

# AI for Health and Medicine: Joint Laboratory on Precision Medicine and BioData Analytics

Isa Bossi Zanetti<sup>1,4</sup>, Ermanno Cordelli<sup>2,4</sup>, Natascha Claudia D'Amico<sup>1,4</sup>, Rolando D'Angelillo<sup>3,4</sup>, Deborah Fazzini<sup>1,4</sup>, Michele Fiore<sup>3,4</sup>, Patrizia Gandolfo<sup>1,4</sup>, Carlo Greco<sup>3,4</sup>, Giulio Iannello<sup>2,4</sup>, Edy Ippolito<sup>3,4</sup>, Mario Merone<sup>2,4</sup>, Sergio Papa<sup>1,4\*</sup>, Sara Ramella<sup>3,4</sup>, Giuseppe Scotti<sup>1,4</sup>, Rosa Sicilia<sup>2,4</sup>, Paolo Soda<sup>2,4\*</sup>, Giovanni Valbusa<sup>1,4</sup>

1 Unit of Diagnostic Imaging and Stereotactic Radiosurgery, Centro Diagnostico Italiano S.p.A., Italia

2 Unit of Computer Systems and Bioinformatics, Dept. of Engineering, Università Campus Bio-Medico di Roma, Italia

3 Unit of Oncologic Radiotherapy, Dept. of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma, Italia

4 Joint Laboratory on Precision Medicine and BioData Analytics, Università Campus Bio-Medico di Roma - Centro Diagnostico Italiano S.p.A., Milano, Italia

## Abstract

Il *Joint Laboratory on Precision Medicine and Bio-Data Analytics* (JointLab) è stato istituito dal 2018 dall'Università Campus Bio-Medico di Roma e dal Centro Diagnostico Italiano S.p.A. di Milano per studiare temi di medicina di precisione e di analisi di biodati attraverso l'uso dell'intelligenza artificiale. Le attività svolte si sono indirizzate principalmente nel campo di *radiomica* per l'oncologia di precisione. La radiomica è un settore emergente che elabora le immagini radiologiche con metodi di intelligenza artificiale con molteplici obiettivi, quali la diagnosi, l'identificazione della prognosi o la predizione della risposta a terapia. Il presente contributo descrive tre ricerche del JointLab focalizzate sulla predizione della risposta al trattamento nel neurinoma del nervo acustico e nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, e la predizione dello sviluppo di aree a vetro smerigliato individuate in TC del torace.

## 1 Introduzione

L'Università Campus Bio-Medico di Roma e il Centro Diagnostico Italiano (CDI), S.p.A., hanno sviluppato una collaborazione e una sinergia nelle attività tecnico-scientifiche di comune interesse volte al conseguimento delle rispettive finalità istituzionali. A tal fine nel 2018 hanno istituito il *Joint Laboratory on Precision Medicine and BioData Analytics* (JointLab) per realizzare una collaborazione tecnico-scientifica finalizzata allo studio, la progettazione, lo sviluppo e l'analisi sperimentale di sistemi di medicina di precisione e analisi di biodati attraverso l'elaborazione di dati multivariati con metodologie proprie dell'intelligenza artificiale. Le aree tematiche tecnico-scientifiche identificate in questo primo periodo di attività riguardano l'analisi di immagini radiologiche per lo

sviluppo di sistemi di radiomica per l'oncologia di precisione, e l'integrazione delle informazioni estratte da tali immagini con altri dati omici acquisiti da fonti eterogenee. Tali attività di ricerca sono svolte sviluppando metodi di intelligenza artificiale.

### 1.1 Competenze

Il gruppo è composto medici radiologi, medici nucleari, medici radioterapisti, ingegneri informatici, ingegneri biomedici e tecnici. Dalla stretta collaborazione tra queste figure professionali il gruppo ha lavorato su rilevanti quesiti clinico-scientifici utilizzando conoscenze eterogenee e sfruttando la strumentazione disponibile presso i centri coinvolti.

## 2 Attività svolte

Le attività svolte si sono indirizzate verso la *radiomica* e le sue applicazioni in ambito oncologico. La radiomica consiste nell'estrazione e analisi di un grande numero di caratteristiche (features) quantitative da immagini mediche (RM, TC, PET, etc.) con l'obiettivo di fare diagnosi, prognosi o predizione di risposta alla terapia utilizzando algoritmi di intelligenza artificiale [Aerts et al., 2014]. La radiomica si basa su tre passaggi fondamentali: la segmentazione dell'area di interesse, l'estrazione e la selezione delle features, lo sviluppo di un modello di apprendimento per predire l'outcome clinico di interesse. Il resto del manoscritto presenta tre studi di radiomica svolti dal JointLab.

### 2.1 La radiomica per il neurinoma dell'acustico

Lo schwannoma vestibolare, anche noto come neurinoma del nervo acustico, è un tumore primario intracranico che ha origine nelle cellule di Schwann dell'area transizionale vestibolare del ottavo nervo cranico, il nervo vestibolo-cocleare. Il Cyberknife è uno strumento di radioterapia stereotassica utilizzato per la cura del neurinoma dell'acustico [Adler Jr et al., 1997]. L'obiettivo della nostra ricerca studio è predire la risposta al trattamento Cyberknife analizzando le immagini di

\*Responsabile scientifico dell'attività di ricerca.

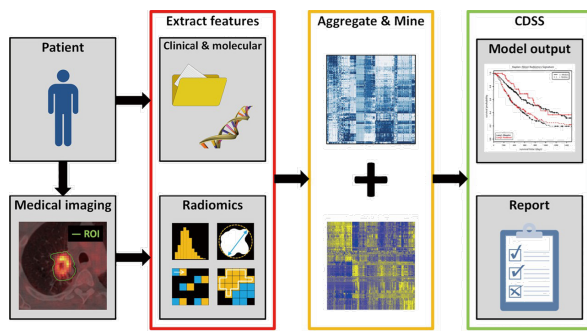


Figura 1: Workflow della radiomica e rappresentazione dei tre passaggi fondamentali: segmentazione, estrazione features e analisi.

RM con mezzo di contrasto acquisite al momento della pianificazione della terapia [D'Amico et al., 2018]. Lo studio ha incluso 38 pazienti con follow-up di almeno 10 mesi, di cui 25 hanno mostrato una riduzione volumetrica del neurinoma, 10 sono rimasti stabili e 3 hanno evidenziato un incremento volumetrico. Le lesioni sono state segmentate con un approccio di segmentazione semi-automatico, e poi sono state estratte 1135 features dalle regioni di interesse. La feature selection ha utilizzato il *Mann-Whitney* test. Sono stati inoltre implementati metodi di machine learning per l'apprendimento supervisionato in condizioni di sbilanciamento della distribuzioni a-priori dei campioni nelle classi. I test eseguiti in leave-one-patient-out cross validation con un Random Forest hanno conseguito un livello di accuratezza pari a 85.33%.

## 2.2 La radiomica nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) è una neoplasia polmonare che rappresenta circa l'80% di tutti i carcinomi polmonare e ha un'incidenza di 47/100000 abitanti l'anno in Europa. Il NSCLC ha diverse opzioni di trattamento tra cui la chemioradioterapia, che può essere utilizzata con due approcci, uno classico e uno adattativo. Nel primo approccio, il volume della lesione da trattare viene delineato sulla TC pre-trattamento e rimane uguale per tutta la durata del trattamento stesso. Nel secondo approccio, il volume da trattare viene modificato ad ogni TC di controllo acquisita durante il trattamento, adattandolo alle modifiche dimensionali del tumore. L'obiettivo dello studio è predire la riduzione volumetrica del tumore durante la chemioradioterapia utilizzando le immagini TC acquisite prima del trattamento, permettendo così di pianificare quando e con che intervallo è necessario acquisire la TC di controllo [Ramella et al., 2018; Sicilia et al., 2018]. Nello studio sono stati inclusi 91 pazienti, 50 trattati con un approccio adattativo e 41 trattati con un approccio classico. La segmentazione delle lesioni tumorali è stata eseguita manualmente sulla TC pre-trattamento da radioterapisti esperti. Oltre a 242 features radiomiche deputate a descrivere informazioni sulla distribuzione dell'intensità e della texture nelle immagini, lo studio ha incluso anche informazioni semantiche (ad es. l'età, il sesso, il fumo, lo stadio tumorale, mutazione genetica). Il processo di feature selec-

tion con un wrapper ha identificato 12 misure significative. I test eseguiti in leave-one-patient-out cross validation con un Random Forest, hanno raggiunto un valore di area sotto la curva ROC pari a 0.82.

## 2.3 La radiomica per le aree a ground glass

L'uso della TC nella pratica clinica e nello screening di massa per il carcinoma polmonare precoce è aumentato negli ultimi anni. Ciò ha permesso di scoprire malattie polmonari sconosciute che non erano clinicamente sospette quali le aree a vetro smerigliato (Ground Glass, GG). Il GG è un'area di maggiore attenuazione polmonare, nebulosa opacità aumentata del polmone, con conservazione dei margini bronchiali e vascolari visibili in TC ad alta risoluzione. Inizialmente, le aree GG sono state considerate aree di infiammazione, emorragie o fibrosi, ma molti studi hanno dimostrato che esse potrebbero corrispondere a componenti di adenocarcinoma [Goo et al., 2011]. Tenendo conto di questa considerazione, l'obiettivo dello studio è studiare i GG in TC del torace per predire la loro natura e evoluzione. Sono stati inclusi 79 pazienti con GG osservato in TC e con un controllo TC ad almeno un anno per determinarne la natura. Le regioni d'interesse sono state segmentate semi-automaticamente con la collaborazione di radiologi esperti. Per ciascun paziente sono state estratte 696 features. Con il metodo TWIST<sup>1</sup>, sono state selezionate 82 features e con un approccio, k-nearest-neighbour con metodo cross-validation per la classificazione ottenendo il 90% di accuratezza.

## Riferimenti bibliografici

- [Adler Jr et al., 1997] Adler Jr, J. R. et al. (1997). The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 69(1-4):124–128.
- [Aerts et al., 2014] Aerts, H. J. et al. (2014). Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*, 5:4006.
- [D'Amico et al., 2018] D'Amico, N. C. et al. (2018). Radiomics for predicting cyberknife response in acoustic neuroma: a pilot study. In *2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, pages 847–852. IEEE.
- [Goo et al., 2011] Goo, J. M., Park, C. M., and Lee, H. J. (2011). Ground-glass nodules on chest ct as imaging biomarkers in the management of lung adenocarcinoma. *American Journal of Roentgenology*, 196(3):533–543.
- [Ramella et al., 2018] Ramella, S. et al. (2018). A radiomic approach for adaptive radiotherapy in non-small cell lung cancer patients. *PloS one*, 13(11):e0207455.
- [Sicilia et al., 2018] Sicilia, R. et al. (2018). Exploratory radiomics for predicting adaptive radiotherapy in non-small cell lung cancer. In *2018 IEEE 31st International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, pages 250–255. IEEE.

<sup>1</sup>BUSCEMA, M. TWIST Software. Semeion Software, 2005