaging di risonanza magnetica convenzionale anatomica (RMN) che utilizza il gadolinio come mezzo di contrasto somministrato endovena, ad eccezione dei casi in cui la RMN e/o il gadolinio siano controindicati. La RMN con gadolinio è la procedura tipica di routine nel protocollo di imaging dei tumori cerebrali nella maggior parte dei centri. Le sequenze RMN anatomiche standard per l'imaging dei tumori cerebrali includono tipicamente le sequenze pre-contrasto T1 pesate e T2 pesate, le sequenze in FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), le sequenze T1 e T2 pesate post-contrasto. Diversi protocolli routinariamente impiegano anche T2*w gradient echo. Di gran lunga superiore alla tomografia computerizzata (TC), la RM con contrasto fornisce informazioni anatomiche essenziali grazie ad un eccellente contrasto a livello dei tessuti molli e all'alta risoluzione. Essa rappresenta la base sulla quale sono realizzati il planning chirurgico preoperatorio, la valutazione postoperatoria, il programma radioterapico e la sorveglianza post-trattamento.

In confronto al cervello sano, i gliomi appaiono tipicamente ipointensi rispetto alla sostanza bianca mielinizzata in T1 e iperintensi in T2; essi possono anche presentare aree di emorragia e necrosi, mentre i loro contorni sono spesso mal definiti. Durante il processo diagnostico, è decisivo differenziare i tumori cerebrali dalle lesioni benigne, come demielinizzazione, infarti, ematomi e ascessi che possono apparire simili alla RMN. Un potenziale limite della RMN convenzionale nel discriminare le lesioni intracraniche benigne, occupanti spazio, da quelle maligne, risiede nel fatto che questa tecnica riconosce fondamentalmente la distruzione della barriera ematoencefalica, l'effetto massa e l'edema, che possono accompagnare allo stesso modo sia lesioni neoplastiche che non neoplastiche. Il segnale RMN manca di specificità biologica, per esempio la presa di contrasto in T1 riflette qualsiasi aumento non specifico della permeabilità della BEE, mentre un'anomalia del segnale T2 riflette il contenuto di acqua nel tessuto (edema) ma non ne discrimina la causa. È importante inoltre ricordare che diversi tumori cerebrali, in particolare i gliomi di grado II WHO e una porzione sostanziale di gliomi di grado III WHO, possono non assumere il mezzo di contrasto, riducendo così l'abilità dell'imaging di quantificare accuratamente il volume tumorale.

Per queste ragioni sono state sviluppate tecniche di RMN avanzate, nel tentativo di superare i limiti riguardanti la diagnosi differenziale tra le lesioni neoplastiche e non neoplastiche, che è molto importante in ogni fase del management del tumore cerebrale e in particolare nel periodo post-terapia.

1.2.2 Imaging bio-molecolare funzionale PET/CT

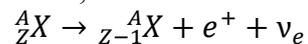
La PET (da *Positron Emission Tomography*) è una tecnica di imaging nucleare che consente di misurare in vivo la densità di attività locale $\rho(x, y, z)$ di radiofarmaci, i quali emettono positroni a seguito di un decadimento β^+ . L'incontro di un positrone con un

elettrone dà luogo all'annichilazione con conseguente emissione di una coppia di raggi γ . Questi viaggiano all'incirca lungo la stessa direzione ma con verso opposto formando tra di loro un angolo di circa 180° e con una energia di circa 511 keV che è l'energia a riposo di un elettrone. Il sistema PET è quindi uno strumento che rivela questi raggi γ , il cui numero è proporzionale al numero di emettitori β^+ , attraverso un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori che circondano il paziente. Due raggi γ vengono considerati generati dallo stesso evento di annichilazione quando rivelati da due rivelatori posti in posizione diametralmente opposta entro un certo lasso temporale Δt , detto "finestra temporale", che ha una durata di circa 10 ns. La linea su cui viene rivelata la coppia di fotoni viene detta LOR (*Line Of Response*).

1.2.2.1 Principi di funzionamento della PET

I fenomeni fisici su cui si basa la PET sono: emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi γ emessi con il tessuto biologico e la loro rivelazione.

Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone e, pertanto, ha la stessa massa dell'elettrone ma differisce da esso per il segno della carica elettrica e del momento magnetico. I positroni sono emessi a seguito del decadimento β^+ di nuclei instabili a causa della presenza di un numero maggiore di protoni rispetto a quello dei neutroni. A causa di questa sproporzione, durante il decadimento β^+ , un nucleo X caratterizzato da un numero Z di protoni e N di neutroni, si trasforma in un nucleo avente $Z-1$ protoni e $N+1$ neutroni, tramite l'emissione di un positrone e di un neutrino elettronico, cioè:



Nel decadimento β^+ l'energia complessiva si ripartisce tra le particelle più leggere che sono il positrone e il neutrino. Il positrone verrà emesso con una distribuzione continua di energia che può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV. Dal valore di E_{\max} , il valore di energia massima raggiunta dal positrone dipende il range, ovvero la distanza di allontanamento del positrone dal punto di emissione.

Il positrone emesso a seguito del decadimento β^+ , nell'attraversare il tessuto, subisce una serie di urti (interazioni Coulombiane) con gli elettroni con la conseguenza di una enorme perdita di energia e di grandi deviazioni nella direzione del volo da parte del positrone dal momento che il positrone e l'elettrone hanno la stessa massa. Quando il positrone, dopo una serie di urti, raggiunge livelli di energia molto bassa, detta energia termica che consta di pochi eV, interagisce con l'elettrone formando uno stato legato detto positronio. Esso è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi γ . Nel sistema di riferimento solidale al positrone, il positrone si annichila a riposo e avrà una quantità di moto nulla. Questo comporta, per il principio di conservazione della quantità di moto, che la quantità di moto dei 2 raggi γ avrà lo stesso modulo e direzione ma verso opposto e, per il principio di conservazione della energia, i 2 fotoni si ripartiscono ugualmente l'energia a riposo del positrone e dell'elettrone che è pari a 511 keV. Invece nel sistema di riferimento del laboratorio (non solidale al positrone) il positrone non si annichila

a riposo ed ha quindi una quantità di moto ed una energia cinetica non nulla. Questo comporta che i 2 fotoni non viaggino esattamente lungo la stessa direzione e che, pertanto, tra le loro direzioni ci sia uno sfasamento $\Delta\theta$. Questo sfasamento è comunque molto piccolo perché l'energia cinetica del positrone (pochi eV) è decisamente minore dell'energia a riposo del positrone.

Per rivelare un'annichilazione, entrambi i raggi γ devono raggiungere il rivelatore dopo essere fuoriusciti dal corpo. I fotoni, viaggiando all'interno del corpo, possono essere assorbiti per effetto fotoelettrico o diffusi per interazione Compton che è un fenomeno di scattering. Nel caso di assorbimento fotoelettrico di almeno uno dei raggi γ , l'annichilazione non potrà essere registrata. Questo comporta un effetto di attenuazione che dovrà essere compensato con una correzione tramite scansione in trasmissione o una basata sulla CT. Nel caso del Compton scattering il fotone diffuso riesce ad uscire dal corpo e a giungere il rivelatore ma avrà un percorso deviato rispetto al suo originale, pertanto, sarà rivelato in coincidenza con un altro raggio γ generato da un altro evento di annichilazione. Questo porta alla determinazione di una linea di volo non corretta.

Per la corretta determinazione della linea di volo lungo la quale è avvenuta l'annichilazione si passa attraverso la rivelazione in coincidenza temporale dei due γ di annichilazione. Ciascuno dei 2 rivelatori coinvolti nell'evento di annichilazione deve dare informazioni sia sulla posizione dell'interazione del raggio γ sia sull'energia rilasciata nell'interazione stessa. Per ottenere ciò si utilizzano dei cristalli scintillatori accoppiati a un sistema di fotorivelazione sensibile alla posizione.

Nella pratica clinica è ormai diffuso l'utilizzo di apparecchiature ibride PET/CT che integrano uno scanner PET con un sistema CT con notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo separato delle due metodiche. In particolare, i principali vantaggi dell'unione dello scanner PET con il tomografo per CT sono:

- L'utilizzo delle informazioni sui coefficienti di attenuazione ricavati tramite la TC per effettuare la correzione per attenuazione dei dati PET in maniera più rapida e con un basso livello di rumore nelle immagini;
- La fusione di immagini funzionali (dalla PET) e morfologiche (dalla CT) che permette una maggiore precisione nel localizzare spazialmente il sito anatomico in corrispondenza del quale si rileva una zona di elevato *uptake*;
- La possibilità di usare le informazioni TC per la correzione dell'effetto di volume parziale che consiste nella perdita di proporzionalità diretta tra il numero di conteggi assegnati a ogni pixel dell'immagine ricostruita e la concentrazione di attività nell'oggetto per strutture più piccole del doppio della FWHM della risoluzione spaziale.

La tecnica di correzione per attenuazione basata sulla TC è molto più veloce e capace di produrre fattori di correzione con un rumore molto ridotto rispetto alle tecniche tradizionali di correzione per attenuazione tramite scansione in trasmissione.

La procedura di correzione consiste in una scansione TC che, una volta ricostruita, fornisca la distribuzione dei coefficienti di attenuazione ottenuti con un certo spettro

caratteristico dei raggi X. Tale distribuzione è solitamente rappresentata nella scala dei numeri di Hounsfield definiti come:

$$HU = 1000 \cdot \left(\frac{\mu}{\mu_{H_2O}} - 1 \right)$$

Il valore di μ può essere ricavato in modo inverso nel seguente modo:

$$\mu = \mu_{H_2O} \left(\frac{HU}{1000} + 1 \right)$$

Il passo successivo della procedura di correzione per attenuazione consiste nella conversione dei μ misurati alle energie della TC (μ_{CT}) ai μ misurati a 511 keV (μ_{511}).

1.2.2.2 Imaging PET dei tumori gliali

Le tecniche di medicina nucleare possono essere utilizzate nella valutazione dei tumori cerebrali con lo scopo di ottenere informazioni diagnostiche aggiuntive rispetto a quelle acquisite con la RM convenzionale e con le tecniche RM avanzate. Tali metodiche implicano l'utilizzo di traccianti marcati radioattivamente, specifici per vari pathway metabolici e molecolari, con l'obiettivo di fornire informazioni sulla fisiopatologia e sul metabolismo del glioma. Il ruolo dell'imaging molecolare nei gliomi può essere considerato in molte fasi del percorso diagnostico del paziente per la valutazione non invasiva del grading e dell'aggressività tumorale, per la diagnosi differenziale tra alterazioni trattamento-correlate e progressione tumorale/recidiva tumorale, nella valutazione della risposta al trattamento e con valenza prognostica.

Attualmente la tecnica di imaging medico-nucleare più frequentemente impiegata in ambito neuro-oncologico è la PET.

I traccianti amminoacidici sono attualmente considerati i radiofarmaci di scelta per l'imaging PET dei tumori cerebrali. Fra questi vi è la ^{18}F -DOPA, 3,4-diidrossi-6-[^{18}F]-fluoro-L-phenylalanina, originariamente sviluppata per lo studio della funzione dopaminergica nigro-striatale, con attuale applicazione anche in ambito oncologico, in particolare nei feocromocitomi, nei carcinomi midollari della tiroide e nei tumori cerebrali.

La quantificazione dell'*uptake* di un radiofarmaco viene valutata attraverso indici semiquantitativi. Il SUV (*Standardized Uptake Value*) è un parametro semiquantitativo estraibile dalle immagini PET ed è il più usato. Esso è un valore relativo di intensità di captazione, e risulta correlato all'attività somministrata ed al peso del paziente. Il SUV viene calcolato applicando la seguente equazione:

$$SUV_{body\ weight\left(\frac{g}{cc}\right)} = \frac{Activity\ Concentration\ in\ ROI\left(\frac{Bq}{cc}\right)}{\left(\frac{Actual\ activity(Bq)}{Body\ weight\ (g)}\right)}$$

$$SUV_{body\ weight} \left(\frac{g}{cc} \right) = \frac{(Pixel\ value \times Image\ Rescale\ factor \times dose\ calibration)}{\left(\frac{Actual\ activity\ (Bq)}{Body\ weight\ (g)} \right)}$$

dove *Activity Concentration in ROI*, è la concentrazione di attività dovuta alla radioattività nel volume di interesse misurata dal tomografo PET durante l'acquisizione della immagine, e *Actual activity* è la radioattività del radiofarmaco corretta per il fattore di decadimento. Per passare dal valore originario di intensità del pixel al valore in unità (che possono essere $\left[\frac{Bq}{ml} \right]$, $\left[\frac{counts/voxel}{s} \right]$, [*propcnts*]) si usa la formula:

$$Activity\ Concentration \left(\frac{Bq}{cc} \right) = \alpha X + \beta$$

dove *X* è l'intensità originale dei pixel, α è il *Rescale Slope* (0028, 1053 codici numerici dello Standard DICOM) e β è *Rescale Intercept* (0028, 1052), che nell'ambito della PET ha sempre un valore nullo. Il *Dose Calibration Factor* (0054,1322) viene usato per passare da $\left[\frac{counts/voxel}{s} \right]$ a $\left[\frac{Bq}{mL} \right]$ nel caso in cui si sia usato un calibratore di dose esterno. La *Actual Activity* è la dose totale iniettata di radiofarmaco corretta per il decadimento del radiofarmaco stesso secondo la formula:

$$Actual\ Activity = Total\ dose * e^{-\lambda * \Delta t}$$

dove

$$\lambda = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$$

con $t_{1/2}$ pari al tempo di emivita del radionuclide.

e Δt è il periodo temporale in cui si osserva il decadimento.

Se il radiofarmaco iniettato è trattenuto e uniformemente distribuito in tutto il corpo il SUV sarà dappertutto 1 g/mL indipendentemente dalla dose iniettata e dalle fattezze del paziente. Il SUV si definisce adimensionale assumendo che 1 mL di tessuto pesi 1 g.

Per esaminare la risposta ad un trattamento in ambito clinico spesso si usa quantificare la variazione del valore massimo in SUV all'interno della regione o del volume di interesse (SUV_{max}). Questo valore è appartenente a un solo pixel/voxel che può essere affetto da rumore. In alternativa è stato proposto il SUV_{peak} , che mediasse i valori in SUV di pixel/voxel all'interno di una zona (ROI_{peak}) di dimensioni piccole e fisse, centrata nella parte del tumore con maggiore captazione. Il SUV_{peak} , sebbene più robusto al rumore, è altamente sensibile alla definizione della forma, della dimensione, e del punto centrale della ROI_{peak} (Vanderhoek *et al.*, 2012).

1.3 Radiomica

Si presume che le immagini mediche contengano molte più informazioni di quelle ricavabili dalla sola valutazione qualitativa o attraverso indici semiquantitativi. Scopo della radiomica, termine introdotto da Lambin (Lambin *et al.*, 2012), è estrarre descrittori (features) che possano essere utili per una migliore caratterizzazione del tumore per predire la risposta al trattamento o la prognosi del paziente, il rischio di recidiva di malattia, o definire le caratteristiche sia del tessuto sano che di quello malato.

La radiomica comprende due processi principali: il primo calcola le features fornendo possibili informazioni quantitative che sfuggono alla percezione umana, il secondo si occupa di creare modelli predittivi validi, dopo aver effettuato una dimensionality reduction delle features, attraverso valutazione statistiche o sfruttando metodi afferenti al machine learning.

I descrittori estratti sono molteplici e possono essere calcolati in 2 dimensioni, in 2.5 dimensioni (varie slice mediate tra di loro), o in 3 dimensioni. I descrittori possono essere suddivisi principalmente in 3 categorie: 1) features del primo ordine basate sull'istogramma di intensità dei voxel/pixel. 2) features morfologiche che quantificano la geometria della ROI/VOI. 3) features tessitura che danno informazione sull'arrangiamento spaziale dell'intensità dei voxel/pixel.

In base alla esatta implementazione di un determinato descrittore, il valore del descrittore può variare significativamente compromettendo così la sua riproducibilità e utilità clinica. La IBSI (Imaging Biomarker Standardization Initiative) ha stabilito delle linee guida sulla estrazione di parametri radiomici con l'obiettivo principale di fornire la esatta descrizione matematica dei descrittori per permettere una migliore comparabilità e riproducibilità delle features radiomiche tra i vari studi clinici.

Un esempio dell'utilità e della potenzialità della radiomica è costituito dalle ricerche sul gene MGMT. A tal proposito, nel 2020 è stato pubblicato uno studio in cui si dimostra come alcune caratteristiche dell'analisi radiomica possano essere utilizzate per predire lo stato di metilazione MGMT (Qian *et al.*, 2020).

1.4 Obiettivi e struttura della tesi

Gli obiettivi della tesi sono stati:

- Valutazione delle prestazioni di cinque metodi semiautomatici di segmentazione (soglia al 40%, soglia al 70%, soglia adattiva Contrast Based Method, soglia adattiva Nestle, Snake) di lesioni tumorali cerebrali in immagini ¹⁸F-DOPA PET/CT. La valutazione di queste prestazioni è stata fatta attraverso delle metriche (sensitivity, specificity, accuracy, precision, border error, DICE) che comparavano le segmentazioni semiautomatiche con le corrispettive manuali prese come ground truth. La sperimentazione di queste cinque tecniche è servita per valutare quale tecnica disponibile in LIFEx desse le prestazioni migliori.

- Estrazione delle features radiomiche sulle segmentazioni manuali prese come ground truth.
- Valutazione preliminare della correlazione tra le features estratte e lo stato della metilazione gene MGMT.

Parte II

Capitolo 2

Materiali e metodi

2.1 Data Set

Sono stati inizialmente presi in considerazione retrospettivamente 28 pazienti affetti da neoplasia cerebrale di tipo gliale, afferiti presso il Servizio di Medicina Nucleare Universitario dell'Ospedale Molinette di Torino tra novembre 2020 e novembre 2021. Tutti i pazienti analizzati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico ed hanno eseguito una PET/TC cerebrale con 18F-DOPA con quesito clinico di diagnosi differenziale fra dubbia progressione di malattia/recidiva e alterazioni indotte dai trattamenti.

Le immagini di 24 pazienti sono state acquisite mediante tomografo digitale Philips Vereos, le immagini dei 4 rimanenti sono state acquisite con un tomografo non digitale di vecchia generazione Philips Gemini Dual Slice PET/CT. Si è deciso di non studiare questi 4 pazienti perché è stato dimostrato come le radiomic features non siano robuste all'utilizzo di differenti tomografi. Sul totale dei pazienti sono stati infine selezionati per l'analisi radiomica 10 casi in cui la PET ha dato esito positivo di ristadiazione.

Tutti gli esami PET/TC sono stati effettuati previa acquisizione del consenso informato ed in accordo con quanto proposto dalle attuali linee guida procedurali suggerite dalla Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM). È stata effettuata la somministrazione endovenosa di circa 185 MBq di 18F-DOPA previo digiuno da almeno 4 ore. L'acquisizione delle immagini è avvenuta a 15-30 minuti dall'iniezione del radiofarmaco per una durata rispettivamente di 20 minuti

2.2 Segmentazione

Una appropriata segmentazione costituisce una priorità per lo sviluppo dell'analisi radiomica (Liberini *et al.*, 2021). Si è ricorso per la segmentazione e il calcolo delle textural features al freeware LIFEx (Local Image Features Extraction) v. 7.2.0, applicazione sviluppata per i professionisti dell'imaging medico (Nioche *et al.*, 2018) e adottata presso lo stesso Servizio di Medicina Nucleare dell'Ospedale Molinette. Allo scopo di trovare il migliore approccio semiautomatico di segmentazione, sono stati sperimentati cinque tipi di segmentazione semiautomatica (sogliatura al 40%, sogliatura al 70%, Contrast Based

Method, Nestle, Snake) e confrontati con le corrispettive segmentazioni manuali eseguite da un medico del medesimo Servizio.

La bontà della segmentazione è stata valutata attraverso sei metriche di comparazione (sensitivity, specificity, accuracy, precision, border error, dice) calcolate su MATLAB (MathWorks).

2.2.1 Tecniche

Di seguito si descrivono le tecniche di segmentazione impiegate, le problematiche riscontrate e le scelte applicative adottate. Tutte, ad eccezione dello Snake, si basano sul principio di sogliatura pur presentando diversi gradi di complessità. La sogliatura ha richiesto l'individuazione preliminare di una regione di interesse (ROI) su cui essere applicata.

La ROI è stata realizzata manualmente con il tool circle draw 2D che permette di disegnare un cerchio di diametro regolabile. Il diametro è stato mantenuto costante per ciascun paziente dopo averlo regolato sulla slice che presentava la maggiore area di lesione. Il centro del cerchio e della lesione è stato fatto approssimativamente coincidere. Ciò non è sembrato opportuno in un caso con presenza di tessuto fisiologicamente captante in prossimità della lesione. Qui è stato necessario distanziare il centro del cerchio da quello della lesione affinché il tessuto fisiologicamente captante rimanesse escluso dall'area del cerchio. La scelta alternativa di adattare un poligono può consentire risultati più accurati, tuttavia ciò può richiedere un tempo esecutivo maggiore proporzionato al numero dei lati e non essere economico sotto il profilo del time consuming.

- **Soglia al 40%:** si crea una nuova ROI impostando una soglia pari al 40% del valore massimo di intensità nella ROI preliminare.
- **Soglia al 70%:** si attua il medesimo procedimento della soglia al 40% con la differenza che il valore della soglia è pari al 70% del valore massimo di intensità nella ROI preliminare.
- **Contrast Based Threshold:** con questo metodo la soglia è definita tramite la formula

$$T_{cb} = 0.5 * SUV_{peak} + SUV_{bgd}$$

- Dove SUV_{peak} è la media dell'intensità di captazione dei voxel che stanno dentro un volume sferico di 1 mL centrato sul valore massimo della ROI. Se il volume della ROI preliminare è inferiore ad 1 mL allora il volume della sfera sarà di 0.5 mL.
- Il SUV_{bgd} è definito come la media dell'intensità di captazione dei voxel presenti in un guscio 3D di spessore 1 voxel situato 2 cm lontano dalla regione corrispondente a tutti i voxel con un valore di intensità maggiore al 70% del SUV_{max} .

- **Nestle:** questa tecnica di segmentazione segue l'approccio descritto da Nestle (Nestle *et al.*, 2005). La soglia in questo caso è definita da:

$$T_{Nestle} = \beta * I_{70} + I_{bgd}$$

- dove I_{70} è la media dell'intensità dei voxel in un contorno che contiene tutti quelli con un'intensità maggiore del 70%. I_{bgd} è definita come la media dell'intensità dei voxel in un guscio di spessore di 4 mm posizionata ad una distanza di 12 mm dalla regione dove viene calcolato I_{70} . Voxel con captazione maggiore di 2.5 SUV sono esclusi dal calcolo di I_{bgd} .

Il parametro β dipende dal tomografo utilizzato e dal protocollo di acquisizione e di ricostruzione delle immagini. Il valore di β ottimale per un determinato tomografo può essere stimato sperimentalmente su un fantoccio contenente sfere di vario raggio noto. Il rapporto tra la radioattività delle sfere e del background ha valori simili a quelli riscontrati in casi reali e viene fatto variare. Viene preso come valore ottimale di β quello che porta ad un volume di dimensioni più simili possibili a quelli noti delle sfere e viene trovato grazie ad un fitting grafico dei dati (Schaefer *et al.*, 2008). Nel caso del tomografo Philips Gemini è stato trovato un valore ottimale di β pari a 0,237 per delle immagini acquisite con 18-FDOPA tramite 3 acquisizioni di un fantoccio NEMA (usato generalmente per valutare la qualità della immagine) avente al suo interno 6 sfere rispettivamente di volume 0,52 mL; 1,15 mL; 2,57 mL; 5,57 mL; 11,49 mL; 26,52 mL). Il rapporto della radioattività delle sfere con quella del background è stato pari a 8,4:1 nella prima acquisizione, a 5,06:1 nella seconda, a 2,59:1 nella terza (Maisonobe *et al.*, 2013; Nestle *et al.*, 2005). Le immagini oggetto di questo studio sono state acquisite mediante l'utilizzo di un tomografo differente (Philips Vereos vs il precedente in uso Philips Gemini). Per questo motivo si è ritenuto utile esaminare quale valore di β desse i migliori risultati provando con un $\beta = 0,3$, che è il valore di default che si trova in LIFEx, con un $\beta = 0,237$, valore ottimale per il tomografo Philips Gemini, e con un $\beta = 0,22$ per potere vedere se $\beta = 0,237$ comportasse delle prestazioni migliori anche per il tomografo Philips Vereos rispetto ad un altro valore di β nell'intorno di 0,237, in questo caso 0,22. Non si è ritenuto migliorativo scegliere un valore superiore a $\beta = 0,237$ perché, all'aumentare di esso, si è riscontrata visivamente una perdita di capacità a ricoprire l'intero volume lesionale effettivo. Diversamente con un valore di β inferiore 0,20 la sovrastima del volume lesionale incominciava ad essere preponderante. La scelta di $\beta = 0,22$ è stata fatta nell'ottica di garantire un comportamento intermedio tra i casi estremi.

- **Snake:** questa tecnica non si basa sulla sogliatura ma sul modello deformabile parametrico. Per ottimizzare il risultato si è preso come punto di inizio dell'evoluzione il voxel con captazione massima, inizialmente si è fatto evolvere lo snake velocemente e verso la fine si è invece proceduto lentamente per regolare più finemente la rilevazione ai bordi della lesione.

Tutte le precedenti tecniche possono comportare la presenza di più clusters nel VOI e quindi falsi positivi o falsi negativi, che devono essere corretti manualmente o semiautomaticamente per una maggiore accuratezza del risultato. La soglia al 40% si caratterizza per avere più clusters nel VOI e un basso numero di falsi negativi; quella al 70% ha esiti opposti con maggiori falsi negativi. Il Contrast Based Threshold e il Nestle sono soglie adattive ossia zone diverse della immagine vengono ponderate con pesi diversi. Essi presentano un comportamento intermedio tra quello della soglia al 40% e al 70% che rappresentano, a loro volta, dei casi limite.

2.2.2 Metriche di comparazione

La bontà della segmentazione è stata valutata attraverso sei metriche di comparazione (sensitivity, specificity, accuracy, precision, border error, dice) calcolate su MATLAB (MathWorks).

- Sensitivity: mostra la percentuale di lesione rilevata correttamente come tale.

$$Sensitivity(\%) = \frac{TP}{TP + FN} \times 100$$

- Specificity: mostra la percentuale di tessuto sano correttamente rilevato come tale.

$$Specificity(\%) = \frac{TN}{TN + FP} \times 100$$

- Accuracy: mostra il grado di vicinanza tra la segmentazione ottenuta semiautomaticamente e quella manuale.

$$Accuracy(\%) = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN} \times 100$$

- Precision: indice di riproducibilità che mostra il grado con cui ulteriori esperimenti mostrano gli stessi risultati.

$$Precision(\%) = \frac{TP}{TP + FP} \times 100$$

- DICE: è un indice numerico che misura la bontà di segmentazione.

$$DICE = \frac{2TP}{2TP + FN + FP}$$

Il DICE è una delle misure di similarità più usate per ottenere informazioni sull'overlap spaziale di due maschere. L'indice DSC varia tra [0,1] ed è uguale ad 1 se le due maschere sono perfettamente coincidenti e 0 se le due maschere sono disgiunte.

- Errore di bordo: il Border Error (BE) misura la discrepanza tra i bordi automatici e quelli manuali

$$\text{Border Error}(\%) = \frac{\text{Volume}(A \otimes M)}{\text{Volume}(M)} \times 100$$

dove A rappresenta la maschera ottenuta dalla segmentazione semiautomatica e M è la maschera che rappresenta il gold standard, ossia la segmentazione manuale. $A \otimes M$ rappresenta la differenza tra A e M ottenuta utilizzando l'operazione XOR, e $\text{Volume}(\cdot)$ indica il numero di voxel nelle immagini binarie di M e $A \otimes M$.

- Il Border Error può essere anche calcolato nel seguente modo:

$$\text{Border Error}(\%) = \frac{FP + FN}{TP + FN} \times 100$$

I veri positivi (TP=True Positive) sono i voxel classificati correttamente come appartenenti alla lesione da parte della segmentazione semiautomatica. I falsi positivi (FP=False Positive) sono i voxel classificati come appartenenti alla lesione da parte della segmentazione semiautomatica ma che nella realtà non le appartengono. I veri negativi (TN=True Negative) sono i voxel classificati come non appartenenti alla lesione in modo corretto da parte della segmentazione semiautomatica. I falsi negativi (FN=False Negative) sono i voxel classificati come non appartenenti alla lesione da parte della segmentazione semiautomatica ma che lo sono nella segmentazione manuale.

2.3 Principi di radiomica

Tutte le immagini PET sono state valutate in primis attraverso l'analisi semiquantitativa. I parametri semiquantitativi presi in considerazione nell'analisi di radiomica dopo la segmentazione sono i seguenti:

- SUV_{\max} = valore massimo di captazione in SUV all'interno della lesione.
- SUV_{mean} = valore medio di captazione in SUV all'interno della lesione;
- SUV_{\min} = valore minimo di captazione in SUV all'interno della lesione;
- TBR_{mean} (Tumour to Background Ratio mean) = rapporto tra valore medio di captazione in SUV all'interno della lesione e il valore medio di captazione in SUV all'interno del tessuto cerebrale sano nell'emisfero contro laterale;
- TBR_{\max} (Tumour to Background Ratio max) = rapporto tra valore massimo di captazione in SUV all'interno della lesione e il valore medio di captazione in SUV all'interno del tessuto cerebrale sano nell'emisfero contro laterale;
- TSR_{mean} (Tumour to Striatum ratio mean) = rapporto tra valore medio di captazione in SUV all'interno della lesione e il valore medio di captazione in SUV all'interno del tessuto striato;
- TSR_{\max} (Tumour to Striatum ratio max) = rapporto tra valore massimo di captazione in SUV all'interno della lesione e il valore medio di captazione in SUV all'interno del tessuto striato;
- SUV_{peak} = media di intensità di captazione in SUV all'interno di una piccola regione d'interesse (ROI_{peak}) di dimensione definita centrata sulla parte del tumore di maggiore captazione. È meno affetto dal rumore dell'immagine rispetto

al SUV_{max} e perciò si ritiene che riduca l'incertezza nel quantificare la risposta alla terapia.

L'analisi di radiomica si basa sulle seguenti categorie di descrittori:

- features caratteristiche del primo ordine altrimenti dette dell'istogramma;
- features del secondo ordine altrimenti dette tissutali.

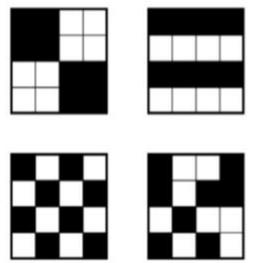
Le features del primo ordine si basano su un istogramma che rappresenta la distribuzione dell'intensità dei voxel. Quelle prese in considerazione sono:

- Skewness: misura di simmetria o, più precisamente, della perdita di simmetria. Una distribuzione è simmetrica se si mostra uguale sia a destra che a sinistra del punto centrale;
- Kurtosis: indica quanto l'istogramma differisce da una distribuzione normale. Valori alti di Kurtosis indicano una distribuzione più vicina ad una normale, quindi con un picco significativamente evidente, mentre valori bassi corrispondono ad una distribuzione tendente all'uniformità;
- Entropy: indice del grado di disordine nella lesione, aumenta quanto più i valori di grigio sono distribuiti in modo casuale invece che seguendo delle regole;
- Energy: indice di uniformità dell'immagine;
- Variance: indice di quanto variano le intensità dei voxel dal valore medio.

Le features del primo ordine possono quindi dare informazioni solo sulla distribuzione numerica dell'intensità dei voxel all'interno del VOI. Altre features dette morfologiche descrivono aspetti geometrici del VOI.

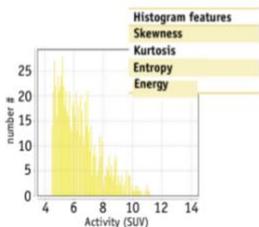
A parità di istogramma l'arrangiamento spaziale dell'intensità dei voxel può cambiare. Da qui la necessità di introdurre le features del secondo ordine che danno conto della tessitura.

A Histogram or 1st-order features



4 different patterns:
 - 8 black voxels
 - 8 white voxels

Same histogram whatever the pattern
 Spatial arrangement is not reflected by histogram



B Textural or 2nd-order features

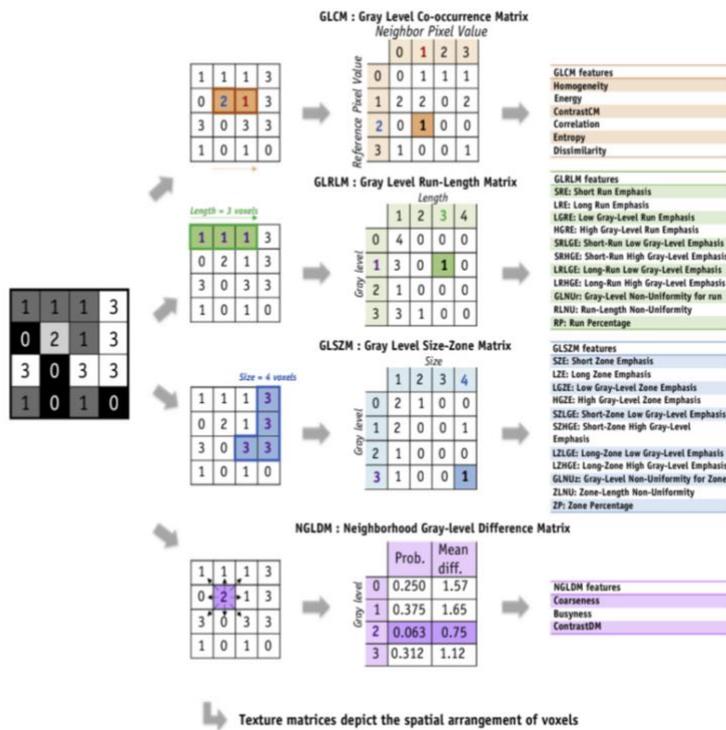


Figura 2.1: A) istogramma o caratteristiche di primo ordine; B) caratteristiche testuali o di secondo ordine (da Reuzè *et al.* 2018, fig. 3).

Queste features derivano da matrici che riflettono le relazioni tra voxel vicini. Le matrici prese in considerazione sono:

- **GLCM (Gray-Level Co-occurrence Matrix):** calcola come combinazioni di livello di grigio discretizzati di pixel o voxel vicini sono distribuite lungo più direzioni dell'immagine creando, per ciascuna di esse, una matrice. Infine, i valori delle features vengono calcolati aggregando le informazioni provenienti dalle differenti matrici.
- **GLRLM (Gray-Level Run-Lenght Matrix):** misura per ogni Gray-Level le *run* omogenee, sequenze consecutive di pixel o voxel con lo stesso livello di grigio, lungo più direzioni dell'immagine creando, per ciascuna di esse, una matrice. Infine, i valori delle features vengono calcolati aggregando le informazioni provenienti dalle differenti matrici.
- **GLSZM (Gray-Level Size-Zone Matrix):** conta il numero di zone con una determinata dimensione (numero di pixel o voxel facente parte). Le zone sono definite dall'avere il medesimo livello di grigio discretizzato. Nel caso 3D si considera che le zone stiano in un insieme 26-connesso; pertanto, un voxel centrale è connesso a tutti i voxel, tra quei 26, che hanno lo stesso livello di grigio.

Si è deciso di valutare la fattibilità di estrazione di queste features nell'ambito dei tumori cerebrali ed in particolare è stata verificata la variazione nei tumori che presentavano metilazione e quelli non metilati.

GLCM:

Dalla GLCM ricaviamo una matrice di distribuzione di probabilità per le co-occorrenze dei livelli di grigio, \mathbf{P} . Ogni elemento p_{ij} della matrice \mathbf{P} è la probabilità congiunta di co-occorrenza di livelli di grigio i e j in voxel vicini. Considerando N_g come il numero di livello di grigio con il quale si è discretizzato l'intensità dei voxel, si definisce la probabilità marginale di riga nel seguente modo:

$$p_{i.} = \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij}$$

Mentre la probabilità marginale di colonna la si definisce nel seguente modo:

$$p_{.j} = \sum_{i=1}^{N_g} p_{ij}$$

Inoltre, si definisce la probabilità diagonale come

$$p_{i-j,k} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij} [k = |i - j|] \quad k = 0, \dots, N_g - 1$$

Mentre la probabilità cross-diagonale come:

$$p_{i+j,k} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij} [k = i + j] \quad k = 2, \dots, 2N_g$$

Di seguito l'elenco delle *features* estratte dalla matrice \mathbf{P} prese in considerazione per l'analisi radiomica.

<i>features</i>	Descrizione	Espressione
<i>Joint Maximum</i>	è il valore massimo di probabilità di co-occorrenza	$\max(p_{ij})$
<i>Joint Average</i>	la somma pesata delle probabilità per i livelli di intensità	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i p_{ij}$

<i>Joint Variance</i>	Descrive la distribuzione delle co-occorrenze dei livelli di intensità rispetto al livello di intensità medio dato da <i>joint average</i>	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu)^2 p_{ij}$ <p>Con μ uguale a <i>joint average</i></p>
<i>Joint Entropy</i>	Misura la varietà della combinazione delle coppie di pixel. Ha un valore alto se sono assenti pattern tra co-occorrenze di voxel	$-\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij} \log_2(p_{ij})$ <p>Altrimenti</p> $-\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij} \log_{10}(p_{ij})$
<i>Dissimilarity</i>	riflette quanto le coppie di valori differiscono tra loro	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i - j p_{ij}$
<i>Difference Variance</i>	È una misura dell'eterogeneità che pesa maggiormente le probabilità di co-occorrenze di livelli di grigio che deviano maggiormente dalla media.	$\sum_{k=0}^{N_g-1} (k - \mu)^2 p_{i-j,k}$ <p>Dove μ uguale alla <i>Dissimilarity</i></p>
<i>Difference Entropy</i>	È una misura della variabilità delle differenze di intensità in un vicinato.	$-\sum_{k=0}^{N_g-1} p_{i-j,k} \log_2(p_{i-j,k})$

<i>Sum Average</i>	Misura la relazione tra le occorrenze con intensità di grigi basse rispetto alle occorrenze con intensità di grigio elevate.	$\sum_{k=0}^{2N_g} k p_{i+j,k}$
<i>Sum Variance</i>	È una misura del raggruppamento di voxels con valori di intensità di grigio simili.	$\sum_{k=0}^{2N_g} (k - \mu)^2 p_{i+j,k}$ Dove μ è la <i>Sum average</i>
<i>Sum Entropy</i>	È la somma delle probabilità di occorrenze di differenti livelli di grigio	$-\sum_{k=2}^{2N_g} p_{i+j,k} \log_2(p_{i+j,k})$
<i>Angular Second Moment</i>	Chiamata anche <i>Uniformity</i> perché misura l'uniformità tra coppie di pixel. Un valore alto è correlato alla periodicità all'interno dell'immagine.	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij}^2$
<i>Contrast</i>	è simile a <i>Dissimilarity</i> , ma le co-occorrenze di voxel con diverso livello di grigio ricevono un peso maggiore rispetto a <i>Dissimilarity</i> .	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p_{ij}$
<i>Inverse Difference</i>	Detta anche <i>Homogeneity</i> perché dà una misura della omogeneità locale delle co-occorrenze dei livelli di intensità. È inversamente correlata con <i>Dissimilarity</i>	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{1 + i - j }$

<i>Inverse Difference Moment</i>	Simile al concetto di <i>Inverse Difference</i> ma con pesi minori per gli elementi che sono più lontani dalla diagonale. Inversamente correlata con <i>Contrast</i>	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{1 + (i - j)^2}$
<i>Inverse Variance</i>	Dà la misura di omogeneità locale delle co-occorrenze dei livelli di intensità. È inversamente correlata con <i>joint variance</i>	$2 \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j>1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{(i - j)^2}$
<i>Correlation</i>	Definisce quanto i valori degli elementi delle co-occorrenze di voxel siano correlati linearmente tra loro	$\frac{1}{\sigma_i^2} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu_i)(j - \mu_i) p_{ij}$
<i>Cluster Shade</i>	È una misura della skewness and uniformity della GLCM. Un valore alto implica maggiore asimmetria rispetto al valore medio	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - 2\mu_i)^3 p_{ij}$
<i>Cluster Prominence</i>	Concettualmente uguale al <i>Cluster Shade</i>	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - 2\mu_i)^4 p_{ij}$

Tabella 2.1: *features* estratte dalla matrice **P** prese in considerazione per l'analisi radiomica

GLRLM:

L'elemento r_{ij} della matrice **GLRLM** è l'occorrenza del livello di intensità i con una *run* di lunghezza j . Considerando N_g come il numero di livelli di discretizzazioni dell'intensità presenti nella zona di interesse e N_r come la lunghezza massima possibile di una corsa, possiamo definire la somma marginale delle *run* con valore di intensità discretizzato i al variare della lunghezza della *run* j come:

$$r_{i.} = \sum_{j=1}^{N_r} r_{ij}$$

In modo analogo possiamo definire la somma marginale delle *run* con lunghezza j al variare del valore discretizzato di intensità i

$$r_{.j} = \sum_{i=1}^{N_g} r_{ij}$$

Infine, definiamo N_s come la somma di tutti gli elementi appartenenti alla matrice **GLRLM**:

$$N_s = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} r_{ij}$$

Di seguito l'elenco delle *features* estratte dalla matrice **GLRLM** prese in considerazione per l'analisi radiomica..

<i>features</i>	Descrizione	Espressione
<i>Short Run Emphasis</i>	enfattizza la presenza di <i>run</i> corte	$\frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{r_{.j}}{j^2}$
<i>Long Run Emphasis</i>	enfattizza la presenza di <i>run</i> lunghe	$\frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_r} r_{.j} j^2$

<i>features</i>	Descrizione	Espressione
<i>Low Gray Level Run Emphasis</i>	enfatisza le <i>run</i> con intensità bassa	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \frac{r_i}{i^2}$
<i>High Gray Level Run Emphasis</i>	enfatisza le <i>run</i> con intensità alta	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} i^2 r_i$
<i>Short Run Low Grey Level Emphasis</i>	enfatisza le <i>run</i> corte con bassa intensità 1	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{r_{ij}}{i^2 j^2}$
<i>Short Run High Grey Level Emphasis</i>	enfatisza le <i>run</i> corte e con un'intensità elevata	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{i^2 r_{ij}}{j^2}$
<i>Long Run Low Grey Level Emphasis</i>	enfatisza le <i>run</i> lunghe e con una bassa intensità	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{j^2 r_{ij}}{i^2}$
<i>Long Run High Grey Level Emphasis</i>	enfatisza le <i>run</i> lunghe e con alto livello di intensità	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} i^2 j^2 r_{ij}$
<i>Gray Level Non uniformity</i>	valuta la distribuzione delle <i>run</i> in funzione dei valori di intensità. Questo valore è basso quando la lunghezza delle <i>run</i> è equamente distribuita sui livelli di intensità	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} r_i^2$
<i>Run Length Non-Uniformity</i>	valuta la distribuzione delle <i>run</i> in funzione della loro lunghezza	$\frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_r} r_j^2$

Tabella 2.2: *features* estratte dalla matrice GLRLM prese in considerazione per l'analisi radiomica.

GLSZM:

L'elemento s_{ij} della matrice **GLSZM** è il numero di zone con livello di intensità i e dimensione j . Considerando N_g come il numero di livelli di discretizzazioni dell'intensità presenti nella zona di interesse e N_z come la dimensione massima possibile di una zona., possiamo definire la somma marginale delle zone con valore di intensità discretizzato i al variare della loro dimensione j come:

$$s_{i.} = \sum_{j=1}^{N_z} s_{ij}$$

In modo analogo possiamo definire la somma marginale delle zone con lunghezza j al variare del valore discretizzato di intensità i

$$s_{.j} = \sum_{i=1}^{N_g} s_{ij}$$

Infine, definiamo N_s come la somma di tutti gli elementi appartenenti alla matrice **GLSZM**:

$$N_s = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} s_{ij}$$

Di seguito l'elenco delle *features* estratte dalla matrice **GLSZM** prese in considerazione per l'analisi radiomica.

<i>features</i>	Descrizione	Espressione
<i>Small-Zone Emphasis</i>	enfaticizza la presenza di zone piccole	$\frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{s_{.j}}{j^2}$
<i>Large-Zone Emphasis</i>	enfaticizza la presenza di zone grandi	$\frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} j^2 s_{.j}$

features	Descrizione	Espressione
<i>Low Gray-level Zone Emphasis</i>	enfattizza le zone con livello di grigio basso	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \frac{s_i}{i^2}$
<i>High Gray-level Zone Emphasis</i>	enfattizza le zone con livello di grigio alto	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} i^2 s_i$
<i>Small-Zone Low Gray-level Emphasis</i>	enfattizza le zone piccole e con basso livello di grigio	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{s_{ij}}{i^2 j^2}$
<i>Small-Zone High Gray-level Emphasis</i>	enfattizza le zone piccole e con alto livello di grigio	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{i^2 s_{ij}}{j^2}$
<i>Large-Zone Low Gray-level Emphasis</i>	enfattizza le zone grandi e con basso livello di grigio	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{j^2 s_{ij}}{i^2}$
<i>Large-Zone High Gray-level Emphasis</i>	enfattizza le zone grandi e con alto livello di grigio	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} i^2 j^2 s_{ij}$
<i>Gray-Level Non-Uniformity for zone</i>	valuta la distribuzione delle zone in funzione dei valori di grigio. Questo valore è basso quando la lunghezza delle zone è equamente distribuita sui livelli di grigio	$\frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} s_i^2$
<i>Zone-Size Non-Uniformity</i>	valuta la distribuzione delle zone in funzione della loro dimensione	$\frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} s_j^2$

Tabella 2.3: *features* estratte dalla matrice GLSZM prese in considerazione per l'analisi radiomica

Si è deciso di valutare come le features estratte varino tra il gruppo di pazienti che presentano metilazione del gene MGMT e quelli che non presentano metilazione. Questo tipo

di valutazione è principalmente di tipo descrittivo perché il numero di pazienti di cui è noto lo stato di metilazione sono soltanto 7.

Parte III

Capitolo 3

Risultati

3.1 Risultati della segmentazione

In questo studio, inizialmente per ciascun paziente sono state calcolate le sei metriche relativamente alle tecniche di segmentazione. Successivamente si è presa in considerazione ciascuna tecnica di segmentazione e sono state calcolate le sei metriche in riferimento ai pazienti al fine di valutare l'andamento medio e la deviazione standard delle metriche sui pazienti per ciascuna tecnica di segmentazione.

I risultati migliori, considerando insieme il DICE e il border error, sono stato ottenuti con la tecnica del Contrast Based Method e del Nestle con un $\beta = 0,22$.

- La tecnica del **Contrast Based Method** comporta un valore medio di DICE uguale a 0,795 ed un border error del 41,231% mentre quella del Nestle un $\beta = 0,22$ comporta un DICE inferiore del 2,89% (0,772) ed un border error inferiore del 3,11% (39,945%), quindi migliore di quello del Contrast Based. Il Contrast based Method presenta una sensibility del 85,831%, una specificity del 99,597%, una accuracy del 99,423 e una precision del 77,650%.
- La tecnica del **Nestle** con β uguale a **0,22** ha portato a dei risultati migliori di quelli ottenuti con β uguale a 0,237 per quanto riguarda la sensitivity (76,290% vs 71,872%), la accuracy (99,454% vs 99,450%), il border error (39,945% vs 40,021%) e il DICE (0,772 vs 0,760) mentre ha portato a dei risultati peggiori per quanto riguarda la specificity (99,810% vs 99,855%) e la precision (83,013% vs 85,576%). Questi risultati permettono di ipotizzare che il valore ottimale di β per un Philips Vereos possa essere tra 0,20 e 0,22.

Sia il valore di β pari a 0,22 sia quello pari a 0,237 hanno comunque portato complessivamente a dei risultati migliori di quelli ottenuti con β uguale 0,3. Come aspetti negativi il β pari a **0,3** ha una sensitivity del 55,778% (diminuzione del 26,829% rispetto al $\beta = 0,22$), una accuracy del 99,344% (diminuzione del 0,111% rispetto al $\beta = 0,22$) ed un border error del 49,376% (un aumento del 23,610% rispetto al $\beta = 0,22$) e un DICE del 0,661 (una diminuzione del 14, 378% rispetto al $\beta = 0,22$). Invece, come aspetti positivi,

β uguale a 0,3 porta ad una specificità del 99,935% (un aumento del 0,12% rispetto al $\beta = 0,22$) ed una precision del 87,287% (un aumento del 5,14% rispetto al $\beta = 0,22$).

- La **sogliatura al 40%** presenta la massima sensitivity tra tutti i metodi di segmentazione in esame (90,516%) che però comporta una sovrastima del volume lesionale e questo determina il valore del border error (61,347%) più alto e la specificity più bassa (90,355%).

Con la sogliatura al 40% si ottiene un DICE del 0,767 con una diminuzione 0,64% rispetto al DICE ottenuto con la tecnica Nestle con un $\beta = 0,22$ (0,772) ma con un aumento del 0,92% rispetto al DICE ottenuto con la tecnica del Nestle con un β uguale a 0,237 (0,760). In fine la sogliatura al 40% presenta una accuracy di 99,240% e la precision più bassa (71,004%).

- La **sogliatura al 70%** presenta la sensibility più bassa di tutte (21,395%), il border error più alto di tutti (79,114%) e il DICE più basso di tutti (0,321). Ciò dimostra che la soglia del 70% sia troppo alta. Il 70% ha comunque mostrato la specificity più alta di tutti (99,992%), una accuracy del 98,823% e la precision più alta di tutti (89,280%).

La sensibility della sogliatura al 70% è comunque salita al 59.259 % nel caso in cui la lesione risiedeva su un background col quale c'era un forte contrasto ed aveva una captazione omogenea ma soprattutto una dimensione piccola e uniforme.

- Lo **Snake** ha un valore medio di sensibility del 79.340%. Questo valore è inferiore alla sensibility media ottenuta con la sogliatura al 40% del 12,34% e del 7,56% con quella ottenuta con il Contrast Based Method. La sensibilità bassa è principalmente dovuta alla decisione di bloccare l'evoluzione dello snake prima che riesca a ricoprire l'intera area della lesione perché, una volta sconfinato oltre i bordi della lesione, lo snake poteva in taluni casi espandersi sul background in maniera abbastanza estesa. Questo è capitato quando la lesione non aveva un contrasto netto rispetto al background o si trovava in prossimità di tessuto fisiologicamente captante. Lo Snake presenta come valori medi dei risultati di specificity, accuracy, precision, border error, DICE rispettivamente 99,523%, 99.244%, 80.418 %, 49,225%, e 0.777. Un fattore da tenere in conto quando si voglia usare il metodo Snake è che esso è time consuming soprattutto quando, per ottenere dei risultati più accurati, si procede con una evoluzione dello Snake più lenta.

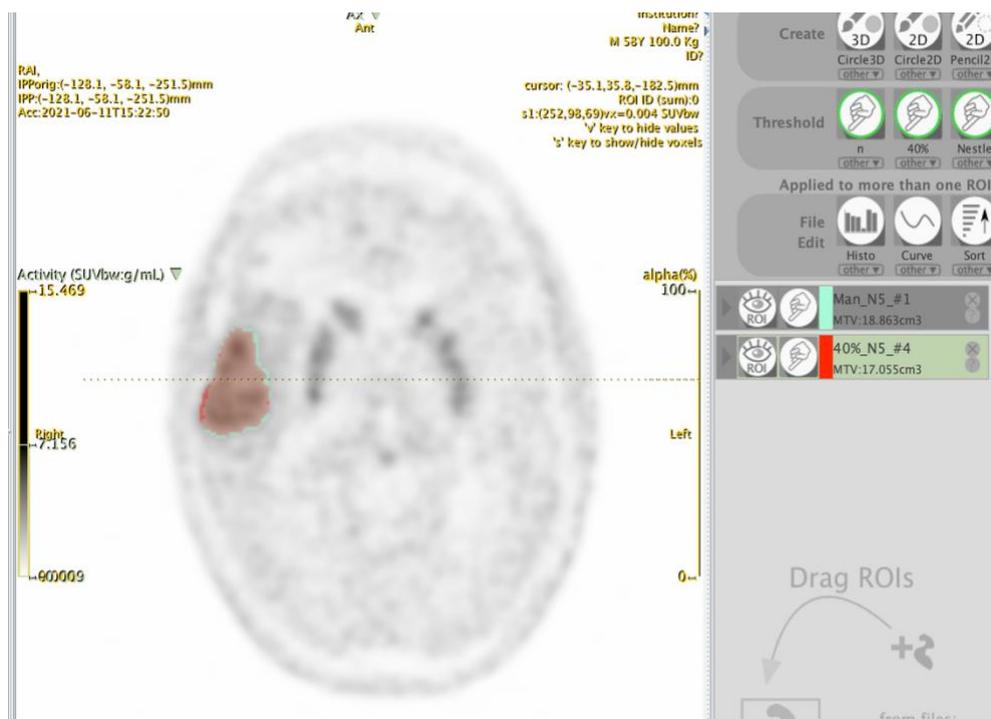


Figura 3.1: sogliatura al 40%. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth e in rosso la segmentazione a seguito della sogliatura al 40%.

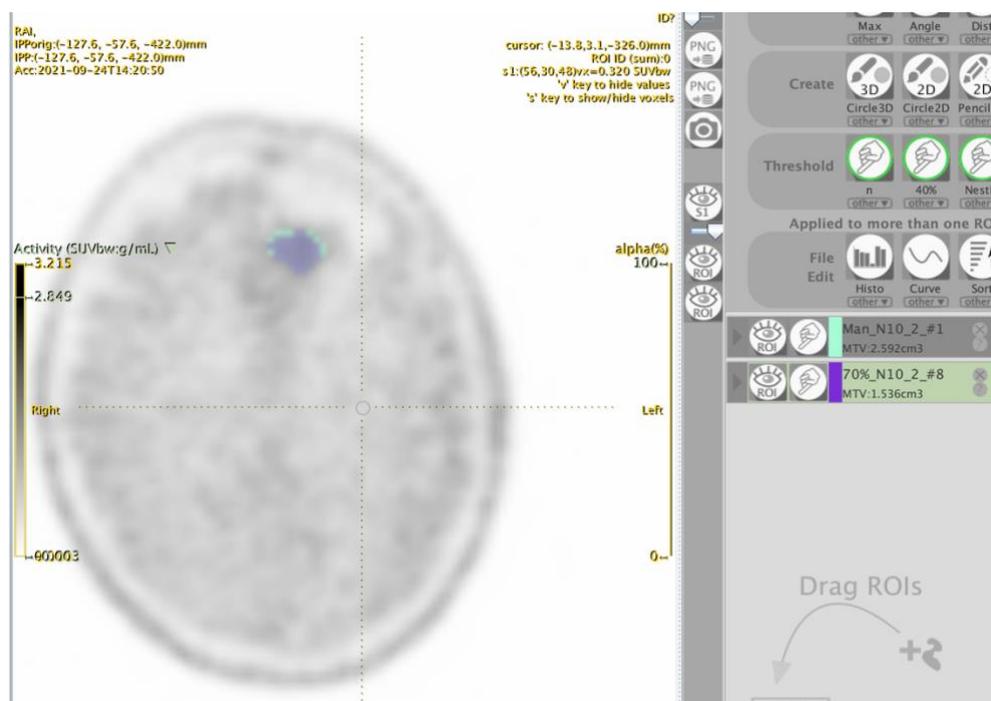


Figura 3.2: sogliatura al 70%. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth e in viola la segmentazione a seguito della sogliatura al 70%

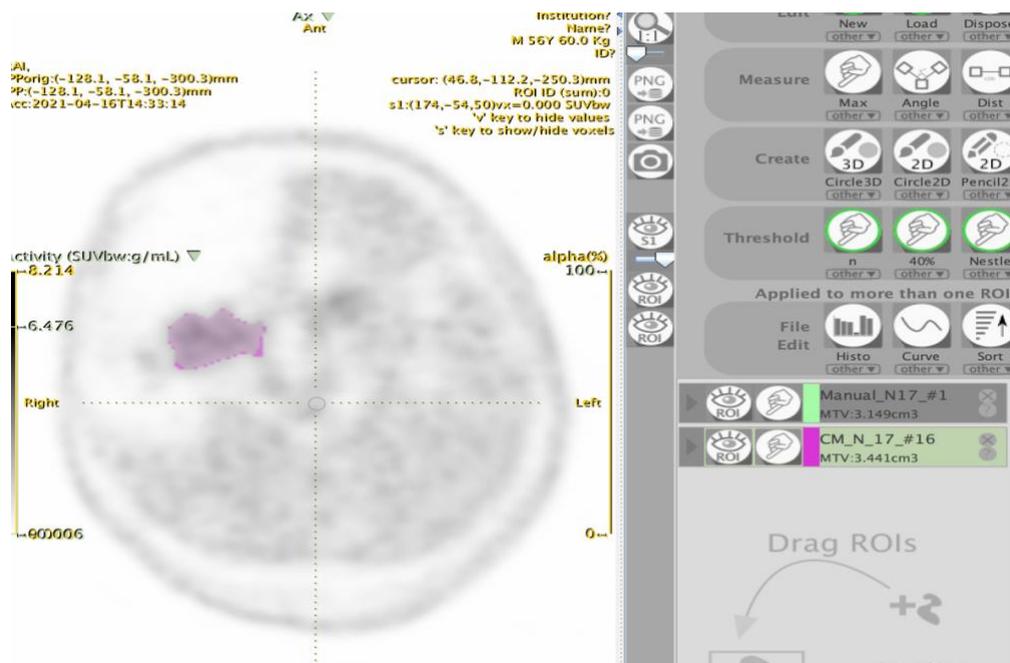


Figura 3.3: Contrast Based Method. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in viola la segmentazione con Contrast Based Method

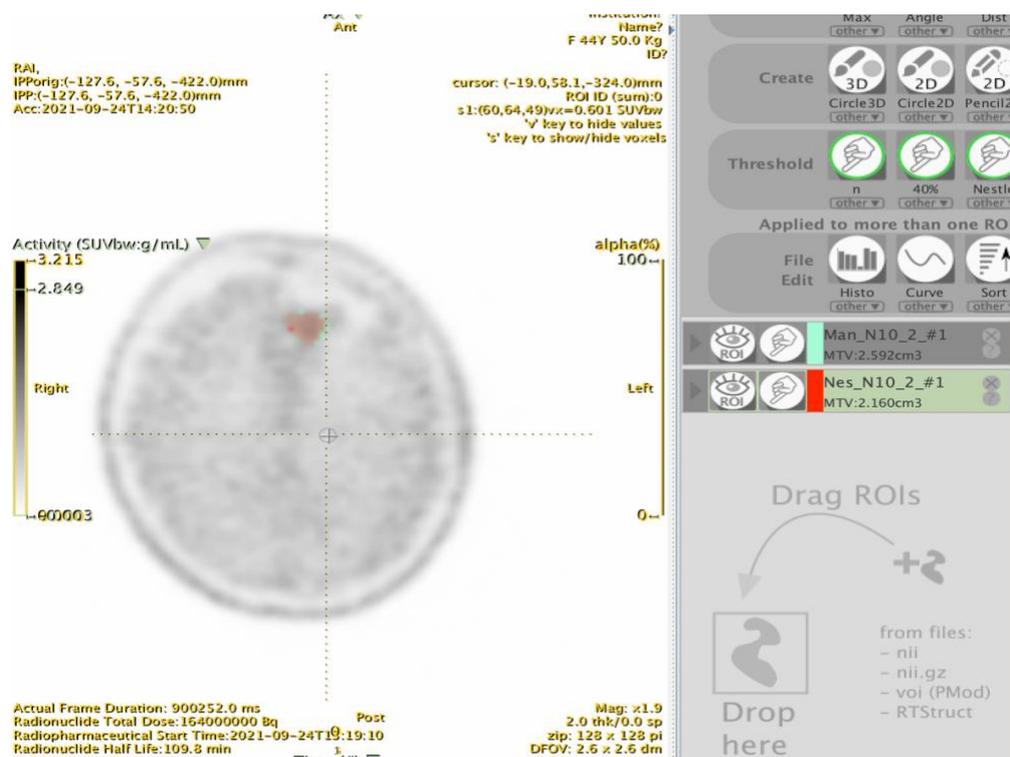


Figura 3.4: Nestle con $\beta=0,3$. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in rosso la segmentazione con il Nestle Method

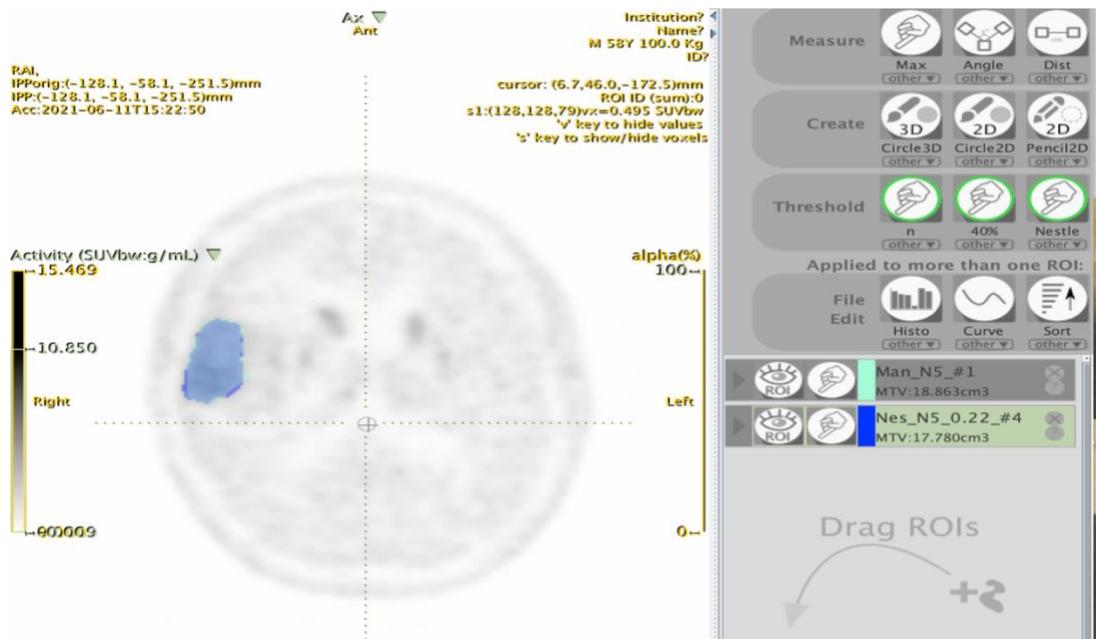


Figura 3.5: Nestle con $\beta=0,22$. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in blu la segmentazione con Nestle Method

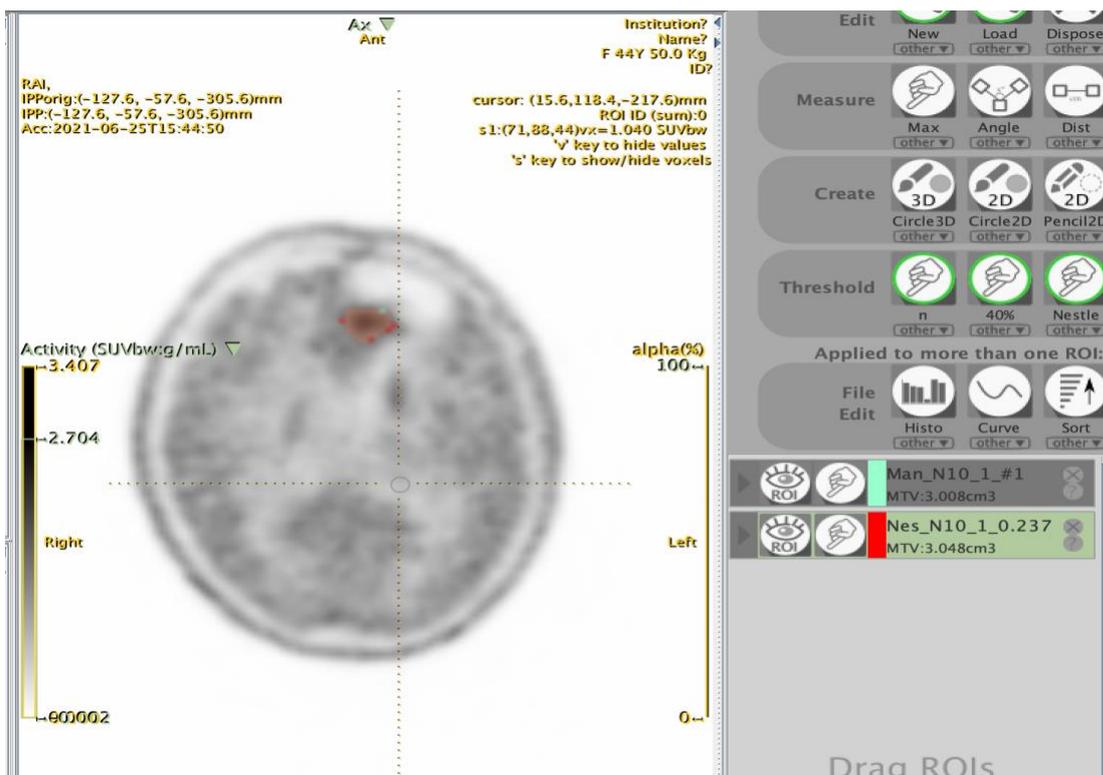


Figura 3.6: Nestle $\beta=0,237$. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in rosso la segmentazione con il Nestle Method.

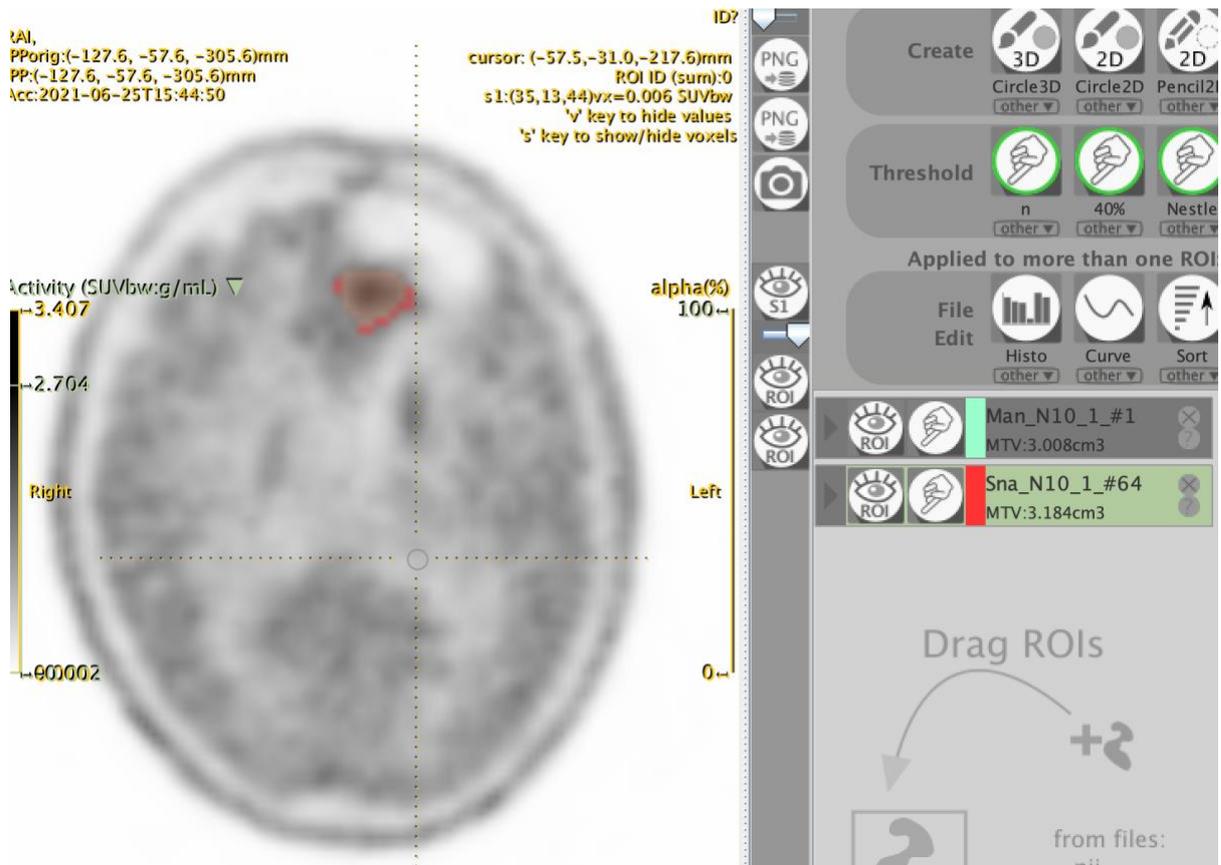


Figura 3.7: Snake. In verde la segmentazione manuale presa come Ground Truth, in rosso la segmentazione con il metodo Snake

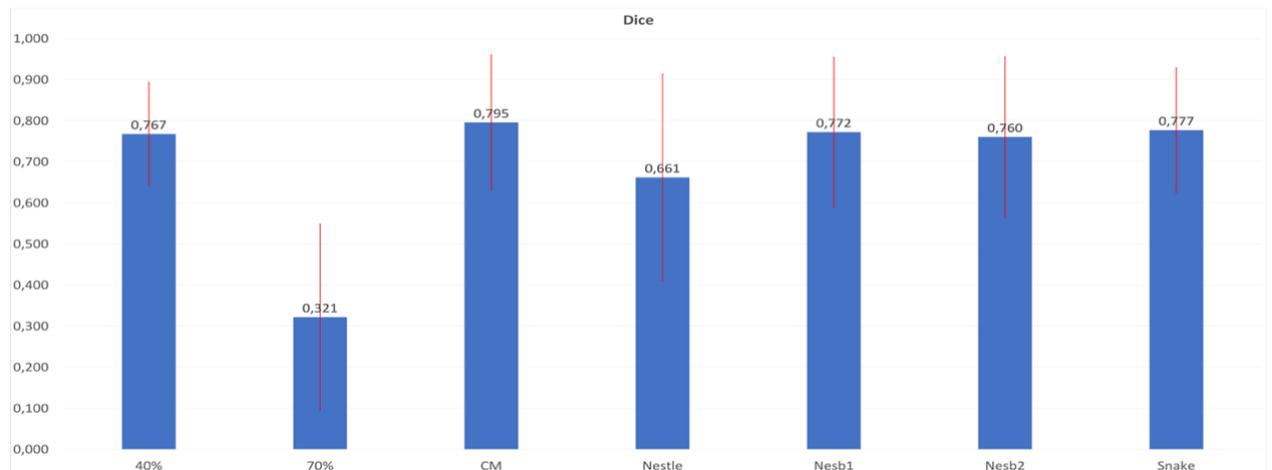


Figura 3.8: valori di DICE per le varie tecniche di segmentazione

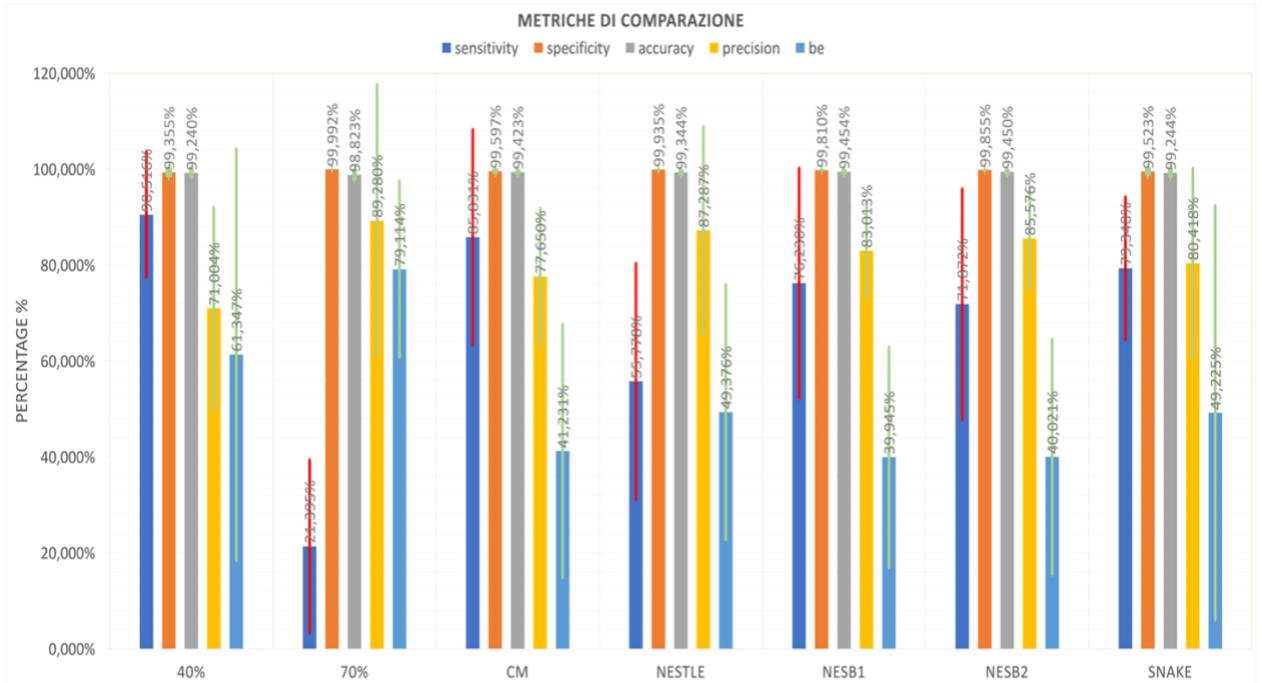


Figura 3.9: metriche di comparazione tra le segmentazioni prese come Ground Truth e le corrispettive semiautomatiche

3.2 Risultati dell'analisi radiomica

In questo paragrafo vengono riportate solo le differenze tra le 2 classi di pazienti, che non presentano metilazione e che presentano metilazione, che qualitativamente sono sembrate significative a solo scopo descrittivo senza l'obiettivo di fare una statistica inferenziale sulle sottopopolazioni in questione.

Per quanto riguarda i parametri che si basano sull'intensità in SUV dei voxel possiamo notare che il gruppo con metilazione del gene MGMT presenta un valore medio dell'intensità in SUV dei voxel nella lesione minore del 37,38% rispetto a quello del gruppo che non presenta metilazione (1,988 SUV vs 3,175 SUV).

Per quanto riguarda i parametri morfologici il volume medio delle lesioni del gruppo che presenta metilazione (11986,858 mL) è minore del 46,25% rispetto a quello del gruppo che non presenta metilazione (22303,508 mL).

Per quanto riguarda le *features* del primo ordine il valore medio di kurtosis è di un ordine di grandezza maggiore nel gruppo che presenta metilazione (0,480) rispetto a quello che non presenta metilazione (0,074) e quindi sembrerebbe che il gruppo presenta metilazione abbia una distribuzione della intensità dei voxel più prossima ad una normale.

Le *features* estratte dalla matrice **GLCM** che hanno mostrato una differenza significativa tra i 2 gruppi sono state: joint variance, sum variance, angular second moment, inverse variance, cluster shade e cluster prominence.

- **Joint Variance:** Il valore medio di joint variance del gruppo che presenta metilazione (1,997) è circa la metà di quello del gruppo che non presenta metilazione (4,331).
- **Sum Variance:** Il gruppo con metilazione presenta una sum variance (5,041) dimezzata rispetto a quella del gruppo che non presenta metilazione (11,139).
- **Angular Second Moment:** L'angular second moment è un ordine di grandezza maggiore per il gruppo che presenta metilazione (0,110) rispetto a quello che non presenta metilazione (0,04).
- **Inverse Variance:** L'inverse variance è tre ordini di grandezza maggiore per il gruppo che presenta metilazione ($2,15 \cdot 10^{-3}$) rispetto al gruppo che non presenta metilazione ($1,06 \cdot 10^{-6}$).
- **Cluster Shade:** Il gruppo con metilazione presenta un Cluster Shade (13,060) dimezzato rispetto al gruppo senza metilazione (25,697).
- **Cluster Prominence:** La cluster prominence del gruppo senza metilazione è addirittura circa 4 volte (860,117) di quella del gruppo con metilazione (215,441).

Le *features* estratte dalla matrice **GLRLM** che hanno mostrato una differenza significativa tra i 2 gruppi sono state:

- **Low Gray Level Run Emphasis:** La Low Grey Level Run Emphasis del gruppo con metilazione (0,034) ha un valore triplo rispetto a quello del gruppo senza metilazione (0,010).

- **High Gray Level Run Emphasis:** La High Grey Level Run Emphasis del gruppo con metilazione (51,185) ha un valore dimezzato rispetto a quello del gruppo senza metilazione (118,506).
- **Short Run Low Gray Level Emphasis:** Il gruppo con metilazione presenta una Short Run Low Gray Level (0,023) di un ordine di grandezza superiore a quella del gruppo senza metilazione (0,008).
- **Short Run High Gray Level Emphasis:** Il gruppo con metilazione presenta un valore di Short Run High Grey Level Emphasis (34,753) minore del 60,02% rispetto a quello del gruppo con metilazione.
- **Long Run Low Gray Level Emphasis:** Il gruppo con metilazione presenta una Long Run Low Gray Level (0,212) di un ordine di grandezza superiore a quella del gruppo senza metilazione (0,042).
- **Long Run High Gray Level Emphasis:** La Long Run High Grey Level Emphasis del gruppo con metilazione (249,280) presenta un valore inferiore del 45,88% rispetto al gruppo senza metilazione (460,609).
- **Gray Level Non Uniformity:** La Grey Level Non Uniformity del gruppo con metilazione (531,840) presenta un valore inferiore del 69,96% rispetto al gruppo senza metilazione (1770,316).
- **Run Length Non Uniformity:** La Run Length Non Uniformity del gruppo con metilazione (1134,068) presenta un valore circa 6 volte più piccolo rispetto al gruppo senza metilazione (5983,091).

Tra le features estratte dalla matrice **GLSZM** di particolare interesse sono risultate:

- **Large Zone Emphasis:** Il gruppo senza metilazione ha presentato una Large Zone Emphasis (831481,538) circa 8 volte maggiore di quella del gruppo senza metilazione (105175,416).
- **High Gray Level Zone Emphasis:** Il gruppo con metilazione ha presentato una High Grey Level Zone Emphasis (45,797) di circa la metà rispetto a quella del gruppo con metilazione (103,878).
- **Small Zone Low Gray Level Emphasis:** Il gruppo con metilazione ha presentato una Small Zone Low Grey Level Emphasis (0,025) di un ordine di grandezza maggiore rispetto al gruppo senza metilazione (0,006).
- **Small Zone High Gray Level Emphasis:** Il gruppo con metilazione ha presentato un valore di Small Zone High Grey Level Emphasis (10,254) pari a un terzo di quello del gruppo senza metilazione (34,763).
- **Large Zone Low Gray Level Emphasis:** Il gruppo con metilazione ha presentato un valore di Large Zone Low Grey Level Emphasis (3066,8019) pari a circa un mezzo di quello del gruppo senza metilazione (7467,858).
- **Large Zone High Gray Level Emphasis:** Il gruppo senza metilazione presenta una Large Zone High Grey Level Emphasis di un ordine di grandezza superiore (99186228,98) rispetto a quello del gruppo con metilazione (4378520,072).
- **Zone Size Non Uniformity:** Il gruppo con metilazione presenta una Zone Size Non Uniformity (6,604) di un ordine di grandezza inferiore a quello del gruppo senza metilazione (17,627).

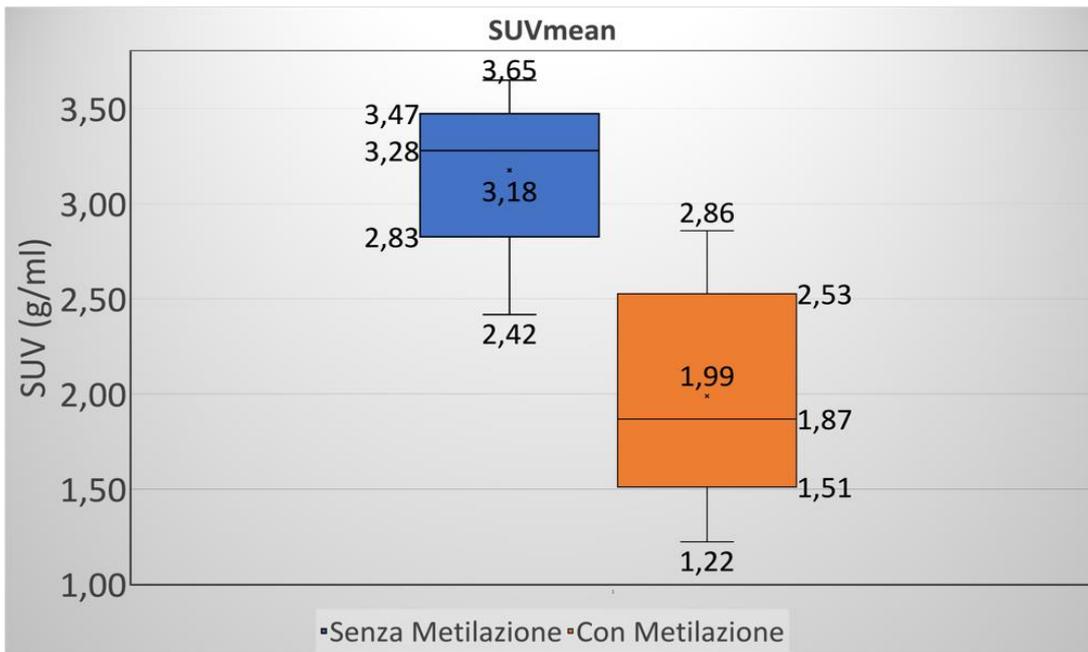


Figura 3.10: parametri convenzionali: valore medio

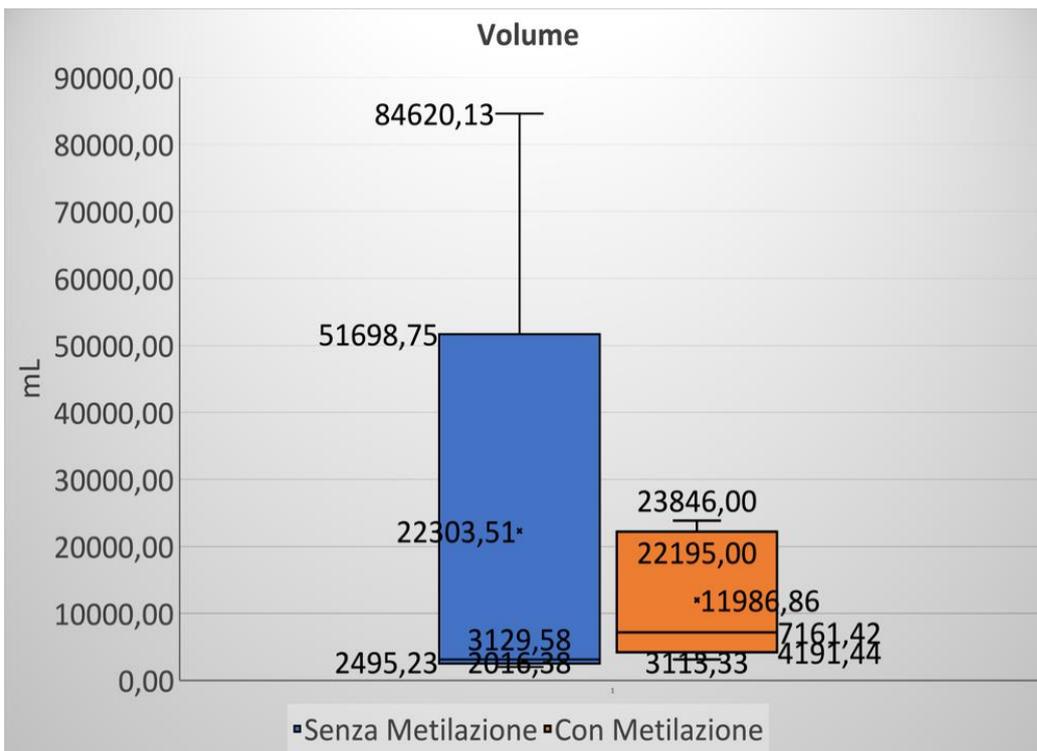


Figura 3.11: parametri convenzionali: volume

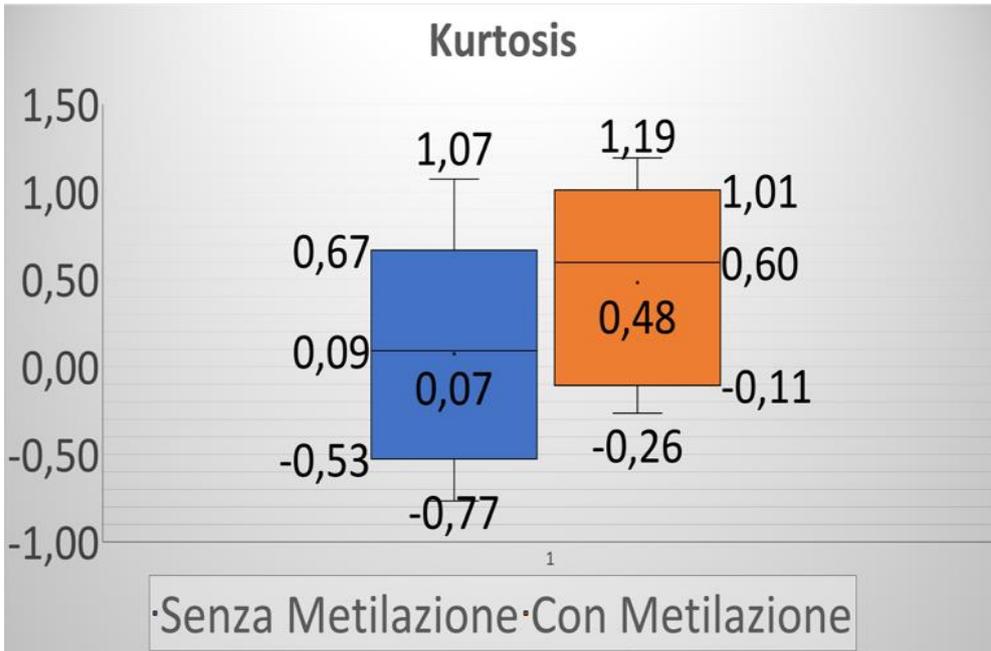


Figura 3.12: Parametri dell'istogramma: kurtosis

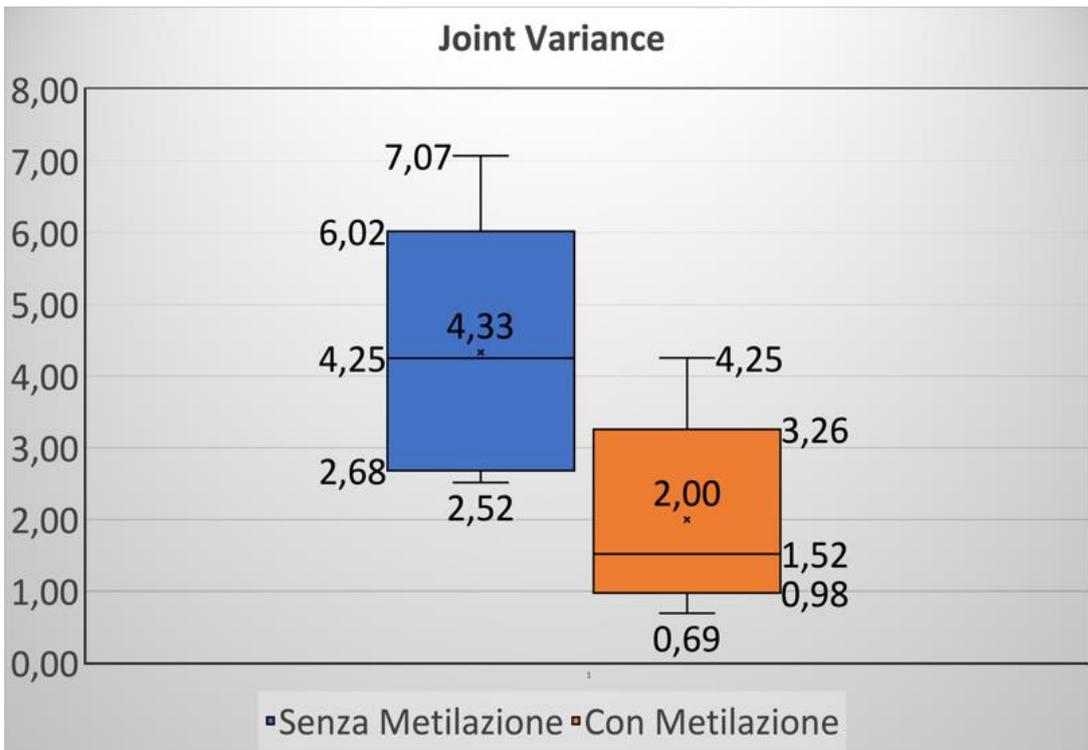


Figura 3.13: GLCM: a) joint variance

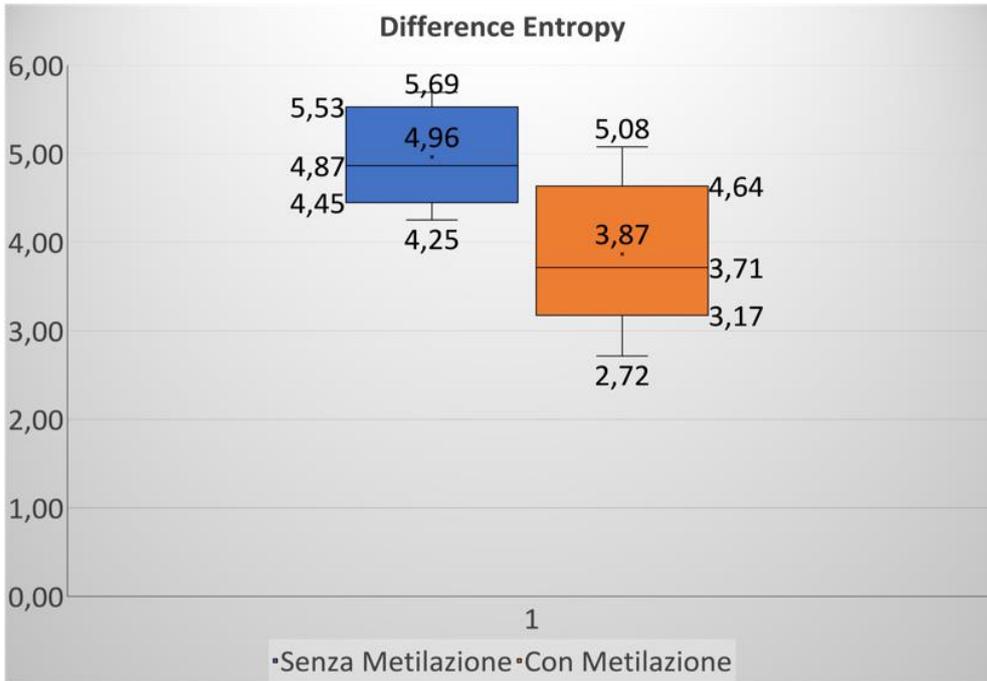


Figura 3.14: GLCM: difference entropy

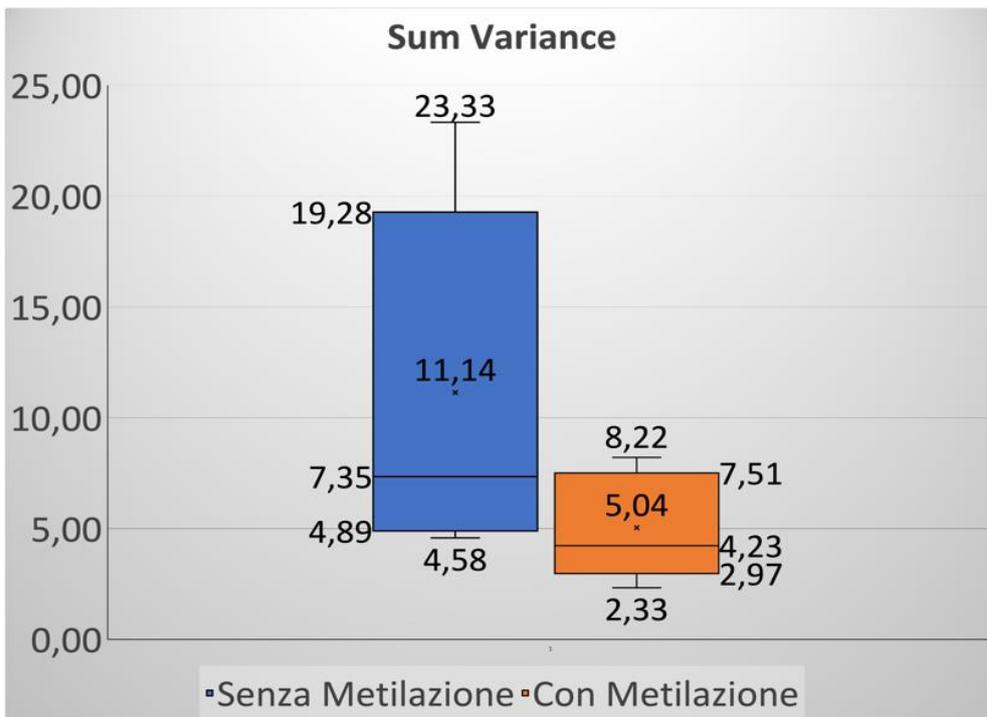


Figura 3.15: GLCM: Sum Variance

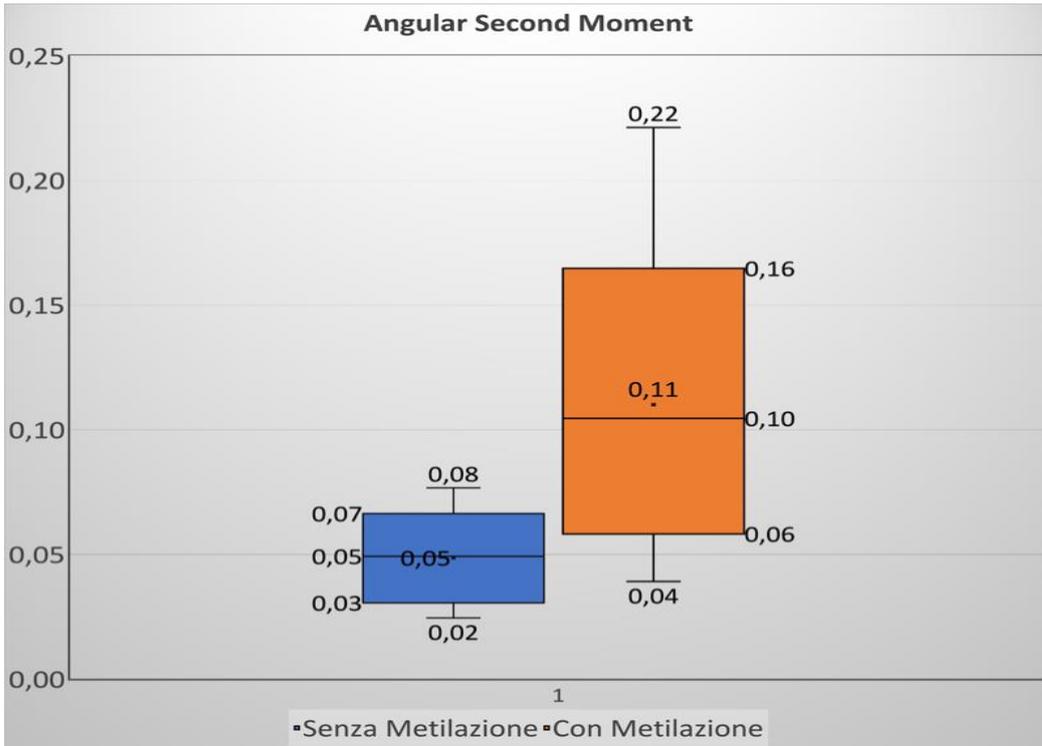


Figura 3.16: GLCM: angular second moment

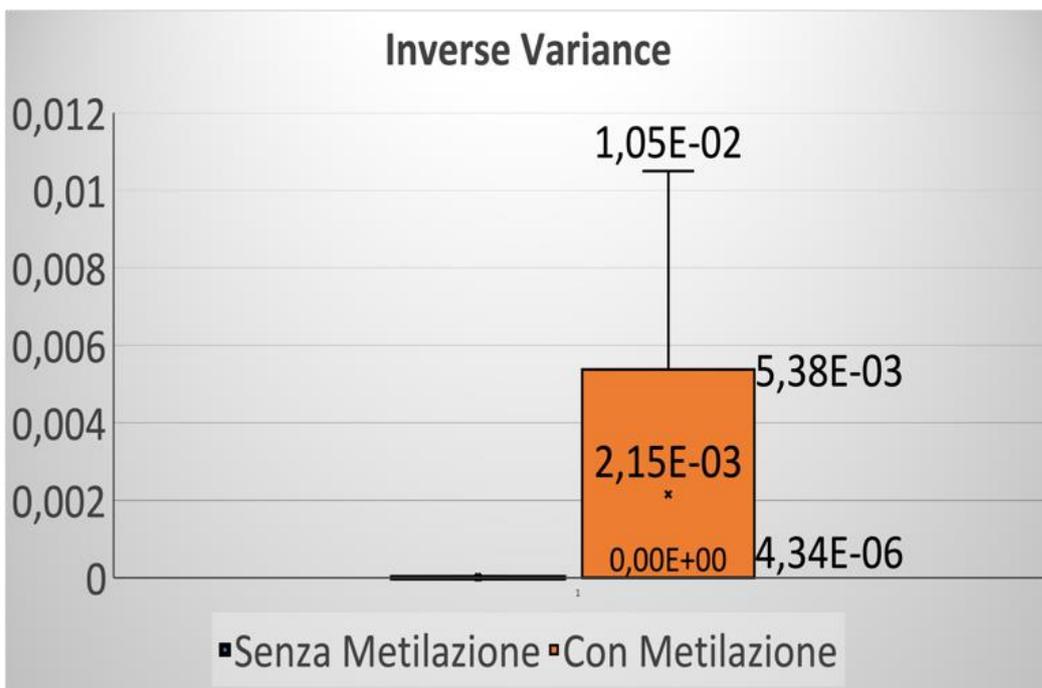


Figura 3.17: GLCM: inverse variance

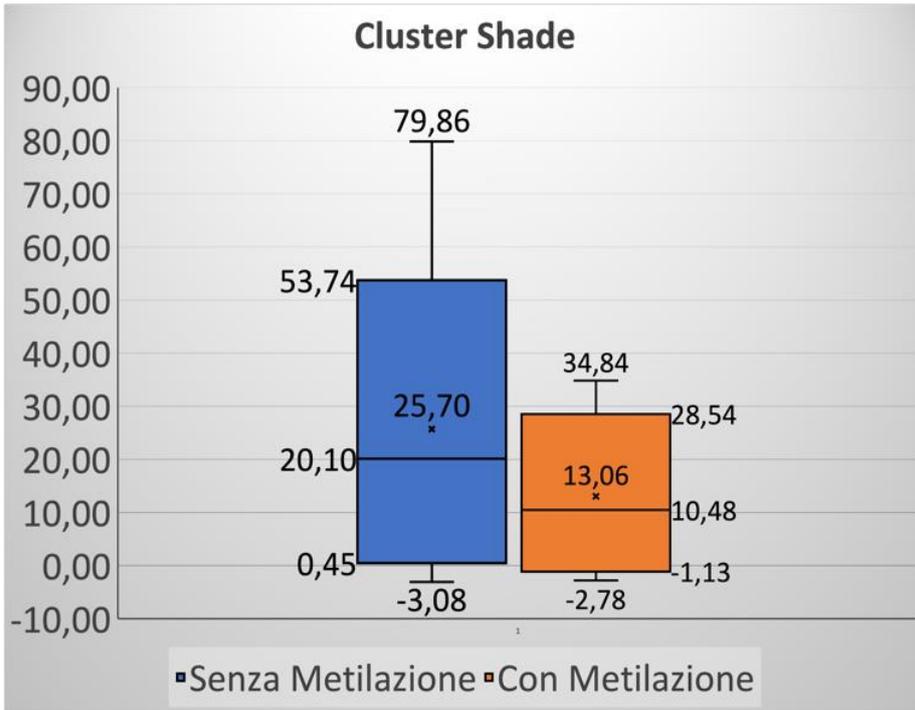


Figura 3.18: GLCM: cluster shade

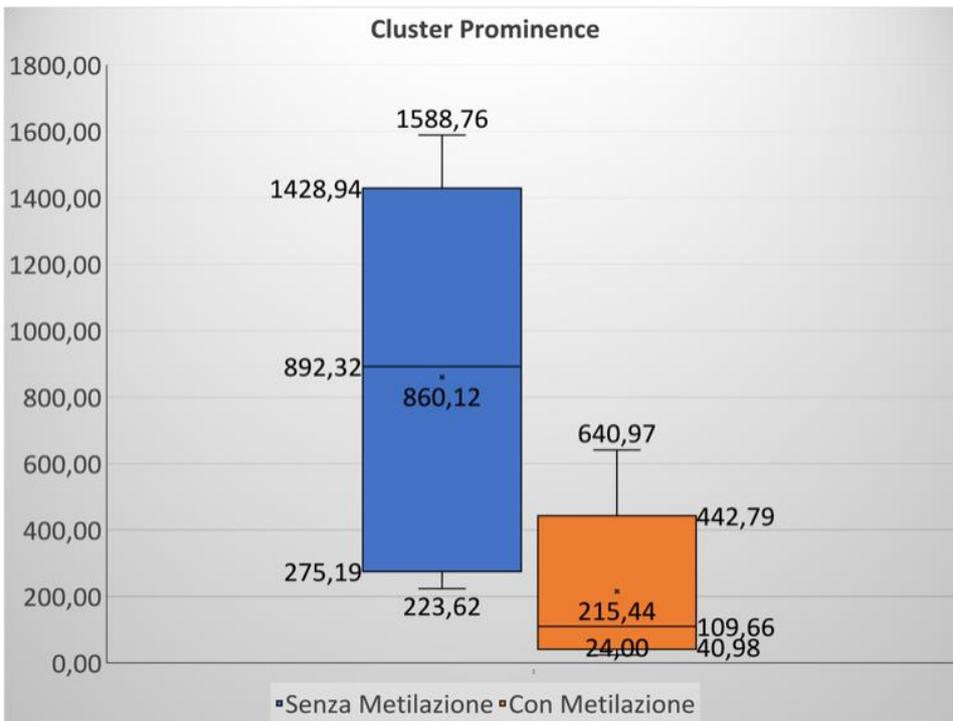


Figura 3.19: GLCM: cluster prominence

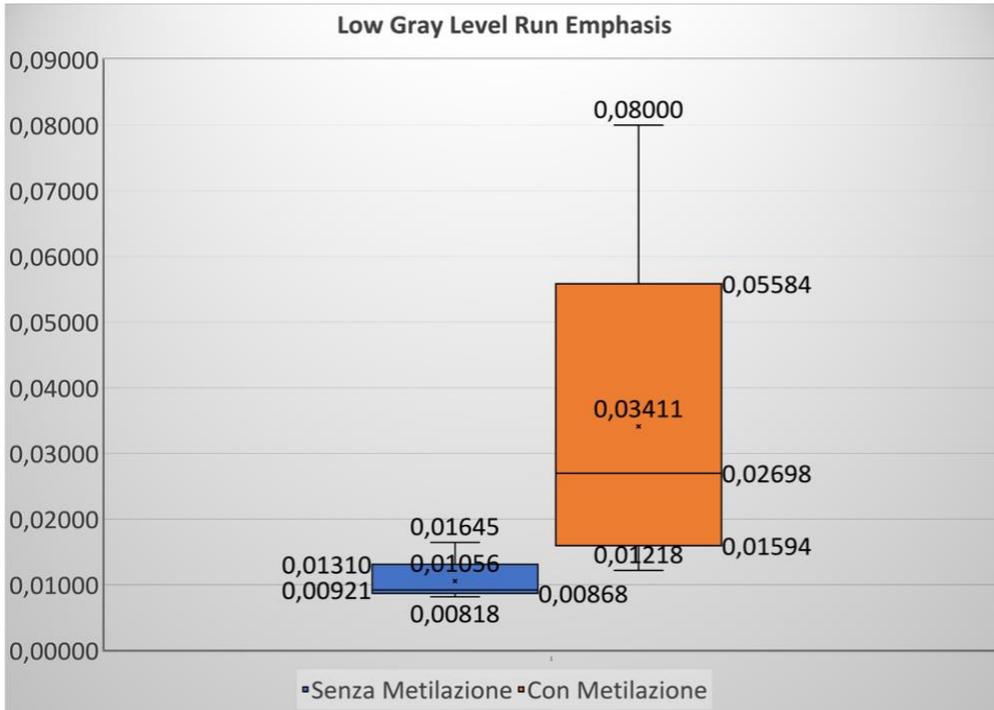


Figura 3.20: GLRLM: low gray level run emphasis

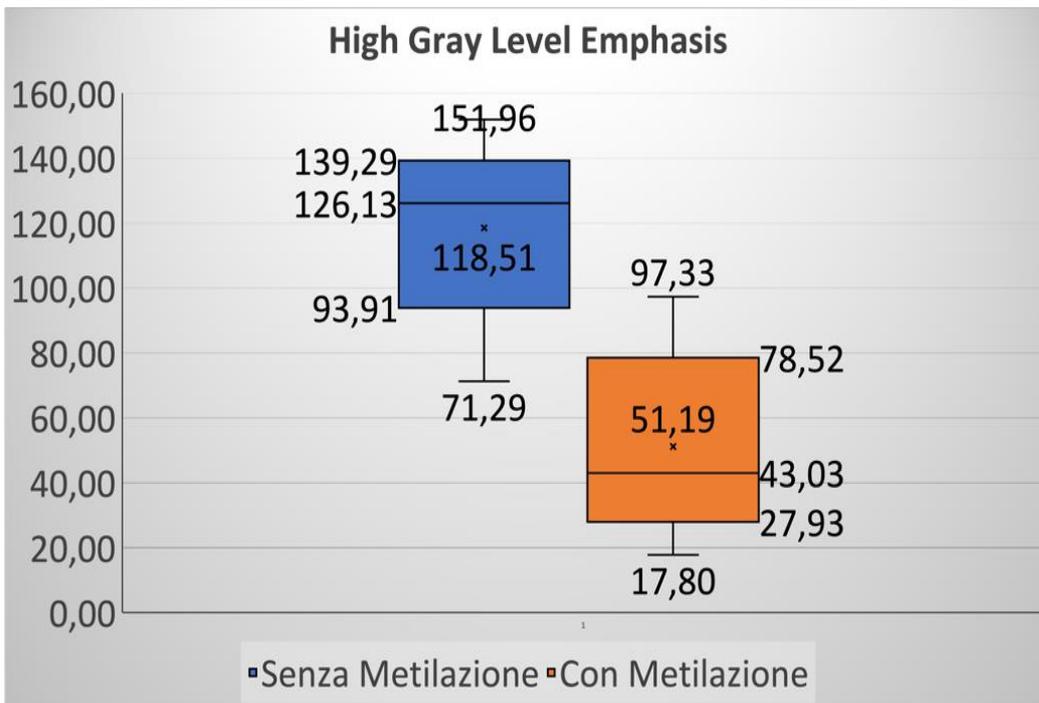


Figura 3.21: GLRLM: high gray level run emphasis

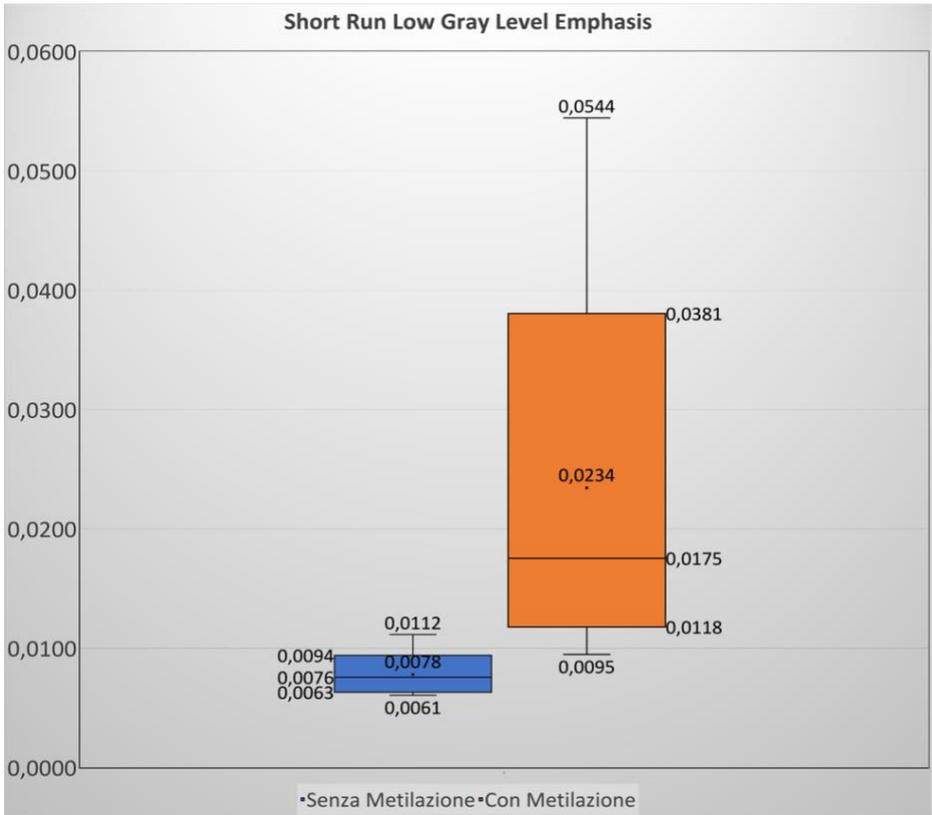


Figura 3.22: GLRLM: short run low gray level emphasis

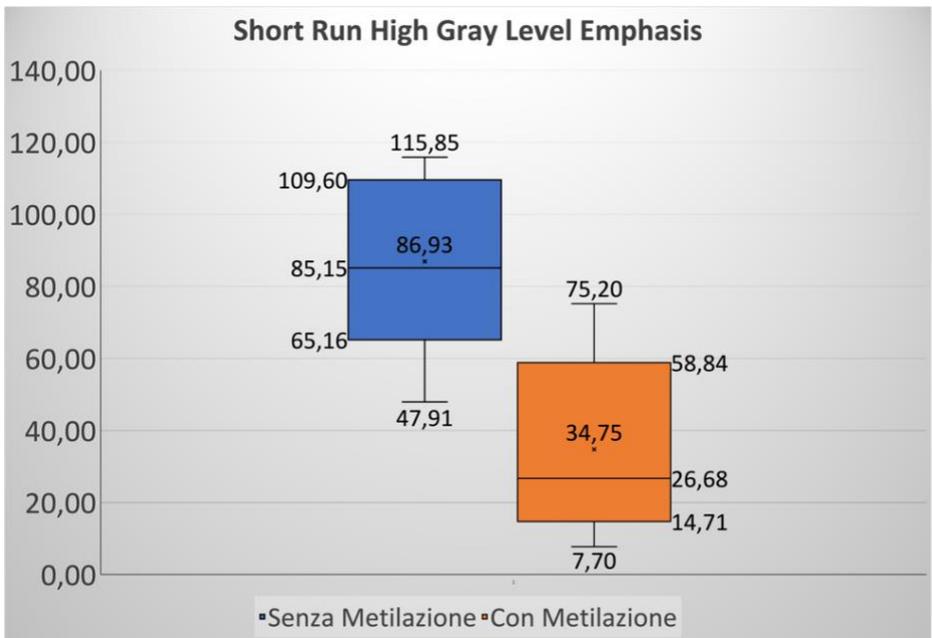


Figura 3.23: GLRLM: short run high gray level emphasis

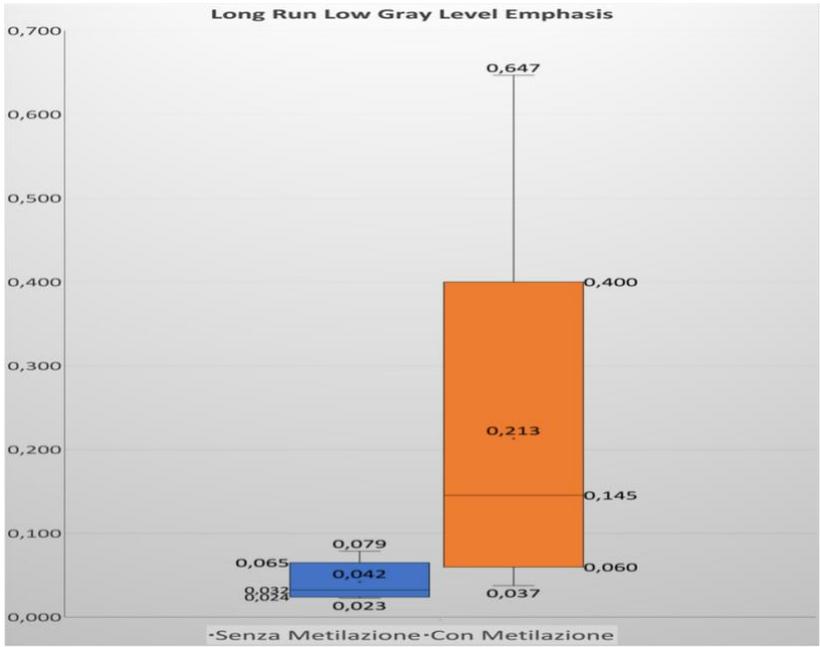


Figura 3.24: GLRLM: long run low gray level emphasis

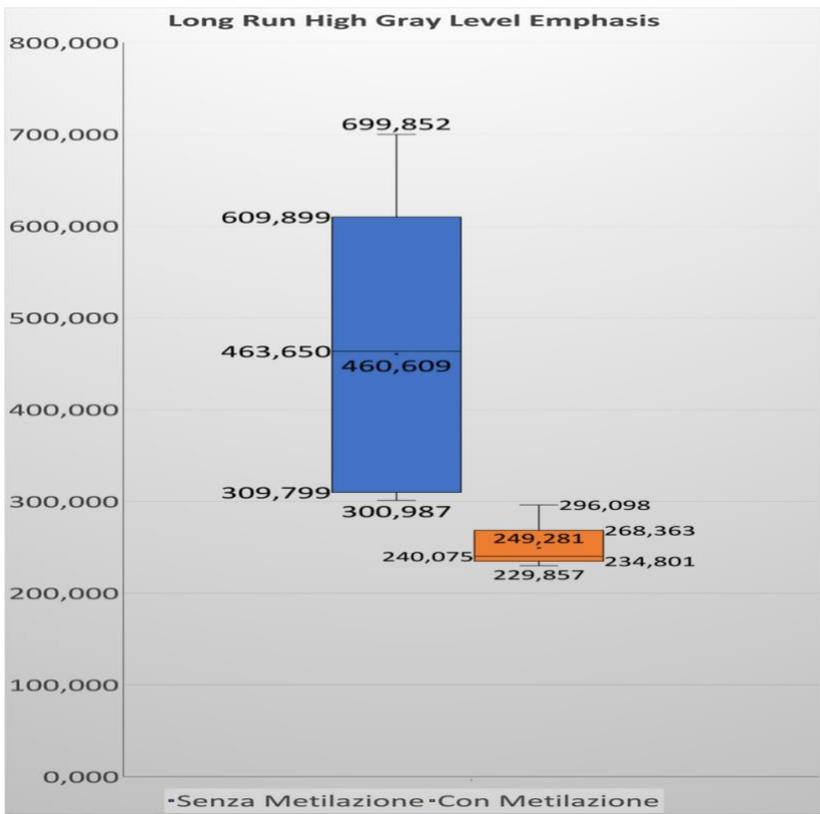


Figura 3.25: GLRLM: long run high gray level emphasis

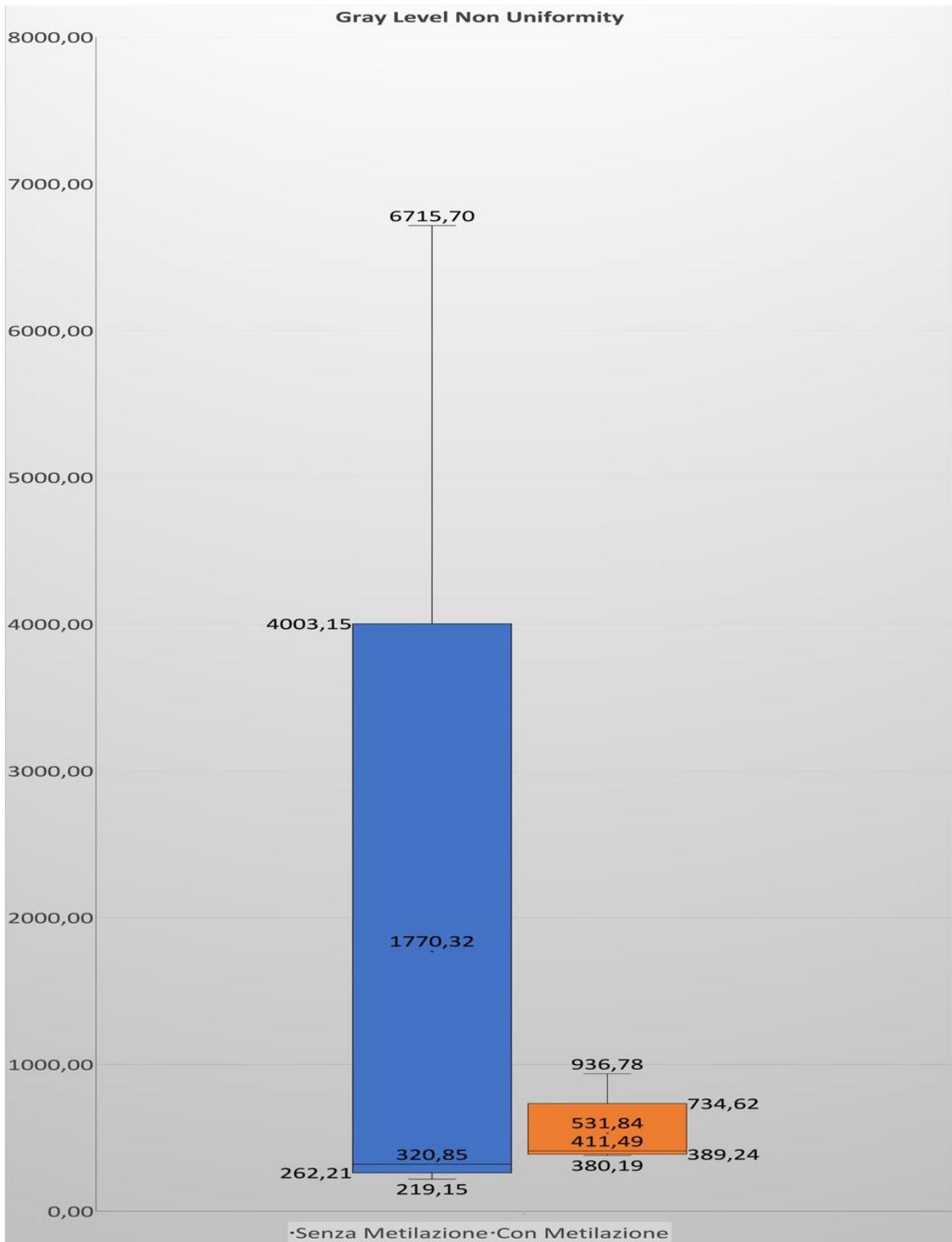


Figura 3.26: GLRLM: Gray Level Non Uniformity

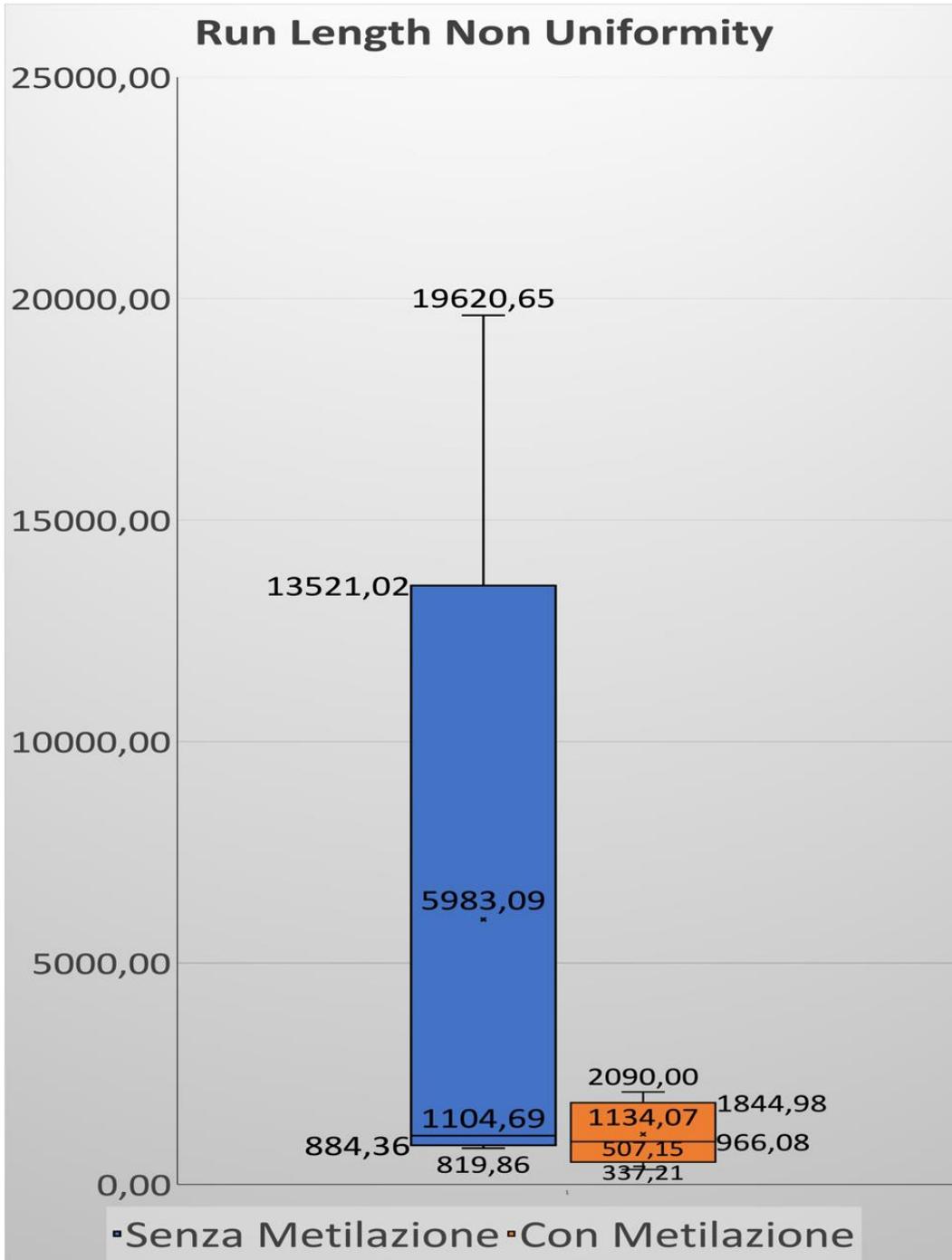


Figura 3.27: GLRLM: Run Length Non Uniformity

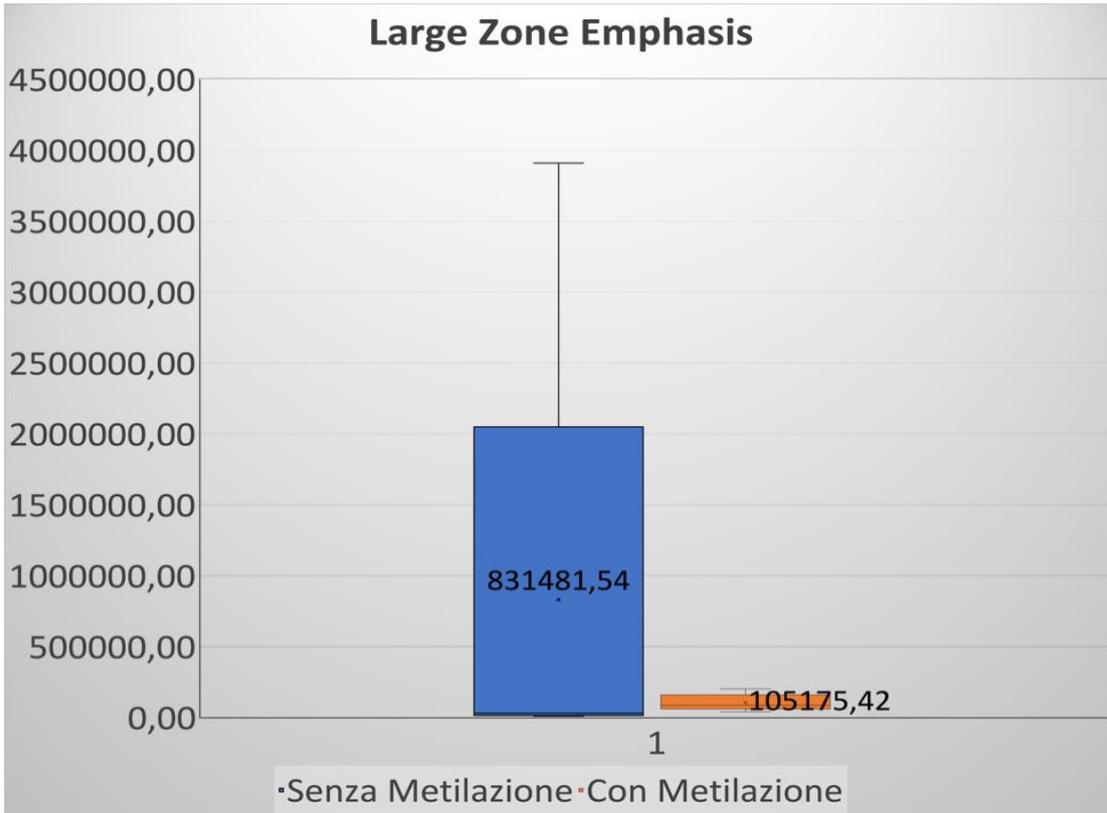


Figura 3.28: GLSZM: Large Zone Emphasis

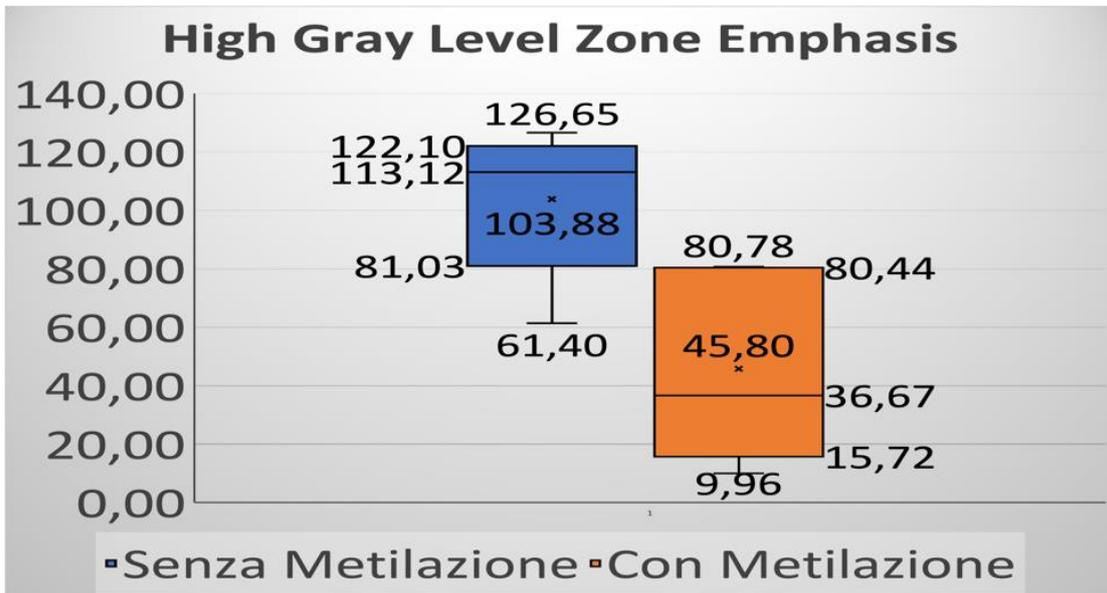


Figura 3.29: GLSZM: high gray level zone emphasis

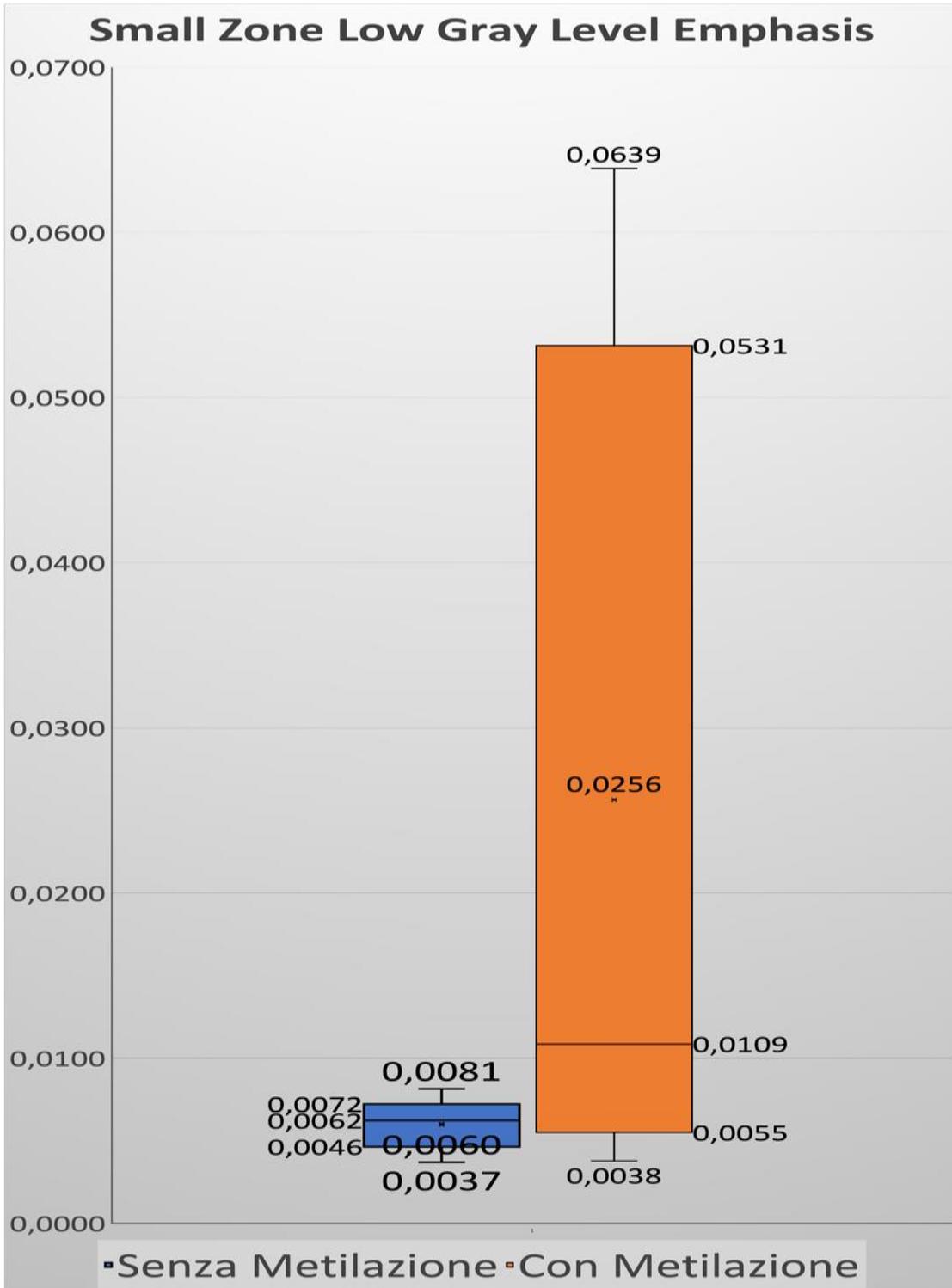


Figura 3.30: GLSZM: small zone low gray level emphasis

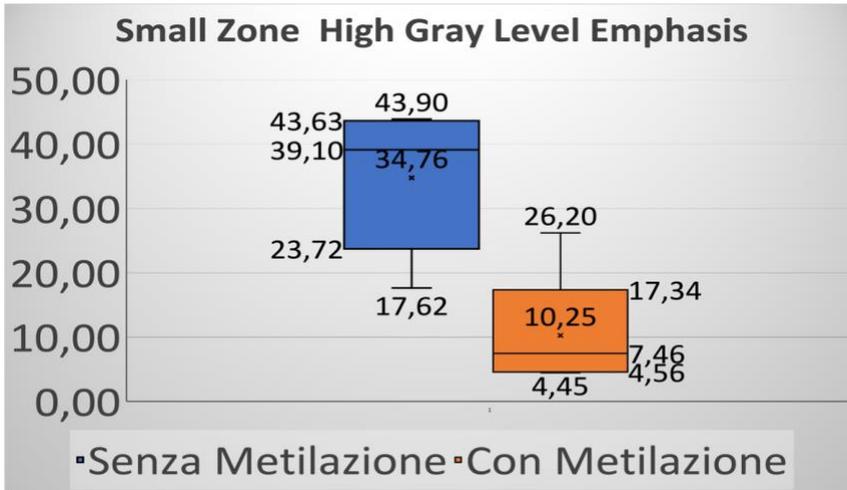


Figura 3.31: GLSZM: small zone high gray level emphasis

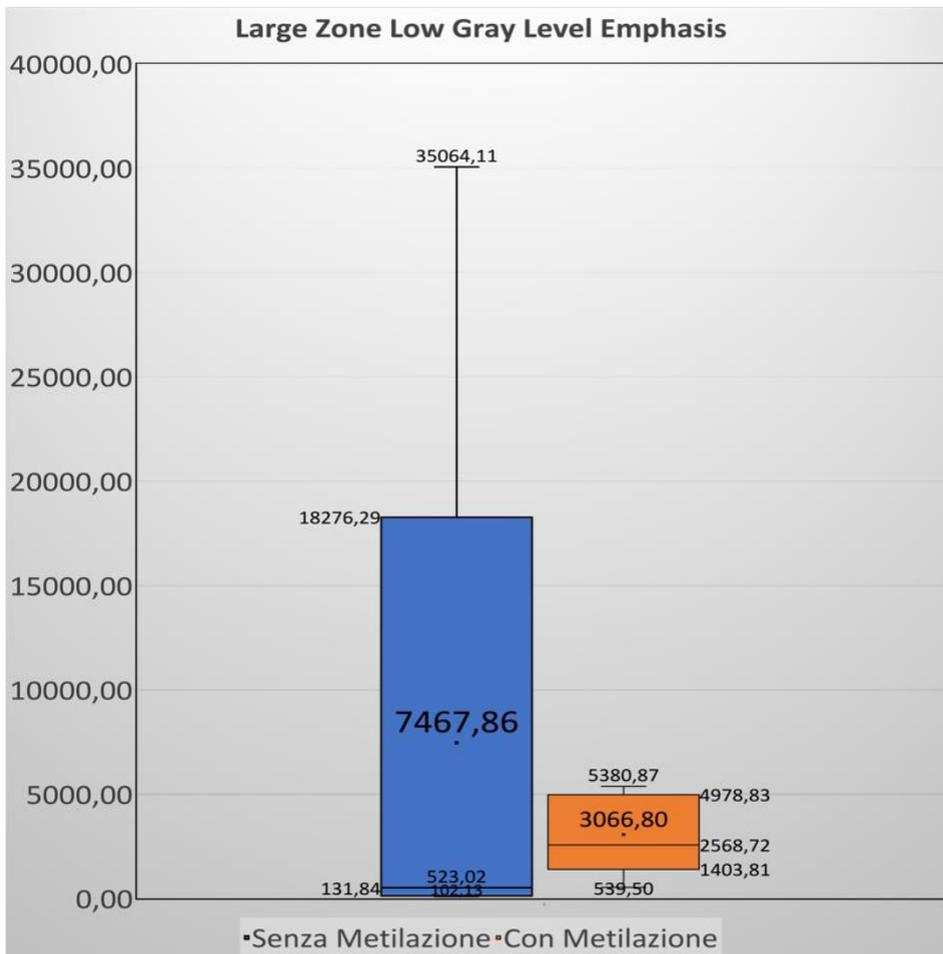


Figura 3.32: GLSZM: large zone low gray level emphasis

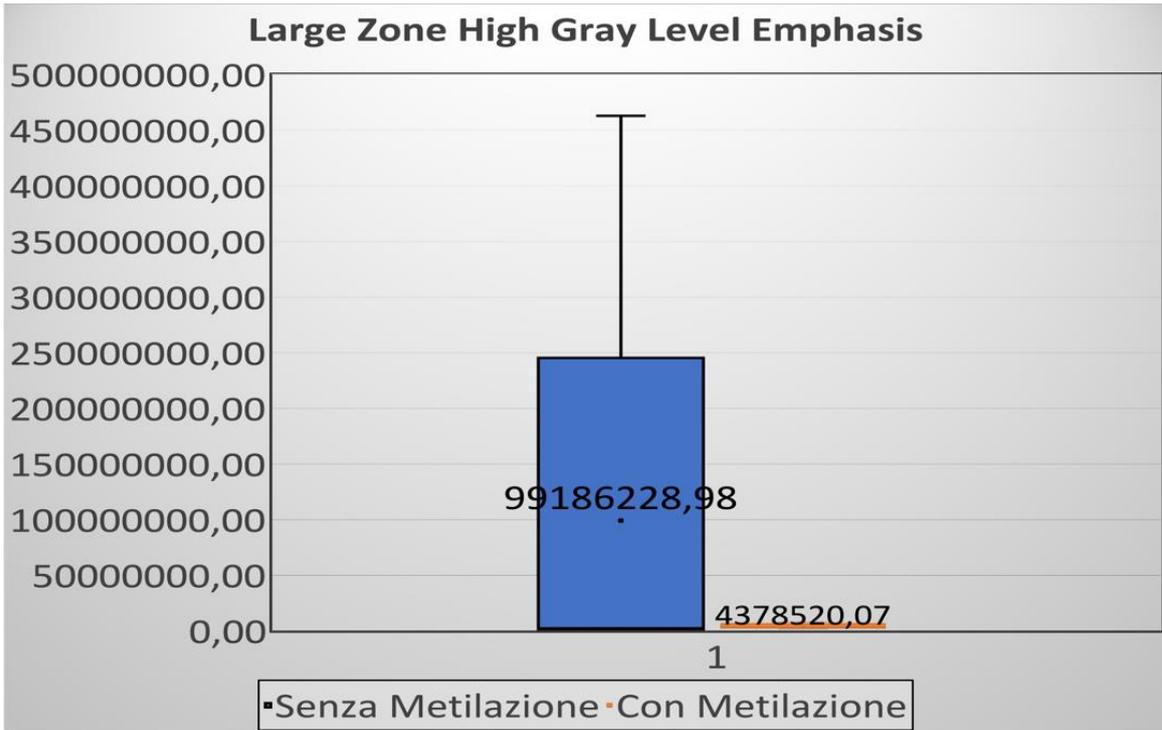


Figura 3.33: GLSZM: large zone high gray level emphasis

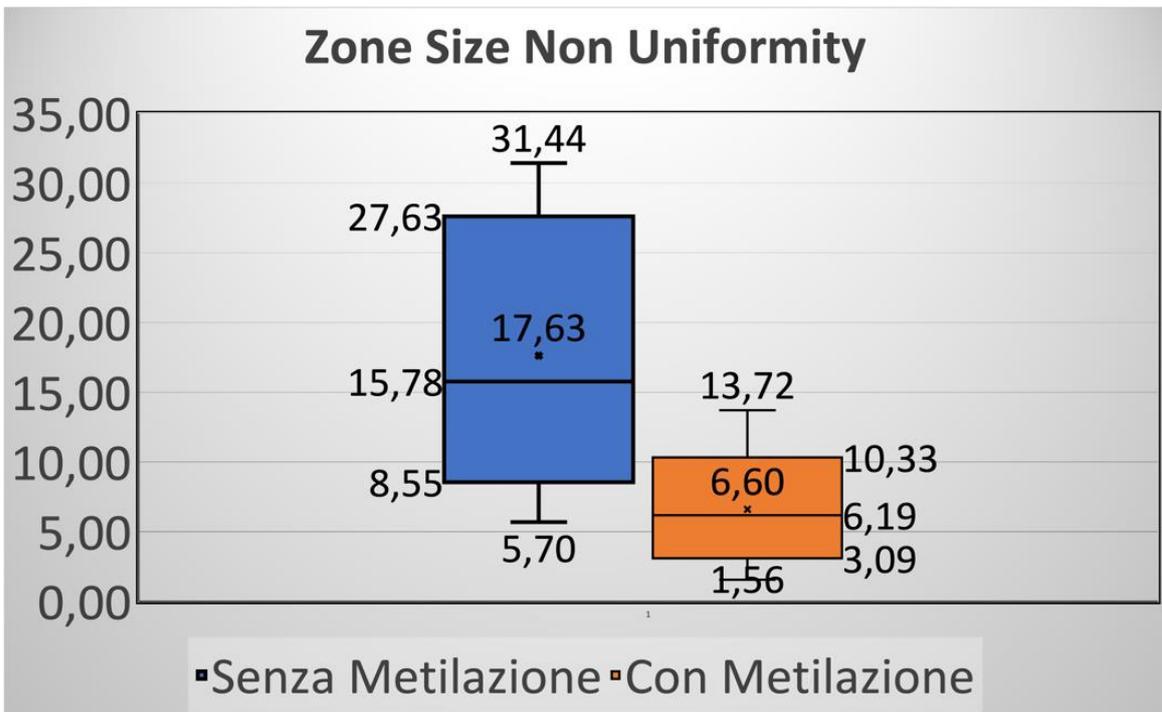


Figura 3.34: GLSZM: zone size non uniformity

Parte IV

Capitolo 4

Discussioni

4.1 Considerazioni finali

Per essere largamente applicabile, un modello scaturito dalle features radiomiche deve basarsi su una definizione univoca delle espressioni delle features, del ricampionamento spaziale e della discretizzazione dei livelli di intensità. L'uso di free software come LIFEx ha rappresentato un enorme passo in avanti nella possibilità di validare i modelli in coorti indipendenti tra di loro, dal momento che ha comportato un certo grado di standardizzazione. Infatti in LIFEx buona parte delle features estratte seguono le formule standardizzate proposte da IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative). La scelta del ricampionamento spaziale e della discretizzazione dei livelli di intensità ha una ricaduta fondamentale sulla robustezza dei risultati dato che le features radiomiche possono dare dei risultati molto sensibili agli artefatti da movimento e al rumore. Si è deciso di attuare una discretizzazione assoluta usando 64 livelli tra 0 e 20 SUV, come suggerito nell'ambito della PET nella guida per l'utente di LIFEx, proprio per ottenere risultati maggiormente robusti. Un possibile sviluppo potrebbe essere quello di studiare se questo tipo di discretizzazione assoluta dia lo stesso grado di robustezza sia per tumori cerebrali sia per altri generi di tumori. In questo studio abbiamo deciso di escludere dal Data Set 4 pazienti il cui esame PET era stato effettuato con un tomografo di precedente generazione rispetto al Philip Vereos con cui sono state acquisite le immagini dei pazienti inclusi. Questa decisione è stata presa perché in recenti studi (Reuzé *et al.*, 2017) è stato evidenziato come le features radiomiche possano essere molto sensibili al tipo di tomografo con cui sono state acquisite le immagini. Per risolvere questo problema si dovrebbe procedere con un processo di *harmonization*.

La segmentazione ha un grosso impatto nel risultato delle features radiomiche estratte, da qui la necessità di automatizzare il processo per cercare di ridurre il più possibile la variabilità inter-operatore. La automatizzazione della segmentazione delle immagini PET di tumori cerebrali richiederebbe sicuramente una inizializzazione in cui l'operatore debba dare un input iniziale per escludere che la segmentazione semiautomatica sconfini in zone di non interesse. Questo potrebbe capitare facilmente quando il volume tumorale si trovi vicino a

zone fisiologicamente captanti come lo striato, e anche perché un ostacolo alla segmentazione peculiare delle immagini PET è il fatto che queste immagini hanno un dettaglio anatomico minore rispetto alle immagini di RM. Tra le varie tecniche di segmentazione semiautomatica i risultati migliori sono stati ottenuti con le soglie adattive (Contrast Based Method e Nestle con $\beta = 0,22$). Visto che ogni tecnica di segmentazione sperimentata presenta pregi e difetti, un possibile sviluppo verso il miglioramento della segmentazione semiautomatica sarebbe quello di fondere assieme le varie tecniche massimizzando i loro pregi e minimizzando i loro difetti. Un modo per realizzare questo potrebbe essere quello di seguire l'algoritmo *Simultaneous Truth and Performance Level Estimation* (STAPLE) che elabora una stima probabilistica della ground truth da un insieme di risultati.

I parametri semiquantitativi non hanno sempre mostrato una valenza clinica con studi discordanti tra di loro. Infatti, secondo uno studio del 2015 i parametri di captazione semiquantitativa risultano utili per differenziare gliomi di alto e basso grado (Janvier *et al.*, 2015), ma in uno studio del 2019 gli stessi parametri sembrano non essere correlati alle caratteristiche molecolari e istologiche del tumore (Patel *et al.*, 2018). La radiomica, invece, risulta molto promettente sebbene preliminare in questo campo. Studi in tale direzione hanno dimostrato come alcune caratteristiche dell'analisi radiomica siano utili per predire lo stato di metilazione del gene MGMT (Qian *et al.*, 2020).

Data la esiguità del Data Set non è stato possibile procedere con una statistica inferenziale e, tramite un t-test, vedere se ci fosse una differenza significativa tra i valori medi delle features delle 2 classi. Questo genere di valutazione è, pertanto, stata fatta solo dal punto descrittivo e, nonostante questo, ha mostrato il grande potenziale legato all'analisi radiomica.

In letteratura è riportato un risultato interessante a proposito della “feature” Difference Entropy (Qian *et al.*, 2021). Essa viene menzionata come una feature appartenente ad un set di 5 features selezionate tra tante altre usato poi per costruire 6 modelli di machine learning per predire lo stato di metilazione. Il fatto che questa feature sia stata selezionata vuol dire che, dopo un processo di features selection, è risultata particolarmente significativa. Nel nostro caso il gruppo con metilazione ha portato ad un valore di difference entropy di 3,866 mentre il gruppo che non aveva metilazione ad un valore di 4,964. Il fatto che nel campione preso in esame i valori di difference entropy non sembrano avere una differenza significativa potrebbe essere legato all'esiguità del campione.

Le features migliori, tra quelle estratte dalla matrice GLCM, con un valore medio differente di almeno un ordine di grandezza tra le due popolazioni di pazienti sono Angular Second Moment e Inverse Variance. Invece le features migliori, tra quelle estratte dalla matrice GLRLM, con un valore medio differente di almeno un ordine di grandezza tra le due popolazioni di pazienti sono state Short Run Low Gray Level Emphasis e Long Run Low Gray Level Emphasis. Infine le features migliori estratte dalla matrice GLSZM con un valore medio differente di almeno un ordine di grandezza tra le due popolazioni di pazienti sono state la Small Zone Low Grey Level Emphasis, la Large Zone High Grey Level Emphasis, e la Zone Size Non Uniformity.

I risultati di questo studio, seppur preliminare, sottolineano dunque il potenziale futuro ruolo della radiomica nello studio dei gliomi cerebrali, con importanti risvolti diagnostici e prognostici.

Bibliografia

- Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud JM, Karcher G, Taillandier L, Verger A. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med*. 2015 Sep;40(9):e429-35. doi: 10.1097/RLU.0000000000000897. PMID: 26204212.
- Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJ. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):441-6. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22257792; PMCID: PMC4533986.
- Liberini V, De Santi B, Rampado O, Gallio E, Dionisi B, Ceci F, Polverari G, Thuillier P, Molinari F, Deandreis D. Impact of segmentation and discretization on radiomic features in ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT images of neuroendocrine tumor. *EJNMMI Phys*. 2021 Feb 27;8(1):21. doi: 10.1186/s40658-021-00367-6. PMID: 33638729; PMCID: PMC7914329.
- Maisonobe JA, Garcia CA, Necib H, Vanderlinden B, Hendlisz A, Flamen P, Buvat I. Comparison of PET metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patients treated by polychemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan;40(2):166-71.
- Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, Kirsch CM. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2005 Aug;46(8):1342-8. PMID: 16085592.
- Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Pellot-Barakat C, Soussan M, Frouin F, Buvat I. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 2018 Aug 15;78(16):4786-4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29959149.
- Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, Yao J, Raymond C, Nguyen H, Manoukian J, Nguyen N, Pope W, Cloughesy TF, Nghiemphu PL, Czernin J, Lai A, Ellingson BM. ¹⁸F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict

- survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *J Neurooncol.* 2018 Sep;139(2):399-409. doi: 10.1007/s11060-018-2877-6. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29679199; PMCID: PMC6092195.
- Qian J, Herman MG, Brinkmann DH, Laack NN, Kemp BJ, Hunt CH, Lowe V, Pafundi DH. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction From ¹⁸F-DOPA-PET Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Dec 1;108(5):1339-1346. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.073. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634544; PMCID: PMC7680434.
- Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, Escande A, Haie-Meder C, Dercle L, Gouy S, Buvat I, Deutsch E, Robert C. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget.* 2017 Jun 27;8(26):43169-43179. doi: 10.18632/oncotarget.17856. PMID: 28574816; PMCID: PMC5522136.
- Reuzé S, Schernberg A, Orlhac F, Sun R, Chargari C, Dercle L, Deutsch E, Buvat I, Robert C. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Nov 15;102(4):1117-1142. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.022. Epub 2018 May 22. PMID: 30064704.
- Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, Rube C, Kirsch CM, Nestle U. A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Nov;35(11):1989-99. doi: 10.1007/s00259-008-0875-1. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18661128.
- Schaefer A, Vermandel M, Baillet C, Dewalle-Vignion AS, Modzelewski R, Vera P, Massoptier L, Parcq C, Gibon D, Fechter T, Nemer U, Gardin I, Nestle U. Impact of consensus contours from multiple PET segmentation methods on the accuracy of functional volume delineation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 May;43(5):911-924. doi: 10.1007/s00259-015-3239-7. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26567163.
- Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med.* 2012 Jan;53(1):4-11. doi: 10.2967/jnumed.111.093443. PMID: 22213818; PMCID: PMC3308343.
- Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 May;19(5):357-358. PMID: 33293629; PMCID: PMC7904519.