

Imaging funzionale (perfusionale) con Risonanza Magnetica per la gestione clinica dei tumori

Mario Sansone- Roberta Fusco

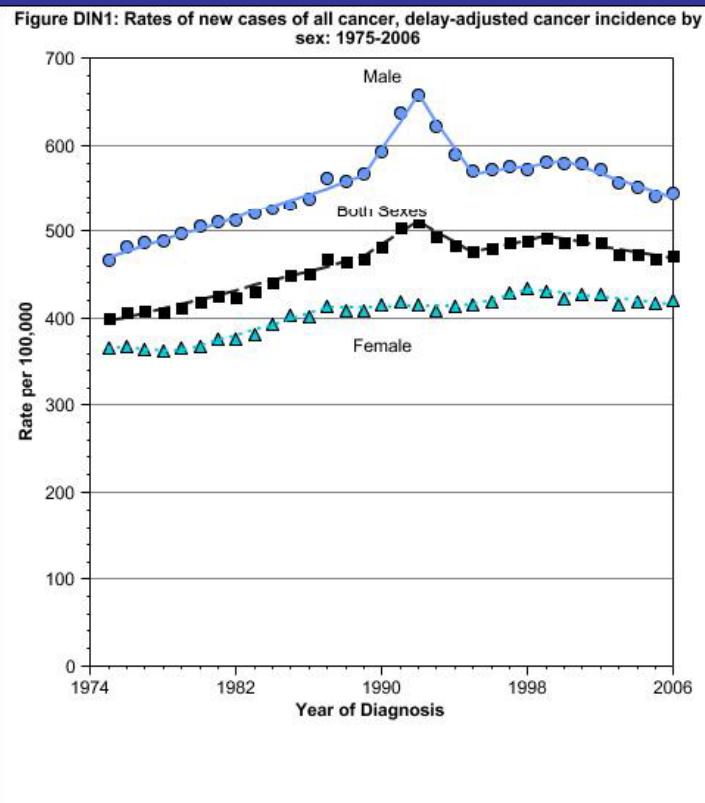
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

msansone@unina.it
roberta.fusco@unina.it

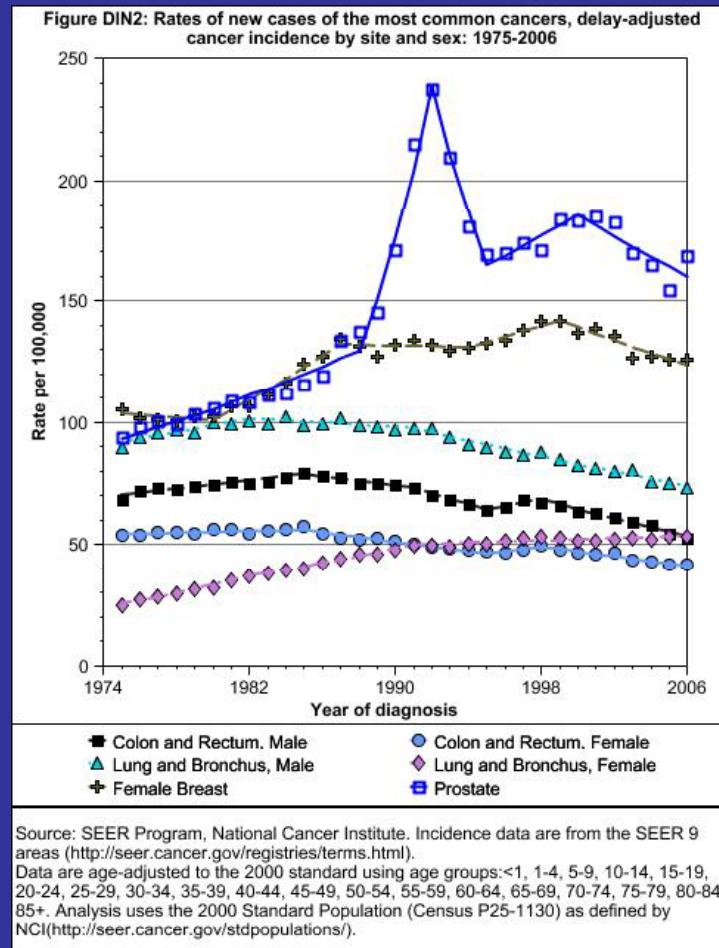
Outline

- Impatto sociale
- Basi fisiologiche
- Terapie
- Response assessment
- Imaging perfusionale
- Altri tipi di MRI
- Problematiche
- Futuri sviluppi

Impatto sociale (US) (1)



Source: SEER Program, National Cancer Institute. Incidence data are from the SEER 9 areas (<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>).
Data are age-adjusted to the 2000 standard using age groups:<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+. Analysis uses the 2000 Standard Population (Census P25-1130) as defined by NCI(<http://seer.cancer.gov/stdpopulations/>).



Impatto sociale (Europa) (2)

Fig. 4 Incidence of breast cancer: ASR (World) (All ages), Europe 2000

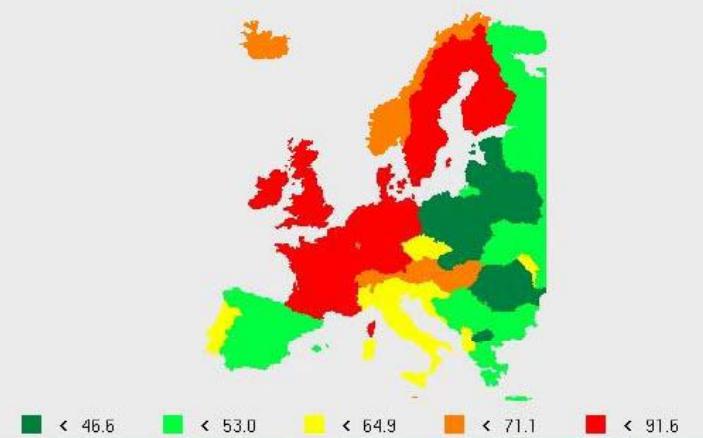
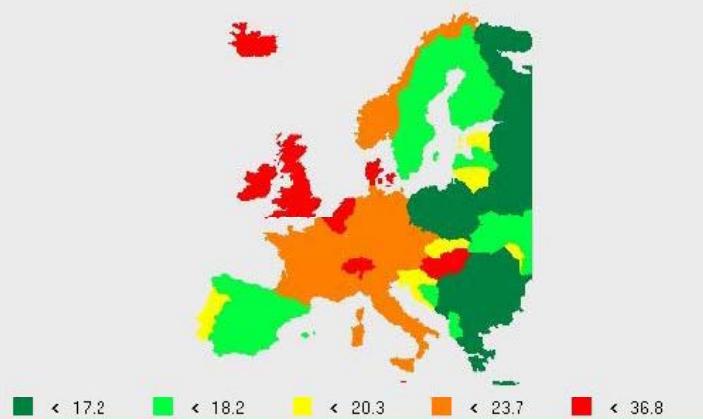
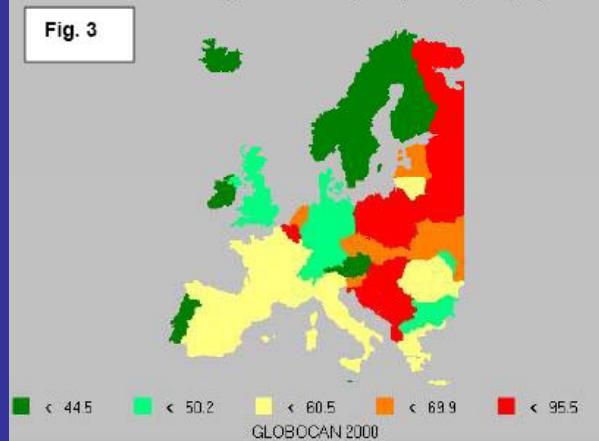


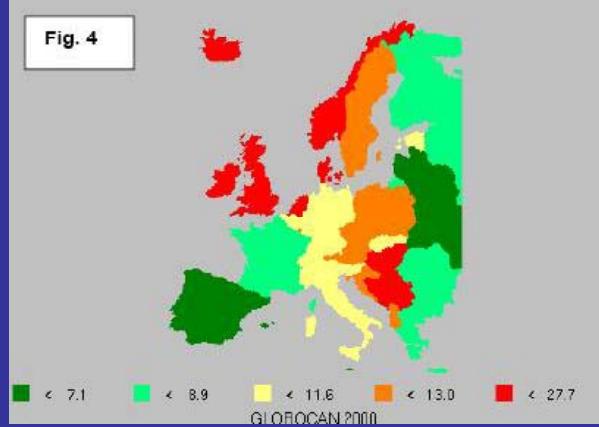
Fig. 5 Mortality from breast cancer: ASR (World) (All ages), Europe 2000



Incidence of Lung cancer: ASR (World)-Male (All ages)



Incidence of Lung cancer: ASR (World)-Female (All ages)



Impatto sociale (Italia) (3)

- Associazione Italiana Registro Tumori
- Incidenza complessiva
 - 250.000 nuovi casi di tumore ogni anno
- Mortalità complessiva
 - Uomini -1,7%
 - Donne -0,8%
- Fattori di riduzione mortalità
 - informazione più adeguata
 - diagnosi precoce
 - miglioramenti delle terapie

Impatto sociale (Italia) (4)

- Associazione Italiana Registro Tumori (dati fino al 2003)
- Incidenza (nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti)
 - Colon-Retto: 81
 - Mammella: 83
 - Polmone: 70
 - Prostata: 63

Impatto sociale (Italia) (5)

- Carcinoma mammario
 - 430.000 donne in Europa ogni anno
 - >1.000.000 nel mondo (è il cancro più frequente nelle donne)
 - Incidenza maggiore
 - Nord Europa
 - Nord America
 - Spesa sanitaria: 15-20 miliardi dollari

(Cancer Research UK. Breast cancer [online])

Basi fisiologiche (1)

- Il tumore si può sviluppare in qualunque cellula sia in grado di dividersi
- Fase iniziale: tumore “In Situ”
 - Avascolare
 - Il metabolismo dipende dalla *diffusione* dei nutrienti e dei materiali di scarto
 - La dimensione è regolata dalla distanza di diffusione dell’ossigeno (alcune centinaia di micron)

Basi fisiologiche (2)

- Il tumore “in situ” si converte in neoplasia invasiva nutrendosi attraverso la creazione di nuovi vasi (fase vascolare)
- Questo processo può richiedere diversi anni ed è associato ad una accresciuta vascolarizzazione del tumore (angiogenesi)
- Il meccanismo di ciò non è ancora stato chiarito completamente

Basi fisiologiche (3)

- Alcune cellule acquisiscono la capacità di indurre neovascolarizzazione mediante il rilascio di fattori angiogenici (principalmente Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)
- Ci sono regolatori negativi e positivi dell'angiogenesi

Basi fisiologiche (4)

- Il rilascio di sostanze promotrici stimola le cellule endoteliali della vascolarizzazione esistente nei pressi della neoplasia ad iniziare la formazione di ‘sprouts’ che crescono in direzione del tumore solido
- La morfologia della rete neovascolare nei tumori differisce da quella dei tessuti normali

Basi fisiologiche (5)

- La vascolarizzazione tumorale è:
 - Eterogenea
 - Capillari grossolani
 - Dilatata o costretta irregolarmente
 - Distorta, con curve accentuate
 - Vasi poco differenziati e fragili
 - Pareti dei capillari presentano aperture e difetti di membrana
 - I vasi capillari sono estremamente permeabili
 - La permeabilità transcapillare aumenta di parecchie volte

Basi fisiologiche (6)

- Il grado di anormalità all'interno dei tumori sembra dipendere dalla possibilità che la maturazione delle strutture avvenga ad una velocità compatibile con il processo angiogenico
- Tumori benigni a lenta crescita tendono a mostrare una morfologia regolare dei vasi
- Tumori aggressivi a rapida crescita mostrano una morfologia vascolare disordinata e bizzarra

Basi fisiologiche (7)

- Il Vascular Endothelial Growing Factor (VEGF) induce angiogenesi e accresce la permeabilità microvascolare alle proteine del plasma
- In condizioni di ipossia (tipiche di molti tumori solidi) VEGF è regolato da pH e concentrazione di glucosio
- VEGF può essere regolato anche da oncogeni e da geni onco soppressori (p53)

Terapie (1)

- In base alla modalità
 - Chemioterapia
 - Ormonoterapia
 - Radioterapia
 - Chirurgia
- In base agli effetti
 - Citotossiche
 - Citostatiche
- In base alla tempistica
 - Adiuvanti
 - Neo-adiuvante

Terapie (2)

- Agenti antitumorali
 - Chemioterapici
 - Taxolo (inibisce la mitosi)
 - Adriamicina (antibiotico, distrugge il DNA)
- Anticorpo monoclonale
 - Bevacizumab (Anti VEGF)
 - FDA per colon, Non Small Cell Lung Cancer, seno+metastasi
 - Trastuzumab (HER2)
 - Human Epidermal growth factor Receptor 2
 - cancro al seno,
- Agenti ormonali
 - Tamoxifen (antagonista del recettore degli estrogeni, cancro al seno)

Valutazione

- Diagnosi
- Staging
 - Estensione
 - Metastasi
- Follow-up
- Therapy Response Assessment

Response assessment (1)

- Esami citologici
- Esami istologici
 - Micro-Vessel-Density
- Esami diagnostici – Tecniche di imaging
 - Morfologico
 - Funzionale

Response assessment (2)

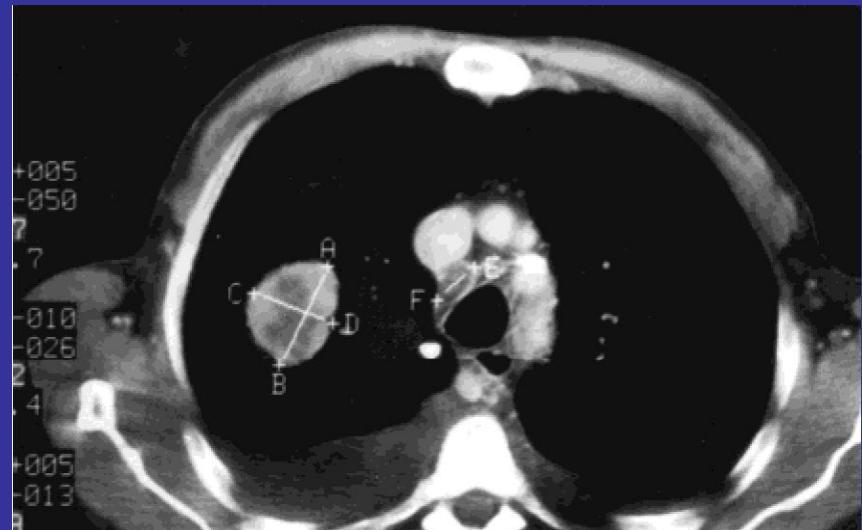
- Differenti tecniche di Imaging vengono utilizzate per la diagnosi e la stadiazione di tumori e vengono riconosciute come gold standard in base alla sede del tumore
 - US
 - RX
 - CT
 - MRI
 - PET

Response assessment (3)

- Response assessment legato alla variazione di dimensione
- Agenti citotossici
- WHO (1979) (approccio bidimensionale)
 - Complete response
 - Partial response
 - Stable disease
 - Progressive disease

Criteri WHO

- Le misure vanno effettuate sempre con la stessa finestra per la scala di grigi
- Vanno misurati il diametro maggiore e quello ad esso perpendicolare



Response assessment (4)

- RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (2000) (approccio monodimensionale)
- Precisazione dei criteri WHO nel tentativo di superarne la variabilità interpretativa
- Necessario per effettuare studi su larga scala (Phase II / III)

Response assessment (5)

- Anche se è improbabile che i meccanismi delle nuove terapie che vengono sviluppate causino regressione del tumore, è importante descrivere oggettivamente la variazione di dimensioni
- Il concetto di risposta parziale del WHO è ancora presente

Response assessment (6)

- Altre misure dell'attività anti-tumorale diverse dalla riduzione di dimensioni possono essere più appropriate per agenti citostatici
- Studi di tipo funzionale sembrano essere più indicati

Response assessment (7)

- Problemi
 - lesioni che non possono essere misurate
 - non sempre una risposta al trattamento è seguita da una variazione dimensionale della lesione
 - il report radiologico sulle dimensioni del tumore può variare a causa di differenti fattori:
 - Qualità dello scan
 - Timing dell'iniezione del contrasto
 - Interpretazione del radiologo

Response assessment (8)

- Sono necessari criteri RECIST modificati

Use of modified RECIST criteria to improve response assessment in targeted therapies

Challenges and opportunities

Mark A. Rosen

Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma

M. J. Byrne^{1,*} & A. K. Nowak^{1,2}

Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma

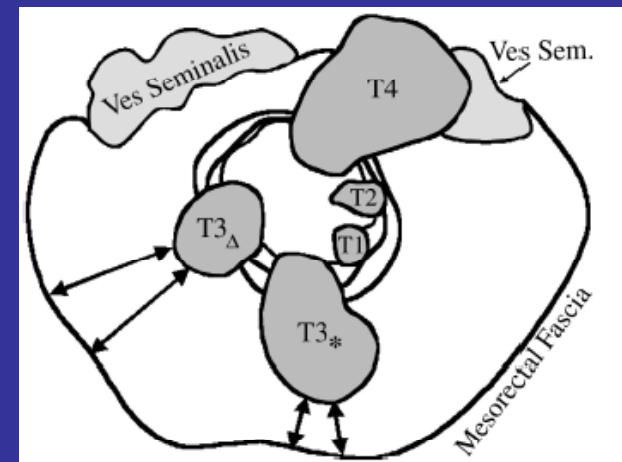
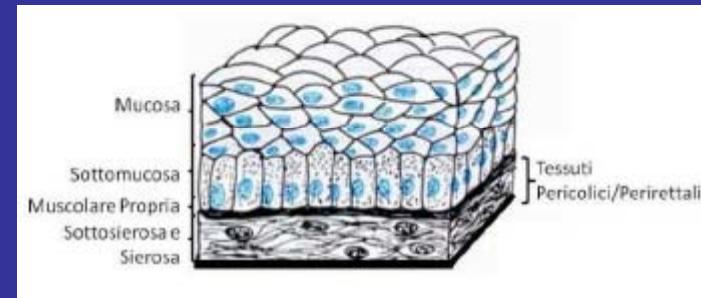
Riccardo Lencioni, M.D.,¹ and Josep M. Llovet, M.D.^{2,3}

Esempio: valutazione cancro al retto (1)

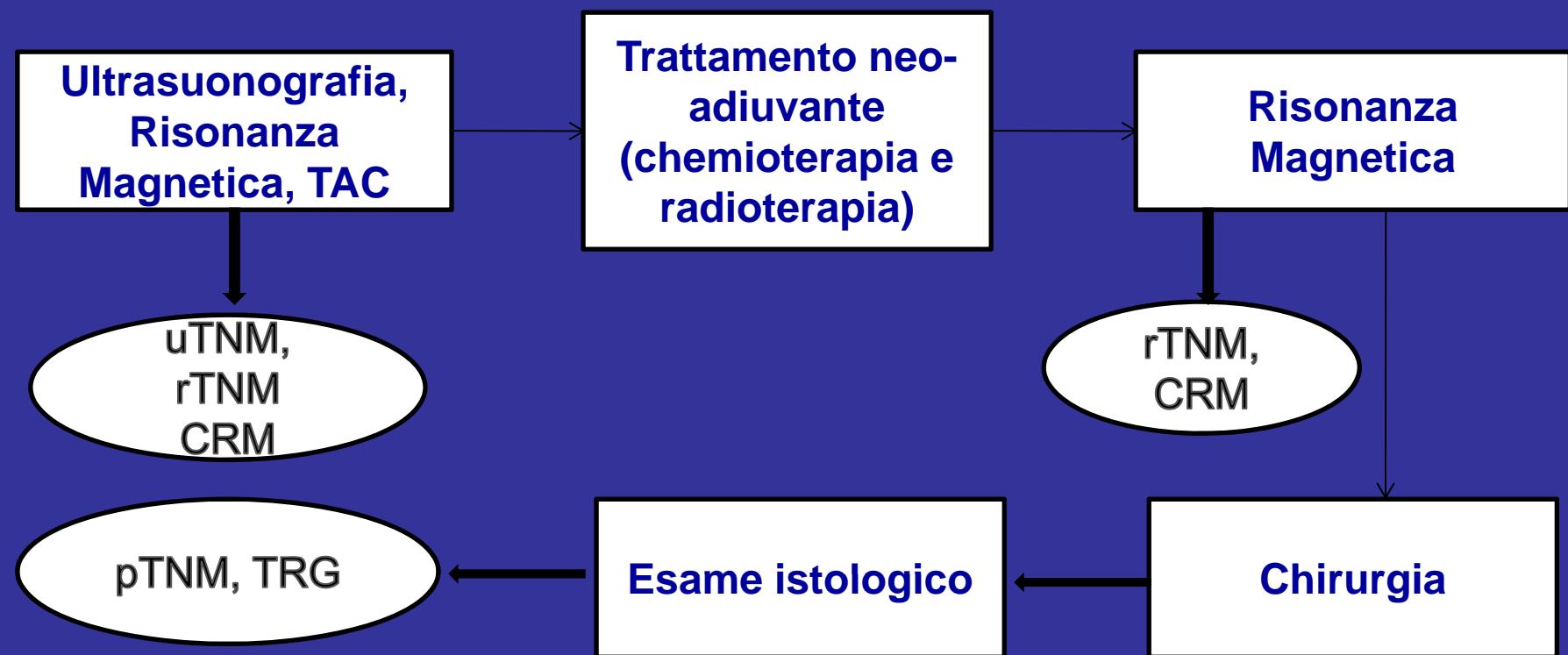
- Tecniche di imaging
 - cTNM (estensione tumore primario, linfonodi , metastasi)
 - Stadiazione morfologica
 - CRM (circumferential resection margin)
 - distanza del tumore e del linfonodo più vicino dalla fascia mesorettale
- Istologia
 - pTNM
 - Estensione istologica post-chirurgica
 - TRG (tumor regression grade)
 - MVD (microvessel density)
- Esami del sangue
 - VEGF (vascular endothelial growth factor)
 - CEA, CA19.9
 - markers tumorali

Esempio: valutazione cancro al retto (2)

TNM Staging Classification of Colon and Rectal Cancer	
Stage	Characteristic
Tumor	
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through muscularis propria into subserosa or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues
T4	Tumor directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum
Regional nodal metastasis	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No nodal metastasis
N1	Metastasis in one to three pericolic or perirectal nodes
N2	Metastasis in four or more pericolic or perirectal nodes
N3	Metastasis in any node along course of a named vascular trunk and/or metastasis to apical node(s)
Distant metastasis	
MX	Presence of distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis



Esempio: valutazione cancro al retto (3)



Studi Clinici Sperimentali

- I clinial trials con nuovi farmaci sono normalmente classificati in 5 fasi.
- Se il farmaco passa con successo attraverso la fase 0, I, II e III, esso potrà essere approvato dalla autorità nazionale per l'uso nella popolazione.
- La fase IV corrisponde ai cosiddetti studi post marketing.

Fasi di studi clinici

- Studi preclinici
- Phase 0
- Phase I
- Phase II
- Phase III
- Phase IV

Studi preclinici

- Gli studi preclinici utilizzano test in vitro ed esperimenti su (animali) in vivo, utilizzando ampie dosi del farmaco per ottenere informazioni preliminari su efficacia, tossicità e farmacocinetica.

Studi di Phase 0

- La Fase 0 è stata introdotta recentemente, in accordo con le linee Guida U.S.A della FDA sulla ricerca di nuovi farmaci.
- I trials in Phase 0 sono anche conosciuti come studi su umani con microdosì e sono progettati per accelerare lo sviluppo di farmaci promettenti o traccianti per stabilire in tempi rapidi se il farmaco agisca sui soggetti umani come si ritiene in base agli studi preclinici.

Studi di Phase I

- Sono la prima fase dei test su soggetti umani. Tentano di rispondere alla domanda: quanto farmaco può essere somministrato senza causare effetti avversi gravi?
- Normalmente viene selezionato un piccolo gruppo di volontari sani di 20-80 persone
- Sono utilizzati per misurare la sicurezza (farmacovigilanza), tollerabilità (farmacocinetica) e la farmacodinamica di un farmaco.

Studi di Phase II

- Una volta che è stata confermata la sicurezza dello studio dal trial in Phase I, vengono effettuati trials in Phase II su gruppi più grandi (20-300). Essi sono progettati per valutare come funziona il farmaco, e per continuare la valutazione sulla sicurezza effettuata in Phase I, su un gruppo più ampio di volontari e pazienti.

Studi di Phase III

- Gli studi in Phase III sono trial multicentrici randomizzati e controllati (RCT), effettuati su un grande gruppo di pazienti (300-3000 o più, a seconda della malattia o della condizione medica investigata), e sono considerati effettuare la valutazione definitiva, sulla efficacia del farmaco versus il "gold standard" corrente.

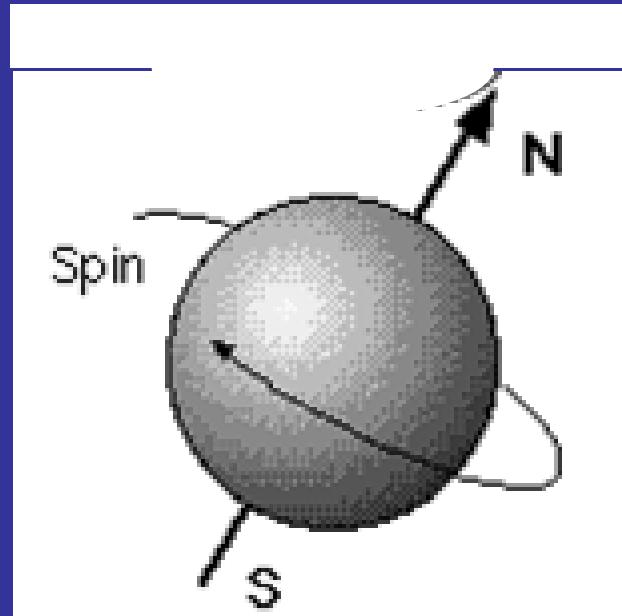
MRI

- L'imaging con Risonanza Magnetica presenta diverse caratteristiche che lo rendono molto versatile rispetto alle altre metodiche
 - Mini invasività
 - onde a RF
 - Studi anatomici
 - Buona risoluzione
 - Imaging di diverse caratteristiche del tessuto (T1,T2, ρ)
 - Studi funzionali
 - Perfusione (con contrasto)
 - Diffusione
 - Spettroscopia
 - Mezzi di contrasto endogeni (spin-labelling)

Un mini-corso in MRI

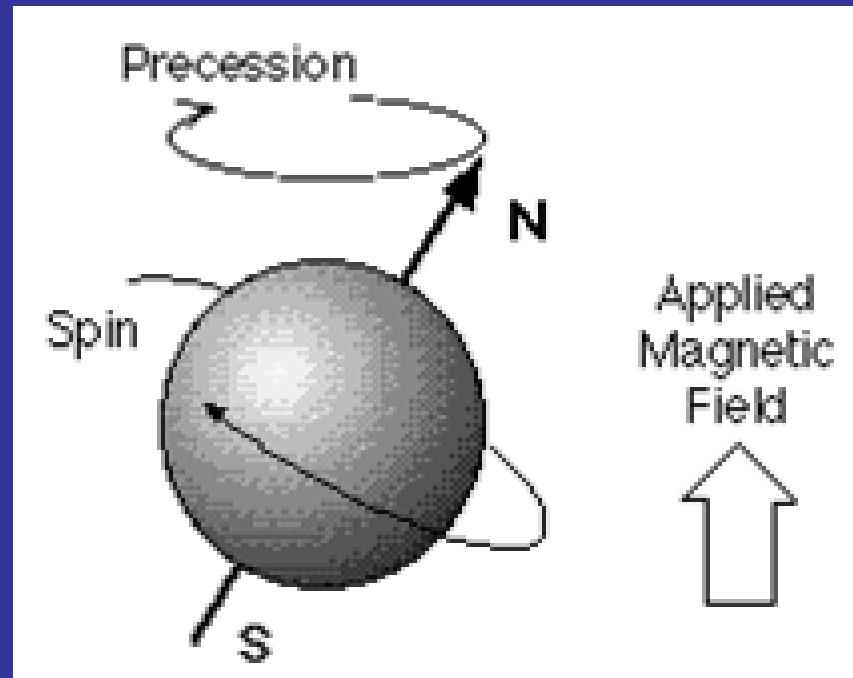
Spin

- Lo studio della risonanza magnetica è molto complesso ma può essere reso comprensibile da un uso misto della **meccanica quantistica** e dell'elettromagnetismo classico
- Lo spin è una grandezza quantomeccanica che può essere visualizzata come la rotazione dei nuclei intorno ad un proprio asse
- In questo modo gli spin assumono un **momento magnetico**



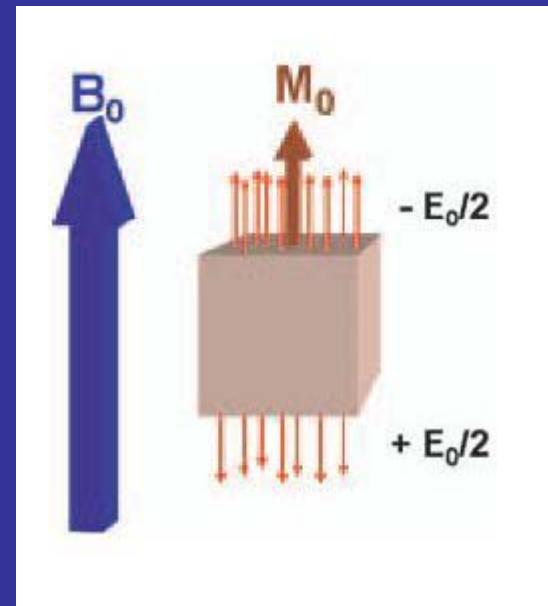
Precessione dello spin

- Quando disposti in un campo magnetico gli spin prevedono intorno alla direzione del campo
- La frequenza di precessione (**frequenza di risonanza**, o di Larmor) dipende dal tipo di nucleo e dall'intensità del campo: per H in 1,5T è circa 63.9MHz



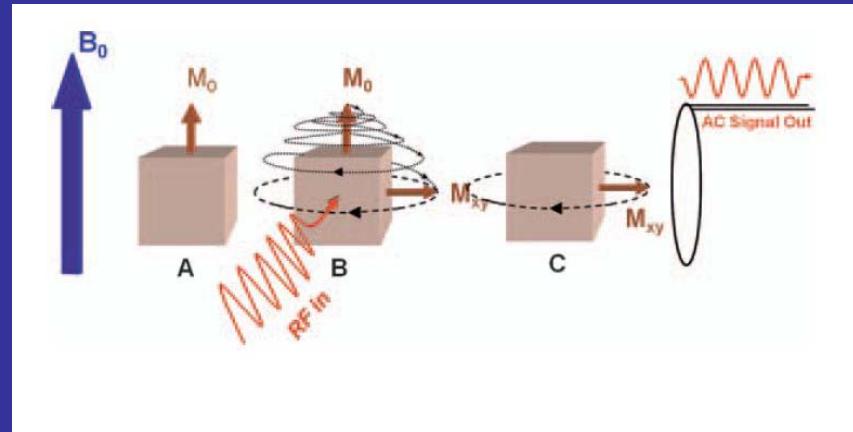
Magnetizzazione macroscopica

- Un volume macroscopico di sostanza contiene un numero enorme di protoni
- Quando lo si inserisce in un campo magnetico i protoni possono disporsi in direzione parallela o anti-parallela
- La probabilità di disporsi in senso parallelo (minore energia) è maggiore
- La magnetizzazione netta è disposta parallelamente al campo
- Le componenti trasverse degli spin (dovute al moto di precessione) sono sfasate per cui la risultante netta è zero nel piano trasverso



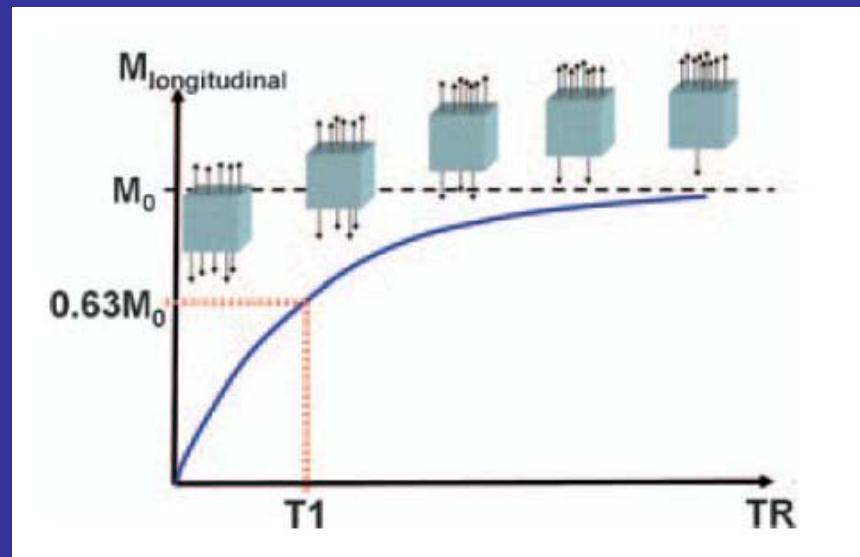
Principio dell'esperimento NMR

- Il volume viene eccitato da una radiazione elettromagnetica alla frequenza di risonanza (impulso RF)
- L'impulso RF ruota la magnetizzazione macroscopica nel piano trasverso
- Una volta terminato l'impulso di eccitazione il vettore magnetizzazione ritorna nello stato iniziale rilasciando l'energia acquisita (rilassamento)
- L'energia elettromagnetica rilasciata viene raccolta con opportune antenne



Rilassamento longitudinale

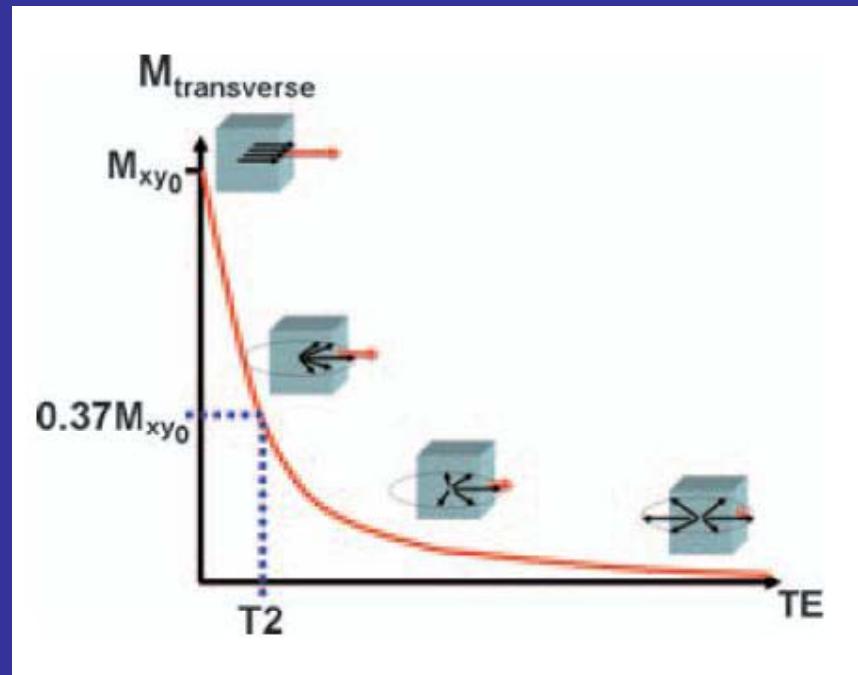
- Spin-reticolo
- Gli spin cedono l'energia acquisita all'ambiente circostante
- È facilitato dalla presenza di macromolecole in grado di assorbire l'energia
- È caratterizzato da un tempo T_1



$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1})$$

Rilassamento trasversale (1)

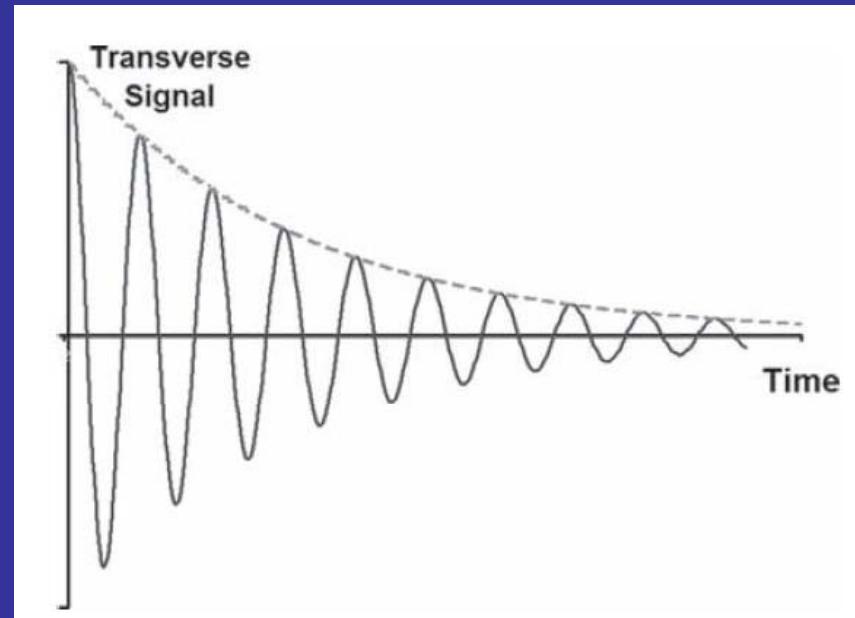
- Spin-spin
- È determinato dal diverso campo magnetico percepito dai nuclei di H
- È determinato da
 - Microambiente molecolare (T_2)
 - Disomogeneità di campo (T_2^*)



$$M_{XY} = M_{XY0} e^{-t/T_2}$$

Rilassamento trasversale (2)

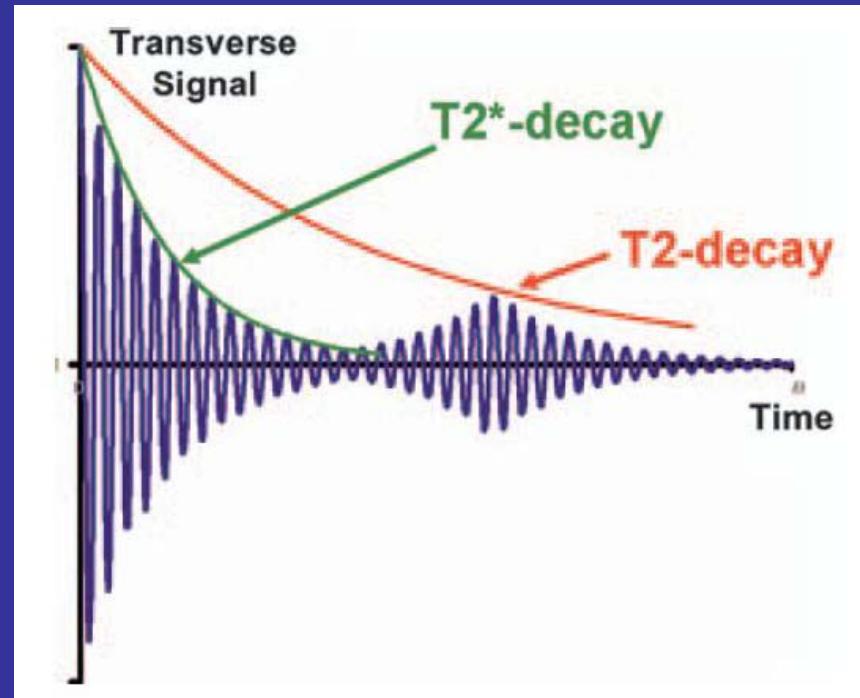
- Il rilassamento trasversale determina il rapido decadimento del segnale acquisito nell'esperimento NMR
- Free Induction Decay (FID)



Differenza tra T_{2*} e T₂

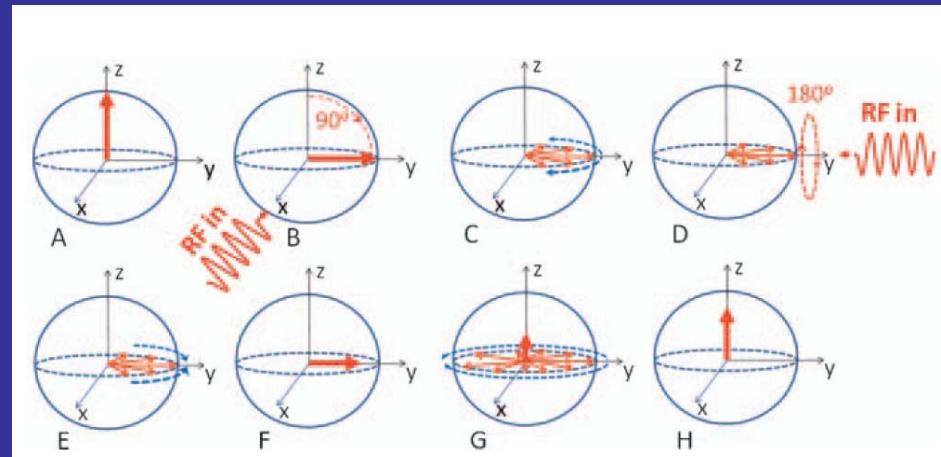
- Si può vedere dal segnale acquisito mediante spin-echo
- T_{2*} < T₂

$$1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2 \text{ disomog}$$



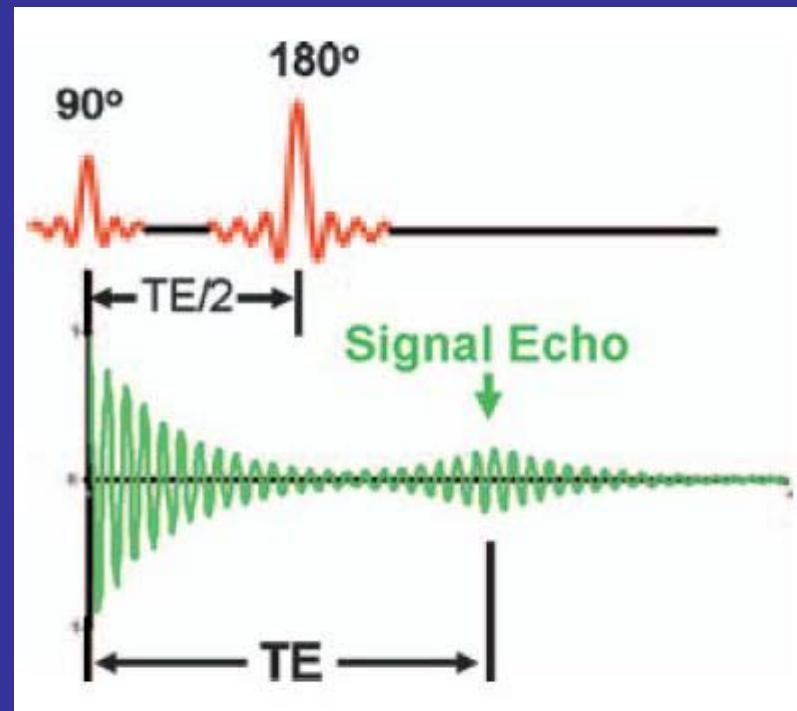
Spin-echo (1)

- Il primo impulso ruota la magnetizzazione nel piano trasverso (90°)
- Gli spin si sfasano a causa di $T2^*$ e $T2$
- Il secondo impulso ruota di 180°
- Lo sfasamento di $T2^*$ viene compensato ed il segnale acquisito è una ‘echo’ della prima FID attenuato a causa di $T2$



Spin-echo (2)

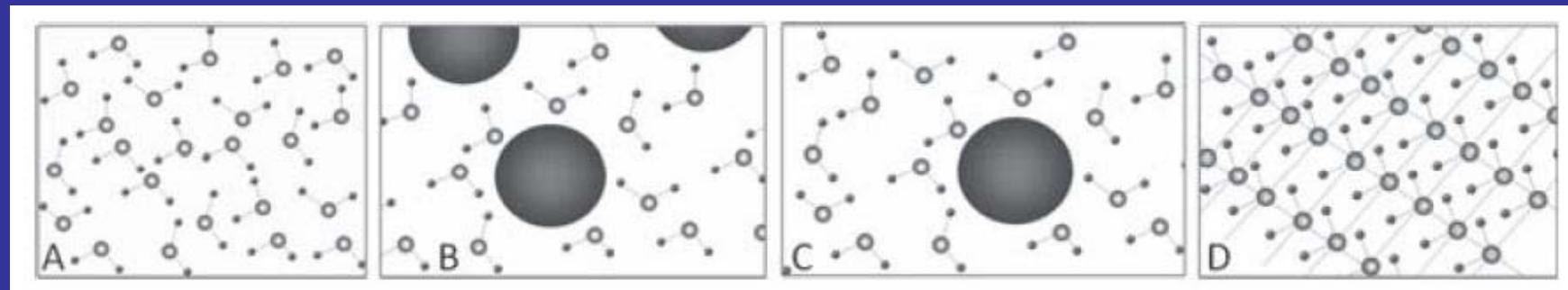
- Il primo impulso ruota la magnetizzazione nel piano trasverso
- Gli spin si sfasano a causa di $T2^*$
- Il secondo impulso ruota di 180 gradi gli spin
- Lo sfasamento di $T2^*$ viene compensato ed il segnale acquisito è una ‘echo’ della prima FID



$$S = k \rho (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2}$$

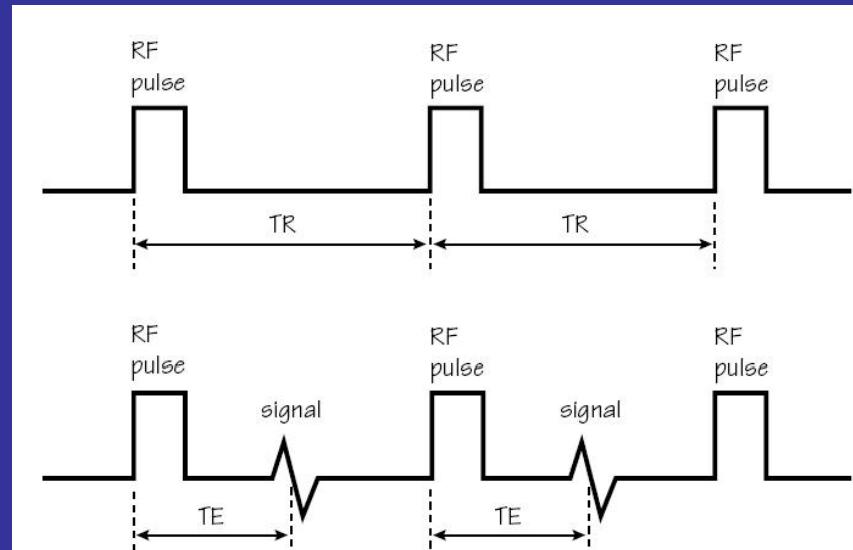
Basi fisiche del rilassamento

- La presenza di macromolecole (ad es. proteine, grassi) in grado di assorbire l'energia degli spin e di creare disomogeneità di campo locali implica un accorciamento di T1 e T2
- L'assenza di macromolecole (tessuti acquosi) implica T1 e T2 più lunghi



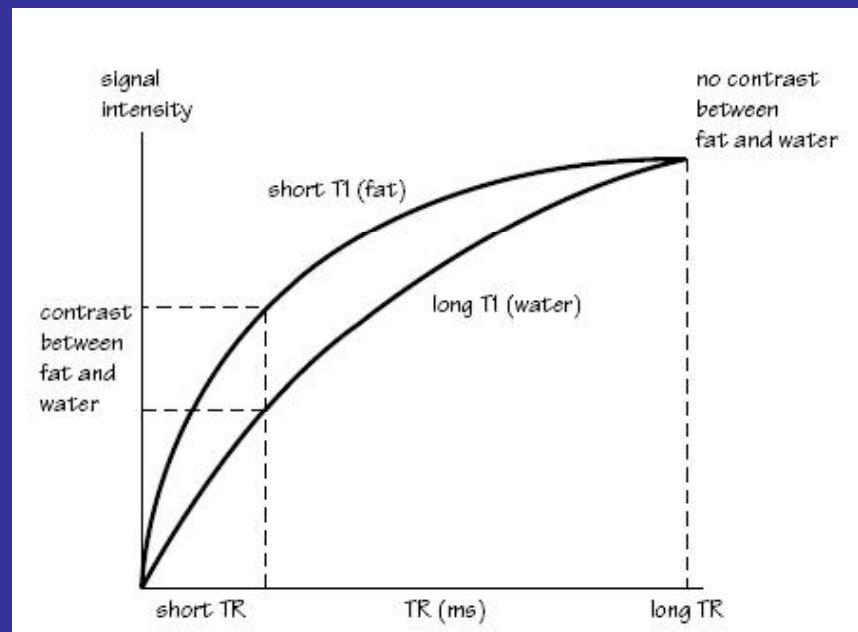
Contrasto tra i tessuti

- Il contrasto è determinato da:
 - TE (echo time)
 - TR (repetition time)
 - Flip angle
- E dalle caratteristiche del tessuto
 - T1
 - T2
 - Proton density



Contrasto in T1 (1)

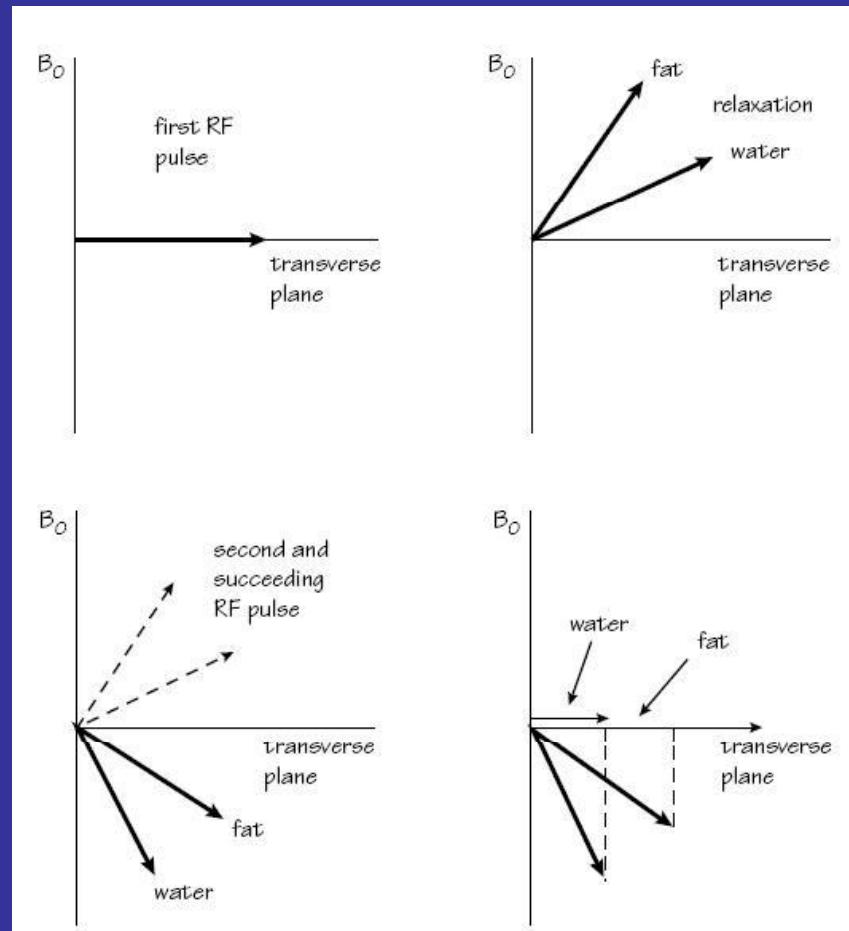
- Usando un TR e TE brevi il segnale è pesato dalle differenze in T1
- Tessuti con T1 brevi (grasso) sono bianchi
- Tessuti con T1 lunghi (acqua) sono scuri



$$S = k \rho (1 - e^{-\text{TR}/T_1}) e^{-\text{TE}/T_2}$$

Contrasto in T1 (2)

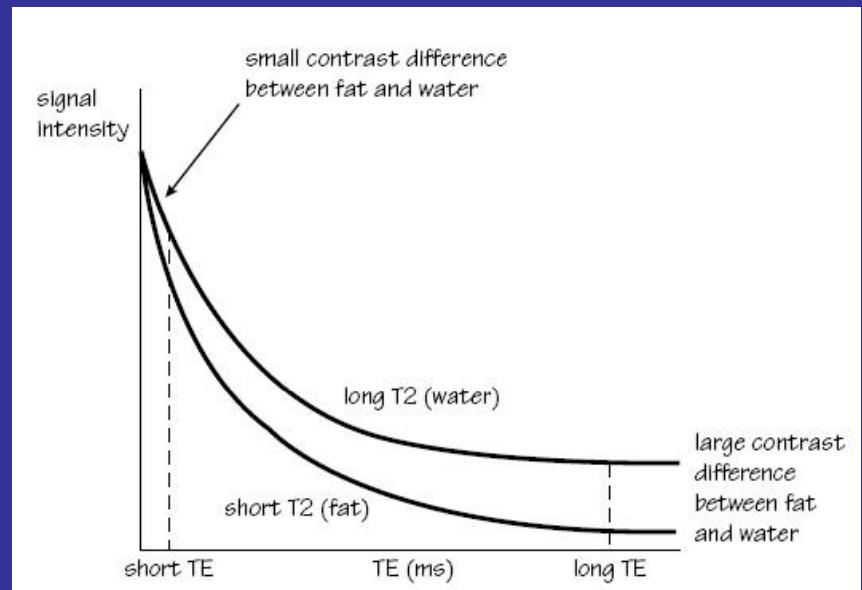
- Il rilassamento longitudinale avviene a velocità differenti TR i vari tessuti
- un tempo TR breve non consente alla componente longitudinale di recuperare fino in fondo
- Pertanto l'impulso successivo ribalterà solo una frazione della magnetizzazione



$$S = k \rho (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2}$$

Contrasto in T2

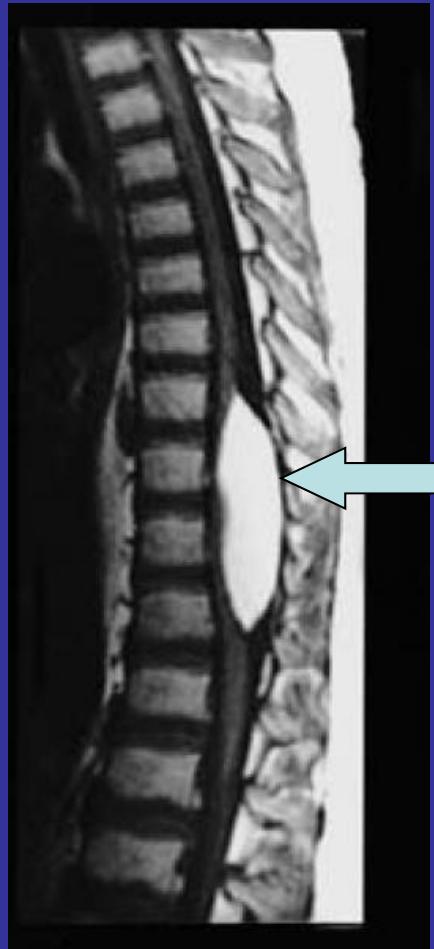
- Usando un TE e un TR lungo il segnale è pesato dalle differenze in T2
- Tessuti con T2 brevi (grasso) sono scuri
- Tessuti con T2 lunghi (acqua) sono bianchi



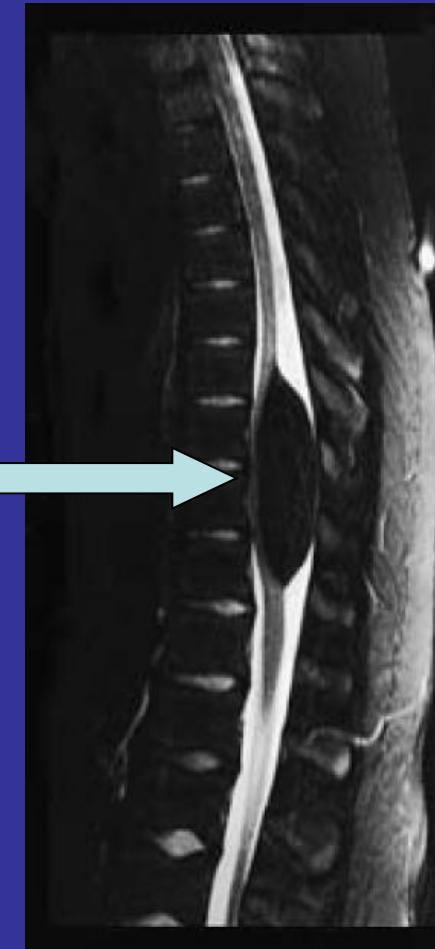
$$S = k \rho (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2}$$

T1w e T2w

T1w



T2w



Grasso
lipoma

Mezzo di contrasto in NMR (1)

- Gadolinio paramagnetici
 - Chelati: Gd-DTPA, Gd-DOTA
 - Escrezione renale (forma chelata)
 - Macromolecolari
 - Restano nello spazio intravascolare (non penetrano all'interno della cellula a causa delle dimensioni molecolari)
 - Riduce fortemente il T1 dell'acqua circostante
 - T1 enhancement

Mezzo di contrasto in NMR (2)

- Equazioni di Solomon-Bloembergen
- T_{10} : tempo rilassamento longitudinale prima dell'iniezione del contrasto
- T_1 : tempo di rilassamento longitudinale dopo l'iniezione del contrasto
- r_1 : coefficiente di rilassività, dipende dall'ambiente molecolare

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1[Gd]$$

r_1 [mmol $^{-1}$ s $^{-1}$ l]
 T_1 T_{10} [s]
[Gd] [mmol l $^{-1}$]

Problematiche

- Per una corretta misurazione della concentrazione, raccomandazioni internazionali suggeriscono di misurare la **mappa dei T10** prima della sequenza dinamica, mediante due o più flip-angle differenti
- Questo allunga i tempi dell'esame
- Diversi gruppi hanno modi diversi di calcolare la concentrazione di Gd

Vari tipi di MRI usati nello studio di tumori

- MRI anatomico T1w o T2w
- Dynamic Contrast Enhanced (DCE-MRI) (T1w)
- Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRSI)
- Diffusion MRI
- Perfusion MRI (T2w)
- Spin labelling (mezzo di contrasto endogeno)

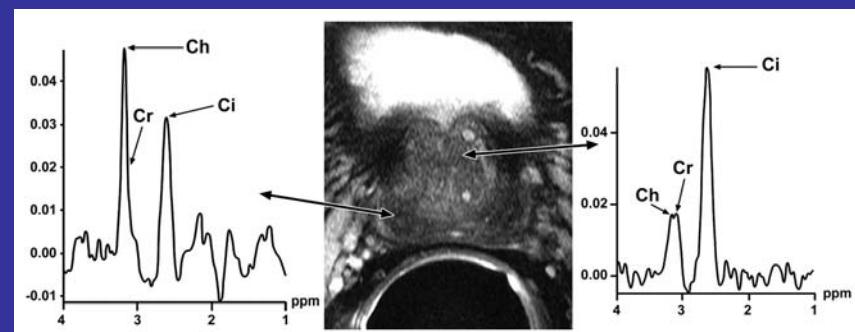
Basi fisiologiche dell'MRSI

E' una tecnica che permette di ottenere informazioni localizzate di carattere biochimico da tessuti ed organi.

Dallo spettro del segnale acquisito possono essere estratte informazioni riguardanti l'identità e la quantità delle diverse molecole presenti nel campione analizzando le posizioni e le ampiezze dei picchi presenti.

Basi fisiologiche dell'MRSI: prostata

- **Citrato**: uno dei metaboliti terminali del ciclo di Krebs, in condizioni fisiologiche è una delle principali sorgenti energetiche cellulari. La concentrazione è bassa nel tumore alla prostata
- **Colina**: componente della membrana cellulare, tende ad aumentare durante gli stati di elevato turn-over cellulare (tumori maligni ed infiammazione)
- **Creatina**: la concentrazione tende ad essere elevata negli stati iper-metabolici



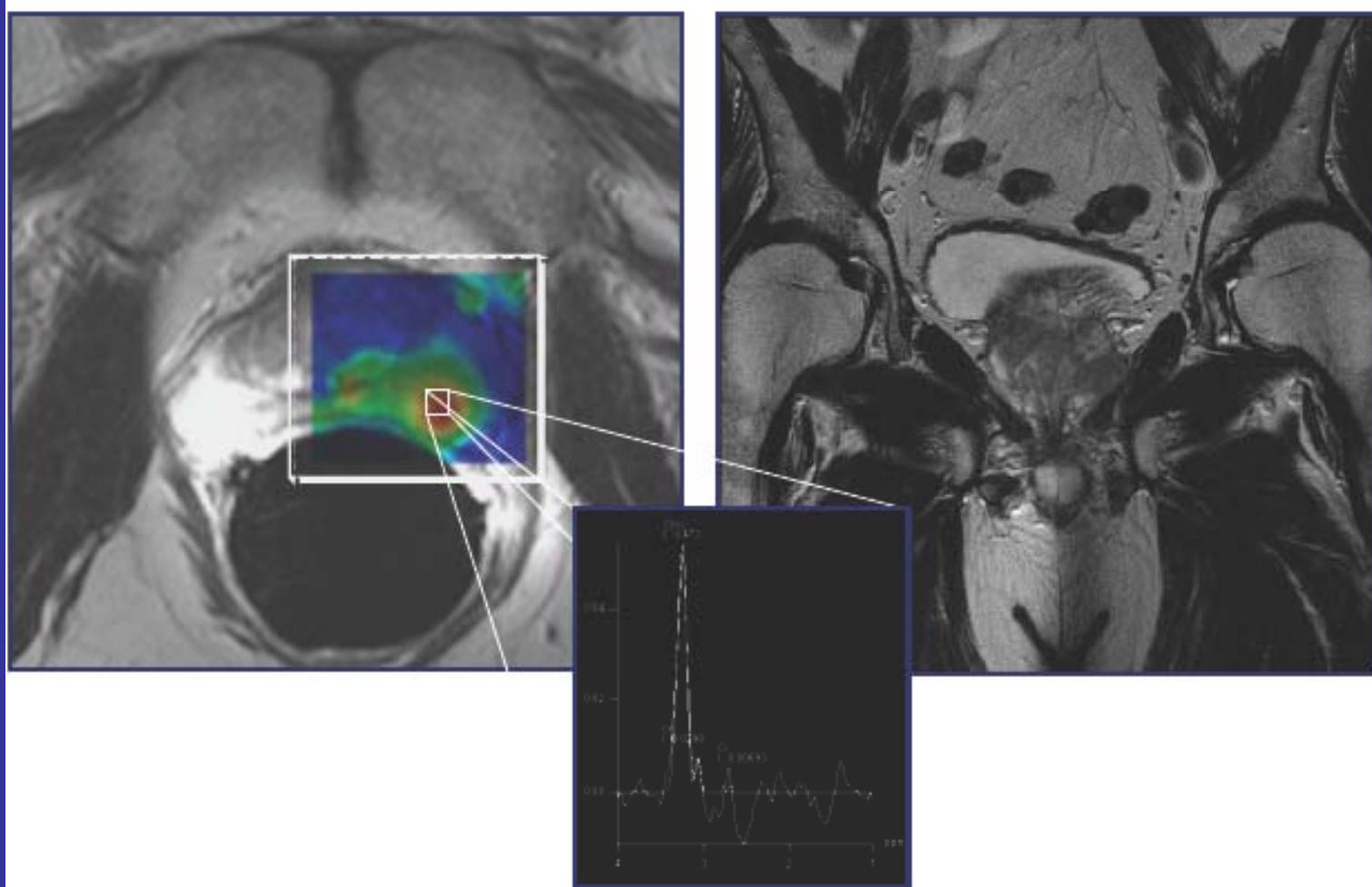
MRSI: Prostata

- Parametro analitico fondamentale: rapporto $(\text{Cho} + \text{Cr}) / \text{Ci}$.

Pattern e cut-off di alterazione:

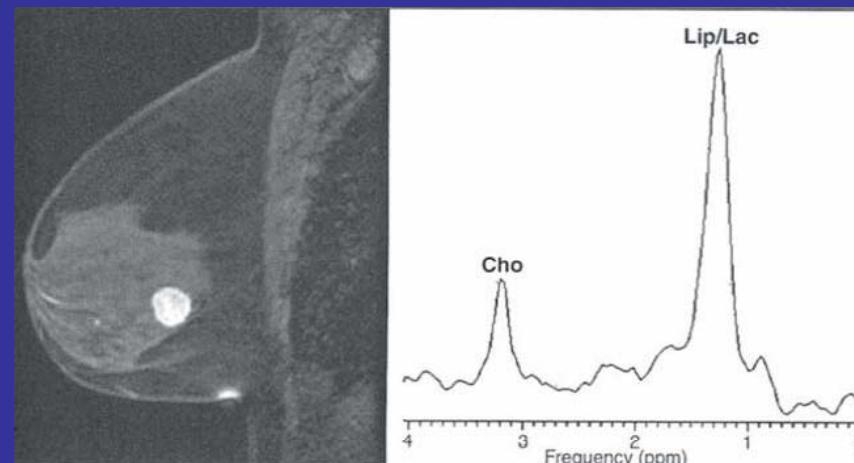
- $\text{Cho} + \text{Cr} / \text{Ci} < 0.5$ = healthy prostatic tissue
- $\text{Cho} + \text{Cr} / \text{Ci} > 0.5$ but < 1 = probably PC tissue
 - $\text{Cho} + \text{Cr} / \text{Ci} > 1$ = definitively PC tissue

MRSI: Prostata



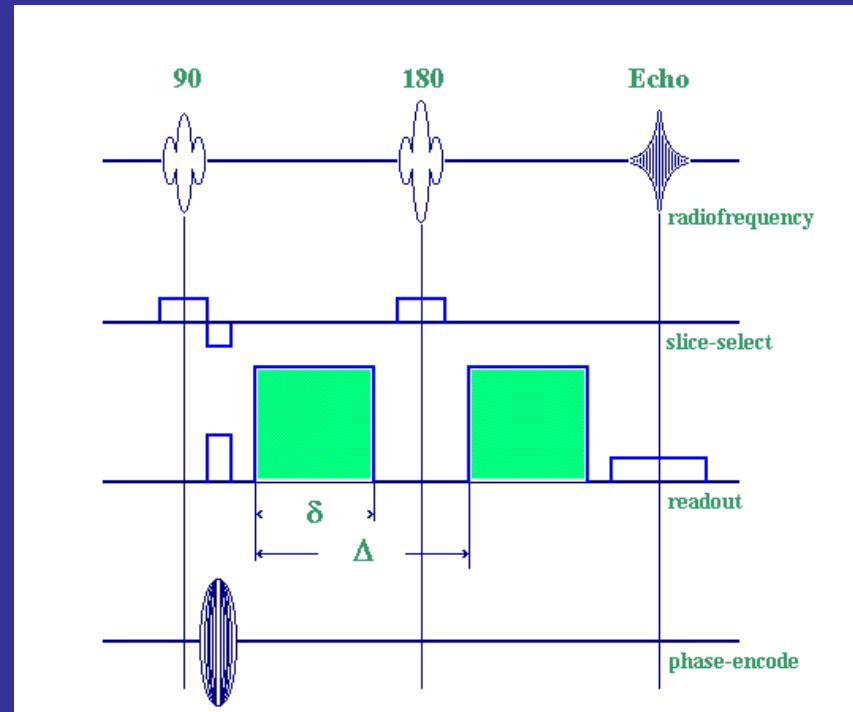
Basi fisiologiche dell'MRSI: mammella

- E' noto che, data l'attività di replicazione cellulare e di membrana, nelle lesioni maligne si rilevi un aumento dei composti della colina, marker della membrana cellulare, che non si osserva nei noduli benigni e nel tessuto sano. La ^1H RM Spettroscopia fornisce una misura biochimica non invasiva del metabolismo cellulare.

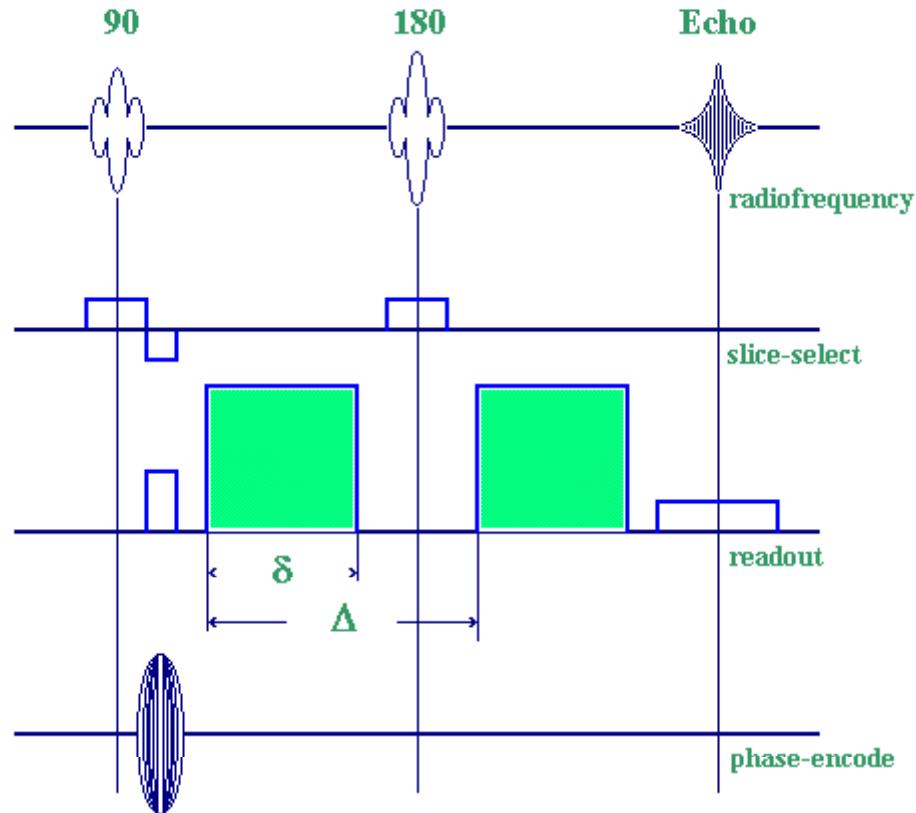


Basi fisiologiche del DWI-DTI

- Diffusion Weighted Imaging (DWI)
- Diffusion Tensor Imaging (DTI)
- Il **moto browniano** dell'acqua è sensibile alla struttura anatomica su scala microscopica
- Negli **assoni** ad es. esiste una direzione preferenziale
- Nei **tumori** la disorganizzazione strutturale consente di studiare tumori benigni e maligni
- La sequenza prevede l'applicazione di due gradienti i cui effetti si cancellano l'un l'altro per gli spin immobili mentre per gli spin in movimento ciò non avviene e l'intensità di segnale si riduce all'aumentare del moto degli spin



Basi fisiologiche del DWI-DTI



$$S = S_0 e^{-bD}$$

$$\text{b factor} = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

$$S_b = S_0 [(1-f) e^{-bD} + f e^{-b(D+D^*)}]$$

Che cosa si misura con la diffusione NMR?

- la mobilità delle molecole d'acqua
- la densità delle cellule
- la direzionalità della mobilità delle molecole d'acqua (tensori di diffusione)

DWI vs DTI

- se tessuto isotropo ADC (Apparent Diffusion Coefficient) è sufficiente a descrivere le caratteristiche del tessuto: diffusione media con DWI
- se tessuto anisotropo è necessario calcolare il tensore di diffusione : DTI

DWI nei tumori

- Tipicamente nei tumori si trovano valori bassi di diffusione, questo è attribuito ad:
 - un aumento della densità cellulare,
 - mancata integrità cellulare,
 - maggiore disorganizzazione tissutale,
 - un aumento della tortuosità dello spazio extracellulare extravascolare

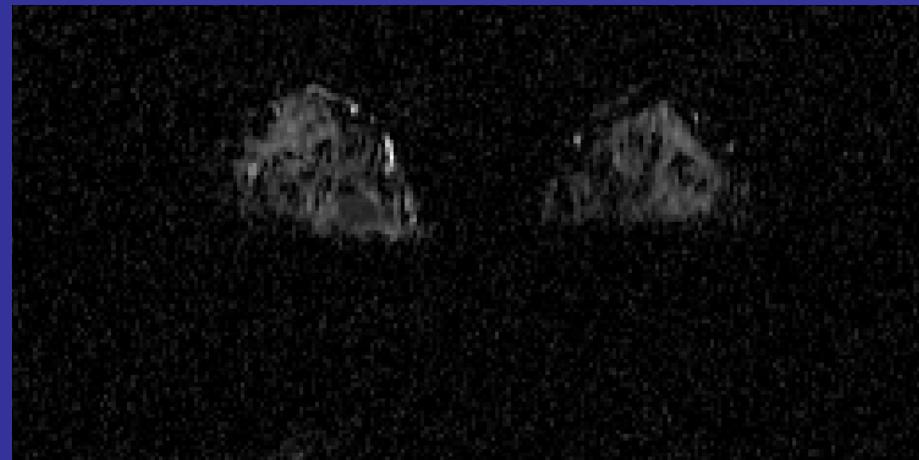
ADC della Mammella



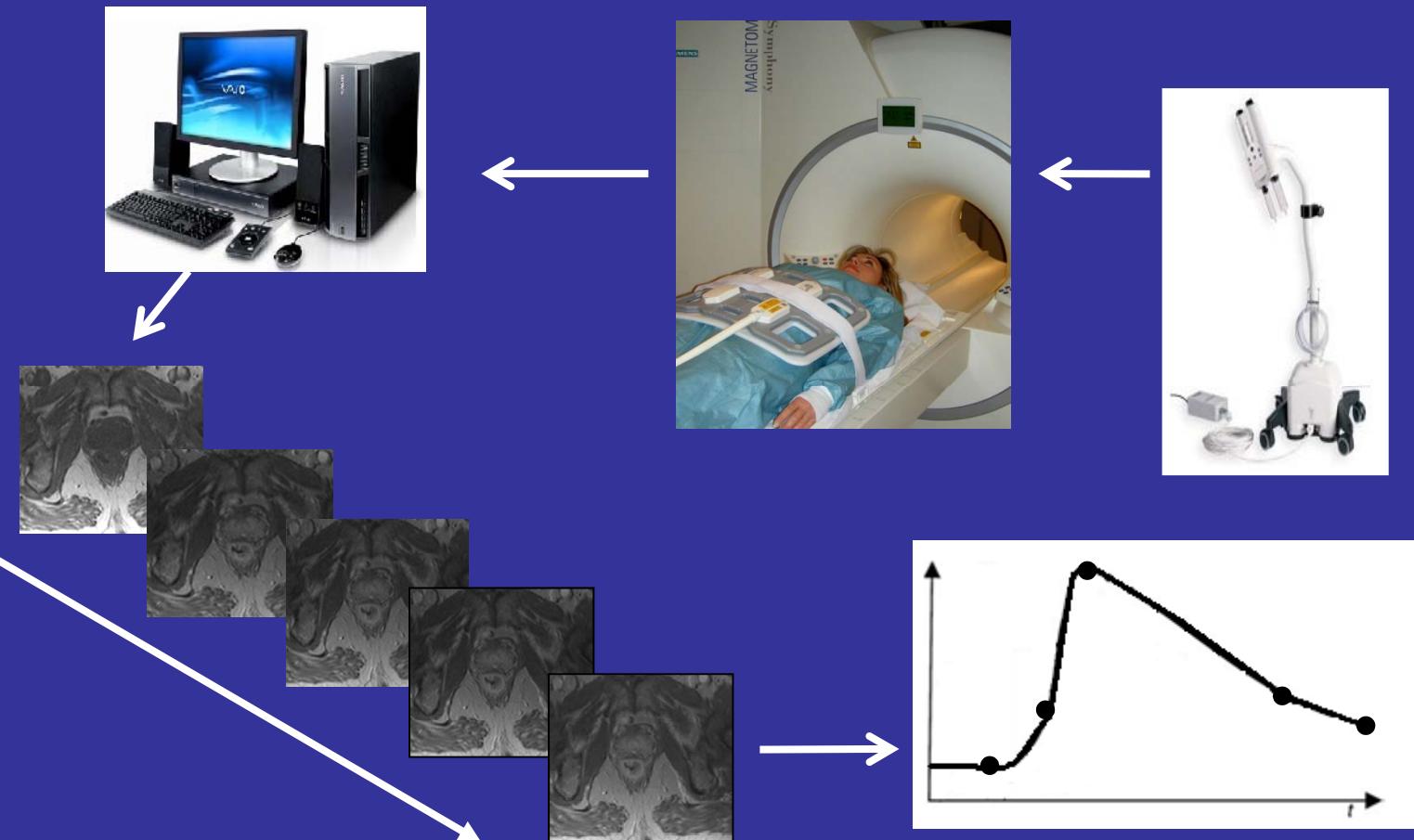
- b è un parametro che regola l'intensità dei gradienti
- b=50, b = 800
- Le zone ipointense corrispondono al tumore (bassa componente acquosa, elevata disorganizzazione cellulare)
- tumore benigno accertato mediante esame cito-istologico alla mammella sinistra nel quadrante infero interno (QII)

ADC della Mammella

- Mappa ADC ottenuta dalla media di più valori di b (tumori = zone ipointense)

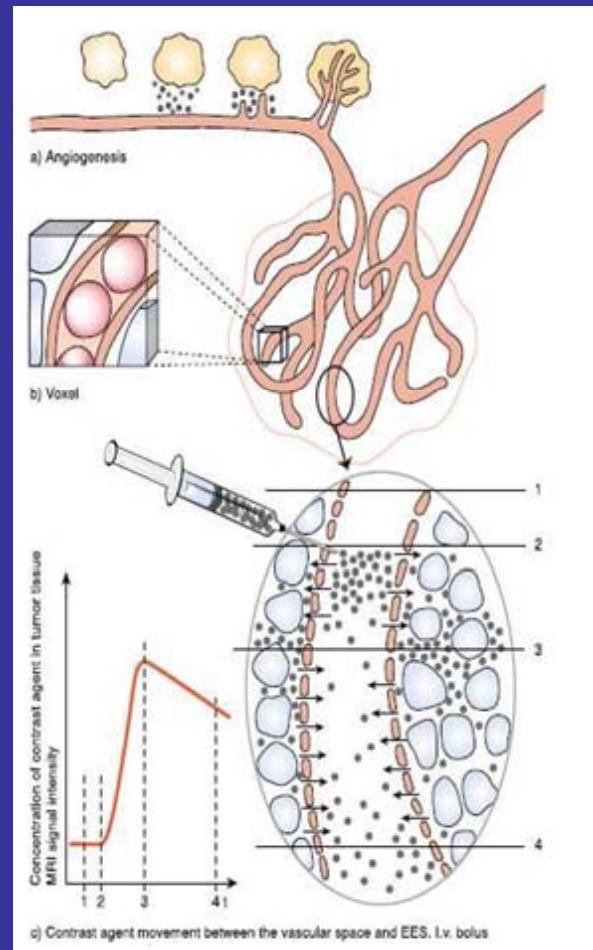


DCE-MRI



Contrast Enhancement (1)

- Somministrazione intravenosa dell'agente di contrasto
- Diffusione attraverso la vascolarizzazione tumorale
- Accumulo nello spazio extravascolare-extracellulare (EES)



Contrast Enhancement (2)

- Il processo di diffusione è governato dalla differenza di concentrazione
- Quando la concentrazione nel plasma diminuisce grazie alla escrezione renale, diventerà più bassa della concentrazione in EES e si avrà il flusso inverso dal EES al plasma che continua fino a quando tutto il mezzo di contrasto viene espulso



Contrast Enhancement (3)

- Fattori che influenzano l'entità del contrasto visibile sulle immagini
 - Variazioni del flusso di sangue
 - Densità dei vasi
 - Variazioni nell'ematocrito
 - Variazioni di permeabilità
 - Gradiente di concentrazione

Contrast Enhancement (4)

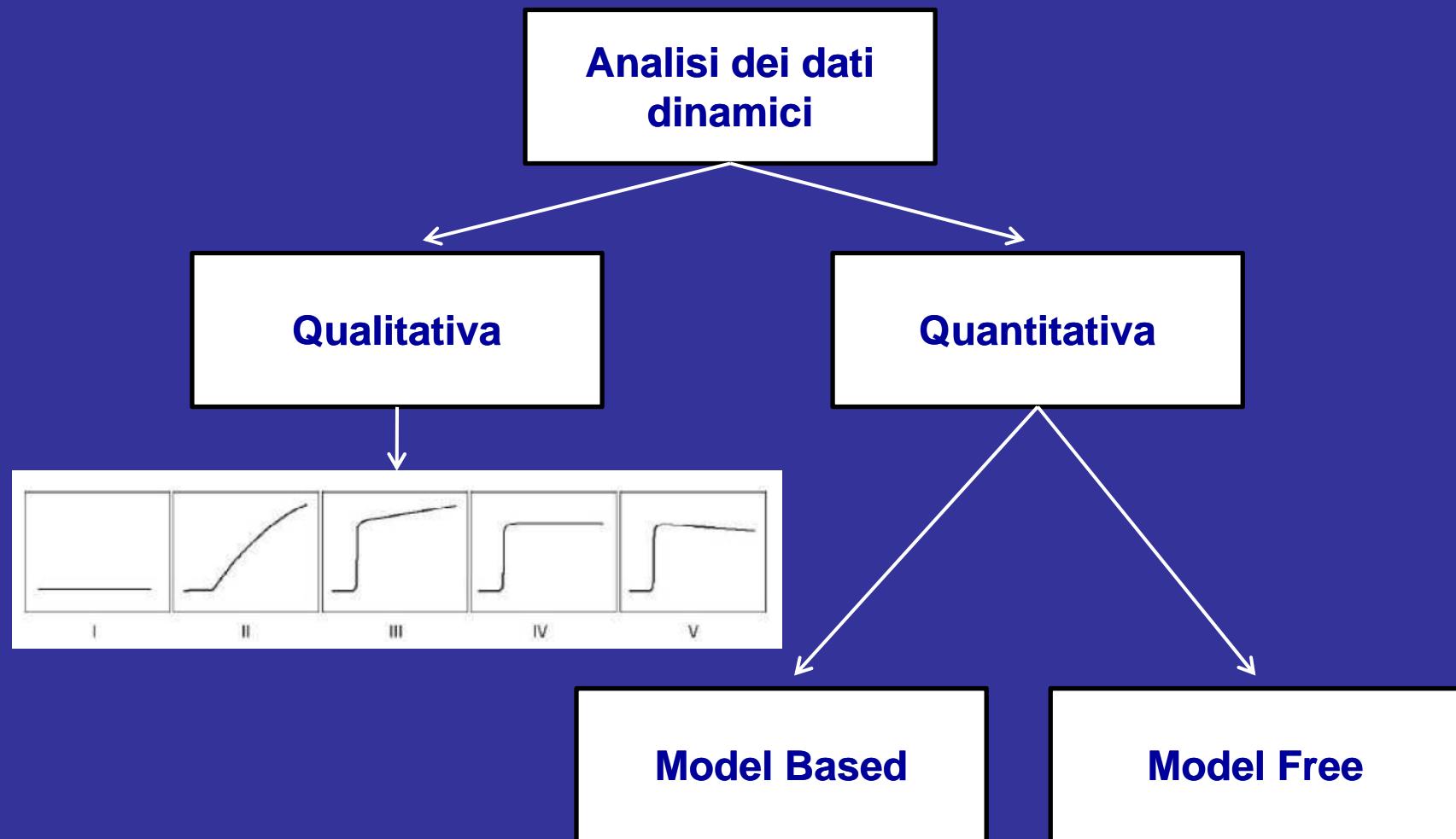
- La densità microvascolare (Microvessel density, MVD) misurata su campioni istopatologici, è correlata con la stadiazione clinica ed è un fattore prognostico di elevata sensibilità
- Ciò sembra essere legato al fatto che la rapida crescita dei tumori può avvenire solo in condizioni di elevata angiogenesi e maggiore anormalità della microvascolarizzazione

Misura della concentrazione di Gd

- La sequenza FLASH (Fast Low Angle SHot) consente acquisizioni di volumi 3D in tempi brevi
- L'intensità del segnale è regolata dalla formula

$$S = \rho \cdot g \cdot \frac{\sin(\alpha) \cdot (1 - \exp(-\frac{TR}{T_1}))}{(1 - \cos(\alpha) \cdot \exp(-\frac{TR}{T_1}))} \cdot \exp(-\frac{TE}{T_2^*})$$

Metodi di analisi



Metodi di analisi

Model Based

- Modelli compartmentali
 - Due compartimenti
 - Modello di Tofts e simili
 - Più compartimenti
 - Modelli con più parametri
- Model Free
 - Analisi Semi-quantitativa
 - wash-in, wash-out, AUC, etc...
 - Riduzione dello spazio delle features
 - PCA, ICA, etc...
 - Classificazione
 - Neural Networks, SVM etc..

Metodi di analisi

Metodo	Vantaggi	Svantaggi
Analisi qualitativa mediante ispezione visiva	Semplice	<ul style="list-style-type: none">• Operatore dipendente• nessuna indicazione su caratteristiche fisiologiche dei tessuti• no confronti inter e intra studio
Caratterizzazione curve TIC mediante analisi quantitativa senza modelli cinetici	Meno sensibili a variazioni tra protocolli di acquisizione, tra i parametri delle sequenze, tra scanner	Nessuna indicazione su caratteristiche fisiologiche dei tessuti
Analisi quantitativa con modelli cinetici	Misure “assolute” che offrono indicazioni su caratteristiche fisiologiche dei tessuti	Grande variabilità degli output come conseguenza del gran numero di modelli proposti in letteratura

Analisi delle curve

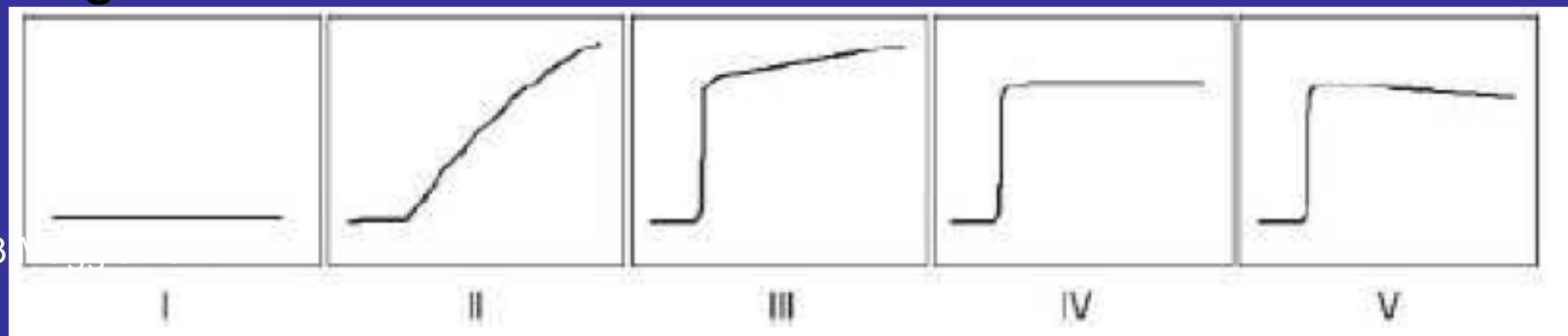
Possono essere applicate diverse tecniche per studiare l'andamento delle curve, come un'ispezione visiva, un approccio semiquantitativo (model free) e una complessa analisi quantitativa basata su modelli farmacocinetici (model based).

L'approccio più comune si basa sulla valutazione soggettiva delle curve intensità-tempo attraverso alcuni sistemi di valutazione proposti, per i quali ad andamenti diversi corrispondono tessuti differenti. L'ispezione visiva soffre però di due problemi: in primo luogo dipende dall'operatore ed in secondo luogo non offre indicazioni sulle caratteristiche patofisiologiche dei tessuti di interesse.

Analisi delle curve

Daniel ha proposto la seguente classificazione :

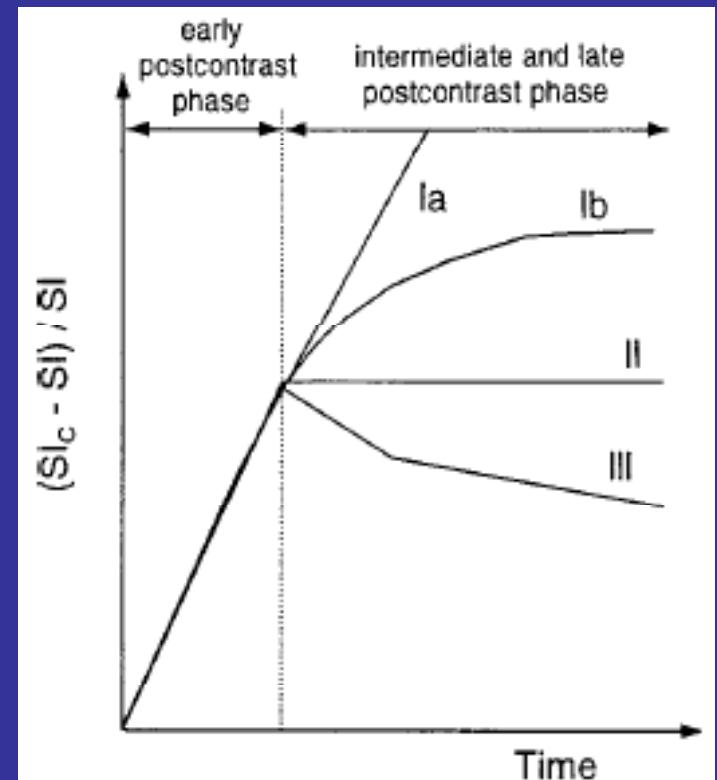
1. nella curva I il tessuto non presenta nessun enhancement;
2. nella curva II il tessuto presenta un lento e costante enhancement;
3. nella curva III il tessuto mostra un enhancement veloce seguito da un lento e costante enhancement;
4. nella curva IV il tessuto esibisce un rapido enhancement seguito da un tratto costante;
5. nella curva V, il tessuto presenta un rapido enhancement seguito da un tratto decrescente.



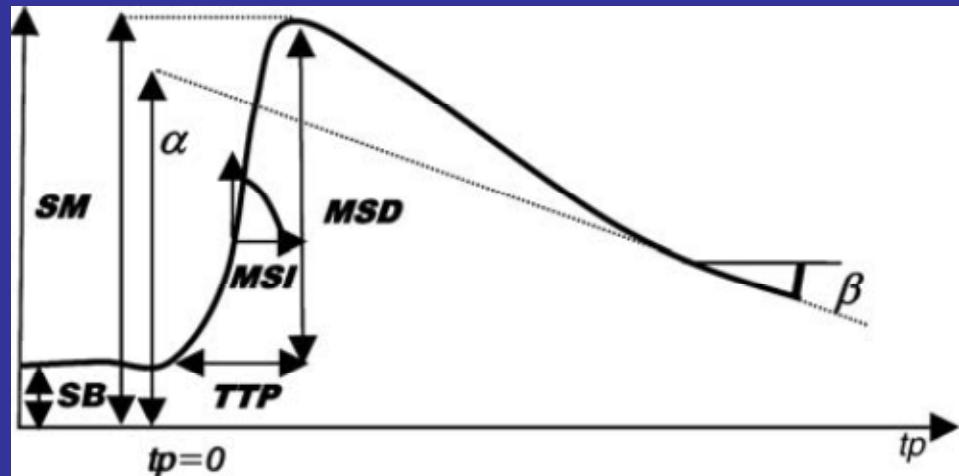
Analisi delle curve

Kuhl ha proposto invece la seguente classificazione:

- le curve Ia e Ib presentano un enhancement continuo e persistente, comportamento associato ai tessuti tumorali benigni o sani;
- la curva II presenta un enhancement iniziale seguito da una fase di stabilità, comportamento associato a tessuti tumorali probabilmente maligni;
- la curva III presenta un enhancement iniziale seguito da un'immediata diminuzione del segnale appena raggiunto il picco di intensità, comportamento associato a tessuti tumorali maligni.



Model Free: analisi semi-quantitativa



Parametro	Definizione
ME	MSD/SB
TTP	$T(S_{max})$
MSI	$\text{Max}(S(i)-S(i-1))$
ISE	$MSD/(\alpha-SB)$
RelFs	β^*MSD

SM Massima intensità del segnale TIC

SB Media del segnale per $t < t_p$

MSD $SM - SB$

α Valore della retta fittata all'ascissa $t=t_p$

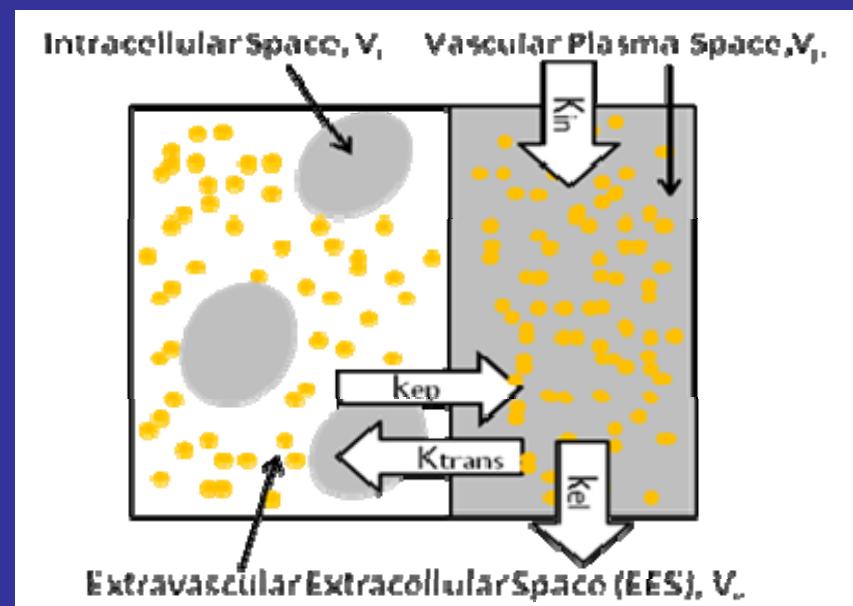
β Pendenza della curva fittata

Model Free: Neural Networks

- Classificatori basati sulla stima della pdf
 - parametrici
- Classificatori basati sulla stima della prob. a posteriori
 - stime locali: PNN
 - stime globali: MLP
- Classificatori che tracciano le regioni di decisione
 - LVQ, Hopfield

Modelli compartmentali (1)

- E' consuetudine rappresentare il tessuto come costituito da tre compartimenti
 - spazio vascolare del plasma
 - spazio extracellulare extravascolare (EES)
 - spazio intracellulare



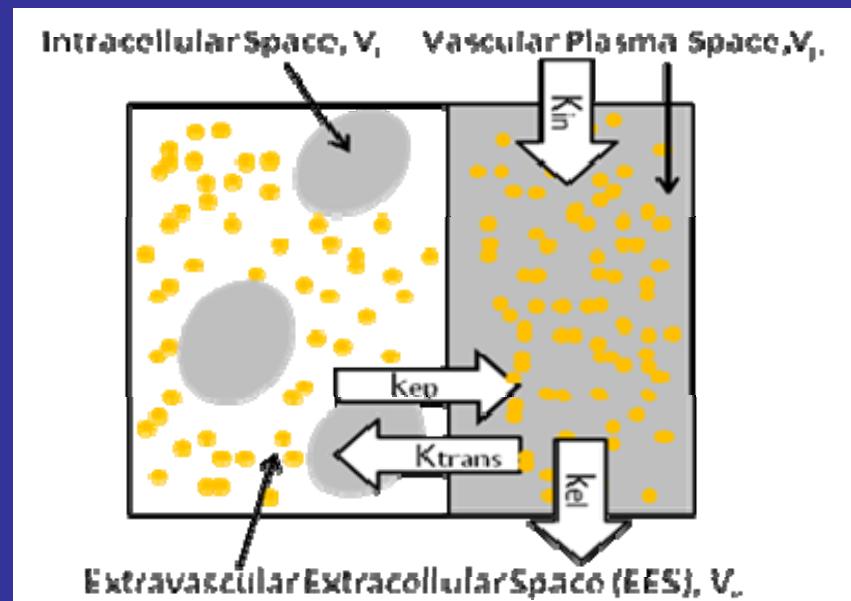
Modelli compartmentali (3)

- I chelati del Gd (Gd-DTPA, Gd-DOTA) non possono passare nello spazio intracellulare a causa della loro dimensione molecolare
- Si utilizzano pertanto modelli a due compartimenti
 - spazio vascolare del plasma
 - spazio extracellulare extravascolare (EES)

Modelli compartmentali (2)

- K_{trans}
 - costante di volume di trasferimento dallo spazio vascolare allo spazio EES [min^{-1}]
- K_{ep}
 - costante di velocità di diffusione nel verso opposto [min^{-1}]
- Questi parametri sono funzione di
 - PS: permeabilità interfaccia capillare-EES [$\text{mmoli l}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$]
 - V_p : frazione di volume occupata dal plasma
 - V_e : frazione di volume occupata da EES
 - F: flusso [$\text{ml min}^{-1} \text{ g}^{-1}$])

$$k^{ep} = \frac{K^{trans}}{v_e}$$



Equazione di flusso

- Descrive il flusso attraverso una membrana
- P : coefficiente di permeabilità di transmembrana [m min^{-1}]
- A : area della sezione trasversale del moto delle particelle [m^2]
- C_1 e C_2 : concentrazione nei due compartimenti [mmoli litro^{-1}]
- Φ : flusso [$\text{m}^3 \text{ mmoli litro}^{-1} \text{ min}^{-1}$])

$$\Phi_d = P A (C_1 - C_2)$$

Modello di Kety

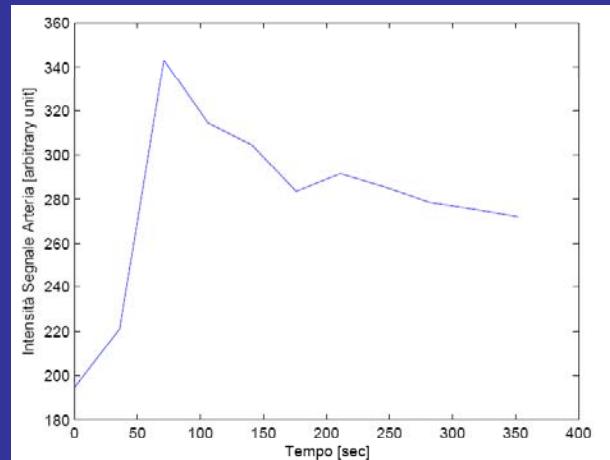
- E' uno dei modelli più usati in letteratura
- Il primo termine $v_p C_p$ quando la frazione di volume di plasma si trascurabile
- $C_p(t)$: concentrazione nel plasma, AIF

$$C_t(t) = v_p C_p(t) + K_{trans} \int_0^t C_p(\tau) \exp\left(\frac{-K_{trans}(t - \tau)}{v_e}\right) d\tau$$

Arterial Input Function

- Tipicamente la concentrazione di Gd nel plasma può essere modellata come somma di N esponenziali decrescenti

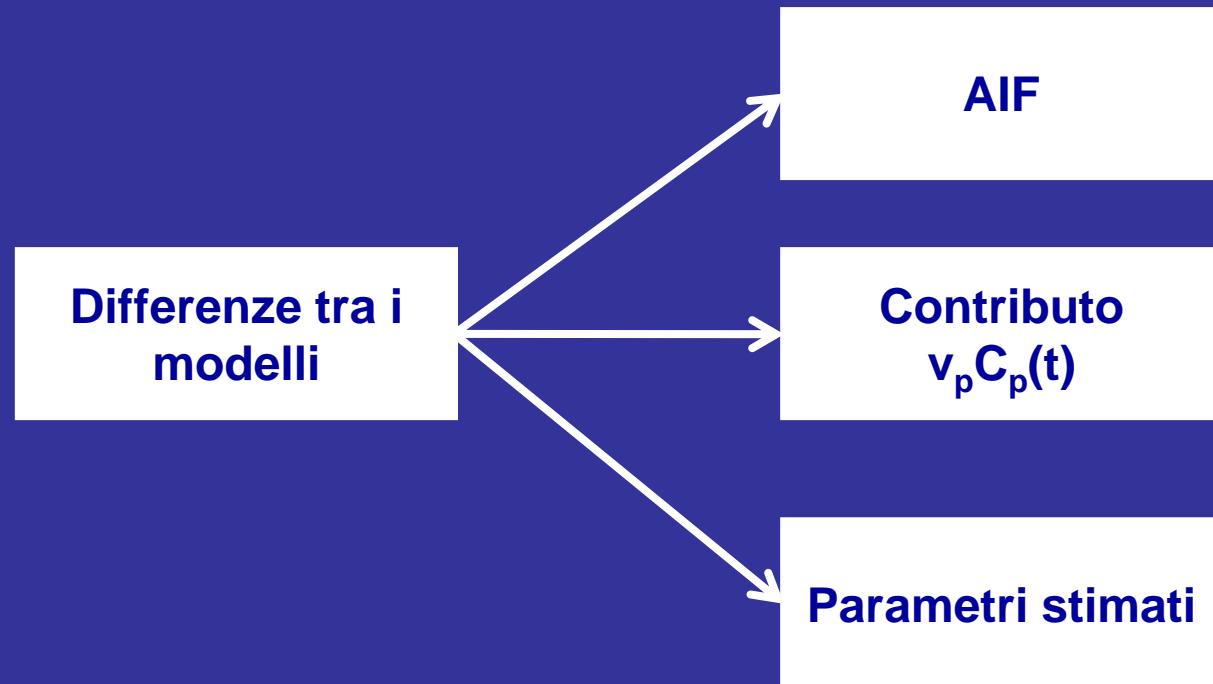
$$C_p(t) = \sum_{i=1}^n A_i \exp(-m_i t)$$



Parametri calcolati in DCE-MRI

	Definizione della grandezza	Unità di misura
v_e	Frazione di volume EES	nessuna
v_i	Frazione di volume dello spazio intracellulare	nessuna
v_p	Frazione di volume dello spazio vascolare	nessuna
C_e	Concentrazione agente di contrasto in v_e	mmoli/litro
C_p	Concentrazione agente di contrasto in v_p	mmoli/litro
C_t	Concentrazione agente di contrasto nel tessuto	mmoli/litro
K_{in}	Costante di volume di trasferimento in ingresso a v_p	1/min
k_{el}	Costante di velocità in uscita da v_p	1/min
K_{trans}	Costante di volume di trasferimento da v_p a v_e	1/min
k_{ep}	Costante di velocità da v_e a v_p	1/min
F	Flusso per unità di massa del tessuto	ml/min*g
D	Dose dell'agente di contrasto iniettato	mmoli/Kg
PS	Permeabilità dell'area superficiale	mmoli/g*min

Differenze tra i modelli



Evaluation of Different Tracer Kinetic Models in DCE-MRI of Rectal Cancer

M. Sansone¹, R. Fusco¹, F. Aprile¹, M. Petrillo², A. Petrillo², A. Siani², U. Bracale³

All the models considered here make some basic assumptions related to concepts in tracer kinetics. These include the following:

1. Compartments exist that contain the well-mixed tracer in a uniform concentration that cannot cross the cell membrane and enter the cells. The contrast agent diffuses between the vascular plasma space and the extravascular extracellular space .
2. Linear intercompartment flux. The flux between compartments is proportional to the difference of concentrations in two compartments.
3. Time invariance. The parameters describing the compartments are constant during the time that data are acquired.

Brix Model

- Relazione lineare tra segnale e concentrazione. AIF monoesponenziale e funzione del solo parametro K_{el}

$$S(t) = S(0) + \frac{S(0) \cdot A}{k_{el} - \frac{K_{trans}}{v_e}} \left(\frac{1 - e^{-\frac{K_{trans}}{v_e} t}}{\frac{K_{trans}}{v_e}} - \frac{1 - e^{-k_{el} t}}{k_{el}} \right),$$

Tofts Model

- AIF biesponenziale

$$C_p(t) = D \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t},$$

$$C_t(t) = D \cdot v_p \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t} + D \cdot K_{trans} \sum_{i=1}^2 \frac{a_i (e^{-k_{ep} t} - e^{-m_i t})}{m_i - k_{ep}}$$

ATH model

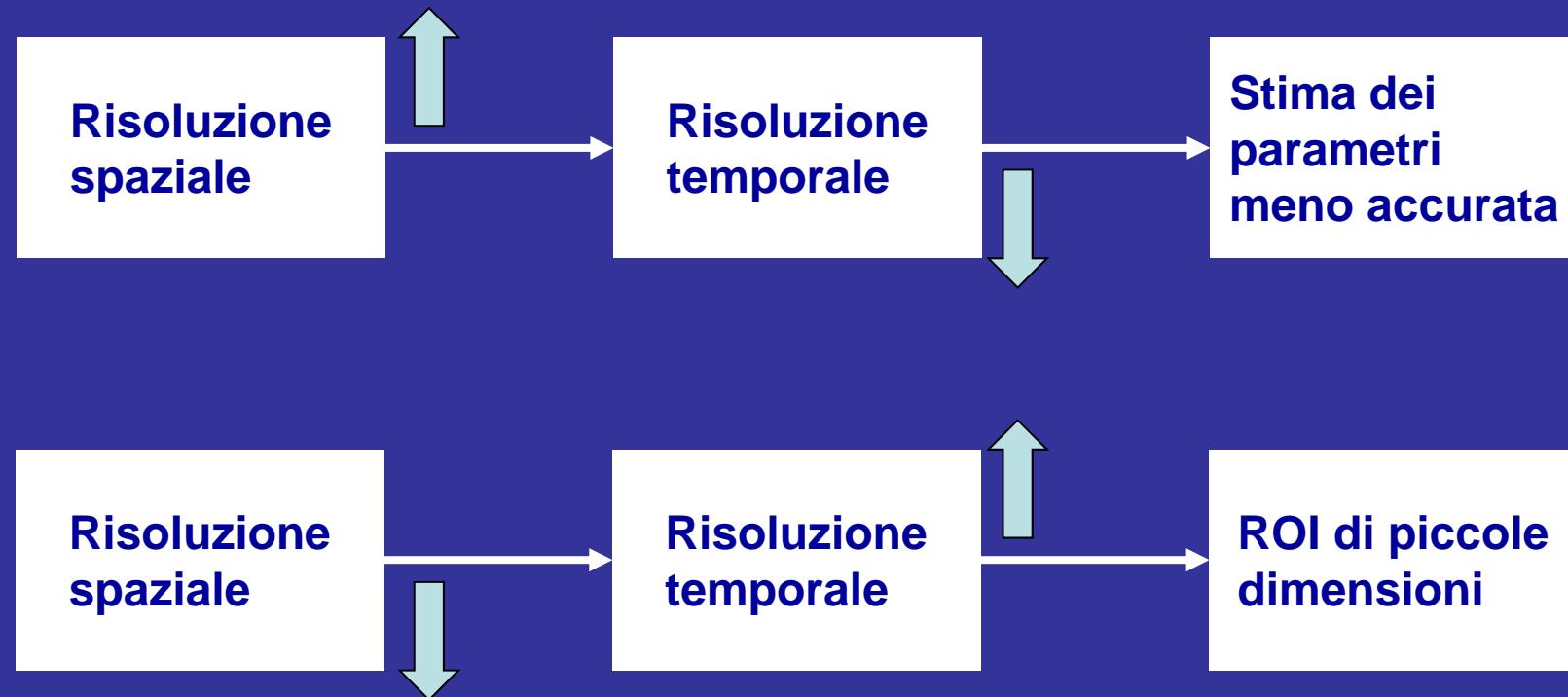
La concentrazione del mdc nel tessuto è pari alla convoluzione del risposta impulsiva e la AIF

$$H(t) = F_p \quad t \leq \underline{T_c}$$

$$H(t) = E \cdot F_p \exp\left(-\frac{E \cdot F_p}{v_e} (t - T_c)\right) \quad t > \underline{T_c}$$

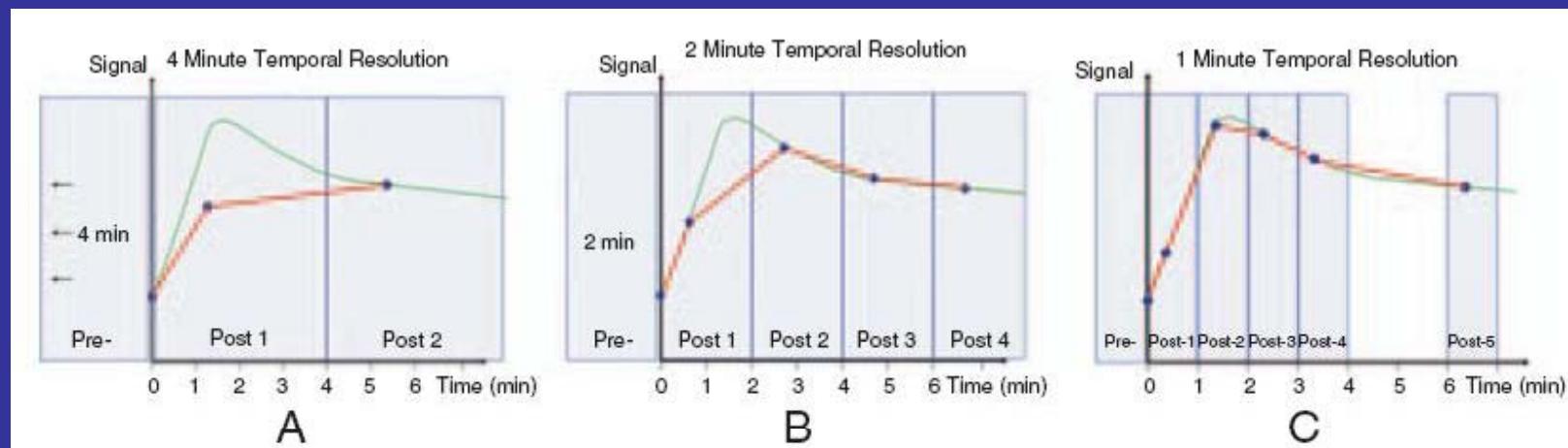
$$C_p(t) = A_B \cdot t \cdot \exp(-m_B \cdot t) + A_G \cdot (\exp(-m_G \cdot t) - \exp(-m_B \cdot t))$$

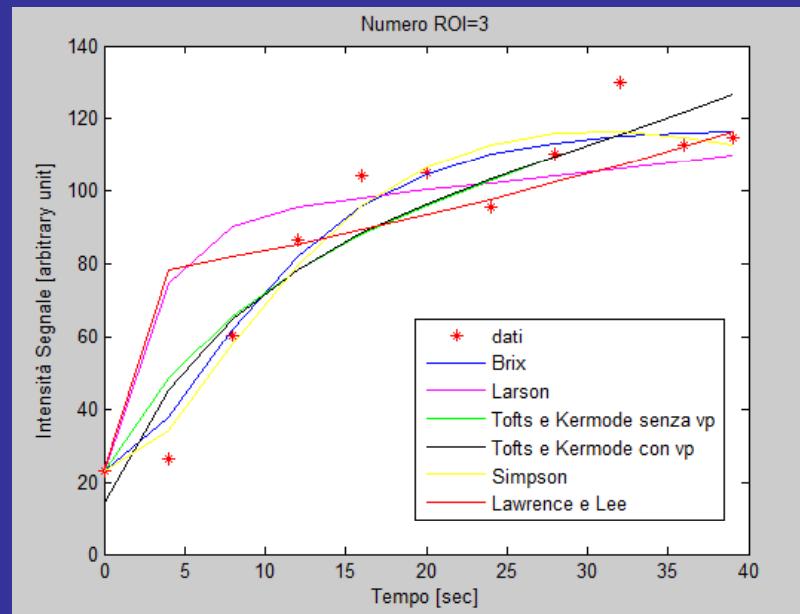
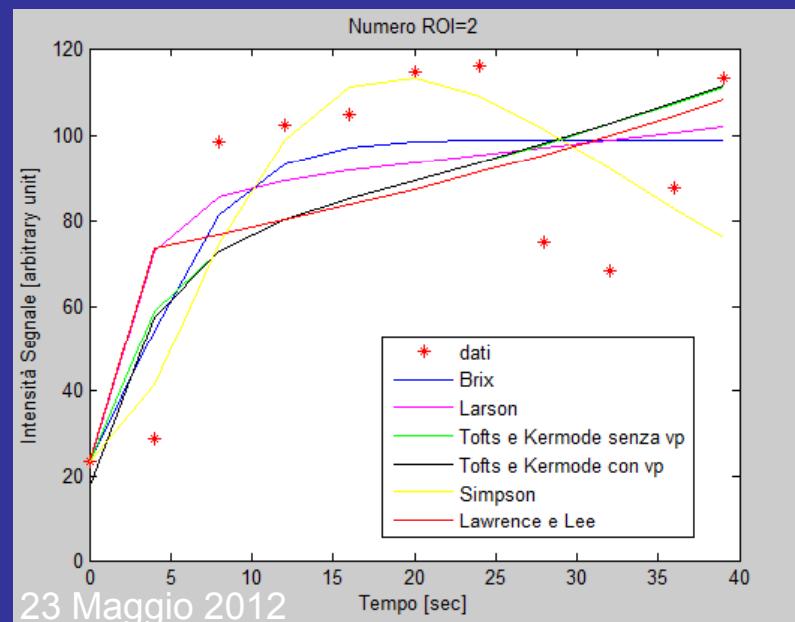
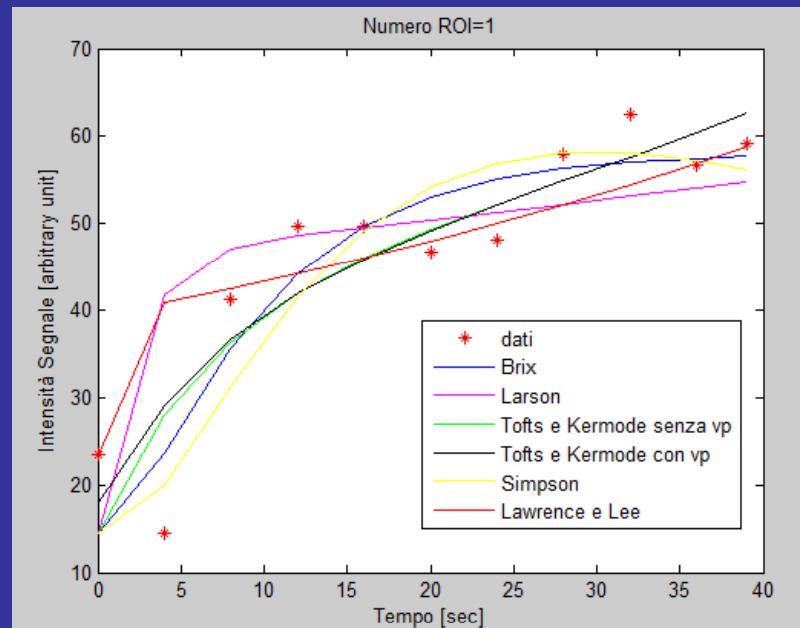
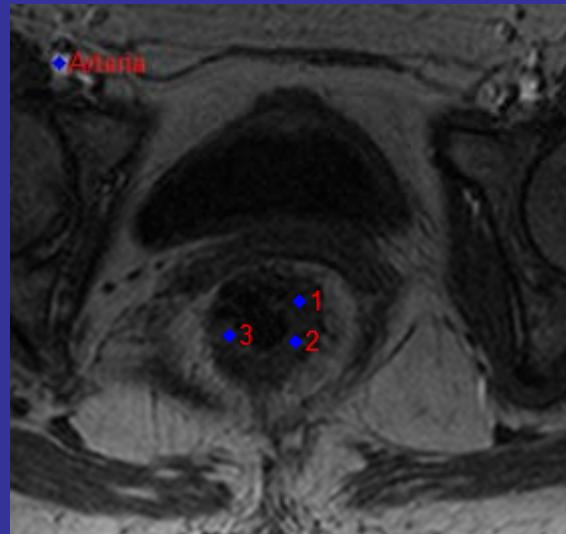
Risoluzione spaziale e temporale



Risoluzione temporale

- Una risoluzione temporale non adeguata comporta un sotto-campionamento



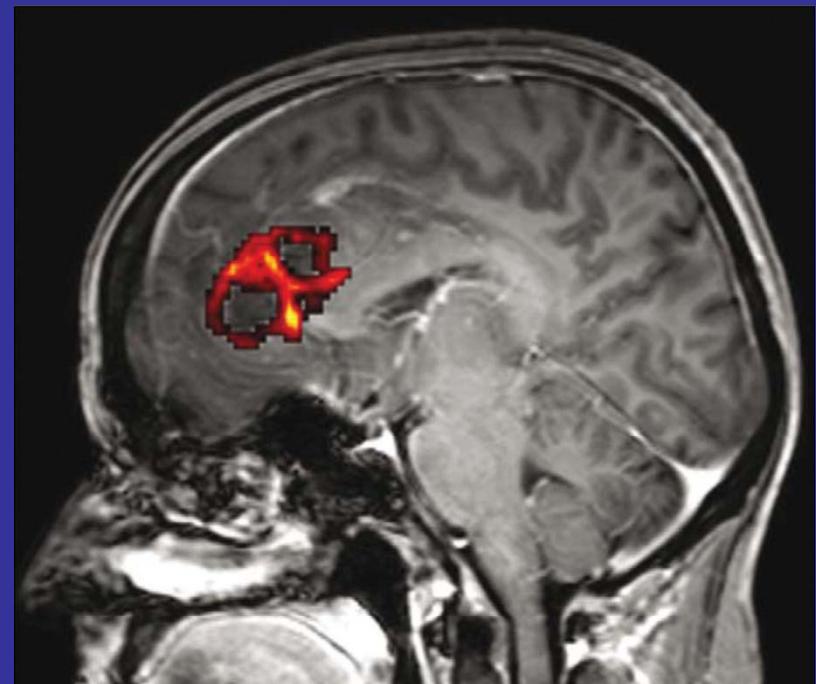


Esempio: valutazione cancro al retto (4)

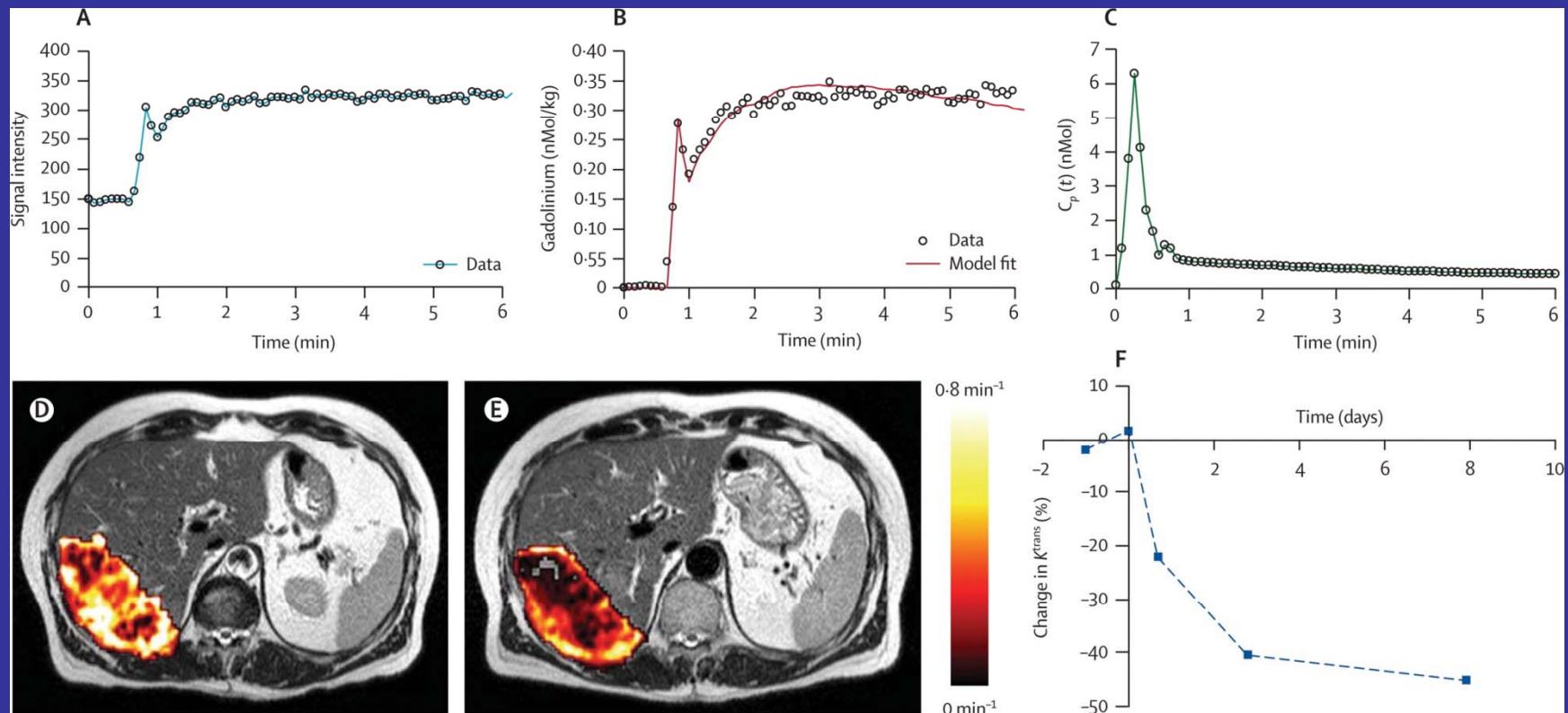
- Per il cancro al retto non è stata dimostrata con significatività la correlazione dei parametri quantitativi basati su modelli cinetici con la valutazione istologica (MVD).
- La DCE-MRI essendo un indicatore *in vivo* dell'angiogenesi tumorale non è correlabile con parametri statici come il MVD

[O' Connor, *Lancet*, 2008]

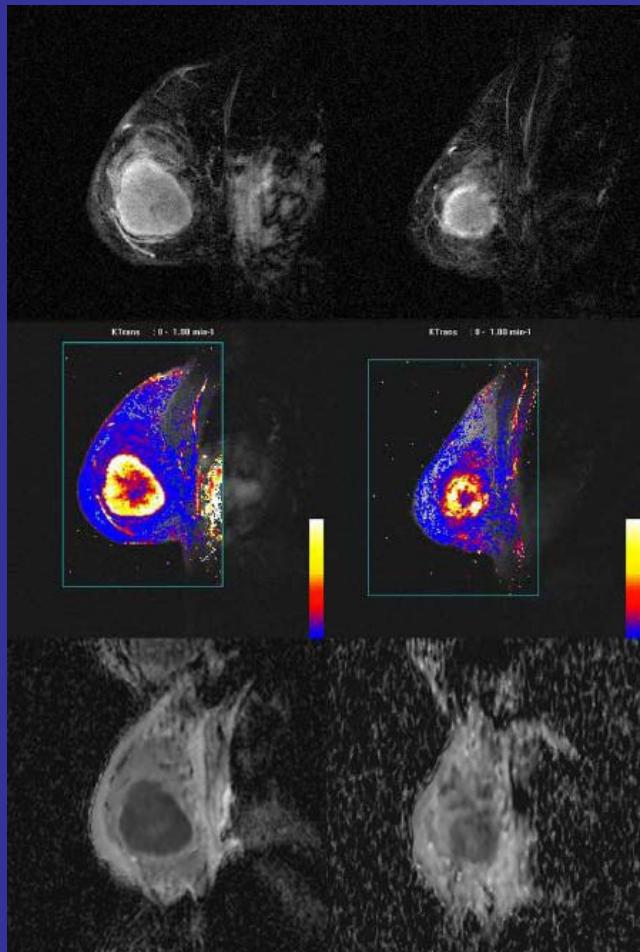
- Postcontrast T1-w sagittale paziente con glioblastoma multiforme
- La mappa colorata è una mappa di perfusione.



[O' Connor, *Lancet*, 2008]



[Padhani, *Target Oncology*, 2010]



- Immagini prima e dopo terapia
- T1w
- Ktrans
- Apparent Diffusion Coefficient

Segmentazione e Classificazione di lesioni tumorali in DCE-MRI

Mario Sansone- Roberta Fusco

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

msansone@unina.it
roberta.fusco@unina.it

Sommario

- Sistemi CAD
- Estrazione di Feature
 - Feature dinamiche / farmacocinetiche
 - Feature spazio-temporali
 - Feature tessiturali
 - Feature morfologiche
 - Feature cliniche
- Feature selection/extraction
- Studi

Sommario

- Sistemi CAD
- Estrazione di Feature
 - Feature dinamiche / farmacocinetiche
 - Feature spazio-temporali
 - Feature tessiturali
 - Feature morfologiche
 - Feature cliniche
- Feature selection/extraction
- Studi

Sistemi CAD

Un sistema CAD è un sistema in grado di rilevare in maniera automatica una malattia e/o fornire in maniera automatica una diagnosi: infatti, la sigla CAD è usata sia per identificare i sistemi di rilevazione automatica (Computer Aided Detection, CADe) che i sistemi di diagnosi automatica (Computer Aided Diagnosis, CADx). Con la sigla CAD quindi vengono indicati i sistemi di rilevazione e diagnosi automatica (Computer Aided Detection and Diagnosis, CAD).

Sistemi CAD

È stato dimostrato che i sistemi CAD sono in grado di ottenere prestazioni comparabili a quelle raggiunte da un radiologo esperto e superiori rispetto a quelle raggiunte da un radiologo con poca esperienza.

A volte, infatti, un radiologo può essere sopraffatto dall'enorme mole di dati da analizzare e dalla loro diversa natura, in quanto la maggior parte si riferisce a casi di malattia negativi: possono essere quindi commessi errori dovuti a distrazione o stanchezza.

Sistemi CAD

Inoltre, i sistemi CAD superano i problemi di intra-and-inter-observability: i primi (intra-observability) si hanno quando lo stesso radiologo valuta in modo differente lo stesso esempio usando le stesse metodologie e condizioni discriminative; i secondi (inter-observability) si ottengono invece quando diversi radiologi valutano in modo differente lo stesso esempio usando le stesse metodologie e condizioni discriminative. È chiaro come un sistema CAD non è soggetto a tali tipi di variazioni nelle osservazioni.

Le fasi di un sistema CAD

L'utilizzo di un sistema CAD richiede la realizzazione di alcune fasi; uno schema generale può essere riassunto tramite i seguenti passi:

- 1) preprocessing;
- 2) detezione;
- 3) estrazione feature;
- 4) feature selection/extraction;
- 5) classificazione;
- 6) valutazione dei risultati.

Sistemi Cad: Pre-Processing

Il preprocessing di un'immagine è un trattamento preliminare che ha lo scopo di preparare le immagini per le successive manipolazioni migliorandone la qualità, ad esempio per ridurre il rumore introdotto durante il processo di acquisizione e per correggere artefatti dovuti ai movimenti del paziente.

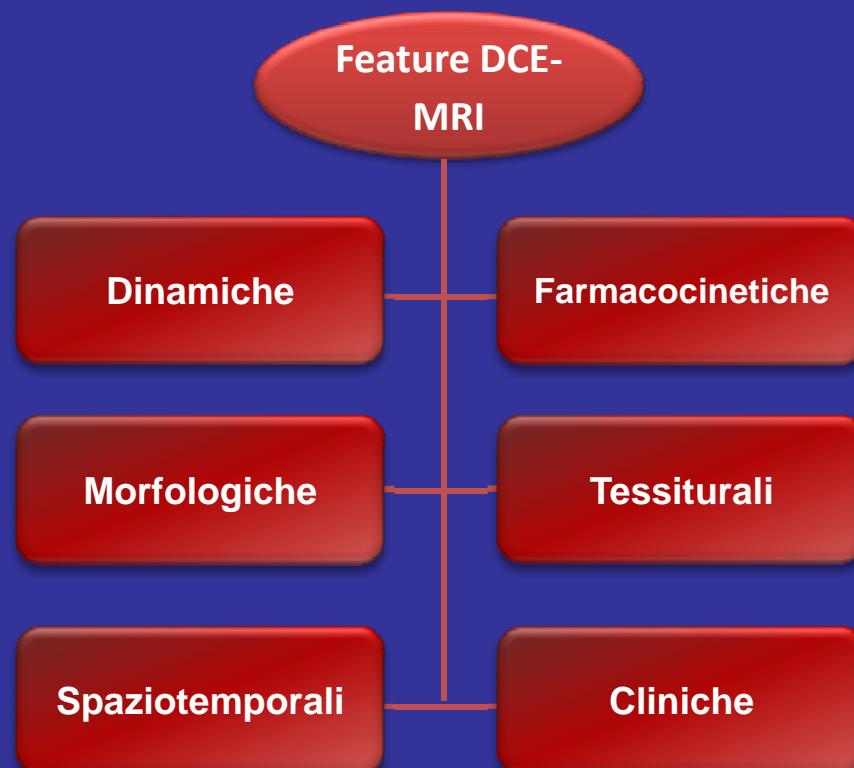
Sistemi Cad: Detezione

La detezione, che fa uso di tecniche di segmentazione, ha lo scopo di individuare la lesione tumorale all'interno di un'immagine. La segmentazione ha il compito di suddividere l'immagine in regioni distinte, ossia insiemi connessi di voxel. Questa può essere eseguita a vari livelli a seconda del dettaglio richiesto (a partire dall'immagine completa fino a considerare i singoli voxel) ed è una fase critica nell'analisi delle immagini poiché la precisione e la qualità del risultato della segmentazione possono influenzare profondamente le fasi successive.

Sistemi Cad: Estrazione di Feature

Partendo dalle ROI selezionate durante il passo precedente, vengono ottenuti i parametri caratteristici (le feature) che forniscono una misura dell'informazione contenuta nei voxel appartenenti alle ROI o associate alle intere ROI stesse. In termini biomedici bisogna trovare i fattori più importanti dal punto di vista della capacità predittiva. Tramite le tecniche di estrazione delle feature (feature extraction) gli oggetti vengono rappresentati tramite un vettore numerico di caratteristiche; inoltre, dato che non sempre è facile individuare quali siano le feature più opportune per discriminare le lesioni, possono venire adoperate delle tecniche di selezione delle feature (feature selection) in grado di scegliere le feature migliori all'interno dell'insieme iniziale di feature candidate.

Sistemi Cad: Estrazione di Feature



Sistemi Cad: Classificazioni

La classificazione è costituita dall'insieme di procedure utilizzate per l'associazione dei voxel delle ROI individuate ad una delle possibili classi di appartenenza tramite le feature calcolate durante la fase precedente. Nel caso trattato sono state scelte due possibili classi: “benigno” e “maligno”.

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

In generale, nel problema della classificazione benigno/maligno di un tumore i risultati dell'analisi possono essere divisi in quattro casi:

1. vero positivo (corretto; true positive, TP): tumore diagnosticato come maligno per il quale la conclusione del metodo è “maligno”;
2. vero negativo (corretto; true negative, TN): tumore diagnosticato come benigno per il quale la conclusione del metodo è “benigno”;
3. falso positivo (errato; false positive, FP): tumore diagnosticato come benigno per il quale la conclusione del metodo è “maligno”;
4. falso negativo (errato; false negative, FN): tumore diagnosticato come maligno per il quale la conclusione del metodo è “benigno”.

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

Dei due casi classificati in modo errato i più gravi sono i falsi negativi, che si verificano quando non viene rilevata la presenza di un cancro maligno esistente: ciò provoca un ritardo nella diagnosi e nella cura della malattia che potrebbe compromettere in maniera irrimediabile la salute del paziente. I falsi positivi, che si riscontrano nel momento in cui viene rilevato un cancro maligno in un paziente con un cancro benigno, portano all'esecuzione di ulteriori esami clinici per escludere la malattia.

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

È quindi fondamentale avere a disposizione un insieme di campioni di cui si conosce con certezza la diagnosi, il cosiddetto *gold standard o ground truth*.

In questo caso come riferimento viene usato il parere di uno o più radiologi confermato da esami istologici.

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

La valutazione delle prestazioni di un medico o di un sistema di diagnosi automatica può essere espressa tramite alcuni indici ricavati dai quattro parametri esposti precedentemente.

La sensibilità (sensitivity), utile per individuare la malattia, esprime la frazione di tumori maligni correttamente identificati rispetto al totale dei tumori maligni:

$$\text{sensibilità} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi negativi}}$$

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

La specificità (specificity) esprime la frazione di tumori benigni correttamente identificati rispetto al numero totale di tumori benigni:

$$\text{specificità} = \frac{\text{veri negativi}}{\text{veri negativi} + \text{falsi positivi}}$$

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

L'accuratezza (accuracy) esprime la frazione di tumori correttamente identificati rispetto al numero di tumori totali:

$$\text{accuratezza} = \frac{\text{veri negativi} + \text{veri positivi}}{\text{veri negativi} + \text{veri positivi} + \text{falsi positivi} + \text{falsi negativi}}$$

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

L'accuratezza (accuracy) esprime la frazione di tumori correttamente identificati rispetto al numero di tumori totali:

$$\text{accuratezza} = \frac{\text{veri negativi} + \text{veri positivi}}{\text{veri negativi} + \text{veri positivi} + \text{falsi positivi} + \text{falsi negativi}}$$

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

Il valore predittivo positivo (positive predictive value, PPV) esprime la probabilità di un soggetto, risultato positivo al test, di essere realmente malato.

Questo si calcola come il numero di lesioni correttamente identificate come maligne rispetto al numero di lesioni identificate come maligne:

$$PPV = \frac{veri\ positivi}{veri\ positivi + falsi\ positivi}$$

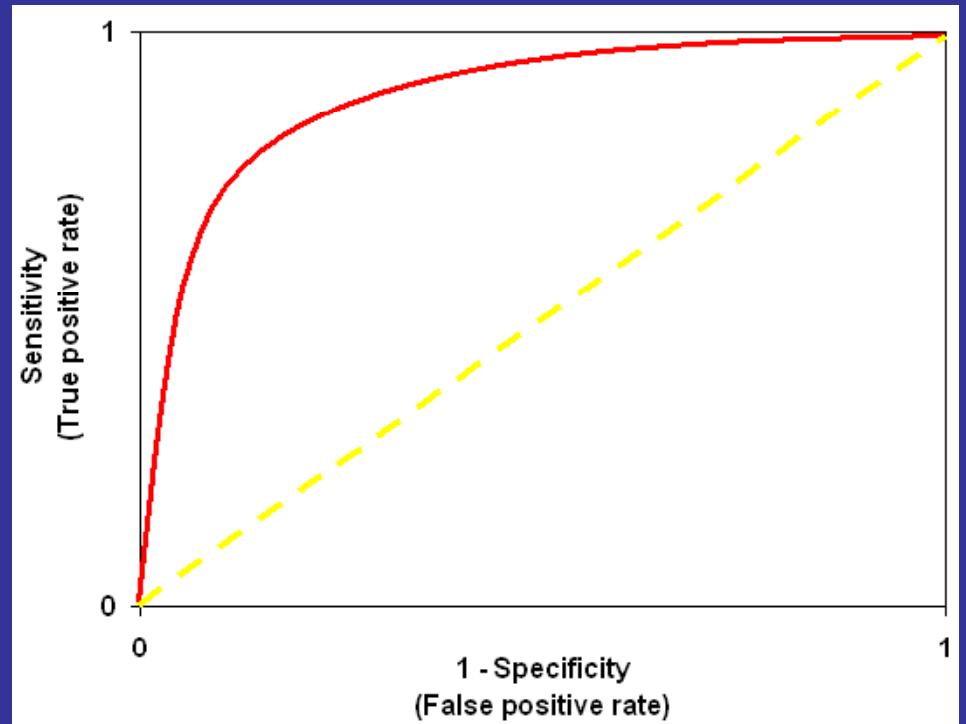
Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

In maniera simile si può calcolare il valore predittivo negativo (negative predictive value, NPV), che esprime la probabilità di un soggetto, risultato negativo al test, di essere realmente sano. Questo si calcola come il numero di lesioni correttamente identificate come benigne rispetto al numero di lesioni identificate come benigne:

$$NPV = \frac{veri\ negativi}{veri\ negativi + falsi\ negativi}$$

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

Una rappresentazione grafica dei veri positivi come funzione dei falsi positivi è fornita dalla curva Receiver Operating Characteristic (curva della caratteristica operativa del ricevitore, ROC). Lungo i due assi possono essere rappresentati la frazione di veri positivi e la frazione di falsi positivi e generalmente la curva passa per i punti (0,0) ed (1,1). Una curva ROC che approssima la perfezione si avvicina molto all'angolo superiore sinistro ed indica una grande capacità di discriminazione.



Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

Un parametro importante per valutare le prestazioni di un sistema è l'area sottesa dalla curva ROC. Essa vale 1 quando si ha una prestazione perfetta, che corrisponde ad un TPF del 100% ed un FPF dello 0%, ossia quando sia la sensibilità sia la specificità sono pari ad 1.

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

Esistono due curve limite: una che taglia il grafico a 45° passando per l'origine e la cui area sottesa è pari a 0.5, a cui corrisponde il caso del classificatore random che non fornisce nessun beneficio; la seconda è rappresentata dal segmento che unisce l'origine con il punto e quello che congiunge tale punto con il punto e la cui area sottesa è pari a 1, a cui corrisponde il caso del classificatore perfetto.

Sistemi CAD: Valutazioni dei risultati

Esistono due curve limite: una che taglia il grafico a 45° passando per l'origine e la cui area sottesa è pari a 0.5, a cui corrisponde il caso del classificatore random che non fornisce nessun beneficio; la seconda è rappresentata dal segmento che unisce l'origine con il punto e quello che congiunge tale punto con il punto e la cui area sottesa è pari a 1, a cui corrisponde il caso del classificatore perfetto.

Sommario

- Sistemi CAD
- Estrazione di Feature
 - Feature dinamiche / farmacocinetiche
 - Feature spazio-temporali
 - Feature tessiturali
 - Feature morfologiche
 - Feature cliniche
- Feature selection/extraction
- Studi

Estrazione di feature

Il primo passo per utilizzare un classificatore è la scelta e l'estrazione delle feature, cioè delle caratteristiche di un oggetto che sono più o meno discriminanti. Le singole feature dovrebbero avere una varianza ampia in modo da avere una distanza maggiore tra i valori di classi diverse ed essere incorrelate in maniera tale da fornire più informazioni. Spesso una sola feature non è in grado di determinare l'appartenenza di ogni campione ad una classe diversa, perciò è necessario trovare un insieme di feature che abbia nel complesso un buon potere discriminante.

Estrazione di feature

Per quanto riguarda la DCE-MRI della mammella, lo spazio delle feature è molto vasto e complesso a causa della grande diversità dei tessuti e della varietà delle lesioni. Si può dividere lo spazio delle feature in 6 sottospazi a seconda dei tipi di feature individuati:

- dinamiche;
- farmacocinetiche;
- morfologiche;
- tessiturali;
- spaziotemporali;
- cliniche.

Estrazione di feature: dinamiche

Le feature dinamiche descrivono la dinamica temporale del segnale attraverso misure ottenute direttamente dalla curva di intensità nel tempo (Time Intensity Curve, TIC); esse sono quindi model-free, in quanto non calcolate in base ad un modello.

Tali feature possono essere calcolate sia a risoluzione di voxel sia a risoluzione di ROI: indicando con il voxel.

Estrazione di feature: dinamiche

Nel primo caso si ha $TIC(t) = TIC(v, t)$

mentre nel secondo caso si ha

$$TIC(t) = \overline{TIC}(v, t) = \text{mean}_{v \in ROI} TIC(v, t)$$

ossia calcolando la media della TIC
all'istante nella ROI

Estrazione di feature: dinamiche

Area under the time-intensity curve <i>AUC</i>	Misura l'area sottesa dalla curva di intensità	
Area under the time-intensity curve up to the time of peak <i>AUC_{TP}</i>	Misura l'area sottesa dalla curva di intensità fino al tempo di picco	
Contrast enhancement image <i>CEI</i>	Misura il massimo assorbimento dell'agente di contrasto durante i primi τ minuti dell'acquisizione	$\max_{0 \leq t_i \leq \tau} (SI(t_i) - BS, 0)$ $\tau = 2 \div 3 \text{ min}$
Curve type <i>CT</i>	Describe il tipo di curva	Persistent (I); Plateau (II); Washout (III)

Estrazione di feature: dinamiche

Derivative of signal intensity $\frac{dSI(t_i)}{dt_i}$	Misura la derivata dell'intensità del segnale	$\frac{SI(t_{i+1}) - SI(t_i)}{t_{i+1} - t_i}$
Enhancement $E(t_i)$	Misura l'enhancement dell'intensità del segnale	$SI(t_i) - BS$
Enhancement slope variance ES_{var}	Misura l'attività dell'agente di contrasto	$Var\left(\frac{E(t_i)}{t_i - t_{inj}}\right) \quad i = 1, \dots, N$ t_{inj} : istante di tempo in cui viene somministrato l'agente di contrasto
Enhancement standard deviation E_{sd}	Misura la deviazione standard dell'enhancement	

Estrazione di feature: dinamiche

Maximum intensity time ratio <i>MITR</i>	Valuta il comportamento temporale dei cambiamenti dell'intensità del segnale	$\frac{E_{max}}{TTP - t_{inj}}$ <p>t_{inj}: istante di tempo in cui viene somministrato l'agente di contrasto</p>
Maximum intensity time ratio in adjacent-peripheral region <i>APR</i>	Ottenuto partizionando la lesione e il suo contorno in quattro regioni equamente suddivise (central, middle, peripheral e adjacent) con i confini presi con una forma simile a quella della lesione stessa	$\frac{MITR(\text{adjacent})}{MITR(\text{peripheral})}$

Estrazione di feature: dinamiche

Maximum intensity time ratio in peripheral-central region <i>PCR</i>	Ottenuto partizionando la lesione e il suo contorno in quattro regioni equamente suddivise (central, middle, peripheral e adjacent) con i confini presi con una forma simile a quella della lesione stessa	$\frac{MITR(\text{peripheral})}{MITR(\text{central})}$
Maximum intensity time ratio normalized <i>NMITR</i>	Valuta il comportamento temporale dei cambiamenti dell'intensità del segnale	$\frac{RE_{\max}}{TTP - t_{inj}}$ t_{inj} : istante di tempo in cui viene somministrato l'agente di contrasto
Pattern of enhancement <i>POE</i>	Valuta il tipo di enhancement	No enhancement; Centrifugal; Centripetal; Heterogeneous; Homogeneous; Ring like; Ductal; Flat shape; Rim

Estrazione di feature: dinamiche

Perfusion index <i>PI</i>	Riassume in un unico indice l'andamento temporale dell'intera curva	$\frac{SI_{max}}{k} + \sum_{i=1}^N RE(t_i)E(t_i) + \sum_{i=1}^{N-1} SER(t_i)(SI(t_i) - SI(t_N))$ k è l'indice temporale a cui corrisponde SI_{max}
Postinitial signal course <i>PSC</i>	Valuta l'andamento dell'intensità del segnale; a seconda del valore ottenuto sono definiti tre tipi di curve: continuous increase (incremento >10%); plateau (tra -10% e +10%); washout (decremento >10%)	$\frac{SI(t_N) - \max_{t_i=\{t_a,t_b\}} SI(t_i)}{\max_{t_i=\{t_a,t_b\}} SI(t_i)}$ $t_a = 110s; t_b = 220s$
Rate of change $RC(t_i)$	Valuta il cambiamento dell'intensità del segnale tra istanti consecutivi	$\frac{SI(t_i) - SI(t_{i-1})}{SI(t_{i-1})}$
Rate of change at the maximum point RC_{max}	Valuta il massimo cambiamento dell'intensità del segnale tra istanti consecutivi	$\max_i \frac{SI(t_i) - SI(t_{i-1})}{SI(t_{i-1})}$

Estrazione di feature: dinamiche

Relative enhancement $RE(t_i)$	Misura l'enhancement relativo	$\frac{E(t_i)}{BS}$
Relative enhancement at the maximum point RE_{max}	Misura il massimo enhancement relativo	
Relative enhancement normalized $NRE(t_i)$	Misura l'enhancement relativo normalizzandolo rispetto a media e deviazione standard nella ROI	$\frac{RE(t_i) - \mu_{RE(t_i)}}{\sigma_{RE(t_i)}}$ <p>$\mu_{RE(t)}$ e $\sigma_{RE(t)}$: media e deviazione standard di $RE(t_i)$ su tutti i voxel della ROI</p>

Estrazione di feature: dinamiche

Relative enhancement $RE(t_i)$	Misura l'enhancement relativo	$\frac{E(t_i)}{BS}$
Relative enhancement at the maximum point RE_{max}	Misura il massimo enhancement relativo	
Relative enhancement normalized $NRE(t_i)$	Misura l'enhancement relativo normalizzandolo rispetto a media e deviazione standard nella ROI	$\frac{RE(t_i) - \mu_{RE(t_i)}}{\sigma_{RE(t_i)}}$ <p>$\mu_{RE(t)}$ e $\sigma_{RE(t)}$: media e deviazione standard di $RE(t_i)$ su tutti i voxel della ROI</p>

Estrazione di feature: dinamiche

Signal enhancement ratio $SER(t_i)$	Valuta la variazione nell'intensità del segnale	$\frac{E(t_i)}{E(t_N)}$
Signal intensity at baseline BS	Misura le intensità del segnale prima della somministrazione dell'agente di contrasto; nel caso di più misurazioni se ne effettua la media	
Signal intensity at post-contrast $SI(t_i)$	Misura le intensità del segnale dopo la somministrazione dell'agente di contrasto	

Estrazione di feature: dinamiche

Signal intensity with R normalization $SI_R(t_i)$	Misura le intensità del segnaile dopo una normalizzazione	$\frac{BS}{SI(t_i)}$
Signal intensity with Φ normalization $SI_\Phi(t_i)$	Misura le intensità del segnaile dopo una normalizzazione	$\frac{2}{\pi} \tan^{-1} \left(\frac{SI(t_{i+1}) - SI(t_i)}{t_{camp}} \right)$ t_{camp} : intervallo di tempo tra l'acquisizione di due campioni
Sum of local differences SOD	Mostra la separazione daloo sfondo	$BS + \sum_{i=1}^N SI(t_i) - SI(t_{i-1}) $
Time to peak TTP	Rappresenta l'istante di tempo al quale corrisponde il massimo segnale	
Wash-in slope WIS 23 Maggio 2012	Misura la pendenza nella zona di assorbimento (dalla somministrazione dell'agente di contrasto fino al punto di massimo)	$\frac{RE_{max}}{TTP}$

Estrazione di feature: dinamiche

Wash-out slope
WOS

Misura la pendenza
nella zona di washout
(dal punto di massimo
fino alla fine della
misurazione)

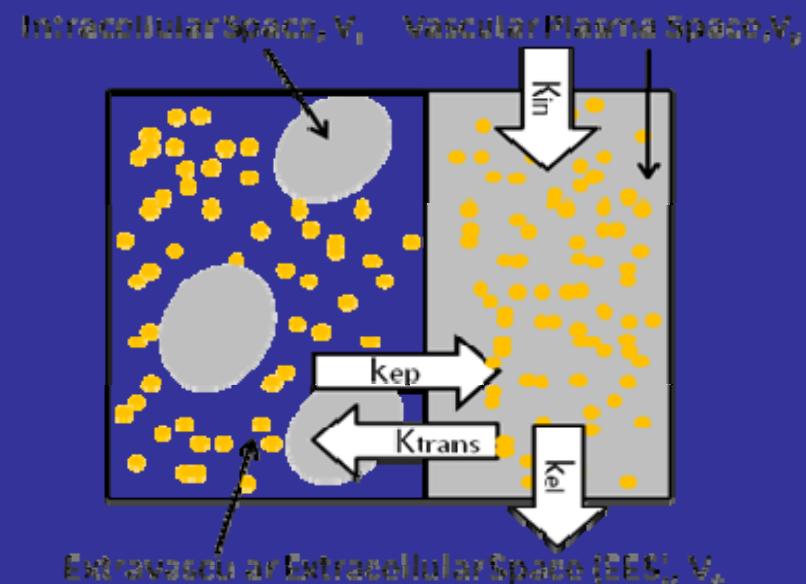
$$\frac{RE_{max} - RE(t_N)}{(t_N - TTP)}$$

Estrazione di feature: FARMACOCINETICHE

Le feature farmacocinetiche rispecchiano
alcuni parametri fisiologici dei tessuti e
sono calcolate in base a modelli
matematici secondo una strategia model-
based.

Estrazione di feature: FARMACOCINETICHE

$$C_t(t; K_{trans}; K_{ep}) = C_p(t) \otimes K_{trans} e^{-K_{ep} \cdot t}$$



Estrazione di feature: FARMACOCINETICHE

- K_{trans}
- k_{ep}
- v_e
- v_p
- T_c
- E
- f

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Le feature morfologiche descrivono la forma e la struttura della ROI ottenuta mediante la detezione.

Siano:

nROI il numero totale di voxel nella regione,
nk il numero di voxel nella k-esima fetta della ROI,
bROI il numero di voxel al confine della ROI,
bk il numero di voxel al confine nella k-esima fetta della ROI.

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Area A_k	Misura l'estensione della ROI in due dimensioni per ogni fetta	$n_k dx dy$
Area average A_{avg}	Fornisce la media delle aree	
Area filled A_f	Misura l'estensione della ROI riempita morfologicamente in due dimensioni per ogni fetta	
Area maximum A_{max}	Fornisce il massimo tra le aree	
Area minimum A_{min}	Fornisce il minimo tra le aree	
Area overlap ratio	Misura la sovrapposizione dell'area	$\frac{n_{ROI}}{\pi R_{max}}$

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Area root mean square A_{rms}	Fornisce la radice della media dei quadrati delle aree	
Area standard deviation A_{sd}	Fornisce la deviazione standard delle aree	
Area sum A_{sum}	Fornisce la somma delle aree	
Circularity $CIRC$	Valuta in due dimensioni quanto la lesione sia conforme ad un cerchio ed è misurata come il rapporto tra la deviazione standard e la media delle distanze di ogni voxel al confine dal centro della ROI	

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Circularity in 3D $CIRC_{3D}$	Valuta in tre dimensioni quanto la lesione sia conforme ad una sfera pari ad un diametro particolare	$\frac{V_{sph}(\text{effective diameter})}{V}$ $\text{effective diameter} = 2 \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$
Compactness $COMP_k$	Misura la complessità del contorno della lesione rispetto all'area racchiusa	$\frac{b_k^2}{4\pi n_k}$
Compactness average $COMP_{avg}$	Fornisce la media delle compattezze	
Compactness in 3D $COMP_{3D}$	Misura il rapporto tra superficie e volume	$\frac{S^2}{V_{3D}}$

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Compactness maximum $COMP_{max}$	Fornisce il massimo tra le compattezze	
Compactness minimum $COMP_{min}$	Fornisce il minimo tra le compattezze	
Compactness of boundary $COMP_b$	Misura la compattezza della lesione al contorno	$P_b = \frac{P_b^2}{n_{ROI}} \sum_{v \in boundary, i=0}^{b_{ROI}} \ v^{(i+1)} - v^{(i)}\ $
Compactness root mean square $COMP_{rms}$	Fornisce la radice della media dei quadrati delle compattezze	
Compactness standard deviation $COMP_{sd}$	Fornisce la deviazione standard delle compattezze	
Compactness sum $COMP_{sum}$	Fornisce la somma delle compattezze	

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Complexity <i>COMPL</i>	Misura il rapporto tra perimetro e area	$\frac{P_k^2}{A_k}$
Convexity <i>CONV</i>	Misura il rapporto tra l'area minima con curvatura convessa che connette i voxel al bordo rispetto all'area occupata dalla ROI originale	
Curvature <i>CURV</i>	Misura quanto sia rettilineo il confine della ROI	$\frac{b_{ROI}^{changed}}{b_{ROI}}$ <p>$b_{ROI}^{changed}$ è il numero di voxel al confine cambiati significativamente (il cambiamento è valutato tramite una procedura che considera la pendenza delle linee che definiscono il confine e l'applicazione di una soglia)</p>
Degree of elongation <i>ELONG</i>	Misurata come il rapporto tra l'area ed un coefficiente legato ad un algoritmo di thinning che rimuove i voxel	$\frac{A_k}{4n_{thin}^2}$ <p>n_{thin} è il numero di iterazioni di un algoritmo di</p>

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Diameter maximum D_{max}	Fornisce il massimo diametro	
Eccentricity ECC	Misura la deviazione della forma della ROI da un'ellisse	$\frac{\sqrt{a^2 - b^2}}{a}$ <p>a è il semiasse maggiore e b il minore</p>
Edge $EDGE$	Valuta i margini della lesione	Well defined; Poorly defined; Ill defined; Spiculated; Focal branching; Lobulated; Irregular; Smooth; Sharp; No sharp
Homogeneity HOM	Valuta l'omogeneità della lesione	Homogeneous; Intermediate; Heterogeneous
Irregularity IRR	Rappresenta l'asprezza della superficie della lesione	$1 - \frac{V_{sph}(\text{effective diameter})}{V}$ <p>effective diameter = $2 \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$</p>
Perimeter length P_k	Misura la lunghezza totale del margine della lesione	b_k

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Perimeter length average P_{avg}	Fornisce la media dei perimetri	
Perimeter length maximum P_{max}	Fornisce il massimo tra i perimetri	
Perimeter length minimum P_{min}	Fornisce il minimo tra i perimetri	
Perimeter length root mean square P_{rms}	Fornisce la radice della media dei quadrati dei perimetri	
Perimeter length standard deviation P_{std}	Fornisce la deviazione standard dei perimetri	

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Perimeter length average P_{avg}	Fornisce la media dei perimetri	
Perimeter length maximum P_{max}	Fornisce il massimo tra i perimetri	
Perimeter length minimum P_{min}	Fornisce il minimo tra i perimetri	
Perimeter length root mean square P_{rms}	Fornisce la radice della media dei quadrati dei perimetri	
Perimeter length standard deviation P_{std}	Fornisce la deviazione standard dei perimetri	

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Perimeter length sum P_{sum}	Fornisce la somma dei perimetri	
Radial length R_j	Misura per ogni punto sul confine della ROI la distanza euclidea dal centroide della massa	$\sqrt{(x_{j,k} - \bar{x}_k)^2 + (y_{j,k} - \bar{y}_k)^2}$ \bar{x}_k e \bar{y}_k sono le coordinate del centroide della massa per ogni fetta
Radial length average R_{ava}	Fornisce la media delle lunghezze radiali	$\frac{1}{b_{ROI}} \sum_{j=1}^{b_{ROI}} R_j$
Radial length maximum R_{max}	Fornisce il massimo tra le lunghezze radiali	
Radial length minimum R_{min}	Fornisce il minimo tra le lunghezze radiali	
Radial length entropy NRL_{entr}	Fornisce l'entropia della lunghezza radiale	$-\sum_{j=1}^{b_{ROI}} P_j \log_2(P_j)$ $P_j = \frac{R_j}{\sum R_j}$

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Septation <i>SEPT</i>	Valuta la presenza di setti	
Shape <i>SHA</i>	Valuta la forma della lesione	Oval; Round; Dendritic; Lobulated; Irregular; Spiculated
Smoothness	Quantifica le irregolarità del contorno della lesione	$D(b^{(i)}) = \left \ b^{(i)} - \bar{c}\ - \frac{\ b^{(i-1)} - \bar{c}\ + \ b^{(i+1)} - \bar{c}\ }{2} \right $ <p>\bar{c} rappresenta il centro di massa della lesione in due dimensioni e i $b^{(i)}$ sono i punti sul confine della lesione.</p>
Solidity	Misura la granularità della lesione	$\frac{A}{A_c}$ <p>A_c è l'area del più piccolo poligono convesso che contiene la regione</p>
Sphericity <i>SPHER</i>	Rappresenta la sfericità della lesione	$\frac{R_{avg}}{R_{sd}}$
Spiculation <i>SPIC</i>	Misura la spigolatura della lesione	$\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{b_k} (R_j - R_{avg})^2}{b_k - 1}}$

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Spiculation $SPIC_k$	Misura la spigolatura della lesione	$\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{b_k} (R_j - R_{avg})^2}{b_k - 1}}$
Spiculation average $SPIC_{avg}$	Fornisce la media delle spigolature	
Spiculation maximum $SPIC_{max}$	Fornisce il massimo tra le spigolature	
Spiculation minimum $SPIC_{min}$	Fornisce il minimo tra le spigolature	
Spiculation root mean square $SPIC_{rms}$	Fornisce la radice della media dei quadrati delle spigolature	
Spiculation standard deviation $SPIC_{sd}$	Fornisce la deviazione standard delle spigolature	

Estrazione di feature: MORFOLOGICHE

Spiculation sum $SPIC_{sum}$	Fornisce la somma delle spigolature	
Surface S	Misura le dimensioni della ROI in tre dimensioni	$\sum_x \sum_y \sum_z b_{ROI}(x, y, z) v_{size} slice_{th}$ <p>v_{size} è la dimensione del voxel nel processo di acquisizione, $slice_{th}$ è lo spessore della fetta</p>
Volume V	Misura le dimensioni della ROI in tre dimensioni	$V = n_{ROI} dx dy dz$
Volume in 3D V_{3D}	Misura le dimensioni della ROI in tre dimensioni	$\sum_x \sum_y \sum_z n_{ROI}(x, y, z) v_{size}^2 slice_{th}$ <p>v_{size} è la dimensione del voxel nel processo di acquisizione, $slice_{th}$ è lo spessore della fetta</p>

Estrazione di feature: Tessitutale

Le feature tessiturali sono basate sulla tessitura dell'immagine, ossia la sua struttura geometrica. Esistono numerose definizioni di tessitura (texture), a seconda dell'ambito applicativo cui si fa riferimento; in termini generali, una tessitura può essere vista come una funzione della variazione spaziale locale nell'intensità dei voxel. Le feature tessiturali quindi sostituiscono i valori originali dei voxel con delle misure che ne descrivono le proprietà statistiche.

Estrazione di feature: Tessiturale

I metodi strutturali rappresentano la tessitura tramite l'uso di primitive ben definite. Il vantaggio di questi metodi è che consentono di avere una buona descrizione simbolica dell'immagine, anche se si rivelano migliori per la sintesi piuttosto che per l'analisi dell'immagine; infatti, la teoria della morfologia matematica è un prezioso strumento per l'analisi strutturale.

Estrazione di feature: Tessiturale

I metodi statistici sono basati sulla rappresentazione della tessitura grazie all'utilizzo di proprietà che governano la distribuzione e le relazioni dei livelli di grigio nell'immagine. Ciò comporta, normalmente, il raggiungimento di più alti indici di discriminazione rispetto a quelli dei metodi strutturali. I metodi statistici sono i più utilizzati nelle applicazioni mediche e si dividono in statistiche del primo ordine, del secondo ordine e di ordine superiore. Una statistica del primo ordine è l'analisi dell'istogramma, che misura le somiglianze nei livelli di grigio di un'immagine, le quali dipendono dai soli valori di grigio dei voxel.

Estrazione di feature: Tessiturale

Delle statistiche del secondo ordine sono le matrici di co-occorrenza ed i gradienti assoluti, che misurano le relazioni tra le coppie di voxel e ciò che le circonda tramite i concetti di posizione, direzione e distanza; esse dipendono non solo dai valori di grigio dei voxel, ma anche dalle loro dipendenze spaziali. Le statistiche di ordine superiore sono state introdotte poiché a volte le tessiture non sono distinguibili tramite le statistiche del secondo ordine.

Estrazione di feature: Tessiturale

L'istogramma di un'immagine a livelli di grigio rappresenta il numero di voxel presenti nell'immagine per ciascun livello di grigio: in particolare, in un diagramma a barre vengono riportati tutti i possibili livelli di grigio ed il numero di voxel corrispondenti. Le immagini mediche di risonanza magnetica usano normalmente 12 bit, per dare più definizione agli oggetti presenti nell'immagine: questo fa sì che i livelli di grigio vadano da 0 a 4095.

Estrazione di feature: Tessiturale

Indicati con nv il numero di voxel dell'immagine e con $I(i,j)$ il livello di grigio dell'elemento di posto (i,j) dell'immagine, nella tabella seguente sono riassunte le feature tessiturali estratte dagli istogrammi.

Estrazione di feature: Tessiturale

Histogram average I_{avg}	Fornisce il valore medio dei livelli di grigio dell'immagine	$\frac{1}{n_v} \sum_{i,j}^{n_v} I(i,j)$
Histogram kurtosis I_{kur}	Misura la concentrazione dei dati attorno ad un valore centrale	$\frac{N(N+1)M_4 - 3M_2M_2(N-1)}{(N-1)(N-1)(N-3)I_{sd}^4}$ N è il numero di osservazioni valide $M_j = \sum_{i,j}^{n_v} (I(i,j) - I_{avg})^j$
Histogram maximum I_{max}	Fornisce il valore massimo dei livelli di grigio dell'immagine	$\max_{i,j} I(i,j)$
Histogram median I_{med}	Fornisce il valore mediano dei livelli di grigio dell'immagine	
Histogram minimum I_{min}	Fornisce il valore minimo dei livelli di grigio dell'immagine	$\min_{i,j} I(i,j)$

Estrazione di feature: Tessiturale

Histogram percentile $I_{prc}(n)$	Fornisce il più alto valore di grigio sotto il quale è contenuto l'n% dei voxel nell'immagine	1%; 10%; 50%; 90%; 99%
Histogram root mean square I_{rms}	Fornisce la radice della media dei quadrati dei livelli di grigio dell'immagine	$\sqrt{\frac{1}{n_v} \sum_{i,j}^{n_v} I(i,j)^2}$
Histogram range	Fornisce l'ampiezza dell'intervallo dei livelli di grigio nell'immagine	$\max_{i,j} I(i,j) - \min_{i,j} I(i,j)$
Histogram skewness I_{ske}	Fornisce un indice di asimmetria della distribuzione	$\frac{N \sum_{i,j}^{n_v} (I(i,j) - I_{avg})^3}{(N - 1)(N - 1) I_{sd}^3}$ N è il numero di osservazioni valide
Histogram standard deviation I_{sd}	Misura l'allontanamento dalla media dei livelli di grigio dell'immagine	$\sqrt{\frac{\sum_{i,j}^{n_v} (I(i,j) - I_{avg})^2}{n_v - 1}}$
Histogram sum I_{sum}	Fornisce la somma dei livelli di grigio dell'immagine	$\sum_{i,j}^{n_v} I(i,j)$

Estrazione di feature: Tessiturale

Dalle matrici di co-occorrenza possono essere ottenute informazioni sulla distribuzione spaziale dei livelli di grigio dell'immagine; il primo a definire delle statistiche ottenute da tali matrici fu Haralick

Estrazione di feature: Tessiturale

- $\mu_x = \sum_i i \sum_j p(i,j) = \sum_i i P_x(i)$: la media di $p_x(i)$,
- $\mu_y = \sum_j j \sum_i p(i,j) = \sum_j j P_y(j)$: la media di $p_y(j)$,
- $\sigma_x^2 = \sum_i (i - \mu_x)^2 \sum_j p(i,j) = \sum_i (i - \mu_x)^2 P_x(i)$: la varianza di $p_x(i)$,
- $\sigma_y^2 = \sum_j (j - \mu_y)^2 \sum_i p(i,j) = \sum_j (j - \mu_y)^2 P_y(j)$: la varianza di $p_y(j)$.

Estrazione di feature: Tessiturale

Angular second moment (energy) <i>ASM</i>	<p>Misura il grado di omogeneità della tessitura; valori alti corrispondono a tessiture molto omogenee, in cui le differenze dei valori di grigio sono quasi nulle nella maggior parte delle coppie di voxel, mentre valori bassi coincidono con differenze equamente distribuite nello spazio</p>	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \{p(i,j)\}^2$
Contrast <i>CONT</i>	<p>Misura la variazione locale di intensità; si ha un valore basso se l'immagine ha livelli di grigio quasi costanti; viceversa si ottiene un valore alto se l'immagine presenta forti variazioni locali di intensità, ossia se ha una tessitura molto pronunciata</p>	$\sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p(i,j)$

Estrazione di feature: Tessiturale

Il gradiente di un'immagine misura la variazione spaziale dei livelli di grigio attraverso l'immagine. Se in un punto dell'immagine il livello di grigio varia bruscamente dal nero al bianco, si ha un alto valore del gradiente in quel punto; invece, se varia dolcemente da un grigio scuro ad un grigio di poco più chiaro, si ha un basso valore del gradiente in quel punto. Il gradiente può essere positivo o negativo a seconda se il livello di grigio vari da scuro a chiaro o viceversa, anche se nel caso dei gradienti assoluti il segno non viene preso in considerazione.

È da notare come il gradiente di un'immagine enfatizzi i contorni dell'immagine originale; infatti, questo ha valori molto alti (più bianchi) dove i cambiamenti nei livelli di grigio nell'immagine originale sono più marcati.

Estrazione di feature: Tessiturale

Absolute gradient kurtosis GR_{kur}	Misura la concentrazione dei dati attorno ad un valore centrale	
Absolute gradient skewness GR_{ske}	Fornisce un indice di asimmetria della distribuzione	
Absolute gradient variance GR_{var}	Fornisce la varianza dei valori della distribuzione dei gradienti assoluti	
Gradient GR	Grandezza del gradiente lungo una certa direzione	Horizontal; Vertical; Diagonal; Magnitude

Estrazione di fetaure: spazio-temporali

Le feature spaziotemporali modellano i segnali in uno spazio a 4 dimensioni per catturare non solo la dinamica temporale e le caratteristiche architetturali, ma anche le variazioni spaziali dei voxel: per ottenere le feature spaziotemporali vengono quindi combinate le proprietà spaziali e temporali.

Estrazione di fetture: spazio-temporali

Relative enhancement variance $\overline{VAR}(t_i)$	Valuta la varianza dell'enhancement relativo	$\frac{1}{n_{ROI} - 1} \sum_{j=1}^{n_{ROI}} [RE(v_j, t_i) - \overline{RE}(t_i)]^2$
Relative enhancement variance decreasing rate $REvar_{dec}$	Valuta il tasso di decremento della varianza dell'enhancement relativo	$\frac{\overline{REvar}_{max} - \overline{VAR}(t_N)}{t_N - TTP_{var}}$
Relative enhancement variance increasing rate $REvar_{inc}$	Valuta il tasso d'incremento della varianza dell'enhancement relativo	$\frac{\overline{REvar}_{max}}{TTP_{var}}$
Relative enhancement variance maximum \overline{REvar}_{max}	Valuta la massima varianza dell'enhancement relativo	$\max_i \overline{VAR}(t_i)$
Time to peak of relative enhancement variance 23 Maggio 2012	Misura l'istante temporale al quale è associato la massima varianza di enhancement	$t_i: \max_i \overline{VAR}(t_i)$

Estrazione di fetaure: spazio-temporali

Wash-in variance WIS_{var}	Describe l'eterogeneità dell'assorbimento del mezzo di contrasto	$\max_{i=0,\dots,N-1} \left\{ \frac{var_r F_l(\mathbf{r}, i)}{var_r F_l(\mathbf{r}, 0)} \right\}$
Wash-in variance change WIS_{var}^{change}	Describe il cambio dell'eterogeneità dell'assorbimento del mezzo di contrasto	$\min_{i=0,\dots,N-2} \left\{ \frac{var_r F_l(\mathbf{r}, i)}{var_r F_l(\mathbf{r}, i + 1)} \right\}$

Estrazione di feature: cliniche

Le feature cliniche riguardano la cartella clinica del paziente e possono fornire ulteriori informazioni o indicazioni che possono rivelarsi utili per la classificazione.

Estrazione di fetaure: cliniche

Age <i>AGE</i>	Fornisce l'età del paziente al momento dell'esame	
Familial risk <i>RISK_{fam}</i>	Valuta la presenza di malattie in un parente diretto	None; Mother/sister had carcinoma premenopausal; Mother/sister had carcinoma postmenopausal; Mother and sister had carcinoma
Indication <i>IND</i>	Fornisce una serie di indicazioni sul paziente	Uncertain mammography/US; Risk patient with dense parenchyma; Silicon implant; Postoperative, scar/recurrence; Microcalcifications/signs of CA; Preoperative to exclude additional lesions; Suspicious palpation; Other: Search for primary tumor; Secretion; Course under chemotherapy; MRI follow-up
Self risk <i>RISK_{self}</i>	Valuta la presenza di malattie nel paziente	None; Epithelial proliferation; Atypia; Lobular Carcinoma In Situ (CLIS); Carcinoma (CA); Multifocal Carcinoma; Other

Sommario

- Sistemi CAD
- Estrazione di Feature
 - Feature dinamiche/farmacocinetiche
 - Feature spazio-temporali
 - Feature tessiturali
 - Feature morfologiche
 - Feature cliniche
- Feature selection/extraction
- Studi

Feature Selection

È difficile prevedere quali feature o loro combinazioni porteranno al miglior tasso di classificazione.

Generalmente, diverse combinazioni di feature danno differenti risultati e un numero relativamente basso di feature può mantenere i risultati della classificazione robusti; inoltre, due feature, che prese singolarmente hanno un basso potere discriminante, quando vengono accoppiate potrebbero essere molto più discriminanti di quelle che hanno un'alta capacità discriminativa. Spesso, pertanto, ci si trova ad affrontare il compito di selezionare ed ottimizzare un sottoinsieme di feature partendo da un gran numero di possibili scelte. La feature selection rimuove le feature irrilevanti e quelle che non danno informazioni.

Feature Selection: correlation feature subset selection

Metodi basati sulla correlazione:

- forward selection: si inserisce una feature alla volta
- backword selection: si elimina una feature alla volta

Si rimuovono le feature con la maggiore mutua correlazione valutando il rapporto tra la correlazione con la classe e la ridondanza

Feature Selection: classifier subset evaluation

Metodi basati una funzione di merito:

- forward selection: si inserisce una feature alla volta
- backward selection: si elimina una feature alla volta

Si considera il subset di feature con la maggiore accuratezza

Feature Extraction

Può essere lineare e non lineare:

- Principal Component Analysis (PCA)
Seleziona le PCs con autovalori più grandi
- Independent Component Analysis (ICA)
Seleziona le Ics con maggiore Kurtosis o Negentropia
- Topographic Maps (SOMs)

Sommario

- Sistemi CAD
- Estrazione di Feature
 - Feature dinamiche/farmacocinetiche
 - Feature spazio-temporali
 - Feature tessiturali
 - Feature morfologiche
 - Feature cliniche
- Feature selection/extraction
- Studi

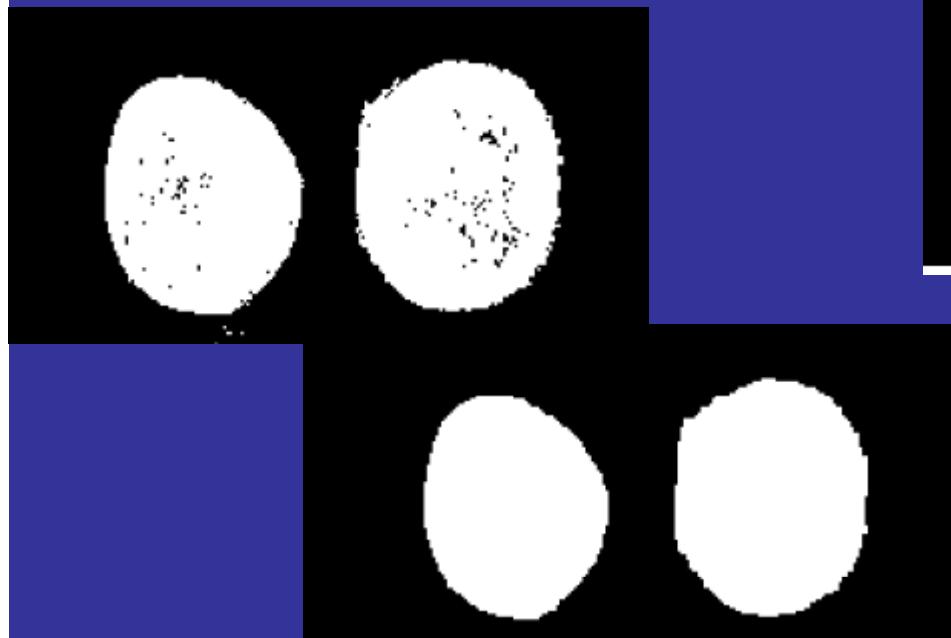
Studi

Tramite il software Matlab sono state estratte feature dinamiche, tessiturali e spaziotemporali, il software Weka ha permesso di effettuarne una selezione e mediante il software Knime sono stati addestrati una Artificial Neural Network (un Multi Layer Perceptron), un Tree Classifier (un Decision Tree) ed un Bayesian Classifier (un Naive Bayes).

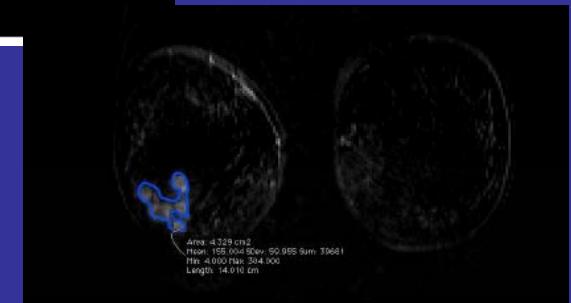
Studi

Segmentazione delle lesioni sospette

- 1) Estrazione della Breast Mask mediante stima automotica di una soglia con Otsu Thresholding su una mappa parametrica (SOD) calcolata pixel per pixel
- 2) Hole filling e rimozione dei buchi mediante operatori morfologici
- 3) Estrazione delle ROI sospette se queste soddisfano due condizioni: il massimo della curva normalizzata rispetto al valore basale è maggiore di 0.3 e il massimo dell'intensità non è raggiunto alla fine dell'acquisizione.



Automatic
Segmentation



Manual Segmentation

23 Maggio 2012

Studi

Dieci pazienti con età media di 40 anni con lesioni benigne o maligne istologicamente provate sono arruolate: 5 casi benigne e 5 maligne.

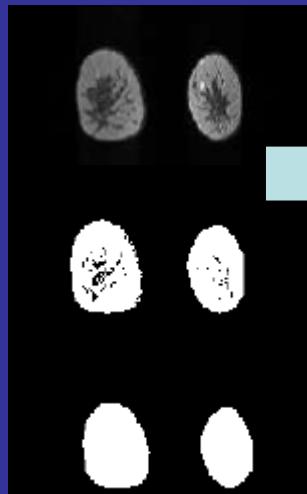
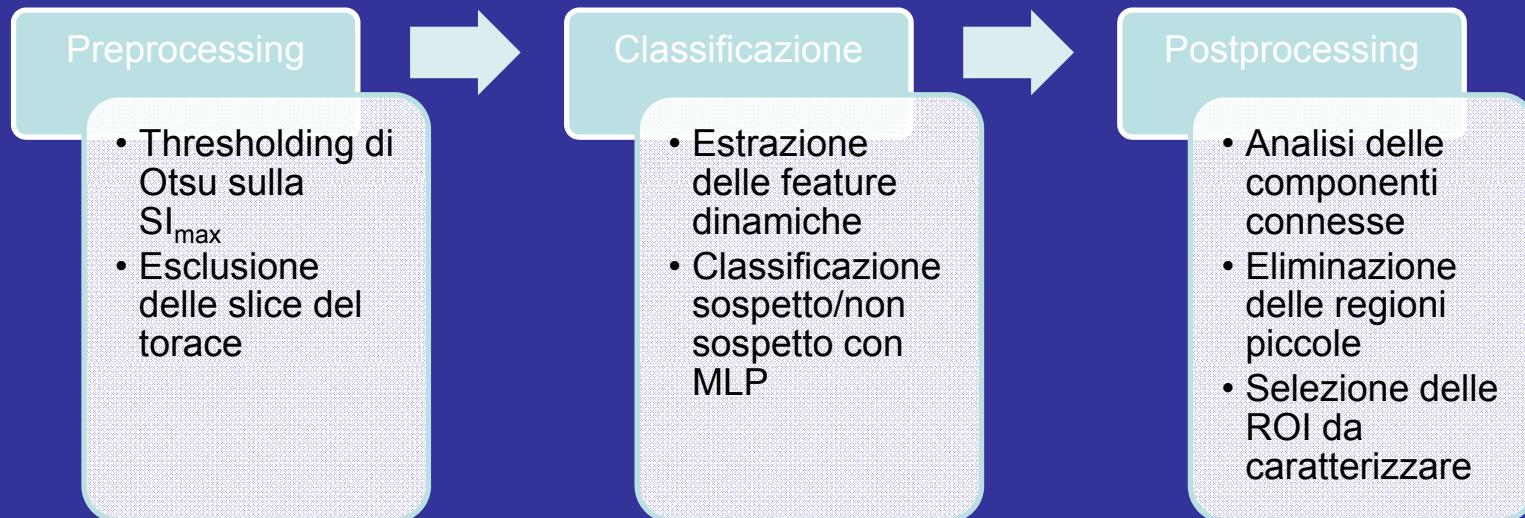
Patient ID	Age	Pathology	Cancer Type
1	37	Malignant	IDC
2	39	Benign	Fibroadenomata
3	47	Malignant	ILC
4	67	Malignant	DCIS
5	27	Malignant	DCIS
6	37	Benign	Fibroadenomata
7	41	Benign	Fibroadenomata
8	36	Benign	ADH
9	33	Benign	Fibroadenomata
10	40	Malignant	IDC

Studi

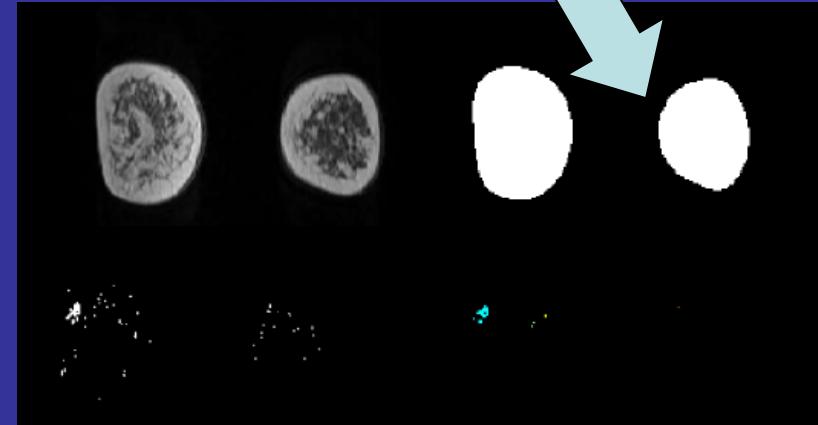
Detezione lesioni sopette/ non sopette

- **Dataset:**
 - 5 pazienti benigni
 - 5 pazienti maligni
 - Per ogni paziente:
 - Breast mask ridotta
 - Tutti i voxel sospetti
 - Sottoinsieme random voxel non sospetti dalla mammella opposta
 - Proporzioni 1:5, 1:2, 1:2
- **Feature extraction:**
 - Dinamiche (98)
 - Tessiturali (60)
 - Spaziotemporali (72)
- **Feature selection**
 - Per ogni categoria di feature
 - 12 tentativi
- **Validazione dei gruppi:**
 - Classificatori
 - Multi Layer Perceptron
 - Decision Tree
 - Naive Bayes
 - Leave one case out
 - TP, FP, TN, FN, Se, Sp, Acc
 - Scelta gruppo-classificatore secondo la Se = $TP/(TP+FN)$
- **Dimensionamenti:**
 - Per ogni categoria di feature
 - Tutti i classificatori
 - Con i gruppi migliori
 - Leave one case out
- **Multiclassificatore:**
 - Con i dimensionamenti migliori per ogni categoria di feature

Studi



Feature	DS	Cls	Parametri	Se	Sp	Acc
DYN	1:1	MLP	HL = a; LR = 0.3; M= 0.2; Epoche = 100	0.77	0.83	0.80



23 Maggio 2012

Studi

Classificazione benigno/maligno

- **Dataset**
 - 10 pazienti: 5 benigni e 5 maligni
 - 4322 voxel: 665 benigni e 3657 maligni
 - Partizionamenti: 1:5, 1:2 e 1:1
- **Feature extraction**
 - Totale: 230 feature (98 DYN, 60 TXT, 72 STEP)
- **Feature selection**
 - Dataset originale
 - Per ogni categoria e globale
 - 14 combinazioni per tipo (56 totali)
 - Totale: 39 gruppi (11 DYN, 12 TXT, 7 STEP, 9 ALL)
- **Validazione e scelta dei gruppi**
 - Classificatori
 - ANN (Multi Layer Perceptron)
 - TC (Decison Tree)
 - BC (Naive Bayes)
 - ROI manuale
 - Leave one case out (117 combinazioni)
 - TP, FP, TN, FN SENS, SPEC, ACC
- Dimensionamento dei classificatori
 - Ognuna delle 12 combinazioni scelte
- Multiple Classifier System
- ROC analysis
- Test set
 - 2 pazienti: 1 benigno ed uno maligno

Studi

Tipo feature	Gruppo	N° feature	Feature	Classificatore	Parametri	Bilanciamento
Dinamiche (DYN)	fd_D	6	RC(t2); RC(t4); RC(t9); RES(t1,t9); SI(t1); SOD	Multi Layer Perceptron (ANN)	hidden layers=a, learning rate=1.0, momentum=0.5, training time=300	Originale (1:5 circa)

TP	FP	TN	FN	SENS	SPEC	ACC	Classificati	Maligni classificati	Benigni classificati
3147	317	348	510	0.861	0.523	0.809	8/10 (ACC=0.8)	5/5 (SENS=1.0)	3/5 (SPEC=0.6)

- **Feature dinamiche**
- **Multi Layer Perceptron**
- **Migliore sensibilità con specificità>0.5**
- **8 pazienti su 10 classificati correttamente**
- **5 pazienti maligni su 5 classificati correttamente**
- **AUC maggiore**

Staff

- Unità di Radiologia con Risonanza Magnetica,
Istituto Tumori “Pascale” Napoli
 - Dott.ssa Antonella Petrillo
 - Dott. Mario Petrillo
- Dipartimento di Ingegneria Biomedica,
Elettronica e Telecomunicazioni
Università “Federico II”, Napoli
 - Prof. Mario Sansone
 - Ing. Roberta Fusco
- E-mail: msansone@unina.it