UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE

(XXXIV CICLO)

Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo



TESI DI DOTTORATO

Stratificazione del rischio in pazienti affette da tumori endometriali:

ruolo della radiomica applicata ad immagini di risonanza magnetica

Relatore

Prof. Simone Maurea

Candidato

Dott. Arnaldo Stanzione

Indice

1.	Introduzione	4
	1.1.Tumore endometriale	5
	1.2.Imaging tomografico	7
	1.3.Radiomica	9
	1.4.Machine learning	13
2.	Obiettivi della ricerca	15
3.	Materiali e Metodi	15
	3.1.Popolazione e standard di riferimento	15
	3.2.Protocollo RM e segmentazione delle immagini	16
	3.3.Estrazione e selezione dei parametri di radiomica	17
	3.4. Addestramento e validazione del modello di machine learning	19
	3.5.Analisi statistica	20
4.	Risultati	20
	4.1.Popolazione e dati clinici	20
	4.2.Radiomica e machine learning	21
5.	Discussione	22
6.	Limiti	27

7. Conclusioni	29
8. Bibliografia	31
9. Tabelle	45
10.Figure	48

1. Introduzione

I tumori del sistema genitourinario rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie la cui incidenza complessiva per l'anno 2021 e nei soli Stati Uniti d'America è stimata in oltre cinquecentomila nuovi casi; è inoltre previsto che tali tumori saranno responsabili di oltre centomila decessi nel medesimo periodo [1]. Tra essi, il tumore endometriale è il quarto più comune, risultando inoltre la neoplasia maligna più frequente dell'apparato genitale femminile; l'incidenza di questo tumore è in aumento nel mondo occidentale, anche per via dell'invecchiamento della popolazione e della maggiore diffusione dell'obesità e del diabete, noti fattori di rischio per il tumore endometriale [2]. La gestione medica dei tumori del sistema genitourinario è supportata dalla diagnostica per immagini in tutte le fasi più importanti, dall'identificazione e la diagnosi alla valutazione della risposta alla terapia [3]. Tuttavia, anche le metodiche di diagnostica per immagini più avanzate attualmente a disposizione hanno dei limiti che rendono necessario il ricorso a tecniche diagnostiche più invasive e che non consentono di ottimizzare in ogni circostanza il percorso clinico dei pazienti. Il tumore endometriale, in tal senso, non rappresenta un'eccezione. Nel tentativo di superare questi limiti,

spesso legati alla valutazione soggettiva e qualitativa degli studi di diagnostica per immagini da parte dei radiologi, sono state proposte tecniche avanzate di analisi delle immagini medicali basate su approcci di tipo quantitativo.

1.1 Tumore endometriale

La più comune manifestazione clinica del tumore endometriale è la metrorragia; tuttavia, quando la patologia è in fase avanzata può causare sintomi simili a quelli legati ai tumori ovarici (come ad esempio dolore e distensione addominale o pelvica) [4]. Il gold standard per la diagnosi è attualmente rappresentato dalla biopsia in isteroscopia, che è anche in grado di fornire informazioni importanti per la pianificazione terapeutica [5]. Storicamente infatti, i tumori endometriali sono stati classificati in tumori a basso rischio (Tipo I, prognosi buona: sopravvivenza dell'85% a 5 anni) ed alto rischio (Tipo II, prognosi incerta: sopravvivenza del 55% a 5 anni) sulla base di alcune principali caratteristiche istologiche [6]. In particolare, i tumori di basso grado (G1 e G2) e definiti dall'istotipo più frequente (endometrioide) rappresentano i tumori di Tipo I, mentre i tumori endometrioidi di alto grado (G3) o definiti da istotipi meno comuni (non-endometrioidi, come l'istotipo

sieroso o quello a cellule chiare) rappresentano i tumori di Tipo II. Tuttavia, questa classificazione dualistica originariamente proposta da Bokhman non prende in considerazione alcune caratteristiche biologiche del tumore di ormai riconosciuta importanza per il loro valore prognostico, come ad esempio l'estensione loco-regionale della neoplasia (e.g. percentuale di infiltrazione del miometrio ed interessamento dello stroma cervicale) o l'interessamento linfonodale. Questi fattori vengono utilizzati nella pratica clinica per definire lo stadio di malattia secondo i criteri della International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), le cui caratteristiche sono riassunte in Tabella 1 [7]. Combinando lo stadio FIGO e le caratteristiche istologiche del tumore endometriale già utilizzate da Bokhman per la classificazione dualistica del rischio, sono state proposte più avanzate strategie per la stratificazione del rischio in pazienti affette da questa patologia, come ad esempio quelle proposte nelle linee guida della European Society for Medical Oncology (ESMO) [8]. In tali linee guida, la fascia di rischio più bassa è occupata da quelle pazienti affette da neoplasie di Tipo I secondo Bokhman e con stadio di malattia FIGO IA. L'isterectomia radicale è considerata il pilastro nel trattamento del tumore endometriale, mentre il ruolo della

linfadenectomia e della terapia adiuvante restano ampiamente dibattuti ed il trattamento sistemico resta indicato per i casi più avanzati o per la recidiva di malattia [9,10]. Tuttavia, nelle pazienti a basso rischio, opzioni terapeutiche meno invasive possono essere prese in considerazione al fine di minimizzare gli effetti negativi del trattamento sulla qualità della vita senza sacrificare al contempo le prospettive di guarigione; questo approccio risulta particolarmente importante per quelle donne giovani che desiderano preservare la fertilità [11,12].

1.2 Imaging tomografico

Il primo approccio diagnostico ai tumori del sistema genito-urinario è spesso rappresentato dall'ecografia che, oltre a consentire una prima valutazione del distretto specifico nei casi in cui sussista un sospetto clinico, è anche spesso la metodica che rivela la presenza di alterazioni non sospettate nel contesto di indagini eseguite per altri motivi (i cosiddetti incidentalomi). Ciononostante, nei casi complessi e per la stadiazione della neoplasia, si rende indispensabile il ricorso a tecniche di imaging tomografico come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). Quest'ultima, grazie alla

sua superba risoluzione di contrasto, alla multiparametricità ed alla multiplanarietà, si è affermata negli ultimi anni come uno degli strumenti diagnostici più preziosi nella valutazione dei tumori del sistema genitourinario, con specifico riferimento alla prostata, alla vescica, alle ovaie ed all'endometrio. Per quanto concerne nello specifico il tumore endometriale, la TC e le metodiche di imaging ibrido sono tipicamente utilizzate per identificare eventuali metastasi linfonodali o a distanza [13], mentre la RM è ampiamente riconosciuta come la più accurata metodica di diagnostica per immagini attualmente disponibile per la stadiazione loco-regionale del tumore endometriale, essendo in grado di valutare aspetti fondamentali come il grado di infiltrazione del miometrio e l'interessamento dello stroma cervicale [14,15]. In particolare, nella valutazione dell'infiltrazione miometriale profonda (parametro che differenzia gli stadi FIGO IA ed IB), la RM si è dimostrata superiore all'ecografia transvaginale, con valori di sensibilità e specificità riportati in una recente metanalisi pari a 82% ed 83% rispettivamente [16]. Analogamente, la RM consente di valutare con buona accuratezza l'interessamento dello stroma cervicale (stadio FIGO II) ma anche a livello della sierosa, degli annessi o della vagina (stadio FIGO III). Pertanto,

sebbene la stadiazione definitiva del tumore sia ottenuta chirurgicamente, la RM è raccomandata per la stadiazione del tumore endometriale prima del trattamento e può guidare le scelte terapeutiche (come ad esempio i trattamenti per preservare la fertilità) La società europea di radiologia uro-genitale ha rilasciato delle linee guida specifiche per standardizzare l'esecuzione, l'interpretazione e la refertazione della RM per la stadiazione del tumore endometriale, ed il ruolo della sequenza T2 pesata nel protocollo di studio è ampiamente riconosciuto e consolidato [17]. Nonostante ciò, la RM non è priva di limiti, come ad esempio la necessità di operatori sufficientemente esperti e la variabilità inter-operatore che resta piuttosto elevata [18,19]. Tali limiti potrebbero essere superati con l'utilizzo di modelli di radiomica.

1.3 Radiomica

L'approccio convenzionale alle immagini radiologiche, in oncologia come più in generale, si basa sulla valutazione di quanto visivamente valutabile e pertanto i radiologi includono tipicamente parametri di tipo qualitativo o semiquantitativo nei loro referti. Tuttavia, questa strategia comporta che una grande quantità di dati dal possibile significativo impatto clinico rimangano nascosti all'interno delle immagini medicali, che sono più che semplici fotogrammi ma rappresentano veri e propri dataset [20,21]. Inoltre, bisogna considerare che i descrittori semantici delle caratteristiche tumorali (come ad esempio "margini irregolari" o "diffusa eterogeneità") sono inevitabilmente proni ad una bassa riproducibilità intra- ed inter-osservatore, dipendono dall'esperienza del radiologo e potrebbero non riflettere in maniera significativa l'effettiva biologia della neoplasia [22]. Infatti, un tumore non può essere considerato come un'entità omogenea ma piuttosto l'insieme di multipli cloni cellulari con peculiarità biologiche indipendenti e rilevanti [23]. In tale contesto, il termine radiomica è stato introdotto nel 2012 per definire l'insieme di processi che consentono di estrarre un'elevata quantità di parametri quantitativi che riflettono l'eterogeneità delle immagini fornendo quindi importanti informazioni sul corrispondente fenotipo tumorale [24,25]. La radiomica è un processo complesso, che richiede numerosi passaggi schematicamente riassunti nella Figura 1 [26,27]. Il passaggio iniziale è rappresentato dall'acquisizione delle immagini medicali. Multiple metodiche ed apparecchiature possono essere utilizzate per analisi di radiomica. La segmentazione delle immagini rappresenta il secondo passaggio, è può essere

effettuata su di un'unica immagine per ottenere un campionamento del tessuto oggetto di studio (segmentazione 2D) o su ciascuna delle immagini ai fini di rappresentare l'intero volume di interesse (segmentazione 3D). Quando effettuata manualmente dall'operatore, la segmentazione delle immagini è un processo laborioso che richiede tempo ed esperienza. Inoltre, la segmentazione manuale può comportare variazioni che rendono l'analisi radiomica instabile rispetto a segmentazioni multiple prodotte da operatori differenti. Per questi motivi, sono stati proposti sistemi di segmentazione semi-automatica (assistita dal un software) e completamente automatica (interamente indipendente dall'operatore) [28]. L'introduzione di sistemi affidabili e condivisi per la segmentazione delle immagini potrebbe migliorare l'efficienza e facilitare l'implementazione sei sistemi di radiomica. Prima dell'estrazione dei parametri di radiomica, è necessario rendere omogenee le immagini medicali in termini di interslice spacing, intensità dei livelli di grigio ed ampiezza dei bin dell'istogramma dei livelli di grigio, attraverso processi noti come interpolazione, normalizzazione e discretizzazione. L'estrazione dei parametri di radiomica dalle regioni di interesse segmentate sulle immagini consente di ottenere parametri informative sulla forma, basate sulla

distribuzione dei valori di intensità/densità dei pixel (primo ordine), o che tengano in considerazione la distribuzione spaziale dei pixel inclusi nella regione di interesse (secondo ordine e superiori) [29]. La correlazione di questi parametri con le variabili cliniche di interesse è l'obiettivo finale della radiomica, e le sue applicazioni nel campo dei tumori del sistema genitourinario appaiono promettenti [30–33]. In un recente studio esplorativo, il nostro gruppo di ricerca ha evidenziato come un approccio di radiomica applicato alle immagini T2 pesate di RM possa consentire l'identificazione dell'infiltrazione miometriale profonda; quando le predizioni del modello di radiomica sono state rese note ad un radiologo, la sua accuratezza nell'identificazione dell'infiltrazione miometriale profonda è migliorata rispetto alla sola valutazione delle immagini, pur se non ad un livello di significatività statistica [34]. Questa esperienza preliminare, con i suoi incoraggianti risultati, ha rappresentato la base per la presente ricerca.

È interessante infine sottolineare come, nello specifico caso del tumore endometriale, la grande maggioranza degli studi di radiomica sia fondato su immagini RM [30]. Questo aspetto riflette in primo luogo la necessità degli approcci di radiomica di basarsi sulle procedure già consolidate nella pratica

clinica, con l'uso della RM attualmente favorito rispetto ad altre metodiche per la valutazione delle pazienti affette da tumore endometriale. La maggiore disponibilità di dati e la più frequente necessità del ricorso ad una determinata metodica incrementa le possibilità che un modello di radiomica possa essere traslato nella pratica clinica. Tuttavia, alcune interessanti ricerche condotte per esplorare il valore della radiomica applicata ad immagini TC e di imaging ibrido, hanno mostrato risultati incoraggianti sia nella valutazione dell'interessamento linfonodale e nella predizione della progressione di malattia, confermando pertanto che la radiomica può essere in grado di valutare l'eterogeneità del tumore dell'endometrio anche al di là della RM [35–37].

1.4 Machine learning

La grande quantità di dati ottenuta minando le immagini medicali attraverso la radiomica può essere gestita più agevolmente con tecniche di intelligenza artificiale che non con metodologie statistiche convenzionali [20]. In particolare, il machine learning è una branca dell'intelligenza artificiale focalizzata su algoritmi che possono essere addestrati come classificatori

anche per compiti per i quali non sono stati specificamente programmati in partenza [38]. In ambito oncologico, tali algoritmi possono rappresentare la base per realizzare dei veri e propri strumenti di supporto decisionale in grado di assistere il radiologo nella valutazione delle immagini in tutte le fasi della patologia, dalla diagnosi alla stadiazione sino alla valutazione della risposta alla terapia e della eventuale recidiva [39]. Tuttavia, per poter addestrare un algoritmo e realizzare un modello predittivo valido e generalizzabile, è indispensabile selezionare i parametri di radiomica effettivamente informative e rilevanti per lo specifico problema clinico [40]. Infatti, un modello basato su di un eccessivo numero di parametri di radiomica rischia di identificare correlazioni esclusivamente applicabili al dataset di addestramento (il cosiddetto overfitting) mentre al contrario, correlazioni complesse possono richiedere un numero maggiore di parametri di radiomica per consentire di ottenere modelli dall'accuratezza soddisfacente [41]. Ai fini di verificare l'effettiva generalizzabilità del modello, è necessario che i classificatori di machine learning addestrati vengano validati con prove effettuate su dati esterni o comunque non utilizzati per il processo di addestramento [42]. In generale, alcuni questi algoritmi possono essere addestrati ad analizzare

parametri predeterminati come nel caso delle analisi di radiomica mentre altri (come ad esempio nel deep learning) possono lavorare indipendentemente con le immagini per creare associazioni spesso non chiaramente definibili [43].

2. Obiettivi della ricerca

Lo scopo del progetto è stato quello di esplorare il possibile potenziale dei parametri di radiomica estratte da una sequenza comunemente acquisita e di riconosciuta importanza nei protocolli di studio RM per la stadiazione del tumore endometriale (sequenza T2 pesata) e di addestrare e validare un modello di machine learning per la stratificazione del rischio delle pazienti affette da tumore dell'endometrio.

3. Materiali e Metodi

3.1 Popolazione e standard di riferimento

Con disegno di studio retrospettivo, sono state arruolate presso due centri (Istituto 1: Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate; Istituto 2: Ospedale Pineta Grande) pazienti sottoposte a trattamento chirurgico per tumore endometriale tra gennaio 2016 e maggio 2020. La disponibilità di esame RM stadiativo preoperatorio eseguito non oltre un mese prima dell'intervento rappresentava il requisito per l'inclusione. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: 1) pregressi trattamenti per tumore endometriale; 2) presenza di artefatti a carico delle immagini RM; 3) neoplasia di dimensioni inferiori al centimetro. Le informazioni contenute nei referti anatomo-patologici elaborate analizzando i pezzi operatori (isterectomie radicali) sono stati usati per suddividere le pazienti in due classi di rischio. Nel dettaglio, pazienti con tumori endometriali di Tipo I e stadio FIGO IA sono state considerate come a basso rischio mentre le rimanenti come ad alto rischio. Ai fini di preservare una parte della popolazione in studio per la validazione esterna del modello, esclusivamente i casi raccolti dall'Istituto 1 sono stati utilizzati per la selezione dei parametri di radiomica e per l'addestramento del modello, mentre tutti i casi dell'Istituto 2 hanno costituito la partizione di validazione del modello finale.

3.2 Protocollo RM e segmentazione delle immagini

Le caratteristiche principali delle macchine di RM nonché i parametri tecnici della sequenza di interesse (T2 pesata) per entrambi gli istituti sono riportati nella Tabella 2. Per quanto concerne la segmentazione delle immagini, un radiologo ha identificato il tumore e ne ha delineato i contorni su ciascuna scansione in cui risultava evidenziabile nelle immagini acquisite in T2 sul piano sagittale, ottenendo in tal modo un volume di interesse che includeva l'intera neoplasia. Il processo di segmentazione è stato realizzato utilizzando un software gratuito (ITK-SNAP, v3.8.0). Inoltre, al fine di verificare la robustezza dei parametri di radiomica estratte alle possibili variazioni dovute al processo di segmentazione stesso, altri due radiologi hanno annotato indipendentemente un sottogruppo casuale di 30 pazienti dall'Istituto I, utilizzato per l'analisi di riproducibilità inter-osservatore. Un esempio di segmentazione è presentato in Figura 2.

3.3 Estrazione e selezione dei parametri di radiomica

I passaggi utilizzati per l'estrazione dei parametri di radiomica sono stati realizzati in conformità con le raccomandazioni dell'Imaging Biomarker Standardization Initiative impiegando il software gratuito PyRadiomics [44]. In particolare, per quanto concerne il preprocessing delle immagini, è stato applicato il resampling dei voxel a valori isotropici (2x2x2 mm), la normalizzazione dei valori di intensità (sottraendo da ciascuno il valore medio, dividendo per la deviazione standard e ridimensionando i valori a 100) e la normalizzazione con ampiezza fissa del bin (pari a 3). Inoltre, per accentuare le differenze in termini di eterogeneità tra i volumi di interesse, sono stati applicati filtri alle immagini di tipo wavelet e Laplacian of Gaussian. La selezione dei parametri di radiomica estratti per identificare quelle utili alla costruzione del modello è stata condotta con una strategia multicomponente. Prima di tutto, i parametri di radiomica non stabili a segmentazioni ripetute sono stati eliminati utilizzando l'analisi dell'Intraclass Correlation Coefficient (ICC) con un cut-off impostato ≥ 0.75 per la definizione di feature stabile [45]. Poi, quelli a bassa varianza (< 0.01) e quelle altamente correlate tra loro (> 0.80) al test di Pearson sono stati rimossi. Un least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) ha automaticamente identificato tra i rimanenti gli 8 parametri più promettenti. Dopo aver bilanciato il gruppo di addestramento con la tecnica del Synthetic Minority Oversampling, la recursive feature elimination (RFE) accoppiata ad una

macchina a vettori di supporto (SVM) ha consentito di identificare il set finale di parametri su cui basare il modello di machine learning.

I passaggi del processo di selezione dei parametri di radiomica sono stati condotti usando il pacchetto "irr" di R ed i pacchetti "pandas", "scikit-learn" and "imbalanced-learn" di Python.

3.4 Addestramento e validazione del modello di machine learning

Un modello di machine learning supervisionato tipo SVM è stato addestrato sui dati raccolti presso l'Istituto 1, e la performance di tale modello testata nello stesso dataset con una convalida crociata a 2-fold. Come stabilito da principio, fitting e tuning del modello non sono stati applicati ai dati dell'Istituto 2, riservato come partizione di dati per la validazione esterna. Per il calcolo delle metriche di accuratezza diagnostica del modello nella validazione, è stata costruita una matrice di confusione. È stata anche calcolata l'area sotto la curva ROC (Receiver Operating Characteristic -AUC-). Il Brier score è stato calcolato per la calibrazione del modello. Infine, per cercare di definire i processi che sottendono le decisioni classificative prese dal modello, I valori di Shapley che definiscono l'importanza di ciascuna feature sono stati calcolati.

Tutti questi passaggi sono stati svolti con i pacchetti "scikit-learn" e "SHAP" di Python.

3.5 Analisi statistica

Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per verificare la distribuzione normale delle variabili cliniche continue. In assenza di una distribuzione normale, le differenze in queste variabili (età e dimensioni delle lesioni) sono state valutate con il test di Mann-Whitney ed il test esatto di Fisher, come opportuno. Analogamente sono state valutate le differenze nelle variabili categoriche (basso rischio vs alto rischio), presentate in forma di percentuale. Un valore di p < 0.05 è stato utilizzato per definire la significatività statistica. Tutte le analisi statistiche sono state condotte con il pacchetto "stats" di R.

4. Risultati

4.1 Popolazione e dati clinici

Delle 164 pazienti potenzialmente elegibili, ne sono state escluse 9 per la presenza di artefatti, 16 per le ridotte dimensioni della neoplasia e 6 per pregressi trattamenti. La popolazione finale in studio pertanto includeva 133 pazienti, di cui 104 reclutate presso l'Istituto 1 e 29 presso l'Istituto 2. Le caratteristiche cliniche di interesse sono riportate in Tabella 3. I parametri non mostravano distribuzione normale e sono pertanto presentati come mediane e scarti interquartili. Le variabili cliniche non mostravano differenze significative tra i due istituti.

4.2 Radiomica e machine learning

In tutto, 1197 parametri di radiomica sono stati estratti per ogni paziente, di cui 214 (18%) erano stabili all'analisi dell'ICC. Per bassa varianza ne sono poi stati esclusi altri 4/214 (2%) mentre 175/210 (83%) sono stati eliminati per alta intercorrelazione. L'approccio LASSO ha poi selezionato 8 parametri tra i 35 rimanenti, ridotti a 4 dal sistema RFE:

- 1. log-sigma-2-0-mm-3D_firstorder_Median
- 2. original_glrlm_RunLengthNonUniformityNormalized

- 3. original_shape_Flatness
- 4. wavelet-LLH_glszm_ZoneEntropy

Il modello SVM addestrato utilizzando questi parametri ha ottenuto un'accuratezza del 71% sui dati dell'Istituto 1 con una AUC di 0,78. Nella validazione esterna, l'accuratezza del modello era del 72%, con AUC pari a 0,71 e Brier score di 0.21. I valori di Shapley nel test set sono raffigurati in un plot (Figura 3).

5. Discussione

I risultati ottenuti suggeriscono che un modello di machine learning basato su parametri di radiomica estratti dalla sequenza RM T2 pesata possa essere considerate uno strumento in grado di identificare le pazienti con tumore endometriale a basso rischio, per le quali un trattamento conservative potrebbe essere preso considerazione. Sebbene la performance del modello non raggiunga il livello desiderabile, è importante sottolineare come tale performance non si riduca quando al modello vengono presentati dati completamente nuovi nel processo di validazione esterna. In quest'ottica,

appare lecito ipotizzare che il rischio di overfitting del modello sia stato scongiurato attraverso un opportuno processo di selezione dei parametri di radiomica che ha condotto all'inclusione nel modello stesso di un numero limitato di esse, per la precisione quattro. In tal riguardo, è anche opportuno rimarcare che il gruppo di validazione esterna era costituito di esami RM acquisiti con un'apparecchiatura a diversa intensità di campo magnetico rispetto a quella utilizzata nei casi del dataset di addestramento, il che rappresenta un ulteriore elemento a supporto della buona generalizzabilità del modello in esame. Per quanto concerne le variabili cliniche infine, non sono state riscontrate significative differenze tra i gruppi di pazienti provenienti dai diversi Istituti, cosa che rappresenta un dato incoraggiante a supporto del fatto che la popolazione in studio possa essere rappresentativa della popolazione generale, il che potrebbe a sua volta rappresentare un punto a favore dell'affidabilità del modello.

Precedenti studi preliminari sono stati condotti per esplorare il potenziale ruolo della radiomica applicate alla RM per la predizione dei fattori prognostici ad alto-rischio nelle pazienti affette da tumore endometriale; tuttavia, per quanto incoraggianti, i risultati di questi lavori non erano

supportati da una validazione esterna ed erano esclusivamente focalizzati sui parametri di radiomica di primo ordine [46,47]. Inoltre, in questi studi pilota sono state ottenute delle regioni di interesse bidimensionale, approccio concettualmente simile a quello di una "biopsia virtuale", in quanto non tutto il tessuto neoplastico viene analizzato dal processo ma solo una parte di esso. A tal proposito, le più recenti evidenze indicano che la segmentazione tridimensionale delle immagini di RM possa essere superiore a quella bidimensionale nel contesto di analisi di radiomica volte alla caratterizzazione dei tumori endometriali, sebbene ulteriori studi siano necessari per confermare tali risultati [48]. Nel loro studio, Fasmer e colleghi hanno valutato in maniera indipendente single caratteristiche dei tumori endometriali ad alto rischio piuttosto che definire a monte le classi di rischio vere e proprie [48]. La strategia da loro adottata prevede l'utilizzo, al posto della sequenza T2, di sequenze T1 pesate acquisite dopo iniezione di mezzo di contrasto, rendendo difficile un confronto formale con i risultati ottenuti nella presente ricerca. Tuttavia, se si considera che per lo studio del tumore endometriale in RM sono stati proposti protocolli abbreviati che non richiedono la somministrazione del mezzo di contrasto, riducendo costi d'esame e rischi per il paziente, un

approccio basato su sequenze T2 potrebbe risultare più vantaggioso ed ipoteticamente più facile da introdurre nella pratica clinica. In un lavoro recentemente pubblicato dal nostro gruppo di ricerca, abbiamo confermato ad esempio che per la valutazione dell'infiltrazione miometriale profonda, in caso di concordanza tra la sequenza T2 pesata e di diffusione, la somministrazione del mezzo di contrasto potrebbe non essere necessaria [49]. Recentemente, Chen et al. hanno proposto un modello di radiomica basato su immagini RM T2 pesate per la stratificazione del rischio di pazienti affette da tumore endometriale [50]. Nel loro lavoro, il modello presentato ha raggiunto una AUC pari a 0,82 nell'identificazione delle pazienti a basso rischio. Tuttavia, se da un lato questi risultati confermano il ruolo importante dei parametri di radiomica derivati dalla sequenza T2 pesata, il risultato di accuratezza finale andrebbe valutato con cautela. In prima istanza, gli Autori non hanno validato la performance del loro modello su esami esterni provenienti da un Istituto indipendente e pertanto un calo della performance potrebbe verificarsi applicando il modello al di fuori del contesto di studio. In più, nel loro lavoro non è stata verificata la stabilità dei parametri di radiomica a segmentazioni ripetute; ne consegue che parametri di radiomica non robusti potrebbero essere

stati inclusi inavvertitamente nel modello, non consentendo di escludere che il risultato in termini di performance sia eccessivamente ottimistico. In un più complesso lavoro multicentrico è stato invece realizzato un nomogramma di radiomica per l'identificazione del tumore endometriale ad alto rischio, la cui performance è stata validata su ben due coorti esterne ed indipendenti di pazienti, con risultati entusiasmanti (AUC pari a 0,75 e 0,85 nel primo e nel secondo gruppo rispettivamente) [51]. Il modello presentato in questo studio ha dunque mostrato una performance superiore a quello sviluppato nella presente ricerca, ma richiede l'estrazione di parametri di radiomica da ben tre sequenze di RM (T2 pesata, T1 pesata dopo contrasto e sequenza di diffusione). Di conseguenza, il vantaggio in termini di accuratezza diagnostica è stato ottenuto a spese di una maggiore complessità e di un maggior carico di lavoro, specie in termini di annotazione delle immagini, una procedura dispendiosa in termini di tempo. Inoltre, un simile modello rischierebbe di non poter essere universalmente applicabile (ad esempio, in quelle pazienti con controindicazioni alla somministrazione di mezzo di contrasto). È infine interessante evidenziare che, nel loro studio, Yan e colleghi hanno riscontrato un maggior peso nel modello dei parametri di radiomica estratti dalla

sequenza T2 pesata rispetto alle altre sequenze. Questo risultato supporta la scelta di lavorare per ottimizzare un modello più semplice basato unicamente sull'analisi radiomica delle immagini T2 pesate. In ultimo, è opportuno commentare i risultati della nostra precedente esperienza preliminare alla luce di quelli ottenuti nella ricerca qui presentata. L'accuratezza del modello da noi realizzato per la sola identificazione dell'infiltrazione miometriale profonda, anch'esso basato su immagini T2 pesate, aveva infatti dimostrato una performance particolarmente elevata, con una AUC pari a 0,94. La performance inferiore ottenuta dal modello attuale può essere ricercata nel fatto che lo scopo classificativo per cui è stato realizzativo include molteplici fattori oltre all'infiltrazione miometriale profonda, risultando pertanto più complesso [34]. In quest'ottica, sarebbe possibile ipotizzare un sistema predittivo di tipo misto (qualitativo e di radiomica) in grado di ottimizzare le capacità predittive della RM nella valutazione del tumore endometriale.

6. Limiti

La presente ricerca è gravata da alcuni limiti che meritano di essere riconosciuti e discussi. Prima di tutto, la natura retrospettiva dello studio

implica di per sé la possibilità che sussista un bias di selezione, rendendo indispensabile la replicazione dei risultati con un disegno prospettico. In secondo luogo, lavorando sui report anatomo-patologici in maniera retrospettiva, sono state considerate come FIGO IA anche delle pazienti non sottoposte a linfadenectomia e per le quali pertanto non sussisteva prova istologica di assenza di interessamento linfonodale. Sebbene questo stesso approccio sia stato utilizzato in passato da altri ricercatori [51], lo standard di riferimento ideale è comunque rappresentato dalla conferma anatomopatologica dell'assenza di malattia a livello linfonodale. Tuttavia, come ricordato in precedenza, la gestione chirurgica attuale del tumore endometriale non prevede la linfadenectomia per tutte le pazienti. Nel suddividere le pazienti nei gruppi basso ed alto rischio non sono state tenute in considerazione alcune caratteristiche del tumore endometriale di crescente interesse che potrebbero avere un impatto clinico tale da poter influenzare significativamente la stratificazione del rischio, come ad esempio parametri di natura molecolare [52,53]. Dato che l'utilizzo di questi elementi non è ancora ampiamente diffuso ed i relativi dati non erano disponibili, essi andrebbero considerati per futuri modelli predittivi. Infine, esistono parametri di natura

quantitativa che possono essere estratti con relativa semplicità dalle immagini di RM anche al di là dei processi di radiomica, ed il loro apporto al presente modello potrebbe essere meritevole di una ricerca dedicata [54].

7. Conclusioni

Pur rivestendo un ruolo cruciale nella stadiazione pretrattamento del tumore endometriale, la RM ha dei limiti legati all'interpretazione qualitativa delle immagini e deve essere integrata con metodiche più invasive per una efficace stratificazione del rischio. Tramite una rigorosa applicazione dei processi indispensabili per una robusta analisi radiomica, in questa ricerca è stato possibile identificare 4 parametri quantitativi riproducibili ed informativi con i quali addestrare un modello di machine learning che rappresenti uno strumento di supporto decisionale per la stratificazione del rischio, potenzialmente consentendo di superare gli attuali limiti della RM. In particolare, lo studio dell'eterogeneità a livello dell'intero volume tumorale su immagini RM T2 pesate ha dimostrato un interessante potenziale nell'identificazione delle pazienti con tumore endometriale ad alto. Il modello di machine learning esplorato ha mostrata una buona generalizzabilità,

sostenuta dalla riproducibilità dei risultati su dati provenienti da un Istituto indipendente con una macchina RM a differente intensità di campo magnetico. Utilizzando ulteriori dati sia di natura qualitativa RM che di natura clinicolaboratoristica, è possibile ipotizzare un ulteriore incremento nell'accuratezza del modello che allo stato è basato esclusivamente su dati di radiomica. Se adottato nella pratica clinica, un modello di questo tipo potrebbe ridurre il numero di procedure diagnostiche invasive non necessarie ed al contempo semplificare l'esecuzione degli esami di RM per le pazienti affette da tumore endometriale, in quanto il valore aggiunto ottenuto dall'analisi quantitativa delle immagini T2 pesate potrebbe rendere non necessaria la somministrazione del mezzo di contrasto, riducendo così al contempo i costi dell'esame. Questi risultati necessitano tuttavia di conferme e dovrebbero rappresentare la base di future ricerche nel campo, idealmente nel contesto di ricerche prospettiche multicentriche.

8. Bibliografia

- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal, Cancer Statistics, 2021,
 CA. Cancer J. Clin. 71 (2021) 7–33. doi:10.3322/caac.21654.
- J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo,
 D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality
 worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012,
 Int. J. Cancer. 136 (2015) E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
- K. Jhaveri, P. O' Donoghue, S. McSweeney, Genitourinary imaging:
 Current and emerging applications, J. Postgrad. Med. 56 (2010) 131.
 doi:10.4103/0022-3859.65291.
- [4] P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg, N. Abu-Rustum, E. Darai,
 Endometrial cancer, Lancet. 387 (2016) 1094–1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0.
- [5] D.O. Lee, M.H. Jung, H.Y. Kim, Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding, J. Obstet. Gynaecol. Res. 37 (2011) 1423–1426. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01558.x.

- [6] J. V. Bokhman, Two pathogenetic types of endometrial carcinoma,Gynecol. Oncol. 15 (1983) 10–17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7.
- S. Pecorelli, Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium, Int. J. Gynecol. Obstet. 105 (2009) 103–104.
 doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
- [8] N. Colombo, E. Preti, F. Landoni, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, C. Sessa, Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann. Oncol. 24 (2013) vi33–vi38. doi:10.1093/annonc/mdt353.
- [9] R.A. Brooks, G.F. Fleming, R.R. Lastra, N.K. Lee, J.W. Moroney, C.H. Son, K. Tatebe, J.L. Veneris, Current recommendations and recent progress in endometrial cancer, CA. Cancer J. Clin. (2019) caac.21561. doi:10.3322/caac.21561.
- [10] K. Pan, J. Gong, K. Huynh, M. Cristea, Current Systemic Treatment Landscape of Advanced Gynecologic Malignancies, Target. Oncol. 14 (2019) 269–283. doi:10.1007/s11523-019-00641-9.
- [11] A. Obermair, E. Baxter, D.J. Brennan, J.N. McAlpine, J.J. Muellerer, F.

Amant, M.D.J.M. van Gent, R.L. Coleman, S.N. Westin, M.S. Yates, C. Krakstad, M. Janda, Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies, Obstet. Gynecol. Sci. 63 (2020) 417–431. doi:10.5468/ogs.19169.

- [12] J. Knez, L. Al Mahdawi, I. Takač, M. Sobočan, The Perspectives of Fertility Preservation in Women with Endometrial Cancer, Cancers (Basel). 13 (2021) 602. doi:10.3390/cancers13040602.
- [13] V.R. Bollineni, S. Ytre-Hauge, O. Bollineni-Balabay, H.B. Salvesen, I.S. Haldorsen, High Diagnostic Value of 18 F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature, J. Nucl. Med. 57 (2016) 879–885. doi:10.2967/jnumed.115.170597.
- [14] S.C. Faria, C.E. Devine, B. Rao, T. Sagebiel, P. Bhosale, Imaging and Staging of Endometrial Cancer, Semin. Ultrasound, CT MRI. 40 (2019) 287–294. doi:10.1053/j.sult.2019.04.001.
- [15] I.S. Haldorsen, H.B. Salvesen, What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer?, Curr. Oncol. Rep. 18 (2016) 25.
 doi:10.1007/s11912-016-0506-0.

- [16] J.L. Alcázar, B. Gastón, B. Navarro, R. Salas, J. Aranda, S. Guerriero, Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis, J. Gynecol. Oncol. 28 (2017). doi:10.3802/jgo.2017.28.e86.
- [17] S. Nougaret, M. Horta, E. Sala, Y. Lakhman, I. Thomassin-Naggara, A. Kido, G. Masselli, N. Bharwani, E. Sadowski, A. Ertmer, M. Otero-Garcia, R.A. Kubik-Huch, T.M. Cunha, A. Rockall, R. Forstner, Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology, Eur. Radiol. 29 (2019) 792–805. doi:10.1007/s00330-018-5515-y.
- [18] S. Woo, S.Y. Kim, J.Y. Cho, S.H. Kim, Assessment of deep myometrial invasion of endometrial cancer on MRI: added value of second-opinion interpretations by radiologists subspecialized in gynaecologic oncology, Eur. Radiol. 27 (2017) 1877–1882. doi:10.1007/s00330-016-4582-1.
- [19] I.S. Haldorsen, J.A. Husby, H.M.J. Werner, I.J. Magnussen, J. Rørvik,
 H. Helland, J. Trovik, Ø.O. Salvesen, A. Espeland, H.B. Salvesen,
 Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement

between radiologists, Eur. Radiol. 22 (2012) 1601–1611. doi:10.1007/s00330-012-2400-y.

- [20] B. Kocak, E.S. Durmaz, E. Ates, O. Kilickesmez, Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners, Diagnostic Interv. Radiol. 25 (2019) 485–495. doi:10.5152/dir.2019.19321.
- [21] 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.
- [22] S.S.F. Yip, H.J.W.L. Aerts, Applications and limitations of radiomics, Phys. Med. Biol. 61 (2016) R150–R166. doi:10.1088/0031-9155/61/13/R150.
- [23] H.J.W.L. Aerts, E.R. Velazquez, R.T.H. Leijenaar, C. Parmar, P. Grossmann, S. Carvalho, J. Bussink, R. Monshouwer, B. Haibe-Kains, D. Rietveld, F. Hoebers, M.M. Rietbergen, C.R. Leemans, A. Dekker, J. Quackenbush, R.J. Gillies, P. Lambin, Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach, Nat. Commun. 5 (2014) 4006. doi:10.1038/ncomms5006.

- [24] A. Castaldo, D.R. De Lucia, G. Pontillo, M. Gatti, S. Cocozza, L. Ugga,
 R. Cuocolo, State of the Art in Artificial Intelligence and Radiomics in Hepatocellular Carcinoma, Diagnostics. 11 (2021) 1194.
 doi:10.3390/diagnostics11071194.
- [25] S. Nougaret, H. Tibermacine, M. Tardieu, E. Sala, Radiomics: an Introductory Guide to What It May Foretell, Curr. Oncol. Rep. 21 (2019) 70. doi:10.1007/s11912-019-0815-1.
- [26] J.E. van Timmeren, D. Cester, S. Tanadini-Lang, H. Alkadhi, B.
 Baessler, Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection, Insights Imaging. 11 (2020) 91. doi:10.1186/s13244-020-00887-2.
- [27] M. Avanzo, J. Stancanello, I. El Naqa, Beyond imaging: The promise of radiomics, Phys. Medica. 38 (2017) 122–139.
 doi:10.1016/j.ejmp.2017.05.071.
- [28] R. Cuocolo, A. Comelli, A. Stefano, V. Benfante, N. Dahiya, A. Stanzione, A. Castaldo, D.R. De Lucia, A. Yezzi, M. Imbriaco, Deep Learning Whole-Gland and Zonal Prostate Segmentation on a Public

<scp>MRI</scp> Dataset, J. Magn. Reson. Imaging. 54 (2021) 452– 459. doi:10.1002/jmri.27585.

- [29] W. Rogers, S. Thulasi Seetha, T.A.G. Refaee, R.I.Y. Lieverse, R.W.Y. Granzier, A. Ibrahim, S.A. Keek, S. Sanduleanu, S.P. Primakov, M.P.L. Beuque, D. Marcus, A.M.A. van der Wiel, F. Zerka, C.J.G. Oberije, J.E. van Timmeren, H.C. Woodruff, P. Lambin, Radiomics: from qualitative to quantitative imaging, Br. J. Radiol. 93 (2020) 20190948. doi:10.1259/bjr.20190948.
- [30] L. Manganaro, G.M. Nicolino, M. Dolciami, F. Martorana, A. Stathis, I.
 Colombo, S. Rizzo, Radiomics in cervical and endometrial cancer, Br. J.
 Radiol. 94 (2021) 20201314. doi:10.1259/bjr.20201314.
- [31] A. Stanzione, M. Gambardella, R. Cuocolo, A. Ponsiglione, V. Romeo,
 M. Imbriaco, Prostate MRI radiomics: A systematic review and radiomic quality score assessment, Eur. J. Radiol. 129 (2020) 109095.
 doi:10.1016/j.ejrad.2020.109095.
- [32] S. Ursprung, L. Beer, A. Bruining, R. Woitek, G.D. Stewart, F.A.Gallagher, E. Sala, Radiomics of computed tomography and magnetic

resonance imaging in renal cell carcinoma—a systematic review and meta-analysis, Eur. Radiol. 30 (2020) 3558–3566. doi:10.1007/s00330-020-06666-3.

- [33] A. Stanzione, C. Ricciardi, R. Cuocolo, V. Romeo, J. Petrone, M. Sarnataro, P.P. Mainenti, G. Improta, F. De Rosa, L. Insabato, A. Brunetti, S. Maurea, MRI Radiomics for the Prediction of Fuhrman Grade in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: a Machine Learning Exploratory Study, J. Digit. Imaging. 33 (2020) 879–887. doi:10.1007/s10278-020-00336-y.
- [34] A. Stanzione, R. Cuocolo, R. Del Grosso, A. Nardiello, V. Romeo, A. Travaglino, A. Raffone, G. Bifulco, F. Zullo, L. Insabato, S. Maurea, P.P. Mainenti, Deep Myometrial Infiltration of Endometrial Cancer on MRI: A Radiomics-Powered Machine Learning Pilot Study, Acad. Radiol. (2020). doi:10.1016/j.acra.2020.02.028.
- [35] M. Nakajo, M. Jinguji, A. Tani, H. Kikuno, D. Hirahara, S. Togami, H. Kobayashi, T. Yoshiura, Application of a Machine Learning Approach for the Analysis of Clinical and Radiomic Features of Pretreatment [18F]-FDG PET/CT to Predict Prognosis of Patients with Endometrial

Cancer, Mol. Imaging Biol. 23 (2021) 756–765. doi:10.1007/s11307-021-01599-9.

- [36] J. Chen, B. He, D. Dong, P. Liu, H. Duan, W. Li, P. Li, L. Wang, H. Fan, S. Wang, L. Zhang, J. Tian, Z. Huang, C. Chen, Noninvasive CT radiomic model for preoperative prediction of lymph node metastasis in early cervical carcinoma, Br. J. Radiol. 93 (2020) 20190558. doi:10.1259/bjr.20190558.
- [37] E. De Bernardi, A. Buda, L. Guerra, D. Vicini, F. Elisei, C. Landoni, R. Fruscio, C. Messa, C. Crivellaro, Radiomics of the primary tumour as a tool to improve 18F-FDG-PET sensitivity in detecting nodal metastases in endometrial cancer, EJNMMI Res. 8 (2018) 86. doi:10.1186/s13550-018-0441-1.
- [38] R. Cuocolo, M. Caruso, T. Perillo, L. Ugga, M. Petretta, Machine Learning in oncology: A clinical appraisal, Cancer Lett. 481 (2020) 55– 62. doi:10.1016/j.canlet.2020.03.032.
- [39] 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.

- [40] P. Lambin, R.T.H. Leijenaar, T.M. Deist, J. Peerlings, E.E.C. de Jong, J. van Timmeren, S. Sanduleanu, R.T.H.M. Larue, A.J.G. Even, A. Jochems, Y. van Wijk, H. Woodruff, J. van Soest, T. Lustberg, E. Roelofs, W. van Elmpt, A. Dekker, F.M. Mottaghy, J.E. Wildberger, S. Walsh, Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine, Nat. Rev. Clin. Oncol. 14 (2017) 749–762. doi:10.1038/nrclinonc.2017.141.
- [41] B.J. Erickson, P. Korfiatis, Z. Akkus, T.L. Kline, Machine Learning for Medical Imaging, RadioGraphics. 37 (2017) 505–515.
 doi:10.1148/rg.2017160130.
- [42] M.E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs, I. Häggström, P. Szczypiński,
 P. Gibbs, G. Cook, Introduction to Radiomics, J. Nucl. Med. 61 (2020)
 488–495. doi:10.2967/jnumed.118.222893.
- [43] L. Lecointre, J. Dana, M. Lodi, C. Akladios, B. Gallix, Artificial

intelligence-based radiomics models in endometrial cancer: A systematic review, Eur. J. Surg. Oncol. (2021). doi:10.1016/j.ejso.2021.06.023.

[44] A. Zwanenburg, M. Vallières, M.A. Abdalah, H.J.W.L. Aerts, V. Andrearczyk, A. Apte, S. Ashrafinia, S. Bakas, R.J. Beukinga, R. Boellaard, M. Bogowicz, L. Boldrini, I. Buvat, G.J.R. Cook, C. Davatzikos, A. Depeursinge, M.-C. Desseroit, N. Dinapoli, C.V. Dinh, S. Echegaray, I. El Naqa, A.Y. Fedorov, R. Gatta, R.J. Gillies, V. Goh, M. Götz, M. Guckenberger, S.M. Ha, M. Hatt, F. Isensee, P. Lambin, S. Leger, R.T.H. Leijenaar, J. Lenkowicz, F. Lippert, A. Losnegård, K.H. Maier-Hein, O. Morin, H. Müller, S. Napel, C. Nioche, F. Orlhac, S. Pati, E.A.G. Pfaehler, A. Rahmim, A.U.K. Rao, J. Scherer, M.M. Siddique, N.M. Sijtsema, J. Socarras Fernandez, E. Spezi, R.J.H.M. Steenbakkers, S. Tanadini-Lang, D. Thorwarth, E.G.C. Troost, T. Upadhaya, V. Valentini, L. V. van Dijk, J. van Griethuysen, F.H.P. van Velden, P. Whybra, C. Richter, S. Löck, The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping, Radiology. 295 (2020) 328–338. doi:10.1148/radiol.2020191145.

- [45] T.K. Koo, M.Y. Li, A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research, J. Chiropr. Med. 15 (2016) 155–163. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012.
- [46] Y. Ueno, B. Forghani, R. Forghani, A. Dohan, X.Z. Zeng, F.
 Chamming's, J. Arseneau, L. Fu, L. Gilbert, B. Gallix, C. Reinhold,
 Endometrial Carcinoma: MR Imaging–based Texture Model for
 Preoperative Risk Stratification—A Preliminary Analysis, Radiology.
 284 (2017) 748–757. doi:10.1148/radiol.2017161950.
- [47] S. Ytre-Hauge, J.A. Dybvik, A. Lundervold, Ø.O. Salvesen, C. Krakstad, K.E. Fasmer, H.M. Werner, B. Ganeshan, E. Høivik, L. Bjørge, J. Trovik, I.S. Haldorsen, Preoperative tumor texture analysis on MRI predicts high-risk disease and reduced survival in endometrial cancer, J. Magn. Reson. Imaging. 48 (2018) 1637–1647. doi:10.1002/jmri.26184.
- [48] K.E. Fasmer, E. Hodneland, J.A. Dybvik, K. Wagner-Larsen, J. Trovik,
 Ø. Salvesen, C. Krakstad, I.H.S. Haldorsen, Whole-Volume Tumor
 <scp>MRI</scp> Radiomics for Prognostic Modeling in Endometrial
 Cancer, J. Magn. Reson. Imaging. 53 (2021) 928–937.

doi:10.1002/jmri.27444.

- [49] A. Stanzione, S. Maurea, R. Danzi, R. Cuocolo, R. Galatola, V. Romeo, A. Raffone, A. Travaglino, A. Di Spiezio Sardo, L. Insabato, L. Pace, M. Scaglione, A. Brunetti, P.P. Mainenti, MRI to assess deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: A multi-reader study to evaluate the diagnostic role of different sequences, Eur. J. Radiol. 138 (2021) 109629. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109629.
- [50] J. Chen, H. Gu, W. Fan, Y. Wang, S. Chen, X. Chen, Z. Wang, MRI-Based Radiomic Model for Preoperative Risk stratification in Stage I Endometrial Cancer, J. Cancer. 12 (2021) 726–734.
 doi:10.7150/jca.50872.
- [51] B.C. Yan, Y. Li, F.H. MA, F. Feng, M.H. Sun, G.W. Lin, G.F. Zhang, J.W. Qiang, Preoperative Assessment for High-Risk Endometrial Cancer by Developing an <scp>MRI</scp> - and Clinical-Based Radiomics Nomogram: A Multicenter Study, J. Magn. Reson. Imaging. 52 (2020) 1872–1882. doi:10.1002/jmri.27289.
- [52] J.M. Piulats, E. Guerra, M. Gil-Martín, B. Roman-Canal, S. Gatius, R.

Sanz-Pamplona, A. Velasco, A. Vidal, X. Matias-Guiu, Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma, Gynecol. Oncol. 145 (2017) 200–207. doi:10.1016/j.ygyno.2016.12.015.

- [53] D.A. Levine, Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, Nature. 497 (2013) 67–73. doi:10.1038/nature12113.
- [54] J. Chen, W. Fan, H. Gu, Y. Wang, Y. Liu, X. Chen, S. Ren, Z. Wang, The value of the apparent diffusion coefficient in differentiating type II from type I endometrial carcinoma, Acta Radiol. 62 (2021) 959–965. doi:10.1177/0284185120944913.

9. Tabelle

Tabella 1. Stadiazione con i criteri FIGO per i tumori endometriali.

Stadio	Definizione		
Ι	Il tumore è confinato al corpo dell'utero		
- IA - IB	 Non infiltra il miometrio o comunque per meno del 50% Infiltra il miometrio per il 50% o oltre 		
II	Infiltrazione dello stroma cervicale ma non extra-uterina		
III	Diffusione loco-regionale del tumore		
- IIIA - IIIB - IIIC1 - IIIC2	 Infiltrazione diretta o indiretta di sierosa e/o annessi Infiltrazione diretta o indiretta di vagina e/o parametrio Metastasi ai linfonodi pelvici Metastasi ai linfonodi para-aortici 		
IV	Diffusione a distanza del tumore		
- IVA - IVB	 Infiltrazione della vescica e/o dell'intestino Metastasi a distanza (ad esempio omento, polmoni o fegato) 		

	Istituto 1	Istituto 2
Intensità di campo	2 Т	15 T
magnetico	5 1	1.5 1
Tempo di ripetizione	4500-6000 ms	2550-3000 ms
Tempo di eco	94-106 ms	80-87 ms
Spessore di strato	4 mm	4 mm
Matrice	256x256	320x320

Tabella 2. Parametri tecnici della sequenza T2 pesata nei due istituti.

Tabella 3. Le caratteristiche principali della popolazione in studio con I risultati del test di confronto tra la popolazione di addestramento (Istituto 1) e quella di validazione esterna indipendente (Istituto 2).

	Istituto 1 (n=104)	Istituto 2 (n=29)	р
Età (anni)*	63 (12,5)	60 (12)	0.28
Diametro (mm)*	41.5 (35,5)	40 (15)	0.72
Basso rishio [#]	56/104 (54%)	11/29 (38%)	0.15

*Mediana, con scarto interquartile in parentesi.

#Numero sul totale, percentuale in parentesi.

11.Figure

Figura 1. Schema semplificato dei passaggi indispensabili per l'analisi radiomica.



Figura 2. Esempio del processo di segmentazione utilizzato per la ricerca. In A un'immagine della sequenza T2 pesata sul piano sagittale, in B si apprezza l'area segmentata in rosso ed in C il volume tumorale ottenuto segmentando tutte le immagini in cui il tumore è apprezzabile.



Figura 3. I valori di Shapley per i parametri di radiomica nella validazione esterna.

