



**Università
degli Studi
di Palermo**

AREA QUALITÀ, PROGRAMMAZIONE E SUPPORTO STRATEGICO
SETTORE STRATEGIA PER LA RICERCA
U. O. DOTTORATI

Dottorato di Ricerca “Medicina Molecolare e Clinica”
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile,
Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE)
Settore Scientifico Disciplinare MED/36 Diagnostica per Immagini e Radioterapia

**VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DELL'EPATOCARCINOMA AI
TRATTAMENTI TRANSARTERIOSI:
ANALISI DI MODELLI INTEGRATI CLINICO-RADIOMICI**

**IL DOTTORE
ROBERTO CANNELLA**

**IL COORDINATORE
PROF. ANTONINO TUTTOLOMONDO**

**IL TUTOR
PROF. ANTONINO TUTTOLOMONDO**

**COTUTOR
PROF. GIUSEPPE BRANCATELLI**

**CICLO XXXV
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2021/2022**

Indice

CAPITOLO 1 – Introduzione.....	3
1.1 L’epatocarcinoma: ruolo dell’imaging.....	3
1.2 Opzioni terapeutiche per l’epatocarcinoma.....	6
1.3 La Radiomica.....	8
CAPITOLO 2 – Scopo dello studio.....	13
CAPITOLO 3 – Materiali e Metodi.....	15
3.1 Popolazione di studio.....	15
3.2 Dati tecnici di risonanza magnetica.....	16
3.3 Analisi qualitativa delle immagini di risonanza magnetica.....	18
3.4 Segmentazione ed estrazione delle features di radiomica.....	21
3.5 Valutazione dell’outcome lesionale.....	23
3.6 Analisi statistica delle variabili qualitative.....	24
3.7 Costruzione dei modelli integrati di radiomica.....	24
CAPITOLO 4 – Risultati.....	28
4.1 Popolazione di studio.....	28
4.2 Analisi delle variabili cliniche.....	30

4.3 Analisi delle variabili qualitative LI-RADS.....	32
4.4 Performance del modello integrato di radiomica 1.....	34
4.5 Performance del modello integrato di radiomica 2.....	38
CAPITOLO 5 – Discussione.....	41
Bibliografia.....	47

CAPITOLO 1 - Introduzione

1.1 L'epatocarcinoma: ruolo dell'imaging

L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta la sesta neoplasia maligna per incidenza nella popolazione generale e la terza causa di morte per cancro nel mondo [1]. L'HCC nel 90% dei casi insorge su fegato cirrotico o su epatopatie croniche avanzate [1]. I principali fattori di rischio per l'insorgenza della cirrosi e per lo sviluppo dell'HCC sono l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), da virus dell'epatite B (HBV), la steatosi epatica non alcolica (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) e l'abuso di alcol.

La diagnostica radiologica svolge un ruolo di fondamentale importanza nella diagnosi e valutazione post-trattamento dell'HCC. Nei pazienti cirrotici o ad alto rischio di sviluppare HCC, la diagnosi di epatocarcinoma può essere posta in maniera non invasiva, ovvero senza la necessità di conferma istopatologica, in presenza di lesioni che mostrino dimensioni pari o superiori a 1 cm e alcune caratteristiche radiologiche tipiche, come l'enhancement non periferico in fase arteriosa, il "washout" in fase portale e/o tardiva e la presenza di una capsula, documentati negli studi di Tomografia Computerizzata (TC) e/o Risonanza Magnetica (RM) con somministrazione di mezzo di contrasto [1, 2]. Nella pratica clinica, la diagnostica radiologica dell'epatocarcinoma si basa su un algoritmo decisionale sviluppato dall'*American College of Roentology* (ACR), denominato "*Liver Imaging Reporting and Data System*" (LI-RADS) che considera dei criteri visivi/qualitativi rilevati all'imaging di TC o RM con mezzo di contrasto per stabilire la probabilità di malignità di una lesione focale epatica in pazienti cirrotici o ad alto rischio [2, 3]. Il sistema LI-RADS consente di classificare le lesioni in cinque

principali categorie: LR-1, se la lesione è certamente benigna e la probabilità di malignità è pressoché zero; LR-2 per lesioni probabilmente benigne; LR-3 per lesioni con probabilità intermedia di malignità; LR-4 se la lesione è probabilmente HCC, ed LR-5 se certamente HCC, che si associa ad una probabilità di lesione maligna del 98% e ad una probabilità di epatocarcinoma del 95% [2, 3]. Infine, l'algoritmo LI-RADS include le lesioni con invasione vascolare neoplastica, classificabili come LR-TIV, e lesioni certamente o probabilmente maligne, ma senza caratteristiche specifiche per HCC, classificabili come LR-M [2, 3]. Le lesioni LR-M sono associate a una probabilità di malignità del 93%, ma nel 36% dei casi si tratta di HCC con caratteristiche atipiche all'imaging [4].

In pazienti ad alto rischio di epatocarcinoma, l'imaging RM consente di ottenere una sensibilità significativamente superiore rispetto alla TC (rispettivamente dell'82% *vs* 66%) con valori di specificità sovrapponibili (rispettivamente del 91% *vs* 92%) [5]. In particolare, uno dei vantaggi della risonanza magnetica è che può essere acquisita o con somministrazione di mezzo di contrasto extracellulare o con mezzo di contrasto epatospecifico. Nella pratica clinica, sono attualmente presenti due mezzi di contrasto epatospecifici: l'acido gadoxetico (Gd-EOB-DTPA) e il gadobenato dimeglumina (Gd-BOPTA). Questi mezzi di contrasto possiedono le caratteristiche dei mezzi di contrasto extracellulari nelle fasi acquisite precocemente, ma forniscono inoltre un'informazione di tipo funzionale grazie alla fase epatospecifica, fase in cui il mezzo di contrasto è captato solamente dagli epatociti sani, ma non riesce ad essere captato dagli epatociti mal funzionanti o dalle cellule non epatocitarie, come nel caso di neoplasie epatocellulari, o di lesioni con origine non epatica. L'acido gadoxetico ha un'escrezione per il 50% circa per via renale, e per il restante 50% viene captato dagli epatociti sani attraverso il trasportatore

Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) B1/B3 ed è eliminato per via biliare attraverso le *Multidrug-Resistant Proteins* (MRP), consentendo un'acquisizione della fase epatospecifica già 20 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto [2].

Durante il processo di epatocarcinogenesi, si verifica una progressiva perdita dei recettori di membrana OATP B1/B3, che si rifletterà in una ridotta captazione del mezzo di contrasto epatospecifico. Nelle immagini acquisite in fase epatospecifica, l'HCC sarà pertanto ipointenso rispetto al parenchima epatico nel 90% dei casi, mentre in circa il 10% dei casi, gli HCC risulteranno isointensi o iperintensi in fase epatospecifica a causa di un'anomala espressione dei trasportatori di membrana OATP B1/B3 [6]. Diversi studi hanno valutato la correlazione tra l'intensità di segnale dell'HCC nella fase epatospecifica e l'aggressività biologica delle lesioni, dimostrando che HCC iperintensi nella fase epatospecifica sono associati a un maggiore grado di differenziazione tumorale e a un ridotto rischio di recidiva di malattia dopo resezione chirurgica, rappresentando un potenziale biomarker non invasivo correlato all'aggressività tumorale [7–9]. Inoltre, la RM con somministrazione di acido gadoxetico ha incrementato la sensibilità per la diagnosi di HCC, consentendo di differenziare con maggiore accuratezza le lesioni maligne da quelle benigne, basandosi sulla combinazione tra l'intensità di segnale ottenuta nella fase epatospecifica e le caratteristiche di vascolarizzazione delle lesioni [10, 11]. Una recente meta-analisi ha dimostrato che l'RM con fase epatospecifica consente di ottenere una sensibilità del 87% e una specificità del 92% per la diagnosi di HCC, con un incremento della performance diagnostica rispetto all'RM senza fase epatospecifica [12]. In pazienti cirrotici o ad alto rischio, è stato dimostrato che il 92% delle lesioni ipointense in fase epatospecifica erano istologicamente HCC o noduli displastici di alto grado [13]. Pertanto, un'accurata quantificazione delle caratteristiche

intensitometriche delle lesioni in fase epatospecifica potrebbe rappresentare un importante marcatore non invasivo per la stratificazione del rischio e per la correlazione con l'aggressività biologica della malattia nei pazienti con epatocarcinoma.

1.2 Opzioni terapeutiche per l'epatocarcinoma

In base all'estensione tumorale e alla severità della malattia epatica sottostante, sono disponibili diverse opzioni terapeutiche nei pazienti con HCC [1]. Attualmente, il sistema di stadiazione clinica più utilizzato è quello del *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC), nel quale i pazienti vengono classificati in cinque differenti stadi in accordo alla valutazione prognostica e alle possibilità di trattamento terapeutico [1]. I pazienti in stadio molto precoce (BCLC stage 0) presentano HCC di dimensioni inferiori a 2 cm, senza invasione vascolare o noduli satelliti visibili, e con una funzione epatica conservata [1]. In questi pazienti, la resezione chirurgica o l'ablazione tumorale percutanea rappresentano i trattamenti di prima scelta e sono associati ad un'ottima sopravvivenza libera da malattia [1]. I pazienti in stadio precoce (BCLC stage A) presentano da uno a tre noduli di HCC con diametro massimo inferiore a 3 cm e funzione epatica preservata; le principali opzioni terapeutiche sono la resezione chirurgica, l'ablazione percutanea e, quando possibile, il trapianto epatico [1]. Lo stadio intermedio (BCLC stage B) include un'ampia definizione diagnostica basata sull'estensione del carico tumorale (pazienti con HCC multifocale), e sulla funzionalità epatica, comprendendo i pazienti che non sono candidabili a chirurgia o a trattamento ablativo in relazione alla loro funzionalità epatica ridotta. Pertanto, nei pazienti in stadio intermedio (BCLC B), non candidabili a resezione epatica, o come bridge per il trapianto, i trattamenti locoregionali transarteriosi, ed in

particolare la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) a l'embolizzazione transarteriosa (TAE) sono raccomandati come trattamento di prima linea [1, 14]. I pazienti con sintomi legati all'HCC, invasione macrovascolare o con localizzazioni metastatiche di malattia sono considerati in stadio avanzato (BCLC stage C) e sono pertanto candidabili a terapia sistemica [1, 14]. Infine, per i pazienti in stadio terminale, non trapiantabili e con funzionalità epatica marcatamente compromessa (BCLC stage D), viene raccomandata la sola terapia di supporto, in relazione alla prognosi infausta e alla sopravvivenza notevolmente ridotta [1].

Nei pazienti con HCC avanzato non più suscettibili a trattamenti locoregionali, gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), che agiscono inibendo l'angiogenesi tumorale, hanno rappresentato per lungo tempo la terapia sistemica di prima linea per l'epatocarcinoma, grazie alla dimostrazione di un incremento della sopravvivenza rispetto alla migliore terapia di supporto nei pazienti con HCC avanzato [15]. Recentemente, l'avvento dell'immunoterapia ha rappresentato un significativo cambiamento nelle scelte terapeutiche per l'HCC, con risultati promettenti nei trials clinici in termini di migliore sopravvivenza, riduzione del carico tumorale e accettabile tollerabilità [16]. In particolare, in recenti trials, l'immunoterapia combinata utilizzando agenti con meccanismo di azione complementare ha dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza rispetto alla terapia convenzionale con inibitori delle tirosin-chinasi [17]. Il trial IMbrave150, in particolare, ha valutato l'efficacia terapeutica della combinazione di Bevacizumab (un anticorpo *anti-Vascular Endotelial Growth Factor* [VEGF]) e Atezolizumab (un anticorpo *anti-Programmed Death-Ligand 1* [PD-L1]) rispetto alla monoterapia con Sorafenib, un inibitore delle tirosin-chinasi, e ha dimostrato un significativo incremento della sopravvivenza globale, della sopravvivenza libera da

progressione di malattia e un aumento del tasso di risposta alla terapia [17]. Pertanto, tale trattamento è stato approvato come terapia di prima linea in pazienti con HCC avanzato [18, 19]. Inoltre, il recente trial HIMALAYA ha mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza in pazienti trattati con la combinazione Durvalumab (anticorpo anti-PD-L1) e Tremelimumab (anticorpo *anti-cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4* [CTLA-4]) rispetto al Sorafenib ed è stato aggiunto alle opzioni terapeutiche di prima linea dal BCLC [20, 21].

L'avvento di queste nuove opzioni terapeutiche e l'evoluzione delle evidenze scientifiche legate ai trattamenti locoregionali dell'HCC ha portato ad un'evoluzione dello schema terapeutico del BCLC, introducendo il concetto del *treatment stage migration*, applicato quando delle caratteristiche specifiche del paziente possono portare a un cambiamento della raccomandazione ottimale all'opzione terapeutica che sarebbe considerata prioritaria per uno stadio più avanzato [19]. Questo potrebbe essere particolarmente importante per i pazienti con HCC in stadio intermedio, al fine di consentire un più rapido accesso alle terapie sistemiche o ad una combinazione di trattamenti locoregionali e sistemici. Pertanto, la valutazione della risposta a trattamenti locoregionali quali l'embolizzazione transarteriosa rappresenta un punto di cruciale importanza per ottimizzare e personalizzare le scelte terapeutiche in base all'aggressività tumorale e alle caratteristiche cliniche e biumorali del paziente.

1.3 La Radiomica

La radiomica rappresenta una nuova frontiera della radiologia basata sull'estrazione e sull'analisi di dati quantitativi dalle immagini TC e RM, che non

potrebbero essere rilevati dall'occhio umano, e sull'uso di questi dati per la creazione di modelli che possano supportare le decisioni cliniche [22]. I dati quantitativi si basano sulla valutazione della “*texture*” delle lesioni e consentono di estrarre informazioni aggiuntive che riflettano l'eterogeneità lesionale e l'aggressività biologica delle lesioni. Le immagini radiologiche, infatti, non costituiscono esclusivamente una mera rappresentazione grafica delle lesioni, ma sono una fonte importante di dati che possono essere estratti ed analizzati valutando le caratteristiche densitometriche e/o intensimetriche di ciascun pixel che compone le immagini [23]. L'ipotesi alla base dell'utilizzo della radiomica è che le caratteristiche intrinseche delle diverse lesioni possano essere correlate alle loro caratteristiche istopatologiche e molecolari, così da predirne l'aggressività biologica e la risposta terapeutica, fornendo informazioni aggiuntive per la creazione di una medicina personalizzata. Tali caratteristiche possono inoltre essere sfruttate per la creazione di modelli clinico-radiomici basati su algoritmi di *machine learning* e intelligenza artificiale, al fine di implementare le performance diagnostiche nella pratica clinica.

Gli algoritmi di radiomica richiedono un complesso procedimento per l'analisi delle immagini e la costruzione dei modelli diagnostici. Tale procedimento si articola nelle seguenti fasi: acquisizione delle immagini, segmentazione delle lesioni, estrazione delle *features* di radiomica, riduzione e selezione delle *features*, costruzione del modello diagnostico e validazione in coorti indipendenti [24, 25]. La radiomica può essere applicata a qualsiasi tipo di immagini radiologiche, anche se la maggior parte degli studi attualmente disponibili in letteratura ha valutato il potenziale della radiomica applicata agli studi TC ed RM con mezzo di contrasto [26]. La scelta della fase o della sequenza da utilizzare per l'estrazione delle *features* ha una importante rilevanza per la costruzione di

un algoritmo di radiomica. Le sequenze post-contrastografiche, ad esempio, possono consentire di ottenere informazioni aggiuntive sull'eterogeneità tumorale ma possono anche essere influenzate da differenze nella somministrazione del mezzo di contrasto. Le sequenze acquisite senza somministrazione di mezzo di contrasto possono essere più riproducibili, ma la segmentazione delle lesioni può risultare più difficoltosa a causa della scarsa visibilità delle lesioni nelle immagini acquisite senza somministrazione di mezzo di contrasto [25]. Recenti studi hanno evidenziato come anche i parametri di acquisizione legati al tipo di scanner e allo spessore di ricostruzione delle immagini possano potenzialmente influenzare la riproducibilità dei modelli di radiomica applicati a popolazioni multicentriche [27, 28]. La segmentazione delle lesioni può essere effettuata in maniera manuale da radiologi esperti oppure in maniera semiautomatica, mediante l'ausilio di algoritmi di segmentazione. La segmentazione manuale è attualmente considerata lo standard di riferimento nella maggior parte degli studi di radiomica, tuttavia, può essere limitata dall'impegno temporale richiesto per la segmentazione delle lesioni, specie per i tumori più voluminosi [24, 25]. Inoltre, un'ottimale segmentazione deve essere effettuata in maniera tridimensionale, su tutte le immagini in cui è visualizzabile la lesione, in modo da ottenere un'ottimale quantizzazione dell'eterogeneità tumorale, che può variare nelle differenti aree della lesione.

Successivamente risulta necessario estrarre le *features* di radiomica che possono essere calcolate attraverso software dedicati. Le *features* di radiomica possono essere classificate in tre principali ordini. Le *features* di primo ordine sono ottenute dall'analisi della distribuzione dell'istogramma delle intensità/densità dei pixel inclusi nella regione di interesse della segmentazione [29]. Tra le principali *features* di primo ordine vi sono la media (ovvero la media dei pixels nella regione di interesse), la deviazione standard, la

mediana, la curtosi (correlata all'altezza del picco dell'istogramma), la skewness (correlata all'asimmetria dell'istogramma) e l'entropia [29]. Le *features* di secondo ordine si basano sulla distribuzione spaziale delle *features* in pixel consecutivi nell'immagine in esame e includono classi di *features* come il *grey level co-occurrence matrix* (GLCM), che quantifica le coppie di pixel consecutive in specifiche direzioni, o il *grey-level run length matrix* (GLRLM) che quantifica i pixel consecutivi con medesima intensità/densità in specifiche direzioni. Le *features* di terzo ordine si basano su algoritmi matematici più complessi, quali quelle estratte da immagini filtrate attraverso la Laplacian of Gaussian Filter o le wavelet-based *features*.

A causa dell'elevato numero di *features* estratte da ciascuna immagine, prima della costruzione dell'algoritmo di radiomica, si deve provvedere a una riduzione e selezione delle *features*, al fine di evitare problematiche di overfitting e sovracampionamento legate all'elevato numero di *features* estratte da un numero di lesioni relativamente limitato. Le *features* selezionate possono essere utilizzate per costruire il modello di radiomica, che può integrare altre variabili cliniche e biomolecolari al fine di costruire un modello integrato clinico-radiomico.

Le principali applicazioni della radiomica in ambito oncologico includono la predizione delle caratteristiche istopatologiche e molecolari delle lesioni, la predizione della risposta a trattamenti locoregionali o sistemici e la stima della sopravvivenza dei pazienti [29]. In ambito epatico, diversi studi hanno validato il potenziale della radiomica per la diagnosi differenziale delle lesioni benigne in fegato non cirrotico [30, 31], per la differenziazione tra lesioni focali benigne e maligne [32], per la predizione delle caratteristiche istopatologiche delle lesioni, quali la presenza di invasione microvascolare [33, 34], e per la valutazione della risposta terapeutica in pazienti con metastasi epatiche

o HCC [35, 36]. Inoltre, l'analisi radiomica del parenchima epatico permette di stimare la presenza di fibrosi [37, 38] e la funzionalità epatica [39]. La creazione di un modello mirato alla predizione della risposta alla terapia transarteriosa integrando *features* di radiomica con caratteristiche cliniche e bioumorali potrebbe essere particolarmente rilevante in pazienti con HCC, al fine di creare una *signature* personalizzata che consenta di guidare e personalizzare la scelta terapeutica in questi pazienti.

CAPITOLO 2 – Scopo dello studio

La predizione della risposta alla terapia rappresenta un punto cruciale per la personalizzazione del trattamento terapeutico e per una ottimale gestione clinica [40]. Sebbene diversi studi abbiano proposto dei modelli basati su variabili clinico-laboratoristiche per la predizione della risposta al trattamento in pazienti con HCC sottoposti a terapie locoregionali, includendo variabili quali il numero di noduli di HCC, l'età dei pazienti e i markers bioumorali (ad esempio l' α -fetoproteina) insieme a funzione epatica e performance status, i risultati non hanno portato ad un modello univoco da utilizzare in ambito clinico per predire la risposta ai trattamenti locoregionali [41, 42]. Precedenti studi hanno incluso variabili qualitative e caratteristiche radiologiche dell'HCC all'imaging TC e/o RM come potenziali fattori predittivi di risposta alla terapia [43, 44]. Tuttavia, l'utilizzo di variabili radiologiche qualitative può essere soggetto a diversi limiti, quali la variabilità inter-osservatore, l'esperienza del radiologo, e le differenti definizioni delle caratteristiche imaging nelle varie linee guida per la diagnosi non invasiva dell'HCC. Pertanto, la predizione della risposta alla terapia è un significativo problema tuttora irrisolto nella pratica clinica.

La costruzione di un modello integrato di radiomica che includa caratteristiche clinico-laboratoristiche, radiologiche convenzionali e di *texture analysis*, potrebbe costituire un approccio innovativo per l'identificazione di un modello di supporto alle decisioni cliniche. Le *features* di radiomica possono essere combinate con le caratteristiche cliniche, biomolecolari e radiologiche al fine di costruire modelli predittivi utili alla caratterizzazione delle lesioni focali, predire la risposta al trattamento e la prognosi dei pazienti [22, 23]. Studi preliminari hanno esplorato il potenziale della radiomica e della *texture analysis* per la predizione della risposta al trattamento e la

prognosi in pazienti con HCC trattati mediante TACE o TAE utilizzando le immagini pretrattamento acquisite mediante imaging TC [45–52] o RM con mezzo di contrasto extracellulare [53–59]. In letteratura non è stata ancora valutata l'accuratezza della radiomica in RM con acido gadoxetico in combinazione con le variabili cliniche, biomolecolari e radiologiche qualitative. In particolare, le immagini acquisite nella fase epatospecifica potrebbero fornire informazioni aggiuntive sull'eterogeneità tumorale, legate alla differente captazione del mezzo di contrasto epatospecifico nelle cellule tumorali. Inoltre, non è stato ancora confrontato l'impatto delle differenti analisi statistiche e computazionali sulla costruzione e accuratezza diagnostica dei modelli di radiomica. L'ipotesi alla base di questo progetto è che l'analisi radiomica combinata con le caratteristiche clinico-laboratoristiche e le variabili radiologiche qualitative possa dimostrarsi un valore aggiunto per la predizione della risposta alla terapia transarteriosa in pazienti con HCC attraverso la quantificazione dell'eterogeneità tumorale, la quale è strettamente collegata all'aggressività biologica delle lesioni.

Lo scopo di questo progetto è quello di valutare il potenziale della radiomica nelle immagini RM acquisite con acido gadoxetico, integrando le *features* di radiomica con le variabili clinico-laboratoristiche e le caratteristiche qualitative delle lesioni al fine di predire la risposta dell'epatocarcinoma all'embolizzazione transarteriosa, mediante validazione di modelli statistici e computazionali.

CAPITOLO 3 – Materiali e Metodi

Questo progetto di ricerca è stato approvato dal comitato etico del Policlinico Universitario Paolo Giaccone (verbale N° 10/2020).

3.1 Popolazione di studio

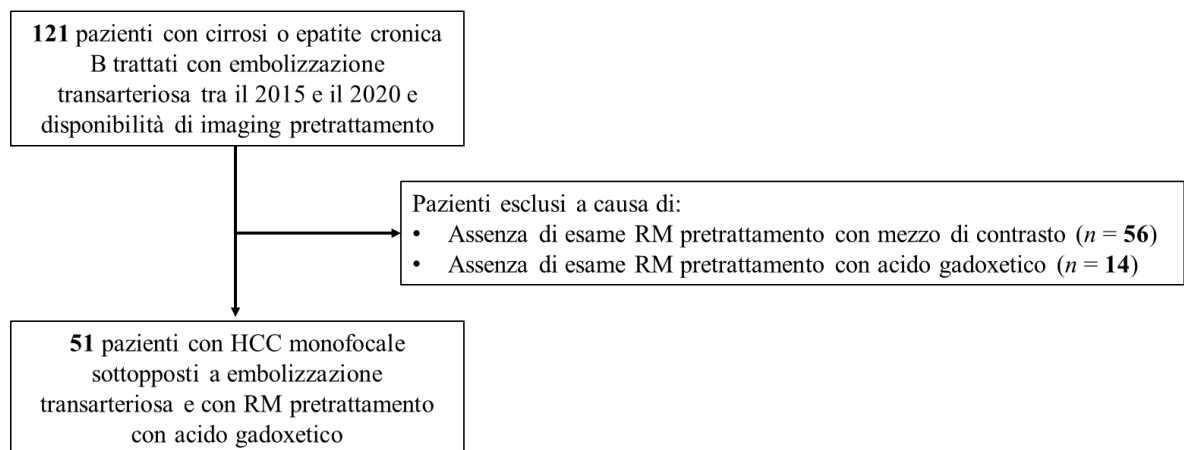
La popolazione di studio è stata individuata mediante una ricerca nei database clinici e radiologici del Policlinico Paolo Giaccone per indentificare i pazienti adulti che rispettavano i seguenti criteri di inclusione 1) diagnosi di cirrosi o epatite virale B, in accordo con l’algoritmo LI-RADS per la diagnosi non invasiva di HCC [2]; 2) presenza di HCC monofocale senza precedenti trattamenti locoregionali o sistemici; 3) presenza di esame RM acquisito con acido gadoxetico nei trenta giorni precedenti al trattamento transarterioso; 4) embolizzazione transarteriosa eseguita tra il 2015 e il 2020.

La popolazione iniziale era costituita da 121 pazienti con cirrosi o epatite cronica B trattati con embolizzazione transarteriosa tra il 2015 e il 2020 e disponibilità di imaging pretrattamento (**Figura 1**). Al fine di ottenere una popolazione omogenea per l’effettuazione dell’analisi radiomica, i pazienti che presentavano i seguenti criteri sono stati esclusi dallo studio: 1) assenza di RM con mezzo di contrasto prima del trattamento ($n = 56$); 2) RM pre-trattamento acquisita con mezzo di contrasto extracellulare o gadobenato dimeglumina ($n = 14$).

La popolazione di studio ha incluso un totale di 51 pazienti (37 uomini, 14 donne, con età mediana di 73 anni e intervallo di 44–85 anni) con HCC monofocale e disponibilità di imaging RM pre-trattamento con acido gadoxetico. Sono state acquisite

le loro variabili clinico-laboratoristiche, quali età al momento del trattamento, sesso, caratteristiche laboratoristiche, markers tumorali, storia di ascite o varici, e score di Child-Pugh.

Figura 1: Diagramma di flusso per la selezione dei pazienti inclusi nello studio.



3.2 Dati tecnici di Risonanza Magnetica

Gli esami RM sono stati acquisiti tramite due tomografi da 1,5 Tesla. In particolare, 27 pazienti hanno eseguito lo studio con il tomografo Signa Excite (General Electric, Healthcare, Milwaukee, WI, USA), 24 pazienti con il tomografo Intera Achieva (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Entrambi gli scanner RM sono corredati da una bobina addominale phased-array a 16 canali.

Tutti gli esami sono stati acquisiti con un protocollo dedicato per l'imaging epatico, in accordo con le raccomandazioni tecniche riportate dal sistema LI-RADS [60]. Il protocollo di acquisizione includeva le seguenti sequenze: sequenza assiale T2-pesata turbo o fast spin-echo (con e senza saturazione del grasso), sequenza assiale T1-pesata

dual gradient-recalled echo (con immagini acquisite in fase e fuori fase), sequenza assiale pesata in diffusione (diffusion weighted imaging, DWI), acquisita con valori di b di 0, 150, e 800 sec/mm^2 . Inoltre, sono state acquisite sequenze assiali T1-pesate 3D gradient-recalled echo con saturazione del grasso (*Liver Acquisition with Volume Acceleration*, LAVA, General Electric; o *T1-weighted high-resolution isotropic volume examination*, THRIVE, Philips Healthcare) prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. I dettagli tecnici dei parametri delle sequenze acquisite sono riportati nella **Tabella 1**.

Tabella 1: Parametri di scansione utilizzati nel protocollo di studio RM del fegato.

	Sequenze assiali T2-pesate	Sequenze assiali dual in fase e fuori fase	Sequenze assiali T1-pesate prima e dopo m.d.c.	Imaging pesato in diffusione (DWI)
1,5T RM Signa Excite, GE Healthcare				
Tempo di Ripetizione (ms)	1800–2400	150	3,8	1400
Tempo di Eco (ms)	47–65	2,2/4,5	1,8	76
Flip Angle (gradi)	90	70	12	90
Numero delle fette	33–38	66–74	92–116	33–36
Spessore delle fette (mm)	6	4	4,4	6
Intervallo di ricostruzione (mm)	7	5	2,2	7
Campo di vista (mm)	350–400 x 350–400	350–400 x 350–400	350–400 x 350–400	350–400 x 350–400
Matrice di acquisizione	256 x 224	256 x 160	256 x 256	144 x 192
Numero di eccitazioni	4	1	0,71	2
1,5T RM Achieva, Philips Healthcare				
Tempo di Ripetizione (ms)	1073–3000	100	4,4	2195
Tempo di Eco (ms)	80–200	2,3/4,6	2,1	57
Flip Angle (gradi)	90	80	10	90
Numero delle fette	28–36	60–72	83–110	116–140
Spessore delle fette (mm)	6	4,5	5	7
Intervallo di ricostruzione (mm)	7	2,5	2,3	7
Campo di vista (mm)	268–252 x 206–144	188 x 156	270 x 188	108 x 81
Matrice di acquisizione	350–400 x 350–400	350–400 x 350–400	350–400 x 350–400	350–400 x 350–400
Numero di eccitazioni	2	1	1	2

Per l'imaging post-contrastografico è stato somministrato un bolo di mezzo di contrasto con dose di 0,025 mmol/Kg di acido gadoxetico (Gd-EOB-DTPA, Primovist, Bayer Healthcare, Berlino, Germania), iniettato mediante ago-cannula da 16–18 Gauge, tramite la vena antecubitale destra con un flusso di 1 ml/sec, seguito da un bolo di soluzione fisiologica di 20 ml alla stessa velocità di iniezione utilizzando un iniettore automatico (Medrad® Spectris Solaris® EP, Bayer Healthcare, Berlino, Germania). Le fasi post-contrastografiche includevano una fase arteriosa tardiva (acquisita a circa 12–14 secondi dopo la detezione del mezzo di contrasto nell'aorta addominale tramite la tecnica del bolus tracking), fase portale (50–60 secondi), fasi di transizione (a 3 e 5 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto) e la fase epatospecifica (20 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto).

3.3 Analisi qualitativa delle immagini di risonanza magnetica

Due radiologi (con sette e sei anni di esperienza nell'imaging epatico) hanno analizzato tutti gli esami RM con acido gadoxetico eseguiti prima del trattamento transarterioso. Gli studi sono stati valutati in consenso e in cieco sui dati clinici dei pazienti. Le lesioni sono state analizzate utilizzando l'algoritmo diagnostico LI-RADS v2018 [2]. I radiologi hanno valutato la presenza dei criteri maggiori, in particolare: dimensioni, enhancement non ad anello in fase arteriosa (*nonrim* APHE), washout non periferico (valutato solo in fase portale in quanto l'uso dell'acido gadoxetico non consente una valutazione del washout nelle fasi di transizione), capsula dotata di enhancement, crescita sopra la soglia di progressione. Infine, è stata assegnata una categoria LI-RADS finale in accordo con la tabella diagnostica LI-RADS (**Figura 2**) [2]. È stata valutata

inoltre la presenza di criteri ancillari di malignità, sia non specifici che specifici per HCC, e di criteri ancillari che favoriscono la benignità, in accordo con le definizioni LI-RADS (**Tabella 2**) [2]. A causa della bassa incidenza dei criteri ancillari che favoriscono la benignità rilevati nella popolazione oggetto dello studio (solamente l'isointensità in fase epatospecifica è stata riscontrata in una lesione), questi ultimi sono stati esclusi dall'analisi finale.

Figura 2: Uomo di 76 anni con cirrosi epatica secondaria ad infezione da epatite C. La risonanza magnetica con acido gadoxetico dimostra la presenza nel quarto segmento di una lesione del diametro di 3 cm, con enhancement non ad anello in fase arteriosa (A), washout non periferico e capsula dotata di enhancement in fase portale (B). Quali reperti ancillari, la lesione mostra ipointensità in fase di transizione (C), iperintensità moderata in T2 (D), restrizione della diffusione (E) e sfumata ipointensità in fase epatospecifica (F). La lesione è classificata come LR-5 (definitivamente HCC) utilizzando l'algoritmo LI-RADS.

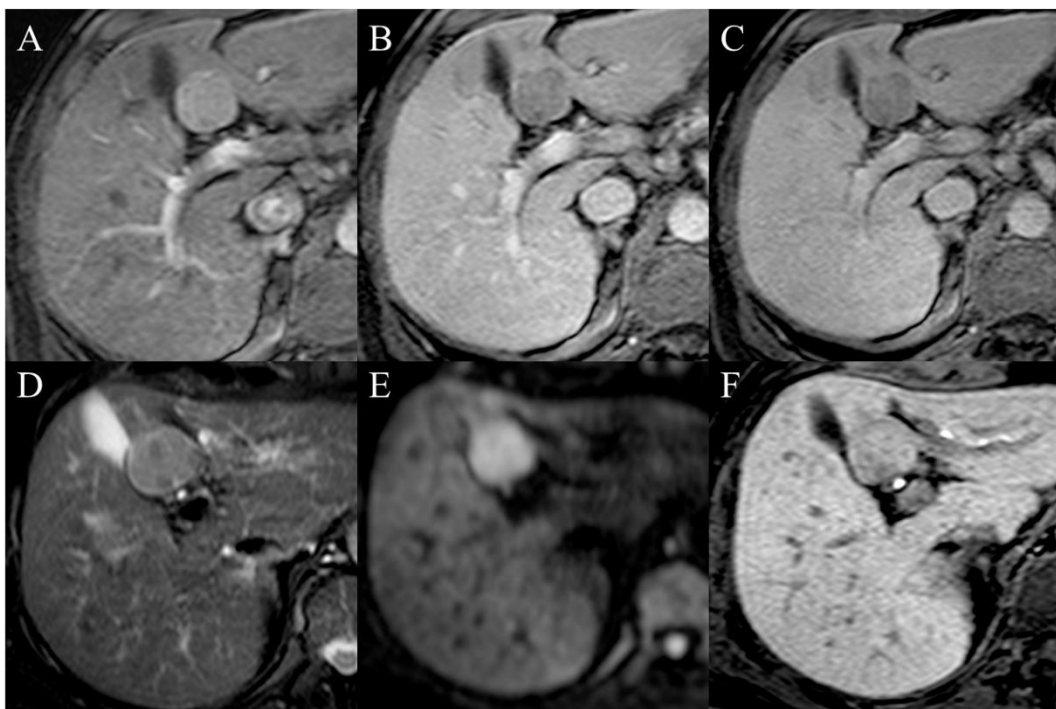


Tabella 2: Criteri LI-RADS utilizzati nell'analisi qualitativa delle immagini di risonanza magnetica con acido gadoxetico [2].

<p>Criteri maggiori</p> <p>Dimensione della lesione</p> <p>Enhancement non ad anello in fase arteriosa</p> <p>Capsula dotata di enhancement</p> <p>Washout non periferico</p> <p>Crescita sopra la soglia di progressione</p>	<p>Criteri ancillari suggestivi di malignità generica, non specifici per HCC</p> <p>Visibilità ecografica del nodulo</p> <p>Crescita sotto la soglia di progressione</p> <p>Restrizione della diffusione</p> <p>Iperintensità in T2 lieve-moderata</p> <p>Enhancement con aspetto a corona</p> <p>Lesione solida senza contenuto adiposo</p> <p>Lesione solida senza accumulo di ferro</p> <p>Ipointensità in fase di transizione</p> <p>Ipointensità in fase epatospecifica</p>
<p>Criteri ancillari suggestivi di malignità, specifici per HCC</p> <p>Capsula non dotata di enhancement</p> <p>Aspetto di nodulo-in-nodulo</p> <p>Aspetto a mosaico</p> <p>Cataboliti dell'emoglobina intralesionali</p> <p>Grasso intralesionale</p>	<p>Criteri ancillari suggestivi di benignità</p> <p>Stabilità dimensionale >2 anni</p> <p>Riduzione dimensionale</p> <p>Enhancement sovrapponibile ai vasi</p> <p>Vasi non distorti</p> <p>Accumulo di ferro intralesionale</p> <p>Marcata iperintensità in T2</p> <p>Isointensità in fase epatospecifica</p>

3.4 Segmentazione ed estrazione delle *features* di radiomica

La segmentazione delle lesioni è stata effettuata tramite un software di ricerca denominato Radiomics, versione 1.0.9 (Siemens Healthineers, Forchheim, Germania), dagli stessi due radiologi, in consenso, con un intervallo di tempo di un mese dall'analisi qualitativa al fine di evitare eventuali bias. Le sequenze utilizzate per la segmentazione sono state le sequenze assiali post-contrastografiche T1-pesate 3D gradient-recalled echo acquisite in fase portale, di transizione a 3 minuti ed epatospecifica. Considerato i possibili artefatti dovuti ai movimenti respiratori che sono descritti in letteratura in fase arteriosa in seguito alla somministrazione di acido gadoxetico, la fase arteriosa tardiva è stata esclusa dell'estrazione delle *features* di radiomica, al fine di evitare fattori di confondimento legati alla degradazione della qualità delle immagini nei pazienti con artefatti respiratori [61, 62]. Le sequenze selezionate sono state anonimizzate ed esportate in una workstation dedicata, equipaggiata con un software di ricerca per l'analisi radiomica (Radiomics, version 1.0.9; Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) [63]. Nelle varie immagini acquisite è stata tracciata manualmente una regione di interesse, includendo tutta l'area tumorale. Il software di radiomica aveva accesso al pacchetto PyRadiomics (Version 1.3.0) implementato in Python che ha permesso di estrarre 854 *features* di radiomica per ciascuna sequenza, per un totale di 2562 *features* estratte per ciascun paziente analizzato. Le *features* estratte includevano 18 *features* di primo ordine basate sulla distribuzione dell'istogramma delle intensità nella regione di interesse, 24 gray-level co-occurrence matrix (GLCM), 14 gray level dependence matrix (GLDM), 16 grey-level run-length matrix (GLRLM), 16 grey-level zone length matrix (GLZLM), 5 neighbouring gray tone difference matrix (NGTDM), 17 shape-based, e 743 wavelet-based *features*.

Una descrizione dettagliata delle *features* è disponibile nella documentazione online di PyRadiomics (<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>).

Esempi di segmentazione delle immagini nella fase epatospecifica sono illustrati nelle **Figure 3 e 4**.

Figura 3: Uomo di 73 anni con cirrosi epatica secondaria ad infezione da epatite C ed HCC monofocale del diametro di 3 cm nell'ottavo segmento. Le immagini mostrano la segmentazione tridimensionale della lesione con regione di interesse (A–C) e successiva volumetria (D) utilizzata per l'estrazione delle *features* nella fase epatospecifica.

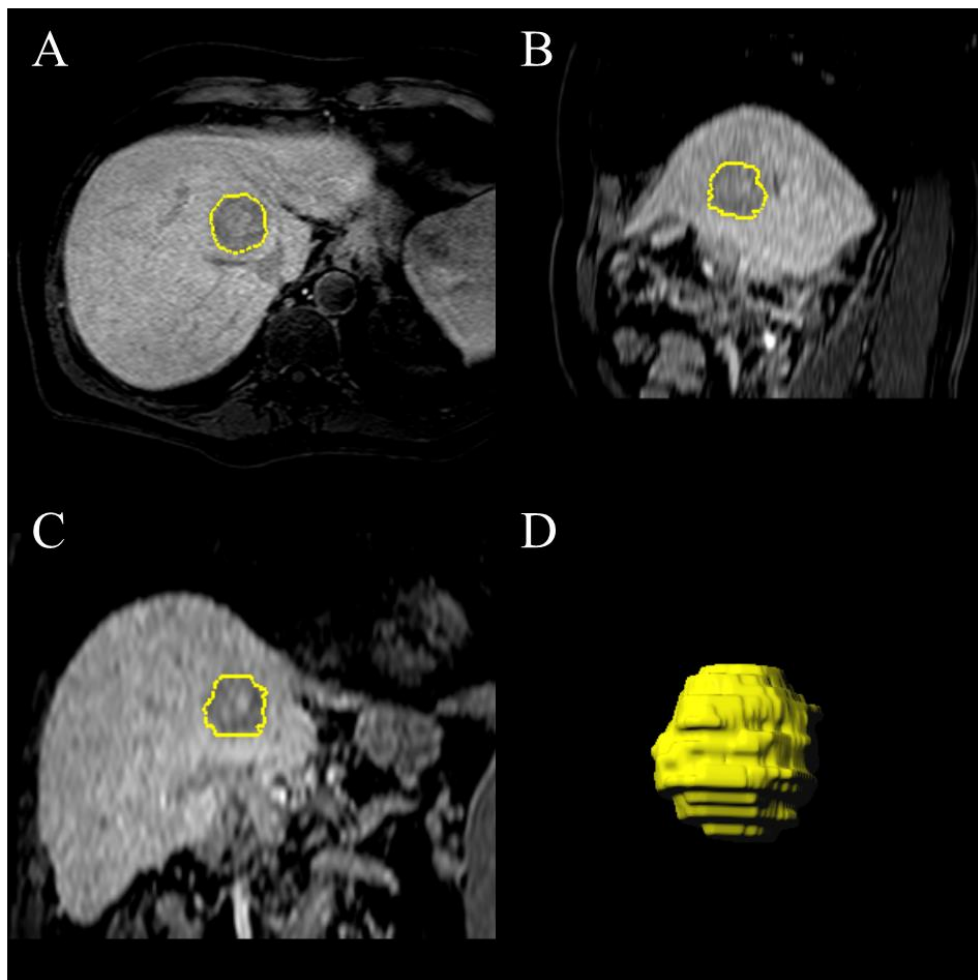
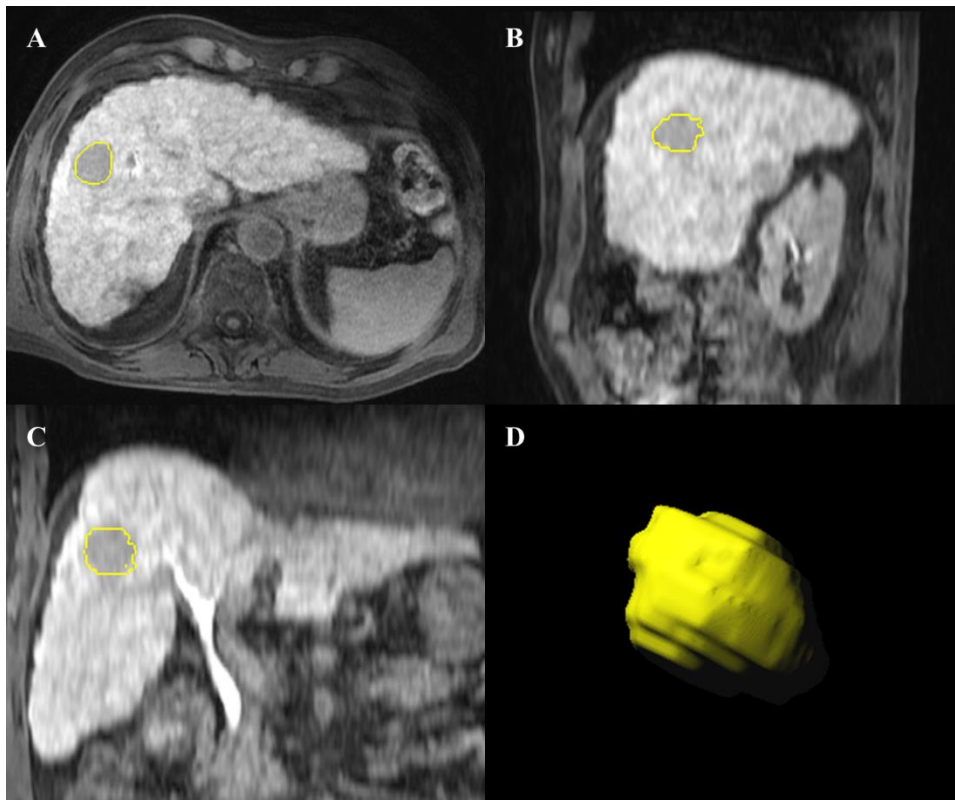


Figura 4: Uomo di 76 anni con cirrosi epatica secondaria ad infezione da epatite C ed epatocarcinoma monofocale del diametro di 2,7 cm nell’ottavo segmento. Le immagini mostrano la segmentazione tridimensionale della lesione con regione di interesse (A–C) e successiva volumetria (D) utilizzata per l’estrazione delle *features* nella fase epatospecifica.



3.5 Valutazione dell’outcome lesionale

L’outcome post-trattamento è stato valutato negli esami con mezzo di contrasto acquisiti un mese dopo la procedura di embolizzazione transarteriosa ed è stato utilizzato come standard di riferimento in questo studio. La risposta al trattamento è stata valutata mediante i criteri RECIST modificati (mRECIST) analizzando l’enhancement residuo intralesionale nelle lesioni trattate [64]. I pazienti sono stati categorizzati in risposta

completa (scomparsa completa dell'enhancement arterioso intratumorale), risposta parziale (riduzione di almeno il 30% dell'enhancement intratumorale), malattia stabile (né risposta parziale né progressione), e progressione di malattia (incremento di almeno il 20% delle dimensioni della lesione target) [64]. I pazienti con risposta completa e risposta parziale sono stati raggruppati in pazienti con risposta oggettiva.

3.6 Analisi statistica delle variabili qualitative

Le variabili categoriali sono state riportate con numeri e percentuali. Le variabili continue sono state riportate con mediana e range interquartile, dopo aver testato la loro distribuzione normale utilizzando il Shapiro-Wilk normality test. L'analisi delle variabili cliniche e delle caratteristiche radiologiche qualitative secondo il sistema LI-RADS è stata effettuata mediante il Pearson χ^2 o Fisher exact test per le variabili categoriali, e mediante il Mann-Whitney U test per le variabili quantitative. È stato considerato statisticamente significativo un p value < 0.05 . L'analisi statistica convenzionale è stata effettuata mediante software SPSS (Version 26, Armonk, NY, USA: IBM Corp).

3.7 Costruzione dei modelli integrati di radiomica

In questo progetto sono stati implementati due differenti approcci per la costruzione dei modelli di radiomica: un modello statistico basato sulla regressione logistica con *elastic net penalty* (modello 1) e un modello computazionale basato su un innovativo metodo di *hybrid descriptive-inferential feature extraction* che combina il *point biserial correlation* e la regressione logistica (modello 2) [65, 66]. La performance di ciascun modello è stata valutata per la predizione della risposta completa e della

risposta oggettiva utilizzando le immagini acquisite in fase portale, di transizione a 3 minuti, ed epatospecifica. Entrambi i modelli sono stati costruiti utilizzando il dataset di 854 *features* di radiomica estratto indipendentemente da ciascuna sequenza, e dei dataset combinati che includevano anche 12 variabili cliniche e 19 *features* qualitative del sistema LI-RADS. La performance dei modelli per la predizione della risposta è stata valutata mediante curve ROC (*receiver operating characteristics*), calcolando l'area sotto la curva ROC (AUC) con intervallo di confidenza del 95%, sensibilità, specificità e accuratezza.

Modello di radiomica 1

Per il modello di regressione logistica, i dataset di ciascuna fase sono stati divisi in maniera casuale in set di training (80% delle lesioni) e set di validazione (20% delle lesioni). Per la selezione delle *features* è stato adottato un modello logistico con *elastic net (e-net) penalty* nel set di training. I parametri di *tuning alpha* e *lambda* sono stati trovati nel seguente modo: è stata effettuata una ricerca a griglia dei valori *alpha* nell'intervallo [0.5, 1] e, per ogni *alpha* fisso, è stato trovato il *lambda* migliore utilizzando il 5-fold cross-validation. Il sistema e-net è stato preferito al LASSO al fine di ridurre la possibilità di selezionare zero *feature*. L'intervallo [0.5, 1] è stato scelto poiché in questo passaggio era più rilevante selezionare le *features* rispetto alla decorrelazione delle stesse.

Per la decorrelazione delle *features* è stato utilizzato un modello di regressione logistica con *ridge penalty* [67], mentre il *lambda* è stato nuovamente calcolato usando un 5-fold cross-validation.

Le analisi statistiche sono state utilizzate utilizzando il pacchetto R `glmnet` [68] and `islasso` [69]. Le analisi sono state condotte in collaborazione con uno statistico dedicato con 16 anni di esperienza.

Modello di radiomica 2

Per il modello basato sull'analisi computazionale è stato calcolato il *point-biserial correlation coefficient* (r_{pb}) tra ciascuna *feature* e l'outcome corrispondente in maniera tale da selezionare le *features* più discriminanti ed evitare problemi di sovracampionamento o ripetizione di *features* altamente correlate tra di loro con incidentale significatività statistica [65, 66]. Il valore assoluto di r_{pb} è stato utilizzato per ordinare le *features* in modo decrescente. Successivamente, è stato avviato un ciclo per aggiungere una colonna alla volta eseguendo un'analisi di regressione logistica. Il valore p dell'iterazione corrente è stato confrontato con l'iterazione precedente. Se tale valore non è diminuito, il ciclo è stato interrotto. Tale procedimento ha consentito l'identificazione delle *features* decorrelate associate con lo specifico outcome, in particolare con la risposta completa o oggettiva alla valutazione post-trattamento. Successivamente, è stata utilizzata la Discriminant Analysis (DA) come metodo per la classificazione delle *features* [70]. La DA è stata valutata utilizzando un k -fold cross-validation dividendo il dataset totale in training e validazione in ciascun k -fold. La divisione è stata realizzata in modo che sia il set di addestramento che quello di validazione mantenessero la stessa percentuale di outcome rispetto al set di dati originale. In particolare, un $k = 5$ è stato determinato empiricamente attraverso un trial-and-error method (k range: 5–15, step size di 5). Pertanto il dataset è stato diviso in 5 fold e il processo è stato ripetuto 5 volte

utilizzando ciascun fold come set di validazione e i rimanenti 4 fold come set di addestramento. Il modello di radiomica computazionale è stato sviluppato in collaborazione con un ingegnere informatico con 9 anni di esperienze nell'analisi computazionale.

CAPITOLO 4 - Risultati

4.1 Popolazione di studio

Sono stati analizzati 51 pazienti con HCC monofocale non sottoposto a precedenti trattamenti locoregionali o sistemici. La dimensione mediana delle lesioni era di 20 mm con un range interquartile di 16–30 mm. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad RM preoperatoria con acido gadoxetico entro il mese precedente al trattamento. Le caratteristiche generali delle lesioni sono riportate nella **Tabella 3**. Quarantasette (92,2%) lesioni erano state caratterizzate come LR-5 (definitivamente HCC) in base alla combinazione di criteri maggiori e dimensioni delle lesioni; quattro (7,8%) lesioni erano state caratterizzate come LR-4, e confermate istologicamente come HCC dopo biopsia percutanea. In particolare, due lesioni presentavano solo enhancement in fase arteriosa, senza washout o capsula in fase portale; in due lesioni non era apprezzabile alcun enhancement in fase arteriosa. Nessuna lesione nella popolazione in studio è stata caratterizzata come LR-M o LR-TIV a causa dell'assenza, rispettivamente, di lesioni con enhancement arterioso ad anello o invasione vascolare neoplastica.

La risposta al trattamento di embolizzazione transarteriosa, valutata tramite criteri mRECIST nell'imaging effettuato ad un mese dal trattamento, ha identificato 14 (27,4%) pazienti con risposta completa, 15 (29,4%) pazienti con risposta parziale, 19 (37,3%) con malattia stabile e 3 (5,9%) con progressione di malattia. Una risposta oggettiva (data dalla combinazione di risposta completa e parziale) è stata ottenuta in 29 (56,6%) pazienti.

Tabella 3: Caratteristiche generali delle lesioni nella popolazione in studio, valutate secondo l’algoritmo LI-RADSv2018 [2].

Caratteristiche	Numero (%)
Criteri maggiori	
Dimensione della lesione (mm)	20 (range 10 –75)
Enhancement non ad anello	49 (96,1%)
Capsula dotata di enhancement	23 (45,1%)
Washout non periferico	43 (84,3%)
Crescita sopra la soglia di progressione	4 (7,8%)
Criteri ancillari, non specifici per HCC	
Visibilità ecografica del nodulo	9 (17,6%)
Crescita sotto la soglia di progressione	14 (27,5%)
Restrizione della diffusione	33 (64,7%)
Iperintensità in T2 lieve-moderata	27 (52,9%)
Enhancement con aspetto a corona	3 (5,9%)
Lesione solida senza contenuto adiposo	4 (7,8%)
Lesione solida senza accumulo di ferro	0 (0%)
Ipointensità in fase di transizione	42 (82,4%)
Ipointensità in fase epatospecifica	44 (86,3%)
Criteri ancillari, specifici per HCC	
Capsula non dotata di enhancement	1 (2,0%)
Aspetto di nodulo-in-nodulo	4 (7,8%)
Aspetto a mosaico	4 (7,8%)
Cataboliti dell’emoglobina intralesionali	1 (2,0%)
Grasso intralesionale	9 (17,6%)

4.2 Analisi delle variabili cliniche

Le variabili cliniche e laboratoristiche distribuite nei pazienti con risposta completa sono riportate nella **Tabella 4**. Solo la conta piastrinica è risultata significativamente più elevata nei pazienti con risposta completa rispetto ai pazienti senza risposta completa (mediana 115,1 x10³/μl vs 80,0 x10³/μl; *p* = 0,021).

Tabella 4: Confronto tra le variabili cliniche e laboratoristiche in pazienti con risposta completa e senza risposta completa all'embolizzazione transarteriosa.

Caratteristiche	Risposta completa (<i>n</i> = 14)	Altri pazienti (<i>n</i> = 37)	<i>p</i> value
Età (anni)	72,5 (65,0, 75,7)	74,0 (67,0, 78,5)	0,526
Sesso			0,490
Uomini	9 (64,3)	28 (75,7)	
Donne	5 (35,7)	9 (24,3)	
Eziologia della cirrosi			0,649
Epatite C	12 (85,8)	31 (83,8)	
Epatite B	1 (7,1)	5 (13,5)	
Steatoepatite	1 (7,1)	1 (2,7)	
Albumina (g/dL)	3,4 (3,3, 3,9)	3,6 (3,2, 3,9)	0,767
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,7, 0,9)	0,8 (0,7, 1,0)	0,670
Bilirubina (mg/dL)	0,8 (0,6, 1,1)	0,8 (0,6, 1,2)	0,983
Conta piastrinica (x10 ³ /μl)	115,1 (97,0, 170,7)	80,0 (59,5, 120,0)	0,021
INR	1,0 (1,0, 1,1)	1,0 (1,0, 1,2)	0,380
α-fetoproteina (ng/mL)	10,3 (3,7, 122,0)	5,0 (2,9, 47,1)	0,597
Classe di Child-Pugh			0,170
A	14 (100)	31 (83,8)	
B	0 (0)	6 (16,2)	
Ascite	0 (0)	8 (21,6)	0,088
Varici	10 (71,4)	29 (78,4)	0,715

Le variabili cliniche e laboratoristiche distribuite nei pazienti con risposta oggettiva sono riportate nella **Tabella 5**. Nessuna delle variabili clinico-laboratoristiche è risultata essere un predittore statisticamente significativo della risposta oggettiva all'analisi univariata della popolazione in studio.

Tabella 5: Confronto tra le variabili cliniche e laboratoristiche in pazienti con risposta oggettiva e senza risposta oggettiva all'embolizzazione transarteriosa.

Caratteristiche	Risposta oggettiva (n = 29)	Assenza di risposta (n = 22)	p value
Età (anni)	73,0 (65,0, 79,5)	73,5 (69,5, 77,2)	0,614
Sesso			0,510
Uomini	20 (69,0)	17 (77,3)	
Donne	9 (31,0)	5 (22,7)	
Eziologia della cirrosi			0,864
Epatite C	24 (82,8)	19 (86,4)	
Epatite B	4 (13,8)	2 (9,1)	
Steatoepatite	1 (3,4)	1 (4,5)	
Albumina (g/dL)	3,4 (3,2, 3,9)	3,7 (3,4, 4,0)	0,147
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,7, 1,0)	0,8 (0,7, 1,0)	0,803
Bilirubina (mg/dL)	0,8 (0,6, 1,4)	0,8 (0,6, 1,0)	0,661
Conta piastrinica (x10 ³ /μl)	101,0 (63,0, 130,5)	86,5 (60,2, 120,7)	0,697
INR	1,0 (1,0, 1,1)	1,0 (1,0, 1,2)	0,985
α-fetoproteina (ng/mL)	8,4 (2,7, 41,7)	5,0 (2,9, 121,2)	0,886
Classe di Child-Pugh			1,000
A	26 (89,7)	19 (86,4)	
B	3 (10,3)	3 (13,6)	
Ascite	5 (17,2)	3 (13,6)	1,000
Varici	22 (75,9)	17 (77,3)	0,906

4.3 Analisi delle variabili qualitative LI-RADS

L'analisi delle variabili qualitative basate sull'algoritmo LI-RADSv2018 in pazienti con e senza risposta completa sono riportati nella **Tabella 6**. Dall'analisi non sono emerse differenze statisticamente significative nella distribuzione delle caratteristiche LI-RADS, sia criteri maggiori che criteri ancillari, nelle lesioni con o senza risposta completa al trattamento.

Tabella 6: Confronto tra le variabili qualitative LI-RADS in pazienti con risposta oggettiva e senza risposta completa all'embolizzazione transarteriosa.

Caratteristiche	Risposta completa (n = 14)	Altri pazienti (n = 37)	p value
Criteri maggiori			
Dimensione della lesione (mm)	23,0 (14,7, 27,0)	20,0 (16,0, 31,5)	0,642
Enhancement non ad anello	13 (92,9%)	36 (97,3%)	0,478
Capsula dotata di enhancement	6 (42,9%)	17 (45,9%)	0,843
Washout non periferico	11 (78,6%)	32 (86,5%)	0,668
Crescita sopra la soglia di progressione	0 (0%)	4 (10,8%)	0,565
Criteri ancillari, non specifici per HCC			
Visibilità ecografica del nodulo	4 (28,6%)	5 (13,5%)	0,236
Crescita sotto la soglia di progressione	5 (35,7%)	9 (23,3%)	0,490
Restrizione della diffusione	9 (64,3%)	24 (64,9%)	1,000
Iperintensità in T2 lieve-moderata	7 (50,0%)	20 (54,1%)	0,796
Enhancement con aspetto a corona	1 (7,1%)	2 (5,4%)	1,000
Lesione solida senza contenuto adiposo	1 (7,1%)	3 (8,1%)	1,000
Lesione solida senza accumulo di ferro	0 (0%)	0 (0%)	NA
Ipointensità in fase di transizione	9 (64,3%)	33 (89,2%)	0,093
Ipointensità in fase epatospecifica	12 (85,7%)	32 (86,5%)	1,000
Criteri ancillari, specifici per HCC			
Capsula non dotata di enhancement	0 (0%)	1 (2,7%)	1,000
Aspetto di nodulo-in-nodulo	1 (7,1%)	3 (8,1%)	1,000
Aspetto a mosaico	1 (7,1%)	3 (8,1%)	1,000
Cataboliti dell'emoglobina intralesionali	1 (7,1%)	0 (0%)	0,275
Grasso intralesionale	2 (14,3%)	7 (18,9%)	1,000

L'analisi delle variabili qualitative basate sull'algoritmo LI-RADSv2018 in pazienti con e senza risposta oggettiva sono riportati nella **Tabella 7**. In particolare, non sono risultate differenze statisticamente significative nella distribuzione delle caratteristiche LI-RADS, sia criteri maggiori che criteri ancillari, nelle lesioni con o senza risposta oggettiva al trattamento.

Tabella 7: Confronto tra le variabili qualitative LI-RADS in pazienti con risposta oggettiva e senza risposta completa all'embolizzazione transarteriosa.

Caratteristiche	Risposta oggettiva (n = 29)	Assenza di risposta (n = 22)	p value
Criteri maggiori			
Dimensione della lesione (mm)	22,0 (15,5, 28,0)	20,0 (16,0, 32,0)	0,593
Enhancement non ad anello	27 (93,1%)	22 (100%)	0,500
Capsula dotata di enhancement	12 (41,4%)	11 (50,0%)	0,581
Washout non periferico	22 (75,9%)	21 (95,5%)	0,117
Crescita sopra la soglia di progressione	3 (10,3%)	1 (4,5%)	0,624
Criteri ancillari, non specifici per HCC			
Visibilità ecografica del nodulo	5 (17,2%)	4 (18,2%)	1,000
Crescita sotto la soglia di progressione	6 (20,7%)	8 (36,4%)	0,214
Restrizione della diffusione	18 (62,1%)	15 (68,2%)	0,651
Iperintensità in T2 lieve-moderata	13 (44,8%)	14 (63,6%)	0,183
Enhancement con aspetto a corona	2 (6,9%)	1 (4,5%)	1,000
Lesione solida senza contenuto adiposo	3 (10,3%)	1 (4,5%)	0,625
Lesione solida senza accumulo di ferro	0 (0%)	0 (0%)	NA
Ipointensità in fase di transizione	21 (72,4%)	21 (95,5%)	0,060
Ipointensità in fase epatospecifica	24 (82,8%)	20 (90,9%)	0,684
Criteri ancillari, specifici per HCC			
Capsula non dotata di enhancement	1 (3,4%)	0 (0%)	1,000
Aspetto di nodulo-in-nodulo	2 (6,9%)	2 (9,1%)	1,000
Aspetto a mosaico	1 (3,4%)	3 (13,6%)	0,303
Cataboliti dell'emoglobina intralesionali	1 (3,4%)	0 (0%)	1,000
Grasso intralesionale	4 (13,8%)	5 (22,7%)	0,474

4.4 Performance del modello integrato di radiomica 1

Mediante il modello 1 basato sulla regressione logistica con *elastic net penalty* dei dataset che includevano variabili clinico-laboratoristiche, caratteristiche qualitative secondo il sistema LI-RADS e *features* di radiomica, sono state selezionate due *features* decorrelate in fase portale, tre *features* in fase transizionale e tre *features* in fase epatospecifica per la predizione della risposta completa, mentre sono state selezionate una *feature* in fase portale, tre *features* in fase transizionale e sette *features* in fase epatospecifica per la predizione della risposta oggettiva. Le *features* selezionate dal modello vengono riportate nella **Tabella 8**.

Tabella 8: *Features* selezionate utilizzando il modello basato sulla regressione logistica con *elastic net penalty* nella fase portale, fase di transizione a 3 minuti e fase epatospecifica, per la predizione della risposta completa e della risposta oggettiva.

Predizione della risposta completa		
	<i>Features</i>	<i>p value</i>
Fase portale	original_glszm_SmallAreaEmphasis	0,017
	wavelet.LHH_firstorder_Skewness	0,011
Fase di transizione	Conta piatrinica	0,023
	Ipointensità in fase di transizione	0,030
	wavelet.LLH_ngtdm_Strength	0,038
Fase epatospecifica	Conta piastrinica	0,034
	wavelet.HHH_firstorder_Skewness	0,027
	wavelet.LLH_glcm_Correlation	0,031
Predizione della risposta oggettiva		
Fase portale	wavelet- HHL_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	0,049
	wavelet.HLL_glcm_ClusterShade	0,027
Fase di transizione	wavelet.LHH_glszm_SmallAreaEmphasis	0,044
	wavelet.LLH_firstorder_Mean	0,020

Fase epatospecifica	Ipointensità in fase di transizione	0,034
	original_glszm_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	0,044
	wavelet.HHL_glcm_Idmn	0,041
	wavelet.HHL_ngtdm_Contrast	0,022
	wavelet.LHL_glcm_Imc1	0,012
	wavelet.LHL_glcm_Imc2	0,014
	wavelet.LHL_gldm_LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	0,049

Per quanto riguarda le variabili clinico-laboratoristiche, soltanto la conta piastrinica è risultata un predittore selezionato per la risposta completa insieme alle variabili estratte in fase di transizione ed epatospecifica. Nelle variabili radiologiche qualitative, solo l'ipointensità in fase è stata selezionata come variabile indipendente per la predizione della risposta completa e oggettiva.

La performance del modello statistico valutata mediante regressione logistica è riportata nelle **Tabelle 9** (set di training) e **10** (set di validazione) e illustrata nelle **Figure 5 e 6**. Il modello di radiomica 1 ha dimostrato i risultati migliori nelle immagini acquisite in fase epatospecifica con una AUC di 1,000 (intervallo di confidenza del 95% di 1,000–1,000, $p < 0,001$), sensibilità del 100%, e specificità del 100% per la predizione della risposta completa nel set di validazione. Per la predizione della risposta oggettiva, il modello 1 ha mostrato migliori performance diagnostiche in fase portale nel test di validazione con una AUC di 0,733 (intervallo di confidenza del 95% di 0,405–1,000, $p = 0,163$), sensibilità del 100%, e specificità del 40% nel set di validazione

Tabella 9: Performance predittiva del modello integrato di radiomica 1 per la predizione della risposta completa e della risposta oggettiva nel set di training.

	Sensibilità	Specificità	Accuratezza	AUC (95% CI)	p value
Predizione della risposta completa					
Fase portale	100%	100%	100%	1,000 (1,000–1,000)	< 0,001
Fase di transizione	100%	100%	100%	1,000 (1,000–1,000)	< 0,001
Fase epatospecifica	100%	90,0%	92,5%	0,984 (0,957–1,000)	< 0,001
Predizione della risposta oggettiva					
Fase portale	87,0%	64,7%	77,5%	0,872 (0,765–0,979)	< 0,001
Fase di transizione	100%	100%	100%	1,000 (1,000–1,000)	< 0,001
Fase epatospecifica	94,1%	100%	97,5%	1,000 (1,000–1,000)	< 0,001

Figura 5: Curve ROC del modello integrato di radiomica 1 nel set di training per la predizione della risposta completa nelle fasi portale (A), di transizione (B), ed epatospecifica (C) e per la predizione della risposta oggettiva nelle fasi portale (D), di transizione (E), ed epatospecifica (F).

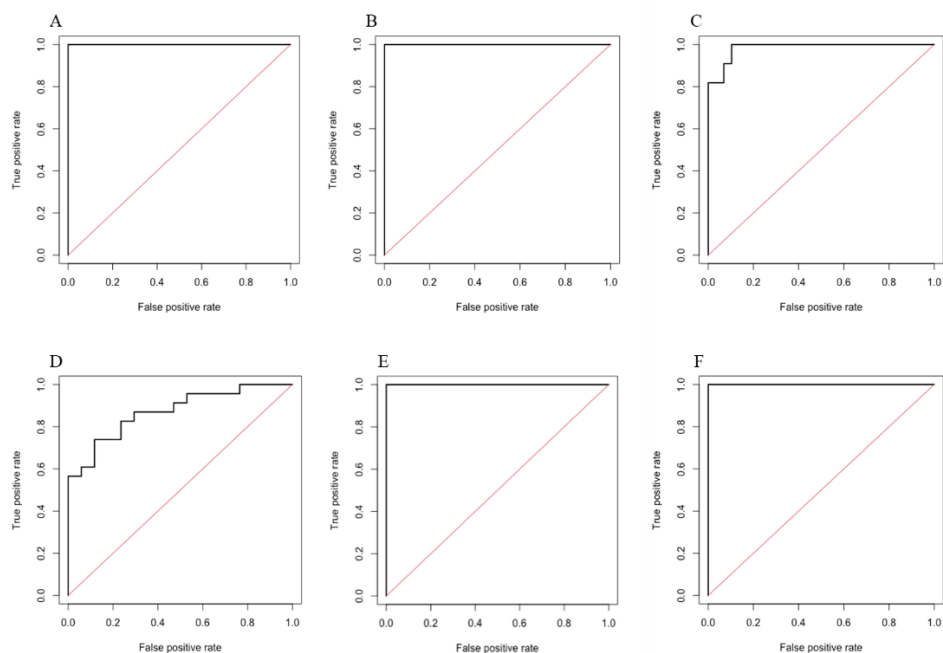
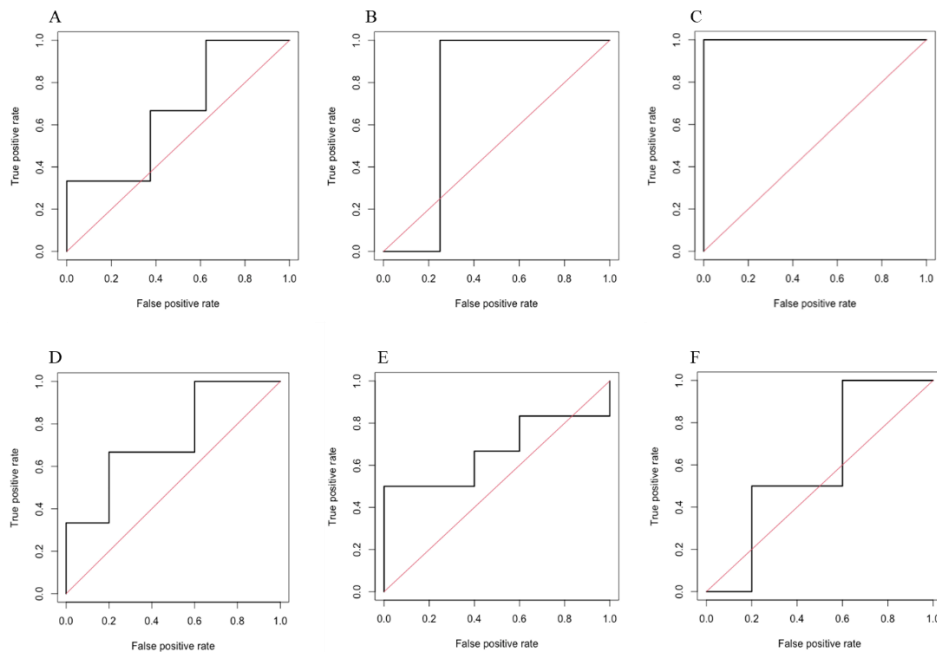


Tabella 10: Performance predittiva del modello integrato di radiomica 1 per la predizione della risposta completa e della risposta oggettiva nel set di validazione.

	Sensibilità	Specificità	Accuratezza	AUC (95% CI)	p value
Predizione della risposta completa					
Fase portale	87,5%	33,3%	72,7%	0,667 (0,251–1,000)	0,431
Fase di transizione	75,0%	33,3%	63,6%	0,750 (0,429–1,000)	0,127
Fase epatospecifica	100%	100%	100%	1,000 (1,000–1,000)	< 0,001
Predizione della risposta oggettiva					
Fase portale	100%	40,0%	72,7%	0,733 (0,405–1,000)	0,163
Fase di transizione	40,0%	66,7%	54,5%	0,667 (0,305–1,000)	0,367
Fase epatospecifica	20,0%	100%	63,6%	0,600 (0,193–1,000)	0,630

Figura 6: Curve ROC del modello integrato di radiomica 1 nel set di validazione per la predizione della risposta completa nelle fasi portale (A), di transizione (B), ed epatospecifica (C) e per la predizione della risposta oggettiva nelle fasi portale (D), di transizione (E), ed epatospecifica (F).



4.5 Performance del modello integrato di radiomica 2

Mediante il metodo di *hybrid descriptive-inferential feature extraction* le *features* più significative, includendo variabili clinico-laboratoristiche e caratteristiche qualitative secondo il sistema LI-RADS, sono state: due *features* in fase portale, quattro *features* in fase transizionale e quattro *features* in fase epatospecifica per la predizione della risposta completa, mentre sono state selezionate tre *features* in fase portale, due *features* in fase transizionale e due *features* in fase epatospecifica per la predizione della risposta oggettiva. Le *features* selezionate dal modello sono riportate nella **Tabella 11**.

Tabella 11: *Features* selezionate utilizzando il modello di *hybrid descriptive-inferential feature extraction* nella fase portale, fase di transizione a 3 minuti e fase epatospecifica, per la predizione della risposta completa e della risposta oggettiva.

Predizione della risposta completa		
	<i>Features</i>	<i>p value</i>
Fase portale	wavelet-LLH_glcm_Imc2	0,002
	wavelet-LLH_glcm_MCC	0,005
Fase di transizione	wavelet-HLH_gldm_DependenceVariance	0,009
	wavelet-LLH_firstorder_Median	0,005
	Conta piastrinica	< 0,001
	wavelet-HHL_glcm_Correlation	0,001
Fase epatospecifica	wavelet-HLH_glcm_Imc1	0,002
	wavelet-HHH_firstorder_Skewness	< 0,001
	wavelet-HHH_glcm_Correlation	< 0,001
	wavelet-HHH_glcm_InverseVariance	< 0,001
Predizione della risposta oggettiva		
Fase portale	wavelet-	< 0,001
	HHL_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	< 0,001
	wavelet-HHL_glcm_MCC	< 0,001
	wavelet-HHL_glcm_Imc2	

Fase di transizione	wavelet-LHH_gldm_LowGrayLevelEmphasis	0,009
	wavelet-LHH_glrIm_LowGrayLevelRunEmphasis	0,030
Fase epatospecifica	wavelet-LLL_firstorder_Kurtosis	0,021
	original_firstorder_Kurtosis	0,041

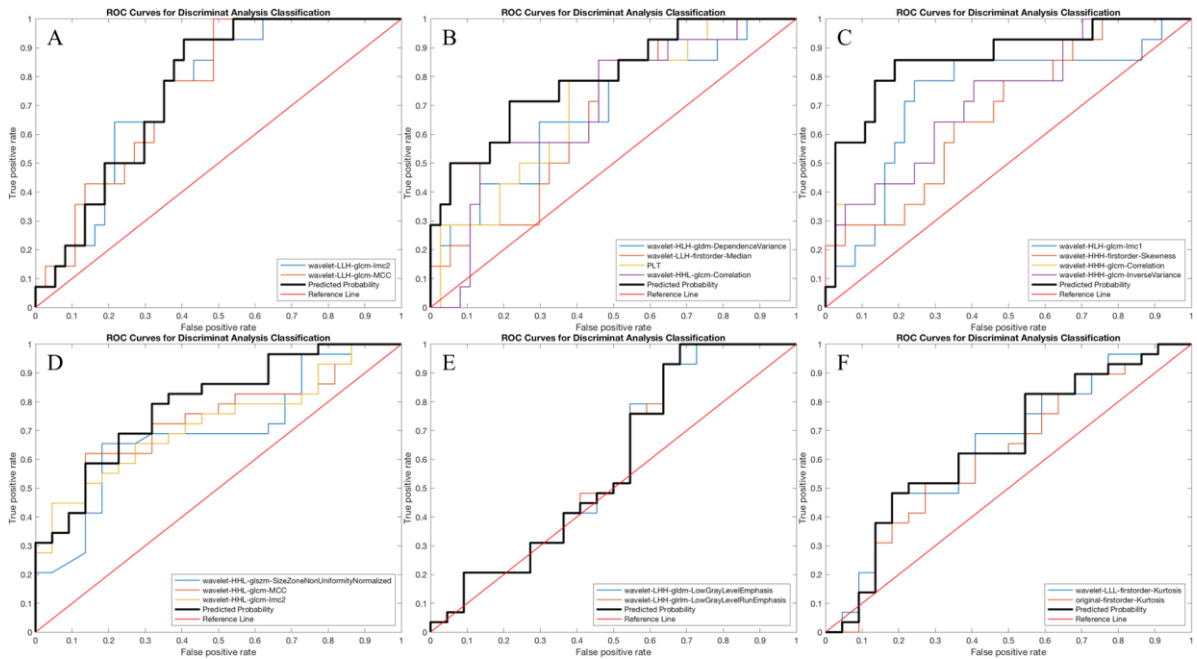
Nel modello integrato di radiomica 2, soltanto la conta piastrinica è risultato un predittore indipendente selezionato tra le variabili clinico-laboratoristiche nel modello per la predizione della risposta completa nella fase di transizione. Nessuna delle variabili qualitative LI-RADS è stata selezionata come predittore indipendente dal modello.

Le performance dei modelli integrati predittivi basati sull'analisi computazionale sono riportate nella **Tabella 12** e illustrate nella **Figura 7**. I modelli di radiomica valutati mediante *discriminant analysis* hanno dimostrato la migliore performance diagnostica in fase epatospecifica. Il modello di radiomica in fase epatospecifica ha dimostrato una AUC di 0,861 (intervallo di confidenza del 95% di 0,737–0,984, $p = 0,010$), sensibilità del 75,5%, e specificità del 82,8% per la predizione della risposta completa. Per la predizione della risposta oggettiva, il modello 2 ha dimostrato simili performance diagnostiche in fase portale ed epatospecifica con una AUC di 0,791 (intervallo di confidenza del 95% di 0,667–0,915, $p = 0,002$), sensibilità del 71,3%, e specificità del 61,7% in fase portale, mentre una AUC di 0,790 (intervallo di confidenza del 95% di 0,649–0,931, $p = 0,031$), sensibilità del 58,8%, e specificità del 90,1% in fase epatospecifica.

Tabella 12: Performance predittiva del modello integrato di radiomica 2 per la predizione della risposta completa e della risposta oggettiva.

	Sensibilità	Specificità	Accuratezza	AUC (95% CI)	p value
Predizione della risposta completa					
Fase portale	66,6%	56,6%	63,8%	0,757 (0,626–0,888)	0,002
Fase di transizione	66,1%	72,8%	67,9%	0,795 (0,654–0,936)	0,024
Fase epatospecifica	75,5%	82,8%	77,5%	0,861 (0,737–0,984)	0,010
Predizione della risposta oggettiva					
Fase portale	71,3%	61,7%	65,8%	0,791 (0,667–0,915)	0,002
Fase di transizione	54,1%	65,6%	60,7%	0,585 (0,414–0,755)	0,049
Fase epatospecifica	58,8%	90,1%	76,7%	0,790 (0,649–0,931)	0,031

Figura 7: Curve ROC del modello integrato di radiomica 2 per la predizione della risposta completa nelle fasi portale (A), di transizione (B), ed epatospecifica (C) e per la predizione della risposta oggettiva nelle fasi portale (D), di transizione (E), ed epatospecifica (F).



CAPITOLO 5 – Discussione

Questo progetto di ricerca ha valutato il potere predittivo della radiomica per la valutazione della risposta al trattamento di embolizzazione transarteriosa in pazienti con HCC monofocale. I risultati dimostrano che i modelli integrati di radiomica, costruiti secondo metodo statistico e computazionale, considerando anche le variabili cliniche e laboratoristiche, hanno fornito una performance ottimale per la predizione della risposta completa e della risposta oggettiva a un mese dal trattamento. Sia nel modello statistico che nel modello computazionale, le migliori performance per la predizione della risposta completa si sono ottenute nel modello integrato con le variabili di radiomica estratte dalla fase epatospecifica dello studio (AUC di 1,000 e 0,861). Per la predizione della risposta oggettiva, sia il modello statistico che il modello computazionale hanno mostrato una buona performance nella fase portale (AUC rispettivamente di 0,733 e 0,791), mentre la performance nella fase epatospecifica per la predizione della risposta oggettiva è risultata buona solo nel modello computazionale (AUC di 0,790). La differente performance dei due modelli può essere spiegata dal differente approccio di selezione e valutazione delle *features*, effettuato mediante *elastic net penalty* e separazione della coorte iniziale in set di training e set di validazione nel modello statistico e mediante *hybrid descriptive-inferential feature extraction* e *discriminant analysis*, valutata utilizzando un 5-fold cross-validation nel modello computazionale. In particolare, il basso numero di lesioni incluse nella coorte di validazione del modello statistico potrebbe aver alterato la valutazione della performance diagnostica nella fase epatospecifica a causa del limitato numero delle lesioni incluse nello studio. È interessante notare che alcune delle *features* selezionate erano differenti nei due modelli integrati di radiomica. Tuttavia, la maggior parte delle *features* di radiomica selezionate in entrambi i modelli appartenevano alla categoria delle

wavelet *features*, che rappresentano *features* radiomiche di terzo ordine. È importante rilevare che tra le variabili clinico-laboratoristiche incluse, solamente la conta piastrinica è risultata statisticamente significativa nei pazienti con risposta completa rispetto ai pazienti senza risposta completa, ed è stato l'unico parametro laboratoristico selezionato in entrambi i modelli integrati di radiomica. Inoltre, delle variabili qualitative del sistema LI-RADS, solo l'ipointensità in fase di transizione è stata selezionata per la predizione della risposta completa nel modello integrato statistico. Questi risultati mettono in evidenza come le *features* di radiomica possano rappresentare un valore aggiunto quando integrate alle variabili clinico-laboratoristiche e possano permettere di costruire un modello predittivo accurato per la valutazione della risposta alla terapia locoregionale nei pazienti con HCC.

La selezione ottimale dei pazienti per i trattamenti transarteriosi è un fattore chiave per migliorare la sopravvivenza e ottimizzare le risorse terapeutiche selezionando i pazienti con il profilo di risposta più favorevole [71]. Ad oggi, i modelli predittivi che utilizzano esclusivamente variabili cliniche, biochimiche e radiologiche convenzionali non sono stati in grado di fornire una predizione affidabile della risposta radiologica completa adottata estensivamente nella pratica clinica [41, 42]. Ciò è supportato dai risultati del presente progetto, nei quali la conta piastrinica è stato l'unico parametro clinico mantenuto nei modelli integrati di radiomica per la predizione della risposta completa. Nella pratica clinica, le indicazioni per i trattamenti transarteriosi si basano principalmente sullo stadio di malattia, sulla fattibilità tecnica e sulla funzionalità epatica residua [71]. Tuttavia, l'HCC in stadio intermedio include un ampio spettro di lesioni con aggressività biologica eterogenea e differente probabilità di risposta alla terapia. La radiomica ha il potenziale di fornire una valutazione quantitativa globale dell'eterogeneità

tumorale attraverso l'estrazione di multiple *features* che possono essere correlate all'aggressività biologica delle lesioni e possono consentire di stimare la prognosi oncologica del paziente [22, 23]. L'integrazione delle caratteristiche radiomiche potrebbe essere particolarmente rilevante nella pratica clinica per la selezione ottimale dei pazienti da sottoporre ai trattamenti locoregionali. Contrariamente, i pazienti con caratteristiche radiomiche indicative di mancata risposta o progressione di malattia, potrebbero trarre vantaggio dal passaggio precoce a trattamenti alternativi, incluse le più recenti terapie sistemiche con combinazione di immunoterapia e farmaci antiangiogenici [18, 19].

Precedenti studi hanno valutato il potenziale della radiomica per la predizione della risposta a trattamenti transarteriosi utilizzando le immagini TC o RM acquisite con mezzi di contrasto extracellulari, ottenendo risultati discordanti [53–59]. In pazienti sottoposti ad imaging con RM, Liu et al. [53] hanno valutato il potenziale della radiomica con *texture analysis* per predire la risposta al trattamento combinato di TACE e ablazione in pazienti con HCC effettuando una segmentazione tridimensionale nelle immagini ottenute delle sequenze T1 pre-contrasto, T2-pesate e post-contrastografiche acquisite in fase portale. In uno studio retrospettivo, Song e colleghi [54] hanno valutato la performance della radiomica nella RM eseguita prima della TACE in 84 pazienti riportando valori predittivi sovrapponibili nelle sequenze T2-pesante, imaging pesato in diffusione e mappa ADC. Con una metodologia simile, Sun et al. [55] hanno valutato le differenze nella sopravvivenza libera da malattia in pazienti con HCC trattati con TACE utilizzando sequenze T1-pesate prima e dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto extracellulare e sequenze T2-pesate. Kong et al. [56] hanno costruito un nomogramma per predire la risposta alla TACE includendo variabili cliniche quali l' α -fetoproteina, lo score di Child-Pugh, lo stadio BCLC e uno rad-score basato su *features*

di radiomica estratte dalle sequenze T2-pesate. Zhao et al. [57] hanno costruito e presentato un modello clinico-radiomico utilizzando le immagini post-contrastografiche in risonanza magnetica con un'eccellente performance diagnostica per la predizione della risposta alla TACE in pazienti con HCC. Kuang et al. [58] hanno proposto un nomogramma che includeva la conta piastrinica, la capsula tumorale, i margini, l'enhancement peritumorale e lo score di radiomica in RM, basandosi sulle segmentazioni eseguite nelle immagini T2-pesate e acquisite nella fase arteriosa dello studio, per predire la risposta alla TACE. In un recente studio multicentrico, Liu e collaboratori [59], hanno sviluppato un modello basato sul machine learning includendo variabili cliniche e su uno score di radiomica che includeva *features* estratte nelle sequenze T2-pesate e post-contrastografiche. In confronto con gli studi presenti in letteratura, il presente progetto ha il principale vantaggio di includere le immagini acquisite in fase epatospecifica nella RM dopo somministrazione di acido gadoxetico. I risultati ottenuti supportano l'inclusione del modello in fase epatospecifica, che ha presentato la performance più elevata rispetto alle altre sequenze post-contrastografiche per la predizione della risposta completa sia nel modello statistico basato sulla regressione logistica che nel modello basato sull'analisi computazionale.

Questo progetto ha alcuni limiti. La popolazione di studio ha incluso un numero limitato di pazienti. Lo sviluppo e la validazione di un modello integrato di radiomica necessitano di un rigoroso e accurato flusso di lavoro che comprende varie fasi, quali l'acquisizione delle immagini, la segmentazione delle lesioni e lo sviluppo del modello di radiomica. In particolare, la segmentazione delle lesioni effettuata manualmente dai radiologi risulta il procedimento più dispendioso in termini di tempo, specie per le lesioni con dimensioni più voluminose, che devono essere contornate in tutte le immagini e in

tre differenti sequenze. In futuro, algoritmi di segmentazione automatica con machine learning potrebbero consentire di velocizzare la segmentazione delle lesioni e rendere più rapido lo sviluppo di un modello integrato di radiomica [72, 73]. Tuttavia, gli algoritmi di segmentazione automatica non sono ancora validati per l'imaging epatico a causa dell'eterogeneo enhancement delle lesioni. Inoltre, questo studio si è limitato a una sola popolazione acquisita in un singolo centro. I pazienti selezionati sono stati sottoposti a esame RM acquisito con un protocollo standardizzato per l'imaging epatico, in accordo con le raccomandazioni tecniche del sistema LI-RADS [2] al fine di limitare eventuali fattori di confondimento legati ai differenti parametri di acquisizione. È pertanto necessaria una futura validazione multicentrica al fine di valutare l'efficacia dei modelli integrati di radiomica proposti in una popolazione eterogenea, includendo anche pazienti sottoposti ad imaging RM con scanner da 3 Tesla. La risposta al trattamento è stata valutata all'imaging eseguito ad un mese dopo il trattamento endoarterioso mediante i criteri mRECIST [64]. Sebbene questa valutazione rappresenti lo standard nella pratica clinica in pazienti sottoposti a trattamenti locoregionali per HCC, non è stato possibile valutare la sopravvivenza a lungo termine in quanto questa potrebbe essere inficiata sia dall'aggressività biologica delle lesioni che dalla funzionalità epatica residua del paziente. Inoltre, questo studio ha incluso pazienti con HCC monofocale non suscettibili ad altri trattamenti locoregionali. La maggior parte delle lesioni non erano state sottoposte a conferma istopatologica ma diagnosticate mediante imaging non invasivo utilizzando i criteri LI-RADSv2018 [2]. L'algoritmo LI-RADSv2018 ha dimostrato un'elevata specificità ed accuratezza delle lesioni categorizzate come LR-5 per la diagnosi di HCC. Tuttavia, questo approccio non ha permesso di includere nel modello di radiomica altre variabili istopatologiche come il grado tumorale, la presenza di invasione microvascolare

o noduli satelliti che possono essere valutati solamente nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica o espianto epatico.

In conclusione, questo progetto di ricerca ha valutato la performance diagnostica per la predizione della risposta a trattamenti di embolizzazione transarteriosa tramite modelli statistici e computazionali basati sull'integrazione dei dati clinici, delle variabili qualitative basate sul LI-RADS e delle *features* di radiomica estratte dalle immagini acquisite in fase portale, di transizione ed epatospecifica. I risultati hanno dimostrato che entrambi i modelli hanno ottenuto un'ottimale performance diagnostica per la predizione della risposta completa e oggettiva, con accuratezza più elevata includendo le *features* estratte in fase epatospecifica. È importante notare come tra le variabili cliniche solo la conta piastrinica sia risultata statisticamente significativa tra i pazienti con risposta completa e i pazienti con risposta parziale o in assenza di risposta, mentre nessuna delle variabili qualitative basate su sistema LI-RADS è risultata un buon predittore di risposta al trattamento. I risultati di questo studio potrebbero essere particolarmente rilevanti nella pratica clinica per un'ottimale selezione dei pazienti con epatocarcinoma candidati a terapia locoregionale, considerando i pazienti con una firma radiomica correlata con una risposta favorevole al trattamento.

Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
2. American College of Radiology. CT/MRI Liver imaging reporting and data system v2018 core. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf>.
3. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, Kono Y, Do RK, Mitchell DG, Singal AG, Tang A, Sirlin CB. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology.* 2018;289:816-830. doi: 10.1148/radiol.2018181494.
4. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, Tang A, Singal AG, Costa AF, Fowler K, McInnes MDF. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019;156:976-986. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.020.
5. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, Murad MH, Mohammed K. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;67:401-421. doi: 10.1002/hep.29487.
6. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Koda W, Kozaka K, Yoneda N, Yamashita T, Kaneko S, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma: signal

- intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology*. 2010;256:817-826. doi: 10.1148/radiol.10092214.
7. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, Gabata T, Yamashita T, Kaneko S, Nakanuma Y, Kita R, Arii S. Hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation between biologic features and signal intensity on gadoteric acid-enhanced MR images. *Radiology*. 2012;265:780-789. doi: 10.1148/radiol.12120226.
 8. Yoneda N, Matsui O, Kitao A, Kita R, Kozaka K, Koda W, Kobayashi S, Gabata T, Ikeda H, Nakanuma Y. Hypervascular hepatocellular carcinomas showing hyperintensity on hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: a possible subtype with mature hepatocyte nature. *Jpn J Radiol*. 2013;31:480-490. doi: 10.1007/s11604-013-0224-6.
 9. Braga FA, Torres US, Iared W, D Ippolito G. Does hypointense HCC in the Hepatobiliary Phase at Gadoteric acid-Enhanced MRI Predict Recurrence After Surgery? A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2022;S1076-6332(22)00506-2. doi: 10.1016/j.acra.2022.09.015.
 10. Joo I, Lee JM, Lee DH, Jeon JH, Han JK. Retrospective validation of a new diagnostic criterion for hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout with the aid of ancillary features? *Eur Radiol*. 2019;29:1724-1732. doi: 10.1007/s00330-018-5727-1.
 11. Cannella R, Vernuccio F, Sagreiya H, Choudhury KR, Iranpour N, Marin D, Furlan A. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018:

diagnostic value of ancillary features favoring malignancy in hypervascular observations ≥ 10 mm at intermediate (LR-3) and high probability (LR-4) for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2020;30:3770-3781. doi: 10.1007/s00330-020-06698-9.

12. Pan J, Li W, Gu L, Liu C, Zhang K, Hong G. Performance of adding hepatobiliary phase image in magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022;32:7883-7895. doi: 10.1007/s00330-022-08826-z.
13. Joo I, Kim SY, Kang TW, Kim YK, Park BJ, Lee YJ, Choi JI, Lee CH, Park HS, Lee K, Kim H, Yu E, Kang HJ, Ha SY, Kim JY, Ahn S, Jung ES, Kim BH, Han HS, Lee JM. Radiologic-Pathologic Correlation of Hepatobiliary Phase Hypointense Nodules without Arterial Phase Hyperenhancement at Gadoteric Acid-enhanced MRI: A Multicenter Study. *Radiology.* 2020;296:335-345. doi: 10.1148/radiol.2020192275.
14. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68:723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.

16. Cannella R, Lewis S, da Fonseca L, Ronot M, Rimola J. Immunotherapy-Based Treatments of Hepatocellular Carcinoma: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2022;219:533-546. doi: 10.2214/AJR.22.27633.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
18. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol.* 2021;75:960-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.004.
19. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
20. Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, Qin S, Tai DW, Lim HY, Yau T, Yong WP, Cheng AL, Gasbarrini A, Damian S, Bruix J, Borad M, Bendell J, Kim TY, Standifer N, He P, Makowsky M, Negro A, Kudo M, Abou-Alfa GK. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2021;39:2991-3001. doi: 10.1200/JCO.20.03555.

21. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol* 2022;38:4_suppl,379-379. doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.379.
22. Vernuccio F, Cannella R, Comelli A, Salvaggio G, Lagalla R, Midiri M. Radiomics and artificial intelligence: new frontiers in medicine. *Recenti Prog Med.* 2020;111:130-135. doi: 10.1701/3315.32853.
23. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016;278:563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169.
24. Liu X, Elbanan MG, Luna A, Haider MA, Smith AD, Sabottke CF, Spieler BM, Turkbey B, Fuentes D, Moawad A, Kamel S, Horvat N, Elsayes KM. Radiomics in Abdominopelvic Solid-Organ Oncologic Imaging: Current Status. *AJR Am J Roentgenol.* 2022;219:985-995. doi: 10.2214/AJR.22.27695.
25. Cannella R, La Grutta L, Midiri M, Bartolotta TV. New advances in radiomics of gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2020;26:4729-4738. doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4729.
26. Wakabayashi T, Ouhmich F, Gonzalez-Cabrera C, Felli E, Saviano A, Agnus V, Savadjiev P, Baumert TF, Pessaux P, Marescaux J, Gallix B. Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review. *Hepatol Int.* 2019 Sep;13(5):546-559. doi: 10.1007/s12072-019-09973-0.
27. Meyer M, Ronald J, Vernuccio F, Nelson RC, Ramirez-Giraldo JC, Solomon J, Patel BN, Samei E, Marin D. Reproducibility of CT Radiomic Features within the

- Same Patient: Influence of Radiation Dose and CT Reconstruction Settings. *Radiology*. 2019;293:583-591. doi: 10.1148/radiol.2019190928.
- 28.** Carbonell G, Kennedy P, Bane O, Kirmani A, El Homsy M, Stocker D, Said D, Mukherjee P, Gevaert O, Lewis S, Hectors S, Taouli B. Precision of MRI radiomics *features* in the liver and hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2022;32:2030-2040. doi: 10.1007/s00330-021-08282-1.
- 29.** Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*. 2017;37:1483-1503. doi: 10.1148/rg.2017170056.
- 30.** Cannella R, Borhani AA, Minervini MI, Tsung A, Furlan A. Evaluation of texture analysis for the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma on contrast-enhanced CT images. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44:1323-1330. doi: 10.1007/s00261-018-1788-5.
- 31.** Cannella R, Rangaswamy B, Minervini MI, Borhani AA, Tsung A, Furlan A. Value of Texture Analysis on Gadoteric Acid-Enhanced MRI for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Focal Nodular Hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212:538-546. doi: 10.2214/AJR.18.20182.
- 32.** Raman SP, Schroeder JL, Huang P, Chen Y, Coquia SF, Kawamoto S, Fishman EK. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervascular liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements--a work in progress. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39:383-95. doi: 10.1097/RCT.0000000000000217.
- 33.** Wilson GC, Cannella R, Fiorentini G, Shen C, Borhani A, Furlan A, Tsung A. Texture analysis on preoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging

- identifies microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2020;22:1622-1630. doi: 10.1016/j.hpb.2020.03.001.
- 34.** Xu X, Zhang HL, Liu QP, Sun SW, Zhang J, Zhu FP, Yang G, Yan X, Zhang YD, Liu XS. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;70:1133-1144. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.023.
- 35.** Mulé S, Thieffn G, Costentin C, Durot C, Rahmouni A, Luciani A, Hoeffel C. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Pretreatment Contrast-enhanced CT Texture Parameters as Predictive Biomarkers of Survival in Patients Treated with Sorafenib. *Radiology*. 2018;288:445-455. doi: 10.1148/radiol.2018171320.
- 36.** Zhang H, Li W, Hu F, Sun Y, Hu T, Tong T. MR texture analysis: potential imaging biomarker for predicting the chemotherapeutic response of patients with colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44:65-71. doi: 10.1007/s00261-018-1682-1.
- 37.** Cannella R, Borhani AA, Tublin M, Behari J, Furlan A. Diagnostic value of MR-based texture analysis for the assessment of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Abdom Radiol (NY)*. 201;44:1816-1824. doi: 10.1007/s00261-019-01931-6.
- 38.** Park HJ, Lee SS, Park B, Yun J, Sung YS, Shim WH, Shin YM, Kim SY, Lee SJ, Lee MG. Radiomics Analysis of Gadoteric Acid-enhanced MRI for Staging Liver Fibrosis. *Radiology*. 2019;290:380-387. doi: 10.1148/radiol.2018181197.
- 39.** Simpson AL, Adams LB, Allen PJ, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Kingham TP, Leung U, Miga MI, Parada EP, Jarnagin WR, Do RK. Texture analysis of preoperative CT images for prediction of postoperative hepatic

- insufficiency: a preliminary study. *J Am Coll Surg*. 2015;220:339-46. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.027.
40. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67:358-380. doi: 10.1002/hep.29086.
41. Cabibbo G, Genco C, Di Marco V, Barbara M, Enea M, Parisi P, Brancatelli G, Romano P, Craxì A, Cammà C. Predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:196-204. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04694.x.
42. Jeong SO, Kim EB, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim SG, Cha SW, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Kim YJ, Goo DE, Park SY. Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2017;11:409-416. doi: 10.5009/gnl16001.
43. Kim YJ, Lee MH, Choi SY, Yi BH, Lee HK. Magnetic resonance imaging features predictive of an incomplete response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15592. doi: 10.1097/MD.00000000000015592.
44. Park C, Kim JH, Kim PH, Kim SY, Gwon DI, Chu HH, Park M, Hur J, Kim JY, Kim DJ. Imaging Predictors of Survival in Patients with Single Small Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization. *Korean J Radiol*. 2021;22:213-224. doi: 10.3348/kjr.2020.0325.
45. Fu S, Chen S, Liang C, Liu Z, Zhu Y, Li Y, Lu L. Texture analysis of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: prognosis and patients' selection of

- transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib. *Oncotarget*. 2017 6;8:37855-37865. doi: 10.18632/oncotarget.13675.
- 46.** Park HJ, Kim JH, Choi SY, Lee ES, Park SJ, Byun JY, Choi BI. Prediction of Therapeutic Response of Hepatocellular Carcinoma to Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Pretherapeutic Dynamic CT and Textural Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209:W211-W220. doi: 10.2214/AJR.16.17398.
- 47.** Kloth C, Thaiss WM, Kärgel R, Grimmer R, Fritz J, Ioanoviciu SD, Ketelsen D, Nikolaou K, Horger M. Evaluation of Texture Analysis Parameter for Response Prediction in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) Using Biphasic Contrast-enhanced CT Image Data: Correlation with Liver Perfusion CT. *Acad Radiol*. 2017;24:1352-1363. doi: 10.1016/j.acra.2017.05.006.
- 48.** Kim J, Choi SJ, Lee SH, Lee HY, Park H. Predicting Survival Using Pretreatment CT for Patients With Hepatocellular Carcinoma Treated With Transarterial Chemoembolization: Comparison of Models Using Radiomics. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211:1026-1034. doi: 10.2214/AJR.18.19507.
- 49.** Meng XP, Wang YC, Ju S, Lu CQ, Zhong BY, Ni CF, Zhang Q, Yu Q, Xu J, Ji J, Zhang XM, Tang TY, Yang G, Zhao Z. Radiomics Analysis on Multiphase Contrast-Enhanced CT: A Survival Prediction Tool in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Front Oncol*. 2020;10:1196. doi: 10.3389/fonc.2020.01196.
- 50.** Peng J, Kang S, Ning Z, Deng H, Shen J, Xu Y, Zhang J, Zhao W, Li X, Gong W, Huang J, Liu L. Residual convolutional neural network for predicting response of

transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma from CT imaging. *Eur Radiol.* 2020;30:413-424. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06318-1>

- 51.** Vosshenrich J, Zech CJ, Heye T, Boldanova T, Fucile G, Wieland S, Heim MH, Boll DT. Response prediction of hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization: unlocking the potential of CT texture analysis through nested decision tree models. *Eur Radiol.* 2021;31:4367-4376. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07511-3>
- 52.** Sheen H, Kim JS, Lee JK, Choi SY, Baek SY, Kim JY. A radiomics nomogram for predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness of hepatocellular carcinoma without extrahepatic metastasis or macrovascular invasion. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46:2839-2849. doi: 10.1007/s00261-020-02884-x.
- 53.** Liu J, Pei Y, Zhang Y, Wu Y, Liu F, Gu S. Predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma with the treatment of transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation using pretreatment MR imaging texture features. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46:3748-3757. doi: 10.1007/s00261-020-02891-y.
- 54.** Song W, Yu X, Guo D, Liu H, Tang Z, Liu X, Zhou J, Zhang H, Liu Y, Liu X. MRI-Based Radiomics: Associations With the Recurrence-Free Survival of Patients With Hepatocellular Carcinoma Treated With Conventional Transcatheter Arterial Chemoembolization. *J Magn Reson Imaging.* 2020;52:461-473. doi: 10.1002/jmri.26977.
- 55.** Sun Y, Bai H, Xia W, Wang D, Zhou B, Zhao X, Yang G, Xu L, Zhang W, Liu P, Xu J, Meng S, Liu R, Gao X. Predicting the Outcome of Transcatheter Arterial

- Embolization Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Based on Radiomics of Preoperative Multiparameter MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52:1083-1090. doi: 10.1002/jmri.27143.
- 56.** Kong C, Zhao Z, Chen W, Lv X, Shu G, Ye M, Song J, Ying X, Weng Q, Weng W, Fang S, Chen M, Tu J, Ji J. Prediction of tumor response via a pretreatment MRI radiomics-based nomogram in HCC treated with TACE. *Eur Radiol*. 2021;31:7500-7511. doi: 10.1007/s00330-021-07910-0.
- 57.** Zhao Y, Wang N, Wu J, Zhang Q, Lin T, Yao Y, Chen Z, Wang M, Sheng L, Liu J, Song Q, Wang F, An X, Guo Y, Li X, Wu T, Liu AL. Radiomics Analysis Based on Contrast-Enhanced MRI for Prediction of Therapeutic Response to Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:582788. doi: 10.3389/fonc.2021.582788.
- 58.** Kuang Y, Li R, Jia P, Ye W, Zhou R, Zhu R, Wang J, Lin S, Pang P, Ji W. MRI-Based Radiomics: Nomograms predicting the short-term response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma patients with diameter less than 5 cm. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46:3772-3789. doi: 10.1007/s00261-021-02992-2.
- 59.** Liu QP, Yang KL, Xu X, Liu XS, Qu JR, Zhang YD. Radiomics analysis of pretreatment MRI in predicting tumor response and outcome in hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization: a two-center collaborative study. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47:651-663. doi: 10.1007/s00261-021-03375-3.
- 60.** Kambadakone AR, Fung A, Gupta RT, Hope TA, Fowler KJ, Lyshchik A, Ganesan K, Yaghmai V, Guimaraes AR, Sahani DV, Miller FH. LI-RADS

technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43:56-74. doi: 10.1007/s00261-017-1325-y.

61. Furlan A, Close ON, Borhani AA, Wu YH, Heller MT. Respiratory-motion artefacts in liver MRI following injection of gadoxetate disodium and gadobenate dimeglumine: an intra-individual comparative study in cirrhotic patients. *Clin Radiol* 2017;72:93.e1-93.e6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.08.005>
62. Shah MR, Flusberg M, Paroder V, Rozenblit AM, Chernyak V. Transient arterial phase respiratory motion-related artifact in MR imaging of the liver: an analysis of four different gadolinium-based contrast agents. *Clin Imaging* 2017;41:23-27. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.09.004>
63. Wels MG, Lades F, Muehlberg A, Suehling M. General purpose radiomics for multi-modal clinical research. *Proc. SPIE 10950, Medical Imaging 2019: Computer-Aided Diagnosis*, 1095046. <https://doi.org/10.1117/12.2511856>
64. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
65. Comelli A, Stefano A, Coronello C, Russo G, Vernuccio F, Cannella R, Salvaggio G, Lagalla R, Barone S. Radiomics: A New Biomedical Workflow to Create a Predictive Model. In *Medical Image Understanding and Analysis. MIUA 2020. Communications in Computer and Information Science*, vol 1248. Springer, Cham. 2020; pp. 280–293. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52791-4_22
66. Barone S, Cannella R, Comelli A, Pellegrino A, Salvaggio G, Stefano A, Vernuccio F. Hybrid descriptive-inferential method for key feature selection in

- prostate cancer radiomics. *Appl Stochastic Models Bus Ind* 2021;37:961-972.
<https://doi.org/10.1002/asmb.2642>.
- 67.** Cilluffo G, Sottile G, La Grutta S, Muggeo VM. The Induced Smoothed lasso: A practical framework for hypothesis testing in high dimensional regression. *Stat Methods Med Res* 2020;29:765-777. <https://doi.org/10.1177/0962280219842890>.
- 68.** Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw* 2010;33:1-22.
<https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01>.
- 69.** Sottile G, Cilluffo G, Muggeo VM. The R package *islasso*: estimation and hypothesis testing in lasso regression. 2019.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16360.11521>.
- 70.** Stefano A, Comelli A, Bravatà V, Barone S, Daskalovski I, Savoca G, Sabini MG, Ippolito M, Russo G. A preliminary PET radiomics study of brain metastases using a fully automatic segmentation method. *BMC Bioinformatics* 2020;21:325.
<https://doi.org/10.1186/s12859-020-03647-7>.
- 71.** Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol* 2015;62:1187-1195.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.010>.
- 72.** Salvaggio G, Comelli A, Portoghese M, Cutaia G, Cannella R, Vernuccio F, Stefano A, Dispensa N, La Tona G, Salvaggio L, Calamia M, Gagliardo C, Lagalla R, Midiri M. Deep Learning Network for Segmentation of the Prostate Gland With Median Lobe Enlargement in T2-weighted MR Images: Comparison With Manual Segmentation Method. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2022;51:328-333.
doi: 10.1067/j.cpradiol.2021.06.006.

- 73.** Salvaggio G, Cutaia G, Greco A, Pace M, Salvaggio L, Vernuccio F, Cannella R, Algeri L, Incorvaia L, Stefano A, Galia M, Badalamenti G, Comelli A. Deep Learning Networks for Automatic Retroperitoneal Sarcoma Segmentation in Computerized Tomography. *Applied Sciences*. 2022;12:1665. <https://doi.org/10.3390/app12031665>.

CREDITI

Durante lo svolgimento del dottorato di ricerca è stato svolto un lavoro di studio e ricerca delle potenzialità della radiomica e degli algoritmi di deep learning che ha portato ai seguenti contributi scientifici:

- Vernuccio F, **Cannella R**, Comelli A, Salvaggio G, Lagalla R, Midiri M. Radiomics and artificial intelligence: new frontiers in medicine. *Recenti Prog Med.* 2020;111:130-135. Italian. doi: 10.1701/3315.32853.
- Caruana G, Pessini LM, **Cannella R**, Salvaggio G, de Barros A, Salerno A, Auger C, Rovira À. Texture analysis in susceptibility-weighted imaging may be useful to differentiate acute from chronic multiple sclerosis lesions. *Eur Radiol.* 2020;30:6348-6356. doi: 10.1007/s00330-020-06995-3.
- Comelli A, Stefano A, Coronello C, Russo G, Vernuccio F, **Cannella R**, Salvaggio G, Lagalla R, Barone S. Radiomics: A New Biomedical Workflow to Create a Predictive Model. *Medical Image Understanding and Analysis. MIUA 2020. Communications in Computer and Information Science*, vol 1248. doi: 10.1007/978-3-030-52791-4_22.
- **Cannella R**, La Grutta L, Midiri M, Bartolotta TV. New advances in radiomics of gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2020;26:4729-4738. doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4729.
- **Cannella R**, Sartoris R, Grégory J, Garzelli L, Vilgrain V, Ronot M, Dioguardi Burgio M. Quantitative magnetic resonance imaging for focal

liver lesions: bridging the gap between research and clinical practice. *Br J Radiol.* 2021;94:20210220. doi: 10.1259/bjr.20210220.

- Salvaggio G, Comelli A, Portoghese M, Cutaia G, **Cannella R**, Vernuccio F, Stefano A, Dispensa N, La Tona G, Salvaggio L, Calamia M, Gagliardo C, Lagalla R, Midiri M. Deep Learning Network for Segmentation of the Prostate Gland With Median Lobe Enlargement in T2-weighted MR Images: Comparison With Manual Segmentation Method. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2022;51:328-333. doi: 10.1067/j.cpradiol.2021.06.006.
- Vernuccio F, Arnone F, **Cannella R**, Verro B, Comelli A, Agnello F, Stefano A, Gargano R, Rodolico V, Salvaggio G, Lagalla R, Midiri M, Lo Casto A. Diagnostic performance of qualitative and radiomics approach to parotid gland tumors: which is the added benefit of texture analysis? *Br J Radiol.* 2021;94:20210340. doi: 10.1259/bjr.20210340.
- Vernuccio F, **Cannella R**, Bartolotta TV, Galia M, Tang A, Brancatelli G. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. *Eur Radiol Exp.* 2021;5:52. doi: 10.1186/s41747-021-00250-0.
- Vernuccio F, Cutaia, G, **Cannella, R**, Vernuccio L, Lagalla, R, Midiri, M. Chest CT in COVID-19 Pneumonia: Potentials and Limitations of Radiomics and Artificial Intelligence. *Understanding COVID-19: The Role of Computational Intelligence.* Springer International Publishing, 2022, 963, pp. 59–76. doi: 10.1007/978-3-030-74761-9_3.
- Salvaggio G, Cutaia G, Greco A, Pace M, Salvaggio L, Vernuccio F, **Cannella R**, Algeri L, Incorvaia L, Stefano A, Galia M, Badalamenti G, Comelli A. Deep Learning Networks for Automatic Retroperitoneal

Sarcoma Segmentation in Computerized Tomography. *Appl. Sci.* 2022;12:1665. doi: 10.3390/app12031665.

- Sparacia G, Parla G, **Cannella R**, Mamone G, Petridis I, Maruzzelli L, Re VL, Shahriari M, Iaia A, Comelli A, Miraglia R, Luca A. Brain magnetic resonance imaging radiomics features associated with hepatic encephalopathy in adult cirrhotic patients. *Neuroradiology.* 2022;64:1969-1978. doi: 10.1007/s00234-022-02949-2.
- **Cannella R**, Cammà C, Matteini F, Celsa C, Giuffrida P, Enea M, Comelli A, Stefano A, Cammà C, Midiri M, Lagalla R, Brancatelli G, Vernuccio F. Radiomics Analysis on Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI Predicts Response to Transarterial Embolization in Patients with HCC. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:1308. doi: 10.3390/diagnostics12061308.