

Università degli Studi di Napoli “Federico II”



Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

Direttore: Prof. Alberto Cuocolo

Dottorato in Scienze Biomorfologiche e Chirurgiche

Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo

***Analisi Morfologica Radiomica delle Lesioni Prostatiche in RM per la
Diagnosi di Cancro Clinicamente Significativo***

Relatore

Ch.mo Prof. Massimo Imbriaco

Candidato

Dott. Renato Cuocolo

Indice

Abbreviazioni.....	1
Introduzione.....	2
Materiali e Metodi.....	5
Risultati.....	9
Discussione.....	11
Bibliografia.....	16
Figure.....	26
Tabelle.....	29

Abbreviazioni

CaP = Cancro prostatico

PSA = Antigene prostatico specifico

GS = Gleason score

RMmp = Risonanza magnetica multiparametrica

CaPcs = Cancro prostatico clinicamente significativo

PI-RADS = Prostate Imaging - Reporting and Data System

TRUS = Ecografia transrettale

T2w = Immagini pesate in T2

DWI = Immagini pesate in diffusione

ADC = Coefficiente apparente di diffusione

VOI = Volume di interesse

AUC = Area sotto la curva

ROC = Curva Receiver Operating Characteristic

RSV = Rapporto superficie-volume

DCE = Sequenze dopo somministrazione di mezzo di contrasto

Introduzione

Il cancro alla prostata (CaP) rappresenta il tumore maligno con maggiore prevalenza tra gli uomini e rappresenta una delle principali cause di morte per cancro negli Stati Uniti [1]. Nell'ultimo decennio, lo screening per CaP, eseguito con la valutazione dei livelli sierici di antigene prostatico specifico (PSA) e biopsie sistematiche della ghiandola prostatica, ha ridotto sia l'incidenza di CaP avanzato che la sua mortalità [2]. Tuttavia, questo approccio ha anche comportato un eccesso di diagnosi e di conseguenza un eccesso di trattamento di CaP a basso rischio e indolente, con implicazioni significative in termini di cura del paziente [3,4]. Infatti, la mortalità da CaP varia notevolmente in funzione di vari fattori, in particolare del Gleason score (GS), che è di grande importanza nella stratificazione del rischio per il paziente con questa patologia [5,6].

In questo contesto, la risonanza magnetica multiparametrica (RMmp) della prostata è stata proposta come test di triage per ridurre biopsie non necessarie ed eccessi di diagnosi di CaP clinicamente non significativo, ovvero con un GS < 4+3 o lunghezza massima della lesione tumorale < 6 mm [7]. L'obiettivo della RMmp è proprio quello di identificare quali delle lesioni principali, ovvero lesioni indice, all'interno della

ghiandola prostatica abbiano un'alta probabilità di essere cancro alla prostata clinicamente significativo (CaPcs) [8]. Nelle attuali linee guida Prostate Imaging - Reporting and Data System (PI-RADS), la misurazione delle lesioni viene eseguita riportando la loro dimensione massima sul piano assiale, con l'eventuale aggiunta della dimensione maggiore sulle immagini acquisite su piani sagittali e/o coronali ed il calcolo del volume utilizzando la formula dell'ellissoide. Un volume della lesione $\geq 0,5$ cc in RMmp è suggestivo di CaPcs. Nonostante la RMmp sia un potente strumento diagnostico, la sua interpretazione può essere complessa e potrebbe ancora non identificare una percentuale relativamente bassa di CaPcs [9,10]. Diverse strategie sono attualmente studiate per aumentare ulteriormente l'accuratezza diagnostica della RMmp nell'identificazione del CaPcs, come la combinazione della diagnostica per immagini con test di laboratorio, anche se i risultati riportati in letteratura sono ancora contrastanti e non completamente soddisfacenti [11,12]. Ulteriori proposte si sono concentrate sull'analisi quantitativa delle immagini RMmp ed appaiono promettenti [13]. In un recente articolo, Tamada et al. hanno dimostrato che, in un'ampia coorte di pazienti, l'imaging con curtosidi di diffusione non ha mostrato un significativo valore aggiunto rispetto ai metodi convenzionali di studio della diffusività in risonanza magnetica per la valutazione del cancro alla prostata [14]. Negli ultimi anni, si è visto un interesse crescente per il campo della radiomica,

insieme di tecniche per l'analisi quantitativa di immagini mediche che permette l'estrazione di dati ad elevata dimensionalità [15]. Tali approcci radiomici sono stati proposti per identificare la presenza di CaP nella risonanza magnetica ed anche per classificare in modo non invasivo il rischio di malattia, il suo stadio e la stratificazione dei pazienti [16-20]. In particolare, tra le caratteristiche estraibili con questi metodi vi sono quelle legate alla forma della lesione. Si tratta di descrittori delle dimensioni e della forma della regione di interesse nelle tre dimensioni e, contrariamente ad altri dati radiomici, sono indipendenti dalla distribuzione del valore a livello di grigio, consentendo potenzialmente una maggiore riproducibilità [21]. Un recente studio di Krishna et al. ha esplorato il valore diagnostico delle caratteristiche della forma radiomica nella discriminazione tra iperplasia prostatica benigna e CaP nella zona di transizione, con risultati incoraggianti [22].

Dato che la dimensione del tumore è stata correlata all'aggressività del CaP [8, 23], lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se le caratteristiche morfologiche della lesione derivate da analisi radiomica delle immagini RMmp possano essere efficaci nell'identificazione di CaPcs, utilizzando come standard di riferimento la biopsia prostatica target o la prostatectomia radicale.

Materiali e metodi

Popolazione di studio

Tutti gli esami RMmp di pazienti con sospetto CaP eseguiti presso il nostro istituto, tra giugno 2016 e marzo 2018 (n = 198), secondo indicazioni delle attuali linee guida cliniche, sono stati rivalutati [5]. Questi sono stati esclusi dallo studio in caso di mancata identificazione di lesioni indice sospette in RMmp (punteggio PI-RADS < 3, n = 72), se il paziente non è stato sottoposto a biopsia mirata o prostatectomia radicale entro 3 mesi dall'esame RMmp (n = 24), se l'esame era incompleto o di qualità inadeguata (ad es. presenza di artefatti) (n = 7) o nel caso in cui la conferma istopatologica di CaP (GS \geq 3+3) nella lesione indice in RMmp non fosse disponibile (n = 20). Un urologo, con 5 anni di esperienza nell'esecuzione di biopsie a guida ecografica transrettale (TRUS) mirate sulle lesioni indice in RM, è stato responsabile del campionamento di almeno due nuclei dalla lesione indice, oltre alla biopsia sistematica standard a 12 nuclei. Una descrizione dettagliata della procedura di biopsia è stata precedentemente riportata in letteratura [12]. Sulla base del GS della lesione indice, sono stati identificati due gruppi di lesioni: CaPcs (GS > 3+4) e non-

CaPcs. Un diagramma di flusso del processo di selezione dei pazienti è mostrato nella Figura 1.

Acquisizione degli esami di risonanza magnetica ed analisi delle immagini

Il protocollo di acquisizione dell'esame RMmp, eseguito su uno scanner 3 Tesla (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germania) senza bobina endorettale secondo le raccomandazioni PI-RADS, è stato precedentemente riportato in letteratura (Tabella 1) [8, 20]. Due lettori con esperienza nel campo della radiologia urogenitale hanno esaminato le immagini assiali pesate in T2 (T2w), diffusione isotropica (DWI) e relative mappe di coefficiente apparente di diffusione (ADC) dei pazienti inclusi. Hanno quindi identificato le lesioni indice secondo le linee guida PI-RADS. Successivamente, lavorando di comune accordo, hanno annotato le immagini T2w e mappe di ADC delineando regioni poligonali di interesse su ciascuna fetta in cui la lesione indice era visibile, generando quindi un volume di interesse (VOI). Questo processo è stato condotto utilizzando un software dedicato (ITKSnap, v3.6.0) (Figura 2) [24]. In caso di discordanza un terzo radiologo, senior, ha esaminato le immagini per raggiungere un consenso finale.

Le VOI estratte sono state poi analizzate con un pacchetto open-source per l'estrazione quantitativa di dati radiomici da immagini mediche (Pyradiomics, v2.1.2) [25]. In particolare, sono stati ottenuti dieci parametri morfologici da ogni VOI sia dalle immagini T2w che mappe di ADC (Tabella 2). In dettaglio, questi sono stati ricavati da mesh triangolari approssimate dalle VOI, costruite da vertici posti a metà strada sul bordo tra i voxel all'interno e all'esterno della maschera di segmentazione, successivamente collegati formando triangoli di tre vertici adiacenti [21].

Analisi statistica

La normalità della distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov, quindi questi sono stati espressi come media \pm deviazione standard o come mediana e intervallo, a seconda dei casi. L'analisi logistica univariata è stata utilizzata per valutare le relazioni tra i parametri morfologici e la classificazione delle lesioni nei due gruppi. Successivamente, nell'analisi logistica multivariata sono state inserite solo le caratteristiche trovate significativamente diverse tra i gruppi nell'analisi logistica univariata. Le prestazioni diagnostiche di ciascun parametro morfologico sono state valutate misurando l'area sotto la curva (AUC) della curva

Receiver Operating Characteristic (ROC) (26). Le differenze di AUC tra i parametri sono state analizzate con il metodo Hanley-McNeil. L'accuratezza diagnostica, la sensibilità e la specificità, con corrispondenti intervalli di confidenza del 95%, sono state determinate utilizzando il miglior cut-off per ciascuna curva ROC. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi statistica è stata utilizzata la versione 13.1.2 del software statistico MedCalc.

Risultati

In totale, 75 pazienti sono stati inclusi nel nostro studio, le cui caratteristiche cliniche sono riportate nella Tabella 3. Di questi, 41 appartenevano al gruppo CaPcs e 34 a quello dei non-CaPcs.

All'analisi univariata, tutte le variabili derivate dalle immagini T2w erano significative (Tabella 4), mentre all'analisi multivariata il rapporto superficie/volume (RSV) era l'unico predittore significativo di CaPcs (O.R. 0,0102, 95% C.I. 0,0009 a 0,1197, $p < 0,0001$). Per quanto riguarda la mappa ADC, solo le differenze di elongazione e di piattezza derivate dalle VOI dei due gruppi non risultavano statisticamente significative (Tabella 5), mentre nell'analisi multivariata, RSV era nuovamente l'unico predittore significativo (O.R. 0,0098, 95% C.I. 0,0009 a 0,1073, $p < 0,0001$). La Figura 3 mostra una rappresentazione grafica della distribuzione di RSV nella popolazione dello studio. Questo parametro è calcolato come segue dalla mesh triangolare derivata dalle VOI:

$$\frac{\sum_{i=1}^{N_f} \frac{1}{2} |a_i b_i \times a_i c_i|}{\sum_{i=1}^{N_f} \frac{O a_i \times (O b_i \times O c_i)}{6}}$$

Per ogni faccia della mesh (i), definita da tre vertici (a_i, b_i, c_i), viene calcolato il volume del tetraedro definito da i e l'origine dell'immagine (O). L'area della superficie si ottiene dalla somma di tutte le aree delle mesh triangolari ed il volume dalla somma di tutti i volumi dei tetraedri [21].

Infine, l'analisi multivariata del RSV derivato da T2w ed ADC ha mostrato una significatività statistica solo per quest'ultimo ($p = 0,0002$). L'analisi della curva ROC ha mostrato un AUC di 0,78 con una specificità e una sensibilità rispettivamente del 97% e del 56%.

Discussione

La radiomica, in possibile combinazione con il machine learning, ha mostrato diverse interessanti applicazioni in ambito radiologico nella letteratura recente [27-31]. In particolare, è stata proposta per l'analisi di immagini di risonanza magnetica della prostata per la stadiazione, predizione di recidiva e la valutazione dell'aggressività tumorale [19, 20, 32-34]. I risultati del nostro studio hanno dimostrato che, tra le caratteristiche morfologiche quantitative estratte dalla RMmp, l'RSV derivato dalle mappe ADC ha la massima accuratezza ed è apparso come lo strumento più promettente nella discriminazione dei CaPcs dai non-CaPcs, superando anche i parametri geometrici proposti in precedenza come il volume della lesione e il diametro massimo. Infatti, una robusta validazione del volume della lesione da risonanza magnetica ha portato a considerarla, nell'ultima versione del PI-RADS, come un indicatore indipendente della significatività clinica del CaPcs. Allo stesso modo, il diametro massimo (con un cut-off di 15 mm) è uno dei criteri principali per definire il punteggio massimo della lesione nella stessa linea guida di imaging, insieme ai segni di estensione extra-prostatica di malattia.

I nostri risultati mostrano che parametri di forma più precisi potrebbero essere facilmente disponibili una volta eseguita la segmentazione 3D della lesione. Va

notato che, mentre tracciare semplici linee per stimare i diametri delle lesioni è un compito più facile e veloce rispetto alla segmentazione manuale tridimensionale, le lesioni indice in RMmp della prostata sono solitamente piccole e questo processo richiede mediamente, secondo la nostra esperienza, meno di 3 minuti. Durante la fase iniziale di progettazione dello studio, le sequenze di risonanza magnetica utilizzate per la segmentazione (cioè T2w e mappa ADC) si sono basate su quelle dominanti nel PI-RADS [8]. La scelta di escludere le sequenze dopo somministrazione di mezzo di contrasto (DCE) è stata dovuta anche al loro ruolo attualmente dibattuto (35-38).

È interessante notare che lo stesso parametro morfologico, il RSV, è risultato il più utile dopo l'analisi multivariata per la discriminazione CaPcs sia per le immagini T2w che dalla mappa di ADC, rafforzando la validità del risultato. Crediamo che questo supporti anche l'ipotesi che le caratteristiche della forma potrebbero essere più riproducibili indipendentemente dal tipo di immagini da cui vengono estratte, a differenza di altri parametri radiomici, facilitando la loro applicabilità clinica. È anche interessante notare che, nel complesso, il RSV derivato dall'ADC è stato più significativo nell'analisi multivariata finale. Mentre questo potrebbe sembrare controintuitivo e inatteso, data la migliore risoluzione spaziale delle immagini T2w, potrebbe essere giustificato dalla natura dominante di DWI ed

ADC nella zona periferica, che riflette meglio la vera estensione del CaP in quest'area della ghiandola. Infatti, quasi tutte le lesioni incluse nello studio erano localizzate nella zona periferica. Inoltre, la DWI e più specificamente l'ADC, può essere considerata la sequenza più robusta e accurata di valutazione della risonanza magnetica della prostata, grazie alla migliore risoluzione di contrasto tra lesione e tessuto circostante [39]; questo apre la porta a una pipeline di post-elaborazione completamente automatizzata che va dalla segmentazione della lesione all'estrazione del RSV. I valori medi di ADC sia sotto forma di ADC normalizzato che di decimo percentile sono stati precedentemente proposti come marcatori quantitativi riproducibili per valutare l'aggressività del CaP [10, 13, 40, 41]. Più recentemente, Bonekamp et al. [42] non hanno trovato valore aggiunto utilizzando un approccio di machine learning su dati radiomici, incluse le caratteristiche morfologiche, se confrontati con il valore medio di ADC della lesione. D'altra parte, gli autori hanno valutato i parametri radiomici solo usando un classificatore random forest, senza analizzare direttamente il merito delle caratteristiche morfologiche, come fatto nel presente studio. Inoltre, è stato utilizzato un diverso valore di cut-off per la definizione di CaPcs ($GS \geq 3+4$). È anche interessante notare che sia la media ADC che il classificatore random forest hanno ottenuto un'elevata sensibilità (rispettivamente 90% e 97%) ma una specificità inferiore (rispettivamente 62% e

58%), mentre utilizzando il RSV derivato dall'ADC nel nostro studio abbiamo ottenuto una specificità significativamente più elevata (97%). Siccome la specificità è una ben nota limitazione della risonanza magnetica prostatica, come attestato anche dalle prestazioni del radiologo nel documento di Bonekamp e colleghi (sensibilità = 88%, specificità = 50%), il RSV potrebbe integrare meglio punti di forza e limitazioni di questa metodica nella pratica clinica.

I risultati del nostro studio hanno rivelato la robustezza delle caratteristiche morfologiche e, più specificamente, del RSV di derivazione ADC è emerso come lo strumento più potente per l'identificazione di CaPcs. Riteniamo che le caratteristiche della forma, essendo indipendenti dal livello di grigio dei voxel, possano essere facilmente applicate su scanner differenti, con diverse intensità di campo e da vari fornitori, se confrontate con altri parametri radiomici derivati da istogrammi e matrici di valori di intensità.

Il nostro studio presenta comunque diverse limitazioni che vanno riconosciute. Il basso numero di CaP localizzati in zona di transizione non ha permesso di eseguire una subanalisi basata sull'anatomia zonale delle lesioni. Per garantire un'accurata annotazione delle immagini RMmp, abbiamo optato per una lettura di consenso per la segmentazione della lesione, approccio che ci ha impedito di eseguire un'analisi di valutazione della riproducibilità. La tecnica bioptica con

fusione cognitiva del target tra RM e TRUS è soggetta a sottovalutazione del GS; tuttavia, diversi pazienti della nostra popolazione sono stati sottoposti a prostatectomia radicale ed in questi casi i risultati dell'analisi istopatologica finale sono stati usati come riferimento. Infine, si è trattato di uno studio monocentrico su un singolo scanner, pertanto è necessaria una futura conferma dei nostri risultati in popolazioni più ampie e con provenienza più variegata.

In conclusione, le caratteristiche morfologiche della lesione indice in RM e in particolare il RSV derivato dalle mappe di ADC potrebbero essere di aiuto nella diagnosi di CaPcs. L'analisi radiomica attraverso la valutazione quantitativa dei parametri morfologici ha il potenziale per essere utilizzata come test non invasivo per prevedere il GS per pazienti con CaP; tale analisi fornisce l'ulteriore vantaggio di potenziale automazione, che può ridurre i costi e le difficoltà di implementazione, riducendo al contempo la morbilità e la mortalità associate a diagnosi errate e sotto/sopra trattamento di questi soggetti.

Bibliografia

- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2019, *CA. Cancer J. Clin.* 69 (2019) 7–34. doi:10.3322/caac.21551.
- [2] S. Loeb, M.A. Bjurlin, J. Nicholson, T.L. Tammela, D.F. Penson, H.B. Carter, P. Carroll, R. Etzioni, Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer, *Eur. Urol.* 65 (2014) 1046–1055. doi:10.1016/j.eururo.2013.12.062.
- [3] K.J.L. Bell, C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson, P. Glasziou, Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies, *Int. J. Cancer.* 137 (2015) 1749–1757. doi:10.1002/ijc.29538.
- [4] T.J. Caverly, R.A. Hayward, E. Reamer, B.J. Zikmund-Fisher, D. Connochie, M. Heisler, A. Fagerlin, Presentation of Benefits and Harms in US Cancer Screening and Prevention Guidelines: Systematic Review, *J. Natl. Cancer Inst.* 108 (2016) 1–8. doi:10.1093/jnci/djv436.
- [5] N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M.G. Cumberbatch, M. De Santis, N. Fossati, T. Gross, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, V.B. Matveev, P.C. Moldovan, R.C.N. van den Bergh, T. Van den Broeck, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, I.G. Schoots, T. Wiegel, P. Cornford, EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1:

- Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent, *Eur. Urol.* 71 (2017) 618–629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- [6] J.R. Stark, S. Perner, M.J. Stampfer, J.A. Sinnott, S. Finn, A.S. Eisenstein, J. Ma, M. Fiorentino, T. Kurth, M. Loda, E.L. Giovannucci, M.A. Rubin, L.A. Mucci, Gleason score and lethal prostate cancer: Does $3 + 4 = 4 + 3$?, *J. Clin. Oncol.* 27 (2009) 3459–3464. doi:10.1200/JCO.2008.20.4669.
- [7] H.U. Ahmed, A. El-Shater Bosaily, L.C. Brown, R. Gabe, R. Kaplan, M.K. Parmar, Y. Collaco-Moraes, K. Ward, R.G. Hindley, A. Freeman, A.P. Kirkham, R. Oldroyd, C. Parker, M. Emberton, Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study, *Lancet.* 389 (2017) 815–822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
- [8] J.O. Barentsz, J.C. Weinreb, S. Verma, H.C. Thoeny, C.M. Tempany, F. Shtern, A.R. Padhani, D. Margolis, K.J. Macura, M.A. Haider, F. Cornud, P.L. Choyke, Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use, *Eur. Urol.* 69 (2016) 41–49. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.038.
- [9] M.G. Schouten, M. van der Leest, M. Pokorny, M. Hoogenboom, J.O. Barentsz, L.C. Thompson, J.J. Fütterer, Why and Where do We Miss

- Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men?, *Eur. Urol.* 71 (2017) 896–903. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.006.
- [10] S. Lee, Y.T. Oh, D.C. Jung, N.H. Cho, Y.D. Choi, S.Y. Park, Combined Analysis of Biparametric MRI and Prostate-Specific Antigen Density: Role in the Prebiopsy Diagnosis of Gleason Score 7 or Greater Prostate Cancer, *Am. J. Roentgenol.* 211 (2018) W166–W172. doi:10.2214/AJR.17.19253.
- [11] Y. Yanai, T. Kosaka, H. Hongo, K. Matsumoto, T. Shinojima, E. Kikuchi, A. Miyajima, R. Mizuno, S. Mikami, M. Jinzaki, M. Oya, Evaluation of prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer combined with magnetic resonance imaging before biopsy in men aged 70 years and older with elevated PSA, *Mol. Clin. Oncol.* (2018) 656–660. doi:10.3892/mco.2018.1725.
- [12] R. Cuocolo, A. Stanzione, G. Rusconi, M. Petretta, A. Ponsiglione, F. Fusco, N. Longo, F. Persico, S. Coccozza, A. Brunetti, M. Imbriaco, PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naïve patient population, *Eur. J. Radiol.* 104 (2018) 64–70. doi:10.1016/j.ejrad.2018.05.004.

- [13] O.F. Donati, Y. Mazaheri, A. Afaq, H.A. Vargas, J. Zheng, C.S. Moskowitz, H. Hricak, O. Akin, Prostate Cancer Aggressiveness: Assessment with Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient, *Radiology*. 271 (2014) 143–152. doi:10.1148/radiol.13130973.
- [14] T. Tamada, V. Prabhu, J. Li, J.S. Babb, S.S. Taneja, A.B. Rosenkrantz, Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness—Comparison between Conventional and Kurtosis Models, *Radiology*. 284 (2017) 100–108. doi:10.1148/radiol.2017162321.
- [15] R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak, Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data, *Radiology*. 278 (2016) 563–577. doi:10.1148/radiol.2015151169.
- [16] F. Khalvati, A. Wong, M.A. Haider, Automated prostate cancer detection via comprehensive multi-parametric magnetic resonance imaging texture feature models, *BMC Med. Imaging*. 15 (2015) 1–14. doi:10.1186/s12880-015-0069-9.
- [17] S.B. Ginsburg, S.E. Viswanath, B.N. Bloch, N.M. Rofsky, E.M. Genega, R.E. Lenkinski, A. Madabhushi, Novel CAP-VIP scheme for ranking MRI protocols and identifying computer-extracted MRI measurements associated

- with central gland and peripheral zone prostate tumors, *J. Magn. Reson. Imaging.* 41 (2015) 1383–1393. doi:10.1002/jmri.24676.
- [18] G.J.S. Litjens, R. Elliott, N.N. Shih, M.D. Feldman, T. Kobus, C. Hulsbergen-van de Kaa, J.O. Barentsz, H.J. Huisman, A. Madabhushi, Computer-extracted Features Can Distinguish Noncancerous Confounding Disease from Prostatic Adenocarcinoma at Multiparametric MR Imaging, *Radiology.* 278 (2016) 135–145. doi:10.1148/radiol.2015142856.
- [19] G. Nketiah, M. Elschot, E. Kim, J.R. Teruel, T.W. Scheenen, T.F. Bathen, K.M. Selnaes, T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results, *Eur. Radiol.* 27 (2017) 3050–3059. doi:10.1007/s00330-016-4663-1.
- [20] A. Stanzione, R. Cuocolo, S. Coccozza, V. Romeo, F. Persico, F. Fusco, N. Longo, A. Brunetti, M. Imbriaco, Detection of Extraprostatic Extension of Cancer on Biparametric MRI Combining Texture Analysis and Machine Learning: Preliminary Results, *Acad. Radiol.* (2019) 1–7. doi:10.1016/j.acra.2018.12.025.
- [21] W.E. Lorensen, H.E. Cline, Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm, *ACM SIGGRAPH Comput. Graph.* (1987). doi:10.1145/37402.37422.

- [22] S. Krishna, N. Schieda, M.D. McInnes, T.A. Flood, R.E. Thornhill, Diagnosis of transition zone prostate cancer using T2-weighted (T2W) MRI: comparison of subjective features and quantitative shape analysis, *Eur. Radiol.* 29 (2019) 1133–1143. doi:10.1007/s00330-018-5664-z.
- [23] T.A. Stamey, F.S. Freiha, J.E. McNeal, E.A. Redwine, A.S. Whittemore, H. - P Schmid, Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer, *Cancer.* 71 (1993) 933–938.
- [24] P.A. Yushkevich, J. Piven, H.C. Hazlett, R.G. Smith, S. Ho, J.C. Gee, G. Gerig, User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability, *Neuroimage.* 31 (2006) 1116–1128. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
- [25] J.J.M. Van Griethuysen, A. Fedorov, C. Parmar, A. Hosny, N. Aucoin, V. Narayan, R.G.H. Beets-Tan, J.C. Fillion-Robin, S. Pieper, H.J.W.L. Aerts, Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype, *Cancer Res.* 77 (2017) e104–e107. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0339.
- [26] J.A. Hanley, B.J. McNeil, A Method of Comparing the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases, *Radiology.* 148 (1983) 839–843. doi:10.1148/radiology.148.3.6878708.
- [27] G. Choy, O. Khalilzadeh, M. Michalski, S. Do, A.E. Samir, O.S. Pianykh, J.R.

- Geis, P. V. Pandharipande, J.A. Brink, K.J. Dreyer, Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology, *Radiology*. 288 (2018) 318–328. doi:10.1148/radiol.2018171820.
- [28] C.A. Sarkiss, I.M. Germano, Machine Learning in Neuro-Oncology: Can Data Analysis From 5346 Patients Change Decision-Making Paradigms?, *World Neurosurg.* 124 (2019) 287–294. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.046.
- [29] M. Sollini, L. Cozzi, A. Chiti, M. Kirienko, Texture analysis and machine learning to characterize suspected thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Where do we stand?, *Eur. J. Radiol.* 99 (2018) 1–8. doi:10.1016/j.ejrad.2017.12.004.
- [30] V. Romeo, S. Maurea, R. Cuocolo, M. Petretta, P.P. Mainenti, F. Verde, M. Coppola, S. Dell’Aversana, A. Brunetti, Characterization of Adrenal Lesions on Unenhanced MRI Using Texture Analysis: A Machine-Learning Approach, *J. Magn. Reson. Imaging.* 48 (2018) 198–204. doi:10.1002/jmri.25954.
- [31] M. Imbriaco, R. Cuocolo, Does Texture Analysis of MR Images of Breast Tumors Help Predict Response to Treatment?, *Radiology*. 286 (2018) 421–423. doi:10.1148/radiol.2017172454.
- [32] S. Krishna, C.S. Lim, M.D.F. McInnes, T.A. Flood, W.M. Shabana, R.S. Lim, N. Schieda, Evaluation of MRI for diagnosis of extraprostatic extension in

- prostate cancer, *J. Magn. Reson. Imaging.* 47 (2018) 176–185.
doi:10.1002/jmri.25729.
- [33] A. Wibmer, H. Hricak, T. Gondo, K. Matsumoto, H. Veeraraghavan, D. Fehr, J. Zheng, D. Goldman, C. Moskowitz, S.W. Fine, V.E. Reuter, J. Eastham, E. Sala, H.A. Vargas, Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores, *Eur. Radiol.* 25 (2015) 2840–2850. doi:10.1007/s00330-015-3701-8.
- [34] D. Fehr, H. Veeraraghavan, A. Wibmer, T. Gondo, K. Matsumoto, H.A. Vargas, E. Sala, H. Hricak, J.O. Deasy, Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112 (2015) E6265–E6273. doi:10.1073/pnas.1505935112.
- [35] Y. Kaji, K. Inamura, Diagnostic Ability with Abbreviated Biparametric and Full Multiparametric Prostate MR Imaging: Is the Use of PI-RADS Version 2 Appropriate for Comparison?, *Radiology.* 286 (2018) 726–727. doi:10.1148/radiol.2017172265.
- [36] A. Stanzione, R. Cuocolo, S. Coccozza, M. Imbriaco, Predicting Prognosis With Biparametric Prostate Imaging: One Step at a Time, *Clin. Genitourin. Cancer.* 16 (2018) e977–e978. doi:10.1016/j.clgc.2018.04.006.

- [37] A. Stanzione, S. Coccozza, R. Cuocolo, M. Imbriaco, Biparametric Prostate MR Imaging Protocol: Time to Revise PI-RADS Version 2?, *Radiology*. 287 (2018) 1082–1082. doi:10.1148/radiol.2018180292.
- [38] A. Stanzione, M. Imbriaco, S. Coccozza, F. Fusco, G. Rusconi, C. Nappi, V. Mirone, F. Mangiapia, A. Brunetti, A. Ragozzino, N. Longo, Biparametric 3T Magnetic Resonance Imaging for prostatic cancer detection in a biopsy-naïve patient population: a further improvement of PI-RADS v2?, *Eur. J. Radiol.* 85 (2016) 2269–2274. doi:10.1016/j.ejrad.2016.10.009.
- [39] A. Chatterjee, G. Watson, E. Myint, P. Sved, M. McEntee, R. Bourne, Changes in Epithelium, Stroma, and Lumen Space Correlate More Strongly with Gleason Pattern and Are Stronger Predictors of Prostate ADC Changes than Cellularity Metrics, *Radiology*. 277 (2015) 751–762. doi:10.1148/radiol.2015142414.
- [40] A. Hoang Dinh, C. Melodelima, R. Souchon, J. Lehaire, F. Bratan, F. Mège-Lechevallier, A. Ruffion, S. Crouzet, M. Colombel, O. Rouvière, Quantitative Analysis of Prostate Multiparametric MR Images for Detection of Aggressive Prostate Cancer in the Peripheral Zone: A Multiple Imager Study, *Radiology*. 280 (2016) 117–127. doi:10.1148/radiol.2016151406.
- [41] Y. Peng, Y. Jiang, T. Antic, M.L. Giger, S.E. Eggener, A. Oto, Validation of

Quantitative Analysis of Multiparametric Prostate MR Images for Prostate Cancer Detection and Aggressiveness Assessment: A Cross-Imager Study, *Radiology*. 271 (2014) 461–471. doi:10.1148/radiol.14131320.

- [42] D. Bonekamp, S. Kohl, M. Wiesenfarth, P. Schelb, J.P. Radtke, M. Götz, P. Kickingereeder, K. Yaqubi, B. Hitthaler, N. Gählert, T.A. Kuder, F. Deister, M. Freitag, M. Hohenfellner, B.A. Hadaschik, H.-P. Schlemmer, K.H. Maier-Hein, Radiomic Machine Learning for Characterization of Prostate Lesions with MRI: Comparison to ADC Values, *Radiology*. 289 (2018) 128–137. doi:10.1148/radiol.2018173064.

Figure

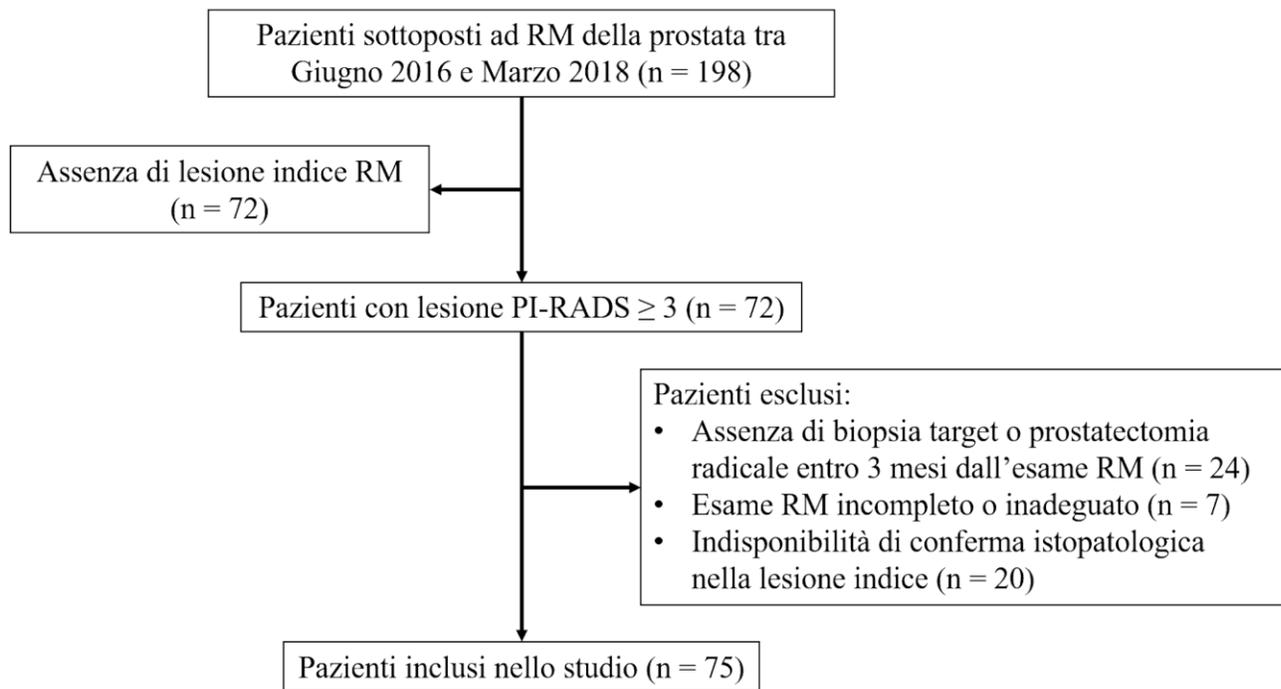


Figura 1. Processo di selezione dei pazienti.

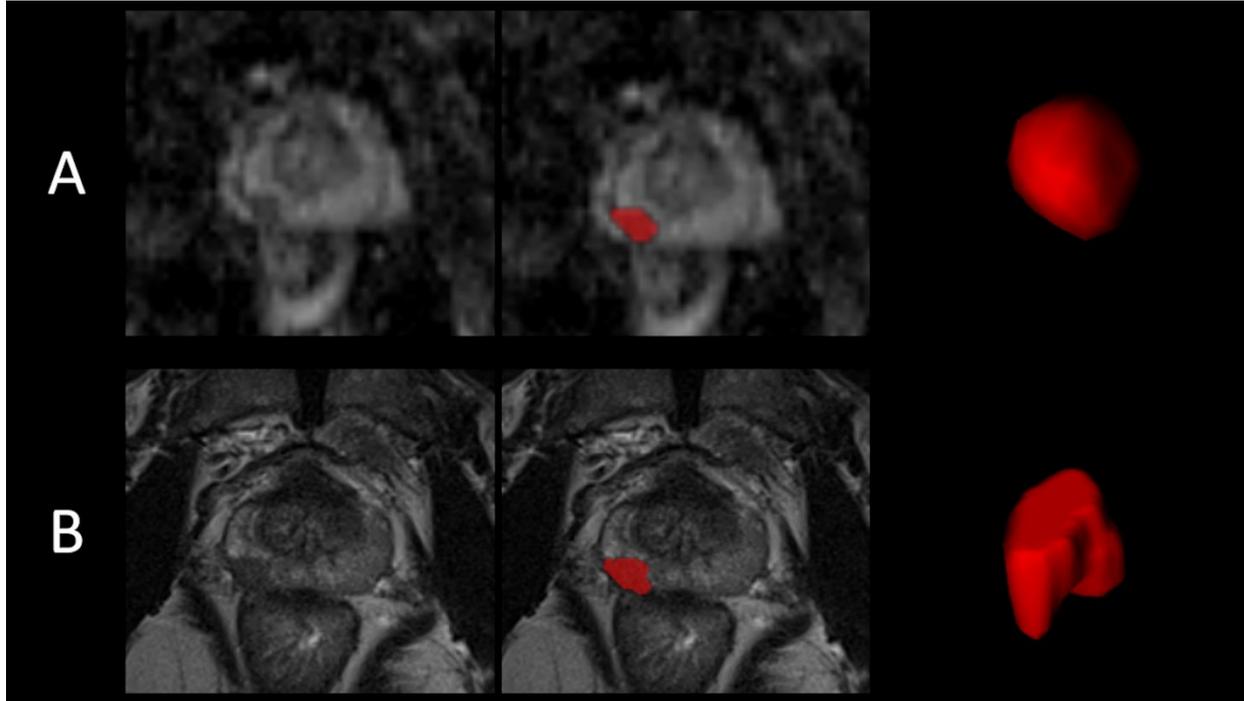


Figura 2. Esempio di delineazione delle regioni di interesse sulle mappe di ADC (A) ed immagini pesate in T2 (B) su una lesione della zona periferica di destra. Sulla destra sono mostrate le rappresentazioni volumetriche della regione di interesse.

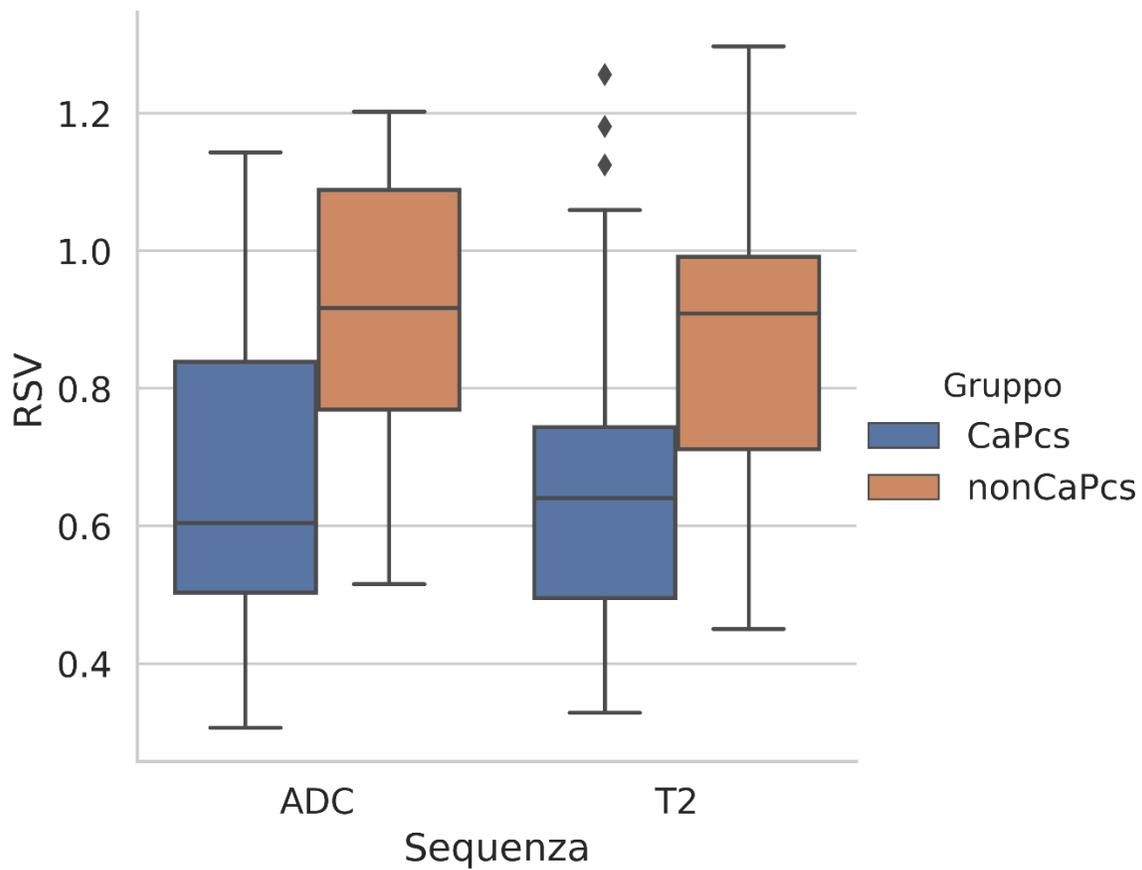


Figura 3. Boxplot che mostra la distribuzione del rapporto superficie/volume per ciascuna sequenza (immagini pesate in T2 e mappe di ADC) nei due gruppi di pazienti, con e senza cancro alla prostata clinicamente significativo.

Tabelle

Tabella 1. Parametri tecnici delle sequenze incluse nel protocollo di risonanza magnetica multiparametrica.

	<i>DWI</i>	<i>T2w</i> <i>Assiale</i>	<i>T2w</i> <i>Sagittale</i>	<i>T2w</i> <i>Coronale</i>	<i>DCE</i>
TR (ms)	4900	4000	4000	4000	4.38
TE (ms)	89	101	101	101	1.55
Spessore (mm)*	3	3	3	3	3
Matrice	144x144	310x320	310x320	310x320	115x192
FOV (mm)	200x200	200x200	200x200	200x200	260x260

DWI = Immagini pesate in diffusione; T2w = Immagini pesate in T2; DCE = Sequenze dopo somministrazione di mezzo di contrasto; TR = Tempo di ripetizione; TE = Tempo di eco; FOV = Field of view.

Valori di b della DWI = 50, 800, 1500 sec/mm²

*no gap

Tabella 2. Nome e descrizione dei parametri morfologici estratti dalle lesioni indice RM su immagini pesate in T2 e mappe di ADC.

Parametro	Descrizione
Diametro Massimo 3D	Massima distanza Euclidea tra mesh triangolari della superficie tumorale
Asse Maggiore	Asse di lunghezza maggiore di un ellissoide contenente il VOI.
Asse Minore	Secondo asse per lunghezza maggiore di un ellissoide contenente il VOI.
Asse Minimo	Asse di lunghezza minore di un ellissoide contenente il VOI.
Piattezza	Rapporto tra le componenti principali maggiore e minore nella forma del VOI.
Elongazione	Rapporto tra le due componenti principali maggiori nella forma del VOI.

Sfericità	Misura della rotondità della lesione relativa ad una sfera.
Area di Superficie	Somma delle aree di ciascuna mesh triangolare del VOI.
Volume	Volume calcolato dal tetraedro costruito su ciascuna mesh triangolare del VOI.
Rapporto Superficie/Volume	Misura della compattezza della lesione.

VOI = Volume di interesse.

Tabella 3. Dati clinici della popolazione di studio.

	non-CaPcs	CaPcs
Numero di pazienti	35	40
Età, mediana (range interquartile)	67 (8.5)	68 (8.25)
PSA (media \pm deviazione standard)	6.6 \pm 2.44	10.1 \pm 9.20
Biopsia target	21	21
Prostatectomia radicale	14	19
Gleason Score 3+3	17	-
Gleason Score 3+4	18	-
Gleason Score 4+3	-	17
Gleason Score 4+4	-	14
Gleason Score 4+5	-	3
Gleason Score 5+4	-	6

PSA = Antigene prostatico specifico; CaPcs = Cancro prostatico clinicamente significativo.

Tabella 4. Risultati dell'analisi univariata per i parametri estratti dalle immagini pesate in T2.

Parametro	non-CaPcs	CaPcs	O.R. (95% C.I.)	<i>p</i>
Diametro Massimo 3D	13.11 (4.47 – 26.30)	19.59 (8.49 – 54.30)	1.1 (1.0-1.2)	0.0005
Asse Maggiore	13.67 (6.47 – 24.59)	19 (9.15 - 46.85)	1.1 (1.0-1.2)	0.0018
Asse Minore	8.15 (1.67 – 14.84)	13.97 (4.18 - 38.76)	1.2 (1.1- 1.4)	< 0.0001
Asse Minimo	5.76 (0 – 10.49)	9.67 (3.43 - 21.48)	1.4 (1.2-1.7)	< 0.0001
Piattezza	0.39 (0 – 0.65)	0.5 (0.24 - 0.8)	2.5 (0.8-7.7)	0.0003
Elongazione	0.59 ± 0.16	0.73 ± 0.16	2.0 (0.8-5.1)	0.0004
Sfericità	0.80 (0.62 – 1.59)	0.76 (0.44 - 0.92)	0.01 (0.001-0.6)	0.0112
Area di Superficie	290.25 (33.18 – 1056.47)	856.27 (103.9 - 5040.23)	1.02 (1.01-1.03)	< 0.0001

Volume	332 (36 - 2016)	1528 (88 - 13616)	1.01 (1.00- 1.03)	< 0.0001
Rapporto Superficie/Volume	0.87 ± 0.20	0.62 ± 0.22	0.01 (0.001- 0.1)	< 0.0001

Dati espressi come media ± deviazione standard o mediana e range.

CaPcs = Cancro prostatico clinicamente significativo; O.R.= Odds ratio.

Tabella 5. Risultati dell'analisi univariata per i parametri estratti dalle mappe di ADC.

Parametro	non-CaPcs	CaPcs	O.R. (95% C.I.)	<i>p</i>
Diametro Massimo 3D	10.77 (4.47 - 24.08)	18.49 (6.63 - 56.04)	1.2 (1.1 - 1.3)	< 0.0001
Asse Maggiore	11.48 (5.91 - 23.17)	16.83 (7.52 - 43.59)	1.2 (1.1 - 1.3)	< 0.0001
Asse Minore	7.15 (2.47 - 16.8)	12.62 (4.79 - 34.65)	1.3 (1.1 - 1.4)	< 0.0001
Asse Minimo	5.44 (0 - 9.27)	9.14 (3.51 - 19.67)	1.4 (1.2 - 1.8)	< 0.0001
Piattezza	0.49 (0 - 0.64)	0.51 (0.27 - 0.83)	11.1 (0.5 - 268.5)	0.1275
Elongazione	0.69 ± 0.15	0.73 ± 0.16	2.8 (0.1 - 57.0)	0.5068
Sfericità	0.86 ± 0.13	0.76 ± 0.11	0.01 (0.001 - 0.44)	0.0103

Area di Superficie	250.73 (50.56 - 894.61)	662.25 (106.09- 4233.64)	1.01 (1.00 - 1.02)	< 0.0001
Volume	296 (48 - 1736)	1096 (96 - 11384)	1.01 (1.00 - 1.02)	< 0.0001
Rapporto Superficie/Volume	0.91 ± 0.20	0.63 ± 0.22	0.0098 (0.0009 - 0.1073)	< 0.0001

Dati espressi come media ± deviazione standard o mediana e range.

CaPcs = Cancro prostatico clinicamente significativo; O.R.= Odds ratio.