

Progetto di Ricerca
Bando di ricerca sanitaria 2017 “Prof. Umberto Veronesi”
programma 5 per mille anno 2015

Titolo del Progetto

**Caratterizzazione non invasiva mediante tecniche di intelligenza artificiale
delle lesioni polmonari evidenziate alla TC del torace**

Premesse e Razionale

Il nodulo polmonare è un reperto di frequente riscontro radiologico, spesso incidentale, e comporta la necessità di ulteriori approfondimenti e controlli a distanza di tempo per arrivare alla diagnosi definitiva. I dati clinici del paziente e le caratteristiche radiologiche, basate su analisi qualitativa, dell'alterazione polmonare e modelli quantitativi possono essere utilizzati per la stima della malignità della lesione. Da linee guida interazionali, i fattori principali da tenere in considerazione sono le dimensioni delle alterazioni e i fattori di rischio del paziente. Il percorso diagnostico può prevedere la ripetizione delle indagini di tomografia computerizzata (TC), esecuzione di tomografia ad emissione di positroni con analogo del glucosio (FDG PET) o indagini invasive, biottiche e/o chirurgia.[1–3] Per arrivare ad una più accurata caratterizzazione delle lesioni sono stati applicati approcci quantitativi alle immagini TC, derivanti dalla texture analysis con risultati promettenti ma caratterizzati da una subottimale standardizzazione tra i diversi studi.[4,5]

Recenti pubblicazioni sull'applicazione delle reti neurali artificiali hanno descritto come questa tecnologia dimostri abilità in alcuni compiti di riconoscimento di immagini o di messaggi vocali al pari o meglio degli umani. In ambito medicale, il metodo che impiegava la rete neurale convoluzionale allenata per la classificazione di lesioni cutanee ha dimostrato una prestazione paragonabile a quella di un gruppo di 21 dermatologi esperti.[6] Nell'ambito della diagnostica per immagini, gli algoritmi di diagnosi assistita dal computer (CAD) che contengono le reti neurali profonde hanno dimostrato di essere molto promettenti nella classificazione delle lesioni mammarie (AUC 89.6±3.9%) sulle immagini mammografiche e dei noduli polmonari sulle immagini TC (AUC 94.1±1.9%).[7,8]

I risultati ottenuti mediante nuove tecnologie informatiche applicate alla diagnostica per immagini devono essere, tuttavia, confermate e validate su ampi dataset esterni, per provare la trasferibilità dell'approccio tra un centro ed un altro e la trasferibilità nella pratica clinica.

Ipotesi scientifica alla base del progetto

L'ipotesi che si vuole testare è che l'approccio mediante l'impiego delle reti neurali convoluzionali possa classificare le alterazioni polmonari in maniera automatica, non invasiva, a partire dalle immagini TC attraverso un processo di “post-processing”.

Obiettivi

1. Costruire ed allenare una rete neurale artificiale a riconoscere le alterazioni polmonari evidenziate alla TC del torace.
2. Sviluppare un applicativo che contenga tale rete neurale per l'analisi delle immagini, che agisca da interfaccia tra il medico che valuta visivamente le immagini e l'algoritmo.

Materiali e metodi

Il presente progetto consisterà di 4 “working package” (WP).

WP 1 – Studio retrospettivo di training della rete (mese 2 – mese 12)

WP 2 – Studio prospettico di test della rete (mese 2 – mese 24)

WP 3 – Sviluppo del applicativo per l'analisi delle immagini (mese 12 – mese 22)

WP 4 – Amministrativo (durata per tutto il tempo del progetto 24 mesi)

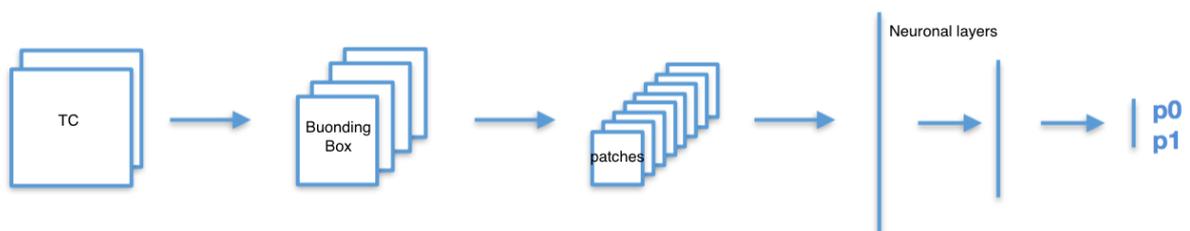
Schema Gantt del progetto.

	0-2 mesi	2-12 mesi	12-22 mesi	22-24 mesi
WP 1				
WP 2				
WP 3				
WP 4				

WP 1 – Studio retrospettivo di training della rete

Durante questa fase del progetto saranno retrospettivamente analizzati i dati e le immagini dei pazienti che hanno eseguito una TC del torace presso Humanitas Clinical and Research Center tra il 2011 e 2017. I criteri di inclusione sono i seguenti: 1) presenza di alterazione polmonare alle immagini TC, 2) diagnosi derivante da biopsia o intervento chirurgico, o da follow-up clinico strumentale adeguato per la definizione eziologica, 3) età > 18 anni. Criteri di esclusione: 1) insufficienti dati per la definizione della diagnosi, 2) età < 18 anni.

I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione saranno inseriti in un database, previa anonimizzazione. Le immagini TC saranno recuperate dal sistema PACS dell'istituto e anonimizzate. L'analisi delle immagini avverrà grazie alla collaborazione con Orobix, un'azienda di ingegneristica di sistemi basati sulla tecnologia di intelligenza artificiale. Ogni immagine CT sarà "clippata", coerentemente con la scala Hounsfield, nel range di [-1000;400] e poi normalizzata tra 0 ed 1. Dalle immagini sarà estratto un Bounding Box contenente la sola regione di interesse (ROI). Si estrarranno delle patches in modo casuale dal Bounding Box, che costituiranno l'input della rete neurale. La rete neurale sarà composta da layers di convoluzione, maxpool e lineari. Output, p0 e p1, rappresenteranno le probabilità di appartenenza alla classe, rispettivamente, neoplasia e non-neoplasia. L'addestramento avverrà in cross-validazione: il dataset sarà suddiviso in k parti di uguale numerosità e, ad ogni passo, la k-esima parte del dataset sarà il dataset di validazione, mentre la restante parte costituirà il training dataset. L'abilità della rete nella classificazione delle alterazioni polmonari sarà espressa in termini di accuratezza.



WP 2 - Studio prospettico di test della rete

Durante questa fase dello studio i pazienti che dovranno eseguire una TC del torace presso Humanitas Clinical and Research Center saranno arruolati in maniera prospettica. L'arruolamento sarà affidato alla figura di research nurse in collaborazione con il responsabile dello studio. I dati clinici e le immagini saranno raccolte e anonimizzate. Criteri di inclusione ed esclusione saranno gli stessi dello studio retrospettivo. L'analisi delle immagini avverrà in maniera analoga per riprodurre le stesse condizioni di analisi. Il modello della rete sviluppato nella fase di training sarà testato sulla popolazione di pazienti arruolati durante la fase prospettica dello studio.

Il report dello studio sarà elaborato. Il lavoro e i risultati saranno riportati e sottomessi ad una rivista scientifica indicizzata su PubMed e che abbia Impact Factor, nell'ambito oncologico, di chirurgia toracica o di imaging.

WP 3 - Sviluppo del applicativo per l'analisi delle immagini

Lo sviluppo dell'applicativo sarà affidato a Orobix Srl. L'applicazione sarà utilizzabile su PC desktop convenzionali e prevederà : caricamento e visualizzazione immagini DICOM, input di informazioni cliniche strutturate, consultazione modello di similarità sviluppato ed estrazione vicini, presentazione statistica descrittiva ed esplorazione individuale, visualizzazione interattiva spazio di similarità.

WP 4 – Amministrativo

Le attività di questo working package saranno a carico della sezione LILT Milano e il Grant Office di Hunimed, e consisteranno nella formalizzazione del contratto con Orobix - l'azienda di ingegneristica di sistemi basati sulla tecnologia di intelligenza artificiale; reclutamento di una figura di research nurse; adempimento agli aspetti contabili e di rendicontazione.

Modalità di misurazione dei risultati

Per la valutazione dei risultati derivanti dal progetto per quanto riguarda l'obiettivo n.1 sarà elaborato il report relativo allo svolgimento dello studio ed i risultati ottenuti.

Il raggiungimento del obiettivo n.2 sarà dimostrato dalla finalizzazione dell'applicativo contenente la rete neurale messa a punto per l'analisi delle immagini, che agisca da interfaccia tra il medico che valuta visivamente le immagini e l'algoritmo.

Analisi statistica

L'approccio teorico e le tecniche di statistica utilizzate per le reti neurali sono differenti da quelli usati tradizionalmente. La base statistica del "machine learning" è l'inferenza statistica. Le caratteristiche di una popolazione sono estrapolate sulla base dei dati di una porzione dell'intero gruppo. L'algoritmo contiene un modello che si basa sui dati del gruppo di training; lo stesso poi viene applicato ai nuovi dati mostrati alla rete neurale. Non è possibile a priori stabilire il numero di dati che servono per ottenere un'accuratezza desiderabile nella pratica clinica. Generalmente, per limitare bias e varianza della popolazione di studio, almeno 1000-2000 immagini di input sono necessarie. Presso Humanitas Clinical and Research Center vengono eseguite più di 2000 TC del torace per tutte le indicazioni. Dai dati di letteratura l'incidenza di un nodulo polmonare è intorno al 50%. Pertanto si stima la possibilità di avere a disposizione circa 1000 indagini all'anno (per 6 anni – 2011-2017 nella fase retrospettiva e per 1,7 anni nella fase prospettica) utili al fine dello studio.

Bibliografia

- [1] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222.
- [2] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:228–43. doi:10.1148/radiol.2017161659.
- [3] Baldwin DR, Callister ME. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:794–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207221.
- [4] Kirienko M, Gallivanone F, Sollini M, Veronesi G, Voulaz E, Antunovic L, et al. FDG PET/CT as theranostic imaging in diagnosis of non-small cell lung cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017;22.
- [5] Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Sci Rep* 2017;7:358. doi:10.1038/s41598-017-00426-y.
- [6] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542:115–8. doi:10.1038/nature21056.
- [7] Cheng J-Z, Ni D, Chou Y-H, Qin J, Tiu C-M, Chang Y-C, et al. Computer-Aided Diagnosis with Deep Learning Architecture: Applications to Breast Lesions in US Images and Pulmonary Nodules in CT Scans. *Sci Rep* 2016;6:24454. doi:10.1038/srep24454.
- [8] Lee J-G, Jun S, Cho Y-W, Lee H, Kim GB, Seo JB, et al. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. *Korean J Radiol* 2017;18:570. doi:10.3348/kjr.2017.18.4.570.