

Applicazioni di radiomica e intelligenza artificiale all'imaging medico: potenzialità e criticità



Alessandra Retico

INFN – Sezione di Pisa

alessandra.retico@pi.infn.it

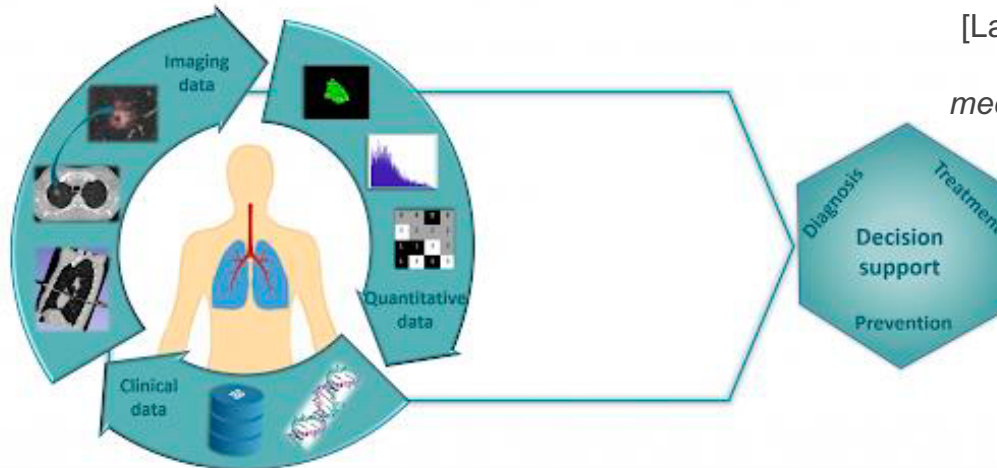


106° CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI FISICA

14-18 settembre 2020

- Radiomica
- Intelligenza artificiale → Machine Learning (ML)
- Applicazioni di Radiomica e ML a immagini mediche
 - Potenzialità
 - Difficoltà implementative
- Necessità di linee guida
 - Riproducibilità dei risultati

- La **Radiomica** è un campo di ricerca emergente, basato sull'**estrazione e l'analisi di features quantitative** dalle immagini mediche per creare **modelli di supporto alla decisione clinica: Decision Support Systems (DSS)**.
- Il termine **Radiomica** è stato coniato da P. Lambin (MAASTRO Clinic, NL) nel 2012



[Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al.
*Radiomics: extracting more information from
medical images using advanced feature analysis.*
Eur J Cancer. 2012;48:441–446.]

2016

Radiology: Volume 278: Number 2—February 2016 ■ radiology.rsna.org

Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data¹

ORIGINAL RESEARCH

NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

VOLUME 14 | DECEMBER 2017 | 749

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

Robert J. Gillies, P
Paul E. Kinahan, P
Hedvig Hricak, MD

Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine

Philippe Lambin¹, Ralph T.H. Leijenaar^{1}, Timo M. Deist^{1*}, Jurgen Peerlings^{1,2}, Evelyn E.C. de Jong¹, Janita van Timmeren¹, Sebastian Sanduleanu¹, Ruben T.H.M. Larue¹, Aniek J.G. Even¹, Arthur Jochems¹, Yvonka van Wijk¹, Henry Woodruff¹, Johan van Soest³, Tim Lustberg³, Erik Roelofs^{1,3}, Wouter van Elmpt³, Andre Dekker³, Felix M. Mottaghy^{2,4}, Joachim E. Wildberger² and Sean Walsh¹*

Abstract | Radiomics, the high-throughput mining of quantitative image features from standard-of-care medical imaging that enables data to be extracted and applied within clinical-decision support systems to improve diagnostic, prognostic, and predictive accuracy, is gaining importance in cancer research. Radiomic analysis exploits sophisticated image analysis tools and the rapid development and validation of medical imaging data that uses image-based signatures for precision diagnosis and treatment, providing a powerful tool in modern medicine.

2017

- L'imaging diagnostico medico produce quotidianamente un'incredibile quantità di informazioni digitali che sono sottoutilizzate sia ai fini della diagnosi che per la ricerca
- Scopo della Radiomica è quello di estrarre un gran numero di parametri quantitativi dalle immagini mediche e correlarlo con endpoint clinici o biologici

La Radiomica permette di identificare nelle immagini informazioni potenzialmente molto importanti, e generalmente non apprezzabili con un mero esame visivo



Supporto alla decisione clinica:

- diagnosi
- prognosi
- risposta terapeutica

- La Radiomica è spesso applicata in ambito oncologico, allo scopo di porre le basi per la futura

MEDICINA DI PRECISIONE

Un evidente **vantaggio auspicato** degli approcci radiomici in ambito oncologico è quello di **rimpiazzare la biopsia** del tessuto tumorale, e quindi:

- **sostituire una tecnica invasiva con una non invasiva;**
- **ridurre il rischio di errato campionamento dei tessuti**, dato che negli approcci radiomici l'intera lesione viene analizzata.

Gillies, R. J., Kinahan, P. E. & Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563–577 (2015).

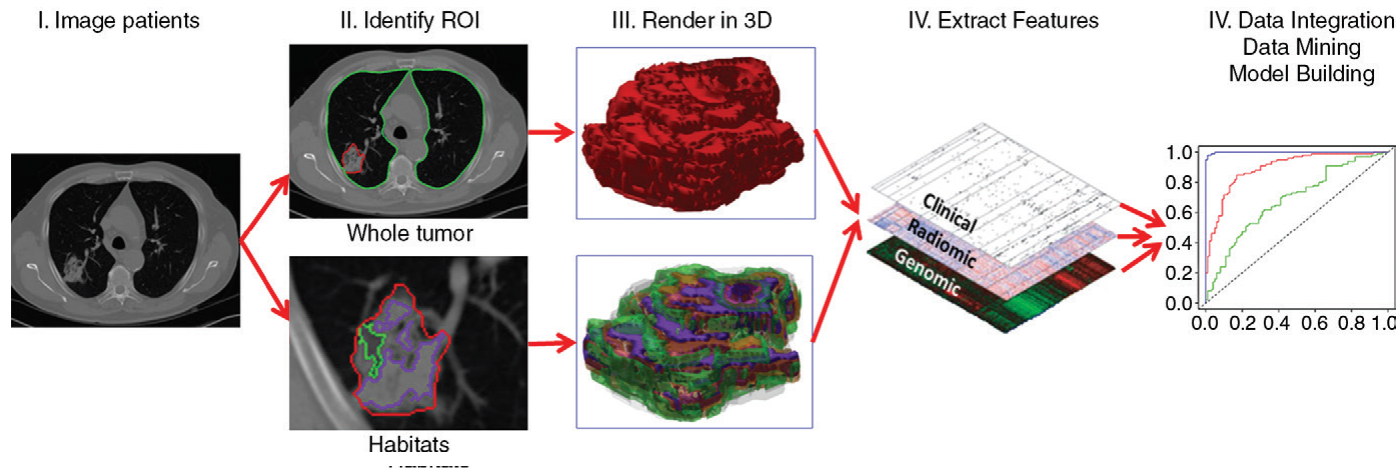
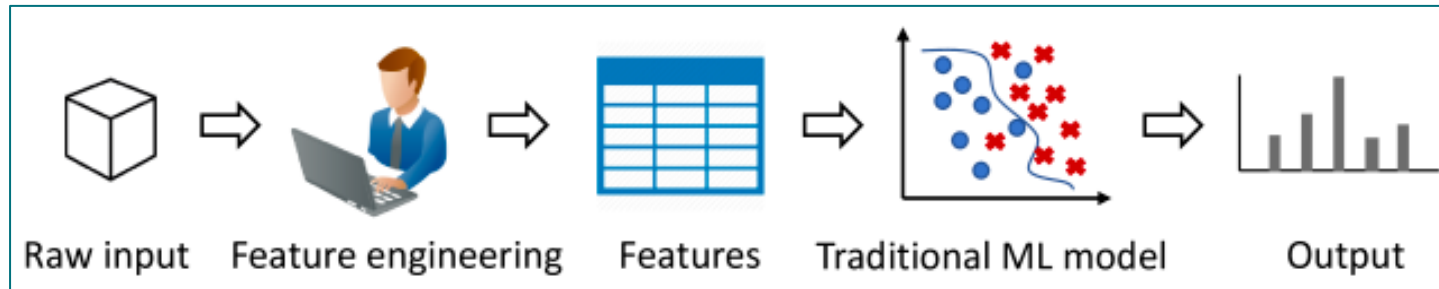


Figure 1: Flowchart shows the process of radiomics and the use of radiomics in decision support. Patient work-up requires information from disparate sources to be combined into a coherent model to describe where the lesion is, what it is, and what it is doing. Radiomics begins with acquisition of high-quality images. From these images, a region of interest (ROI) that contains either the whole tumor or subregions (ie, habitats) within the tumor can be identified. These are segmented with operator edits and are eventually rendered in three dimensions (3D). Quantitative features are extracted from these rendered volumes to generate a report, which is placed in a database along with other data, such as clinical and genomic data. These data are then mined to develop diagnostic, predictive, or prognostic models for outcomes of interest.

Il termine ***Machine Learning*** è stato coniato da Arthur Samuel nel 1959, che lo ha definito come:

«Machine Learning is the field of study that gives computers the ability to learn without being explicitly programmed»



Alcuni compiti non possono essere infatti definiti esaustivamente, tranne che tramite esempi.

Workflow tipico: Radiomica + Machine Learning

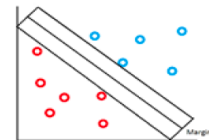
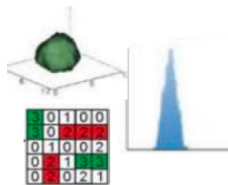
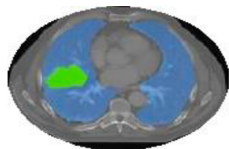
Acquisizione
immagine
diagnostica

Segmentazione
del tumore

Estrazione
di features
radiomiche

Selezione
delle
features

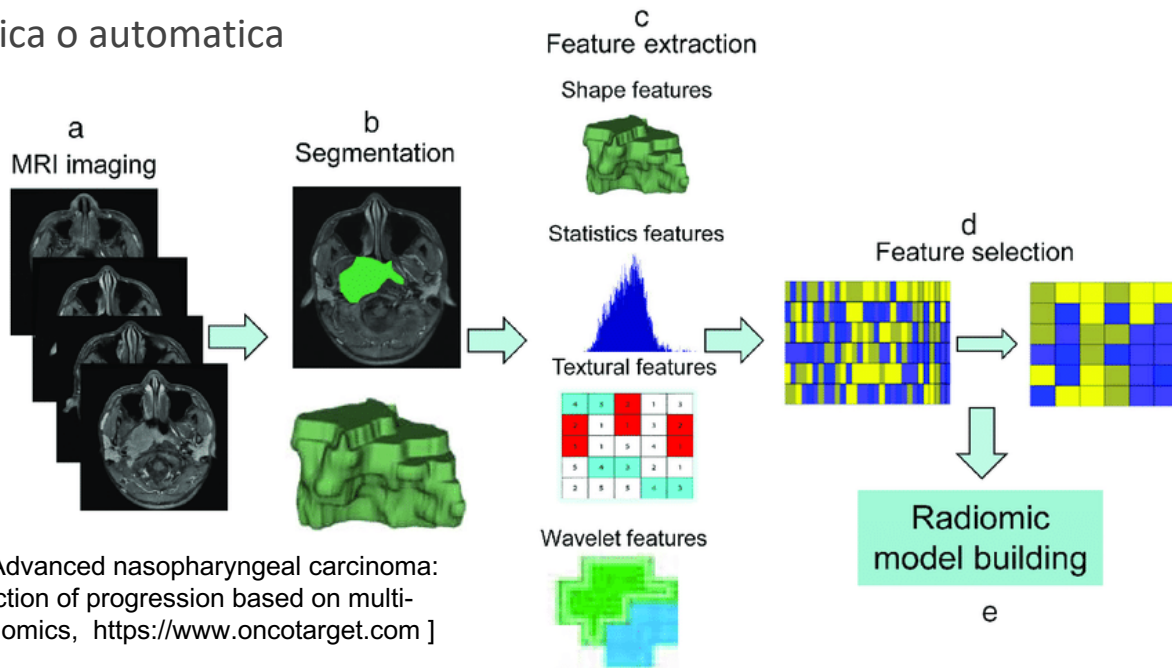
Classificazione
delle features con
tecniche di Machine
Learning



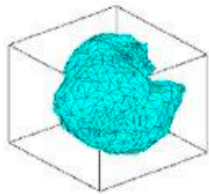
Predizione utile ai fini:

- Diagnostici
- Prognostici
- Esito del trattamento

Le features radiomiche sono calcolate sul tessuto tumorale identificato a partire dall'immagine: è necessario **segmentare il tumore**, manualmente o con una procedura semiautomatica o automatica

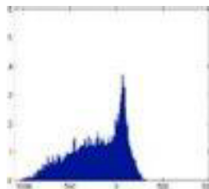


[Zhang et al 2017, Advanced nasopharyngeal carcinoma: pre-treatment prediction of progression based on multi-parametric MRI radiomics, <https://www.oncotarget.com>]



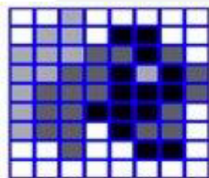
Features relative a forma e dimensione

Features che descrivono forma e dimensione della ROI (2D o 3D).



Features statistiche del primo ordine

Features calcolate a partire dall'istogramma che rappresenta la distribuzione dei valori dei pixel/voxel nella ROI.



Features statistiche di ordine superiore

Features che descrivono relazioni tra i valori di due o più pixel/voxel nella ROI.

Attenzione: in RM occorre normalizzare i valori rispetto a una regione di controllo

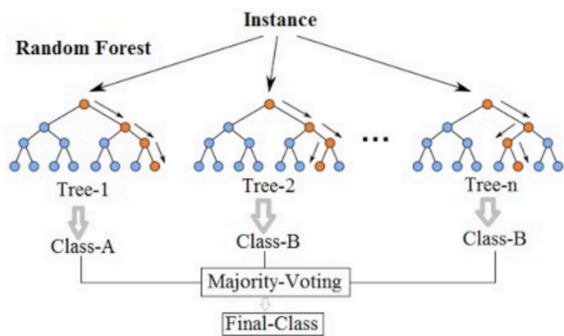
<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/index.html>



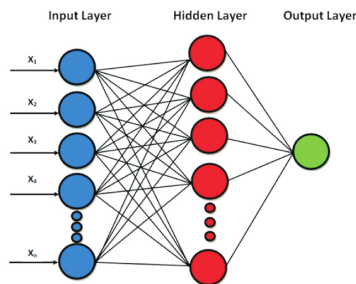
IBSI - Image Biomarker Standardisation Initiative <https://ibsi.radiomics.hevs.ch/>

Machine Learning (ML)

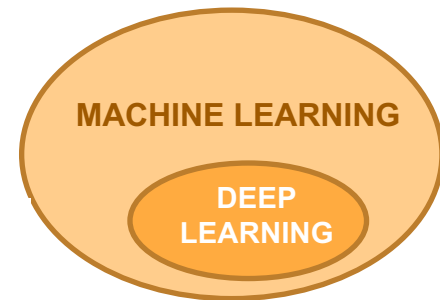
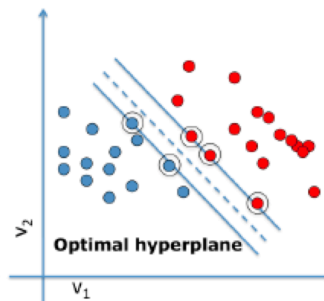
- Random Forest



- Neural Networks

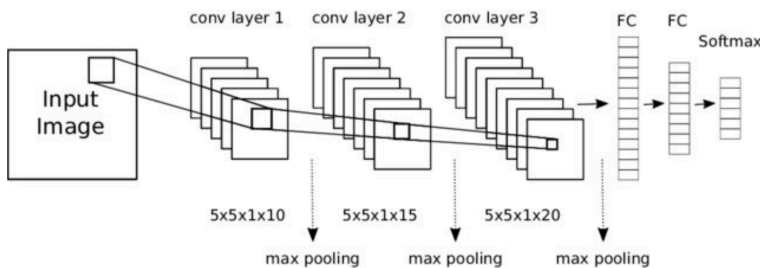


- Support Vector Machine (SVM)

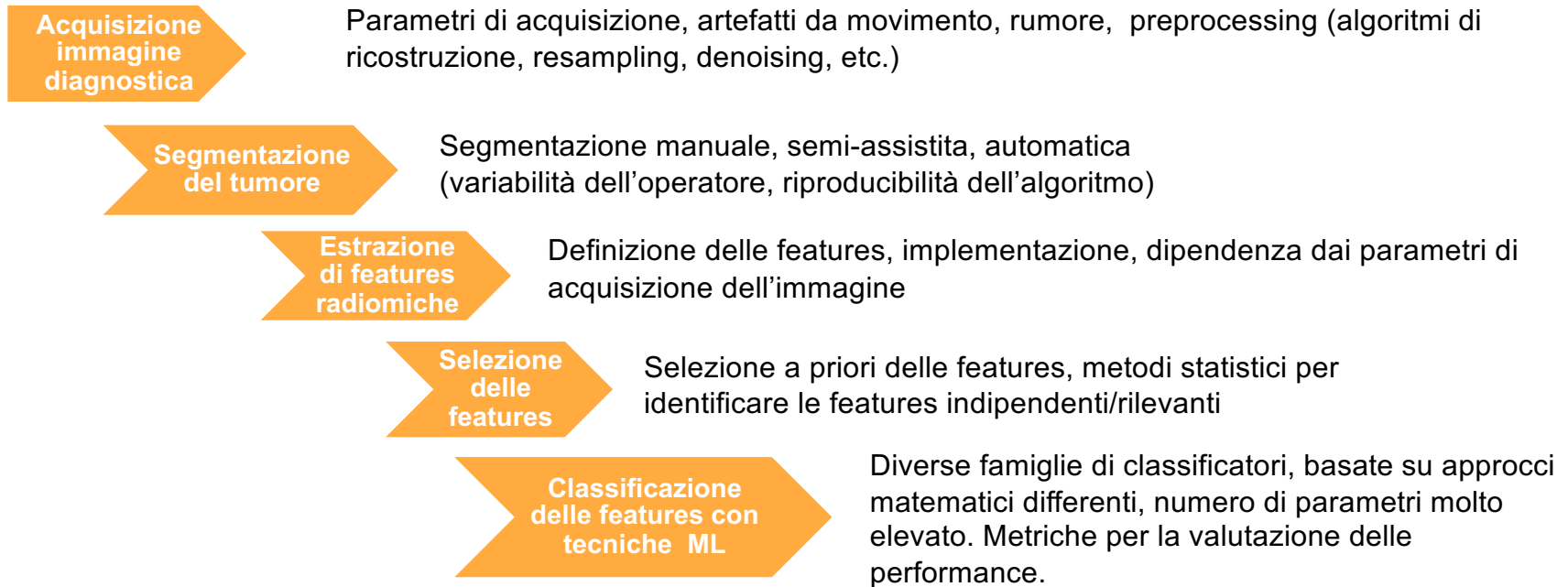


Deep Learning (DL)

- Convolutional Neural Networks (CNN)



Negli studi di Radiomica + Machine Learning diversi fattori che influenzano i risultati

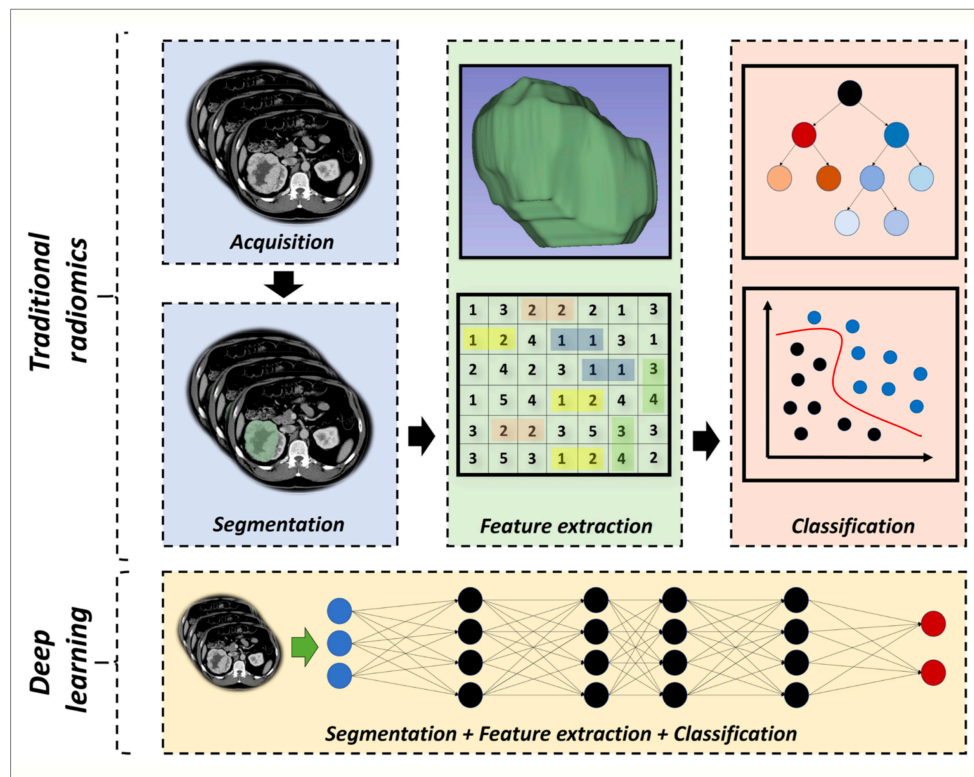


Fasi di processing che esercitano un effetto negativo sulla ripetibilità e riproducibilità delle diverse classi di features radiomiche, in modo molto probabile (3 ♦♦♦), probabile (2 ♦♦) o meno probabile (1 ♦)

[Traverso A et al, *Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review*, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018]

	FIRST ORDER	SHAPE METRICS	TEXTURE ANALYSIS	COMMENTS
ROI SEGMENTATION				
MANUAL DELINEATION	♦	♦♦♦	♦♦♦	Mainly PET studies and one multi-center CT study. Shape metrics from PET may be less subject to inter-observer differences. Semi-automated methods generally improve reproducibility.
SEMI-AUTO / AUTO	♦	♦♦	♦♦	
IMAGE RECONSTRUCTION				
RECONSTRUCTION FILTER	♦	♦♦	♦♦♦	Consistent in a few CT and PET studies of NSCLC.
VOXEL SAMPLING	♦♦	♦♦	♦♦♦	
IMAGE ACQUISITION SETTINGS				
RESPIRATORY MOTION	♦♦	♦♦	♦♦	Consistent over single-institution PET and CBCT studies of NSCLC.
SCATTERED RADIATION	♦♦	?	♦♦	In one CBCT study of NSCLC, but did not evaluate shape metrics.
CT SCANNER	♦♦	♦♦	♦♦	In one multi-institutional CT study in NSCLC, effects were similar in magnitude to inter-patient differences.
DIGITAL IMAGE PRE-PROCESSING				
NOISE AND SMOOTHING	♦♦	?	♦♦	Single-center CBCT and planning CT study in H&N; smoothing and noise have less effect than high-pass and logarithmic filters.
INTENSITY DISCRETIZATION	♦♦	♦♦	♦♦	Consistent in H&N studies of perfusion CT and PET, bin size may have less impact in PET.
CONSENSUS ABOUT MOST STABLE OR LEAST STABLE RADIOMIC FEATURES				Entropy was consistently among the most repeatable/reproducible first-order features. There were inconsistent findings for skewness and kurtosis. Certain shape metrics may be reproducible in PET, and slightly less reproducible in CT, though it is unclear which individual features prove to be stable. No emergent pattern or consensus for highly reproducible textural features. Coarseness and contrast were among the least reproducible.

Approccio tradizionale (Radiomics+ ML) vs. DL



Approccio Deep Learning

Vantaggi:

- Non è necessario segmentare il tumore
- Non è necessario definire esplicitamente le features da calcolare
- Non è necessaria la selezione delle features

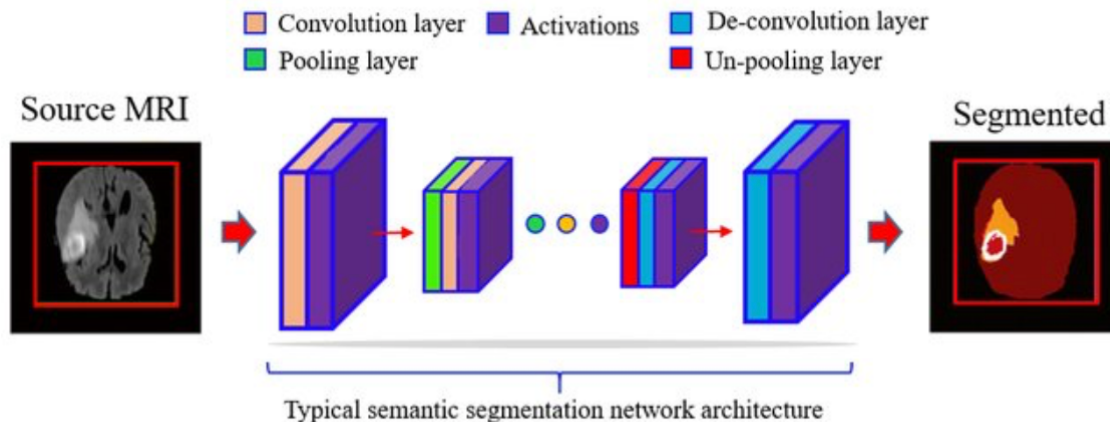
Svantaggi:

- Sono necessari database annotati ancora più ampi
- Problema di interpretabilità

[Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. Diagn Interv Radiol 2019; 25:485–495.]

Figure 2. Over-simplified representation of traditional and deep learning-based radiomics.

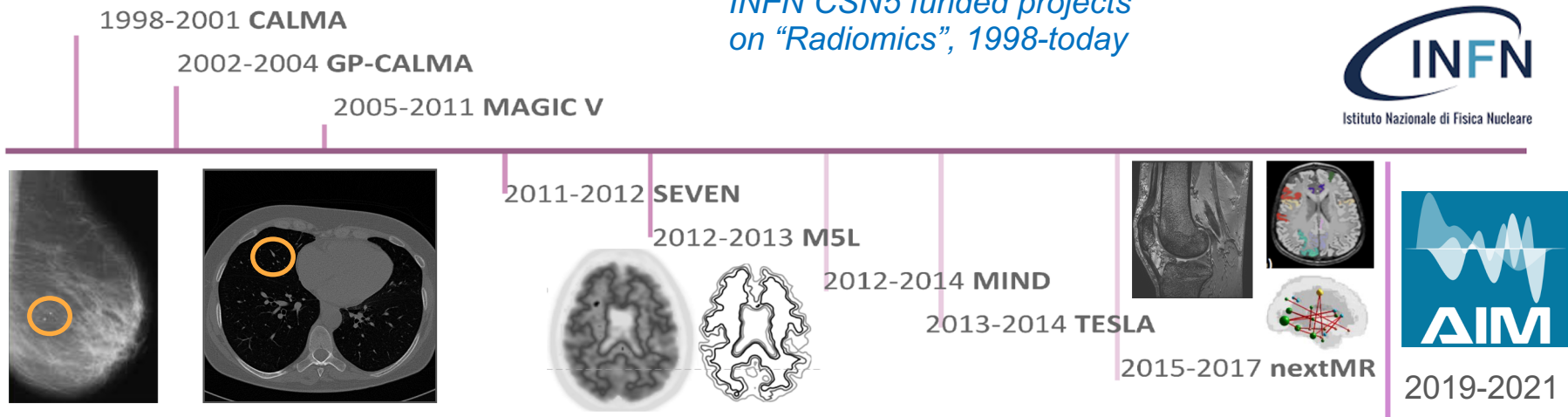
- Segmentazione basata su DL
- E' necessario un dataset molto ampio di immagini annotate da esperti



[Altaf F, et al., *Going Deep in Medical Image Analysis: Concepts, Methods, Challenges and Future Directions*, IEEE Access PP(99):1-1 (2019) 10.1109/ACCESS.2019.2929365]

Sviluppo di sistemi di supporto alla decisione medica: Decision Support Systems (DSS)

INFN CSN5 funded projects on "Radiomics", 1998-today



Old-fashion systems

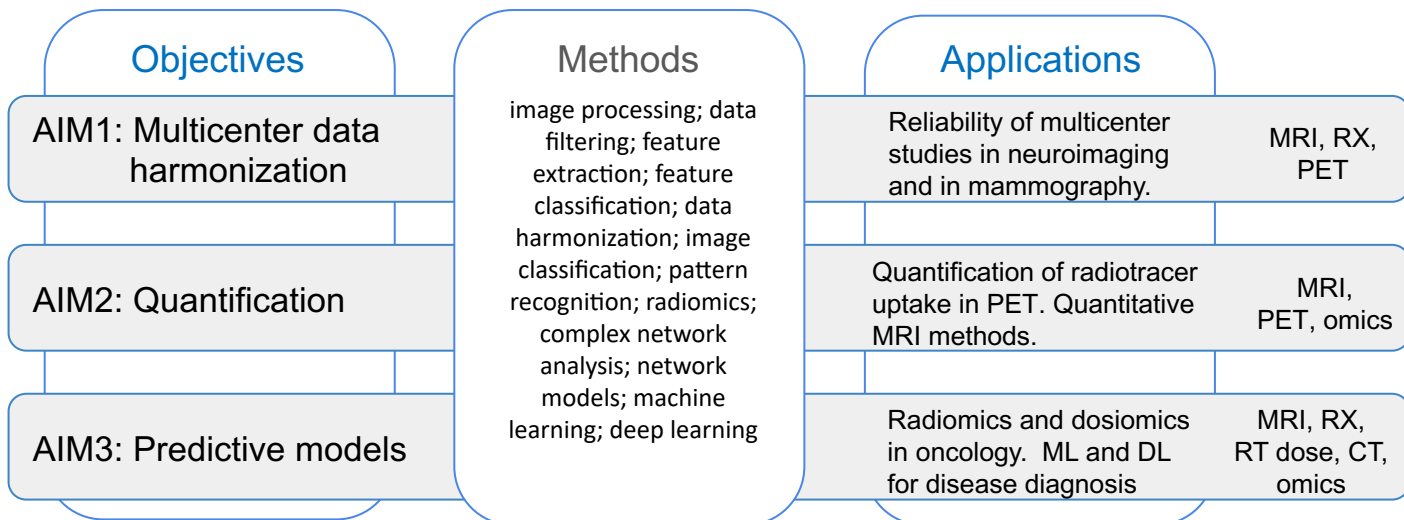
Hand-crafted feature (including Radiomics) and Machine Learning classification

Deep Learning based data/image classification



L'Intelligenza Artificiale sarà alla base della prossima rivoluzione nella diagnostica e nella terapia medica

E' necessario sviluppare e validare estensivamente nuove strategie di elaborazione e analisi di dati e immagini, compresi gli approcci radiomici



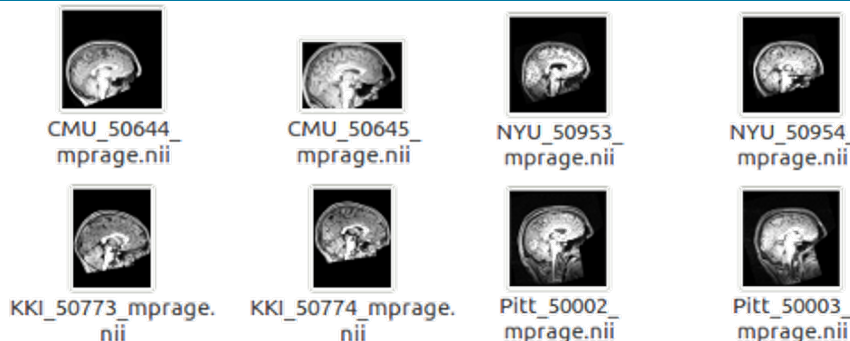
Resp. Naz.: A. Retico
Bari (S. Tangaro)
Bologna (D. Remondini)
Cagliari (P. Oliva)
Catania (M. Marrale)
Firenze (C. Talamonti)
Genova (A. Chincarini)
Pisa (M.E. Fantacci)

AIM si fonda sulla collaborazione di lunga data con centri clinici italiani (ospedali / IRCCS) ed europei e con consorzi internazionali per la condivisione dei dati (EADC, ADNI, ABIDE, ENIGMA)

Obiettivi del Progetto AIM

Armonizzazione di dati multicentrici.

Dati acquisiti in centri diversi hanno caratteristiche riconoscibili da un classificatore. Questo può introdurre bias nelle performance di classificazione di dataset multicentrici (big data).



in collaborazione con

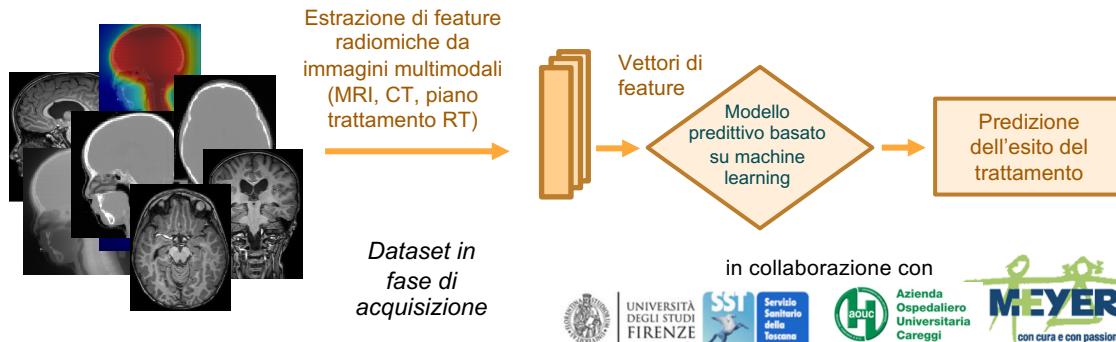


Radiomica.

Estrazione di misure quantitative dalle immagini mediche.

Modelli predittivi.

Le immagini stesse e/o le loro caratteristiche radiomiche vengono analizzate con metodi di Machine Learning o Deep Learning per sviluppare modelli predittivi di patologia o esito di un trattamento.



Talamonti C et al., *Radiomic and dosiomic profiling of paediatric Medulloblastoma tumours treated with Intensity Modulated Radiation Therapy*, Proc VIMABI2019

Immagini MRI multiparametriche



<https://www.cancerimagingarchive.net/>

Classificazione binaria:

- Low-Grade Gliomas (LGG)
- High-Grade Gliomas (HGG)

Dataset composto da **146 pazienti**:

- **102** soggetti con **HGG**
- **44** soggetti con **LGG**

551 features radiomiche estratte dalle diverse **regioni del glioma**:

- **Enhancing part of the tumor core (ET)**
- **Non-enhancing part of the tumor core (NET)**
- **Peritumoral edema (ED)**

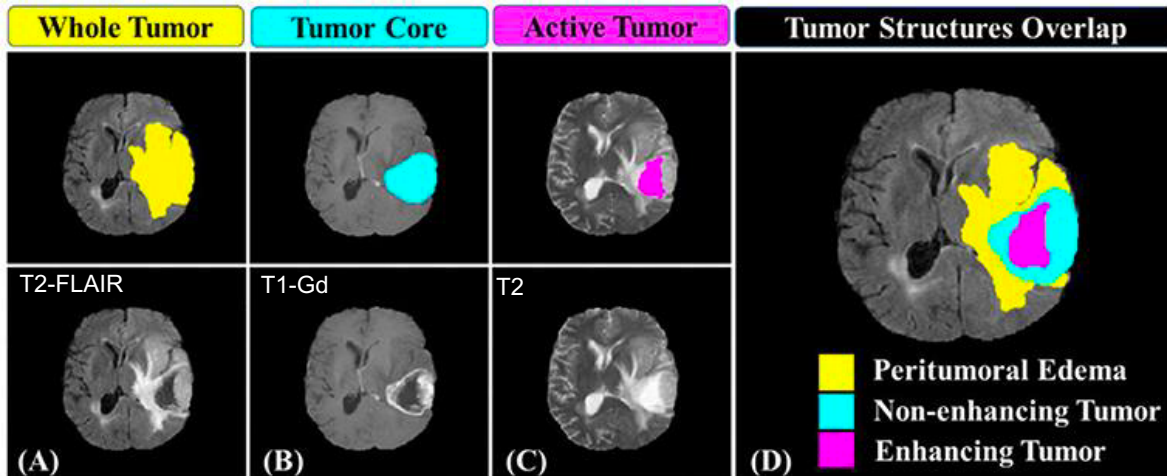
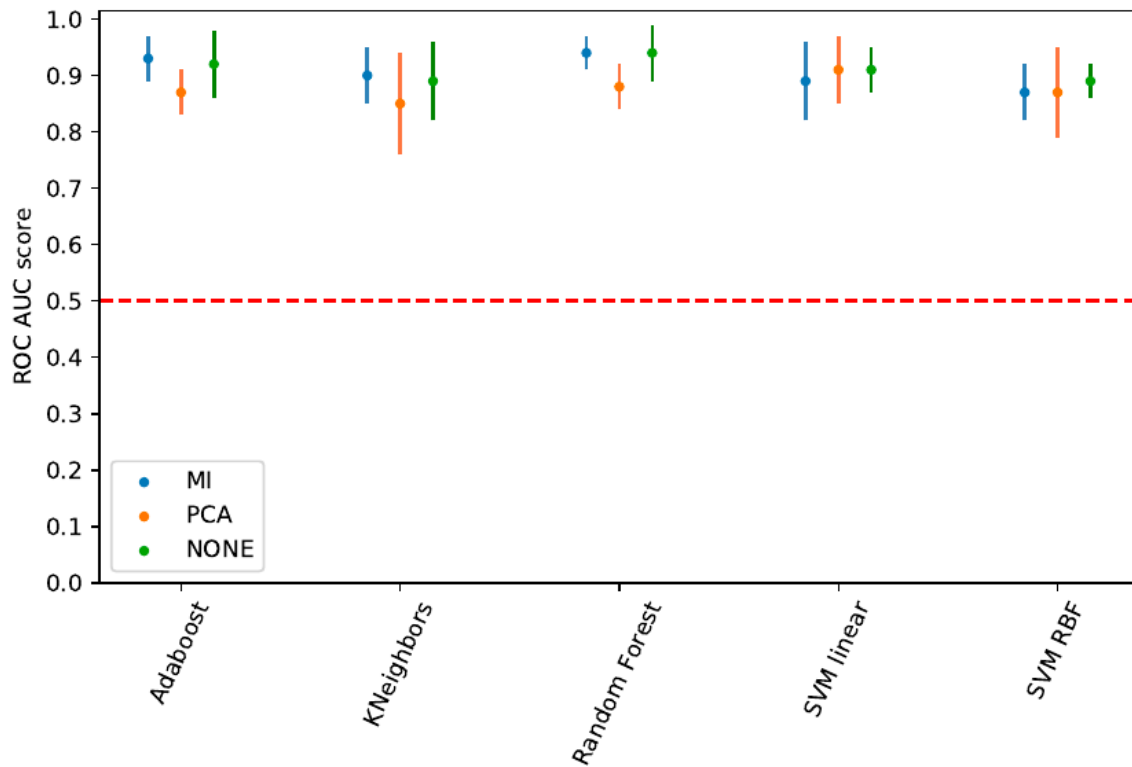


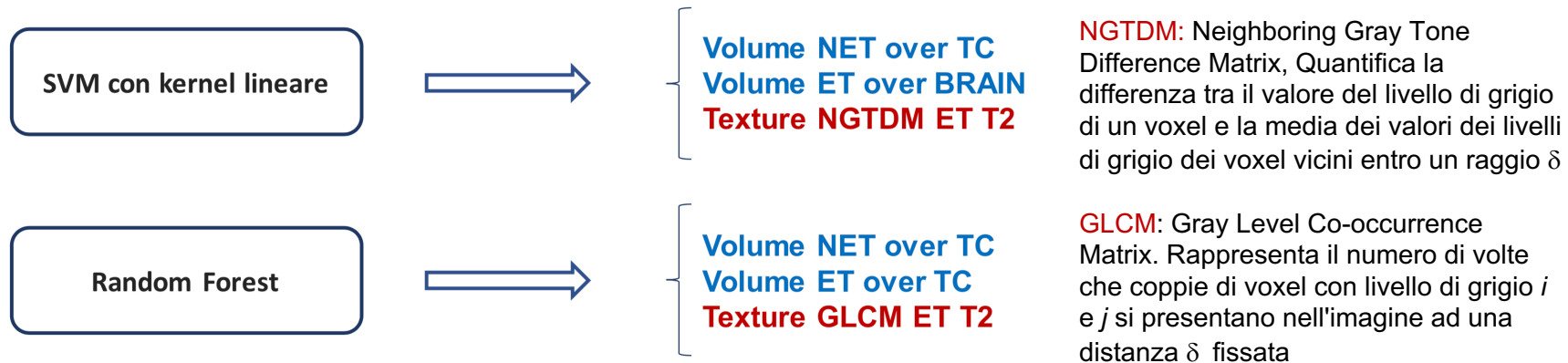
Image from Osman AFI, *A Multi-parametric MRI-Based Radiomics Signature and a Practical ML Model for Stratifying Glioblastoma Patients Based on Survival Toward Precision Oncology*. *Front. Comput. Neurosci.* 13:58.



AUC ~ 90%
Best AUC = 0.94 ± 0.03
(Random Forest)

Diversi algoritmi di selezione delle features a confronto:

- Mutual Information (MI)
- Principal Component Analysis (PCA)
- Vengono utilizzate tutte le features (NONE)



Riproducibilità dei risultati

I risultati sono coerenti con lo studio di Cho et al. [H. Cho et al, *Classification of the glioma grading using radiomics analysis*, PeerJ, vol. 6, e5982, 2018.] in cui sia features legate alla forma della parte **NET** che alla parte **ET** del tumore si sono rivelate importanti per determinare il grado dei gliomi.

Gli autori hanno inoltre evidenziato come rilevanti features derivate da **GLCM** matrix calcolate da immagini T1-weighted con contrasto e T2-FLAIR.

FAIR guiding principles (Principi guida per la gestione dei dati scientifici):

Findable

[Wilkinson MD et al., *The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship*, Scientific Data 3,160018 (2016)]

Accessible

Interoperable

Reusable

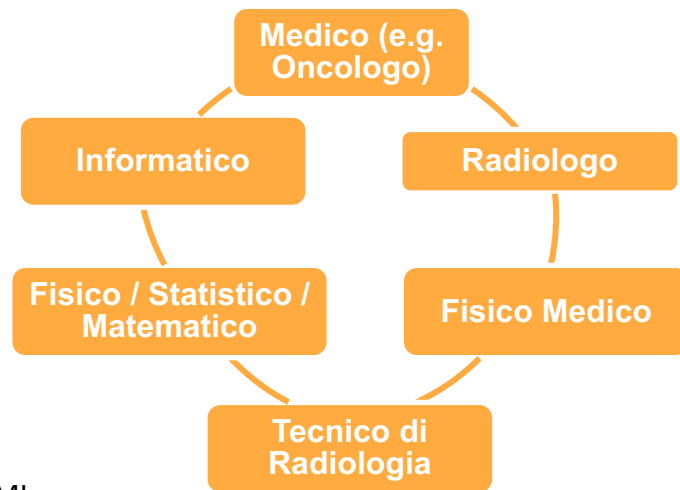
Estendendo alla Radiomica, si può leggere:

- Riportare tutti i dettagli metodologici nei lavori scientifici
- Validare i modelli su campioni molto ampi e indipendenti dai dati di training
- Rendere disponibile il codice con in quale è stata effettuata l'analisi

L'implementazione dei principi di *FAIRness* nel campo della radiomica + ML può accelerare il processo di traslazione clinica di tali tecniche.

Per effettuare correttamente uno studio di Radiomica + ML è necessario un gruppo di ricerca altamente interdisciplinare, data le molteplici e differenti competenze necessarie:

- Acquisizione dei dati
- Controllo di qualità dei macchinari e dei dati acquisiti
- Segmentazione automatica/manuale delle regioni di interesse
- Annotazione dei campioni
- Preprocessing dei dati
- Estrazione delle features radiomiche
- Addestramento algoritmi di Machine Learning
- Valutazione dei risultati
- Valutazione dell'impatto clinico dei risultati dell'analisi di radiomica + ML



Potenzialità	Identificare nelle immagini informazioni non apprezzabili all'esame visivo	Sfruttare l'enorme mole di dati e immagini acquisite nei centri clinici e spesso sottoutilizzata
	Sviluppare sistemi di supporto alla decisione clinica	Effettuare diagnosi
		Formulare prognosi
		Predire la risposta terapeutica
Applicazione in ambito oncologico	Ridurre l'utilizzo di metodiche invasive (e.g. biopsia)	
	Descrizione accurata del tumore	
Combinare le features radiomiche con altri dati -omici	Possibilità di aumentare il potere predittivo dei modelli	

Criticità	Difficoltà nel disporre di grandi dataset annotati	Overfitting: si presenta quando la popolosità del dataset è bassa rispetto al numero di features che descrivono ogni soggetto. Qualità del gold standard: annotazioni dipendenti dal rater.
	Armonizzazione dei dati	Dipendenza dell'analisi dai parametri di acquisizione.
	Necessità di standardizzare le procedure di analisi	Dipendenza dei risultati dagli algoritmi di processing, segmentazione e ML.
	Riproducibilità degli studi	Per descrivere analisi complesse è necessario specificare una lunga serie di parametri.

Per sfruttare le potenzialità di Radiomica e ML e trasferirle nella clinica sono necessarie:

- la collaborazione di un **gruppo di ricerca multidisciplinare**
- **linee guida condivise** per acquisizione dati, processing, analisi e report dei risultati

Grazie per l'attenzione!



Ringrazio i colleghi che hanno partecipato ai progetti finanziati dall'INFN (CSN5) su temi di Medical Image Processing (nextMR e AIM), e i collaboratori del progetto ARIANNA (PAR-FAS 2007-2013).

*Per ulteriori informazioni:
alessandra.retico@pi.infn.it*



Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R. et al., *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. Eur J Cancer. 2012;48:441–446.

Gillies R.J. et al., *Radiomics: Images are more than pictures, they are data*, Radiology, vol. 278, no. 2, pp. 563–577, 2016

Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. *Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners*. Diagn Interv Radiol 2019; 25:485–495.

Avanzo M, Wei L, Stancanella J, Vallières M, Rao A, Morin O, Mattonen SA, El Naqa I., *Machine and deep learning methods for radiomics*, Med Phys. 2020 Jun;47(5):e185-e202. doi: 10.1002/mp.13678.

Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R, *Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review*, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Nov 15;102(4):1143-1158.

S. Bakas, H. Akbari, A. Sotiras, M. Bilello, M. Rozycki, J. S. Kirby, J.B. Freymann, K. Farahani, and C. Davatzikos, *Advancing the cancer genome at- las glioma mri collections with expert segmentation labels and radiomic features*, Scientific data, vol. 4, p. 170117, 2017.

H. Cho, S.H. Lee, J. Kim, and H. Park, *Classification of the glioma grading using radiomics analysis*, PeerJ, vol. 6, e5982, 2018.

Osman A.F.I., *A Multi-parametric MRI-Based Radiomics Signature and a Practical ML Model for Stratifying Glioblastoma Patients Based on Survival Toward Precision Oncology*. Front. Comput. Neurosci. 13:58.

Wilkinson M.D., Dumontier M., Aalbersberg I.J., et al. *The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship*. Sci Data. 2016;3:160018.

Talamonti C et al., *Radiomic and dosiomic profiling of paediatric Medulloblastoma tumours treated with Intensity Modulated Radiation Therapy*, Proc VIMABI2019

Ferrari E, Bosco P, Calderoni S, Oliva P, Palumbo L, Spera G, Fantacci ME, Retico A, *Dealing with confounders and outliers in classification medical studies: the Autism Spectrum Disorders case study*, Artif Intell Med 2020, 108,, 101926. doi: 10.1016/j.artmed.2020.101926

L. Palumbo, P. Bosco, M.E. Fantacci, E. Ferrari, P. Oliva, G. Spera, A. Retico, *Evaluation of the intra- and inter-method agreement of brain MRI segmentation software packages: A comparison between SPM12 and FreeSurfer v6.0*, Physica Medica 64, pp. 261-272 (2019)

Wilkinson MD et al., *The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship*, Scientific Data 3,160018 (2016)