

Valutazione di sistemi di Intelligenza Artificiale applicati ai percorsi diagnostico – terapeutici nell’Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Mauro Iori¹, Marco Bertolini¹, Andrea Botti¹, Elisabetta Cagni¹, Federica Fioroni¹, Andrea Nitrosi¹, Cinzia Iotti², Stefano Luminari³, Francesco Merli³, Annibale Versari⁴, Alberto Cavazza⁵, Marco Foracchia⁶, Alessia Ciarrocchi⁷, Pierpaolo Pattacini⁸, Marco Lippi⁹

Servizi di Fisica Medica¹, di Radioterapia Oncologica², di Ematologia³, di Medicina Nucleare⁵, di Anatomia Patologica⁶, di Tecnologie Informatiche e Telematiche⁶; Laboratorio di Biologia Molecolare⁷; Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio⁸.

Presidio Ospedaliero Provinciale S. Maria Nuova, Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL) - IRCCS di Reggio Emilia. DISMI, Università di Modena e Reggio Emilia⁹.

mauro.iori@ausl.re.it, marco.bertolini@ausl.re.it, andrea.botti@ausl.re.it, elisabetta.cagni@ausl.re.it, federica.fioroni@ausl.re.it, andrea.nitrosi@ausl.re.it, cinzia.iotti@ausl.re.it, stefano.luminari@ausl.re.it, francesco.merli@ausl.re.it, annibale.versari@ausl.re.it, alberto.cavazza@ausl.re.it, alessia.ciarrocchi@ausl.re.it, pierpaolo.pattacini@ausl.re.it, marco.lippi@unimore.it.

Abstract

L’Intelligenza Artificiale (AI) si sta diffondendo rapidamente in sanità e le sue applicazioni sempre più si utilizzano per supportare gli specialisti nel migliorare le diagnosi, le terapie ed il monitoraggio dei pazienti. Al riguardo, l’AUSL di Reggio Emilia ha predisposto un primo piano di introduzione dell’AI volto a comprenderne le criticità e le potenzialità. Nello specifico, sono utilizzate tecniche di AI per individuare la possibile presenza di biomarcatori nell’imaging multimodale e nei dati omici, sono in fase di validazione sistemi di supporto alla diagnosi radiologica e medico-nucleare, sono in fase di valutazione sistemi di pianificazione knowledge-based delle terapie radianti e si stanno per acquisire sistemi di patologia computazionale.

1 Introduzione

L’Azienda USL di Reggio Emilia ha una gestione completamente elettronica dei suoi principali sistemi informativi. L’insieme dei dati clinici generati è concentrato in un unico repository (Dossier sanitario) consultabile da tutti gli operatori sanitari. La cartella clinica informatizzata dialoga e si integra con tutti i percorsi diagnostico terapeutici provinciali, mentre l’imaging confluisce in un archivio che raccoglie le immagini radiologiche (PACS) e quelle non radiologiche (Neutral Vendor Archive). Grazie al suo livello di informatizzazione, è stata agevolata nel predisporre un primo piano aziendale per l’introduzione dell’AI. Tale piano si è concentrato su: la formazione [Iori 2018], l’estrazione di biomarcatori dall’imaging (Par. 2), l’analisi di sistemi automatici per il supporto decisionale e la diagnosi assistita in radiologia (Par. 3), l’introduzione della pianificazione automatizzata in radioterapia (Par. 4), applicazioni iniziali di radiogenomica (Par. 5), un percorso iniziale di patologia computazionale (Par. 6).

2 Radiomica e biomarcatori stimati con l’imaging

Le attuali capacità computazionali consentono una rapida estrazione dei parametri quantitativi (features) dalle immagini mediche (CT, MR, PET, SPECT, US). La loro conversione in dati sfruttabili ed altamente dimensionali, processo noto con il nome di Radiomica [Lambin *et al.*, 2017], è supportata dalle evidenze di letteratura che le immagini biomediche contengono informazioni che riflettono la fisiopatologia sottostante, e che tali relazioni possono essere rivelate tramite specifiche analisi quantitative (texture analysis). Servendosi di algoritmi di machine- e deep-learning [Parmar *et al.*, 2015] si possono identificare dei biomarcatori (indicatori di un processo biologico normale, di una patologia, o di una risposta ad un intervento terapeutico/farmacologico) che consentono di valutare la gravità, il grado di cambiamento o lo stato di malattia di un individuo. Nel nostro centro sono stati attivati vari studi di Radiomica applicata all’imaging CT (tumori polmonari), all’imaging PET (linfomi [Lippi *et al.*, 2019] e tumori del capo-collo [Feliciani *et al.*, 2018]) ed MR (tumori cerebrali). I risultati che si stanno ottenendo sembrano confermarne l’utilità soprattutto nella stratificazione dei pazienti. Sono in corso varie collaborazioni con altri IRCCS nazionali per valutare la robustezza delle features e degli indicatori ad oggi individuati. Per l’analisi e l’addestramento dei modelli sono attualmente utilizzati i classificatori e gli strumenti di apprendimento automatico di MATLAB.

3 Sistemi automatici di supporto decisionale e di diagnostica assistita

Il mercato offre varie piattaforme per l’analisi quantitativa delle immagini radiologiche. Tali piattaforme, basandosi

su database e sistemi di AI proprietari, offrono algoritmi automatizzati che suggeriscono (report strutturati), pressoché in tempo reale, la presenza di microfratture da compressione vertebrale, l'individuazione di pazienti ad alto rischio di patologie polmonari (enfisema) o malattie cardiovascolari (rischio di infarto per la presenza di calcio nelle coronarie), l'esistenza di emorragie intracraniche, di patologie epatiche (fegato grasso) o patologie tumorali (cancro al seno), ecc. Algoritmi simili sono proposti per la valutazione delle immagini RM o ecografiche, e cominciano ad essere disponibili applicazioni AI dedicate all'imaging patologico, alla dermatologia e alla oftalmologia. Nel nostro centro sono in corso due studi per valutare la sicurezza e l'efficacia (Quality Assurance, QA), anche in funzione del re-training, di alcuni algoritmi della piattaforma Zebra (www.zebra-med.com) integrata nel nostro sistema RIS/PACS [Nitrosi *et al.*, 2015]. Il primo studio, retrospettivo, è rivolto all'individuazione di microfratture nelle immagini CT di una popolazione di oltre 200 pazienti positivi. Il secondo studio, prospettico su oltre 100 pazienti, intende valutare l'efficacia degli algoritmi di Zebra sulle immagini CT/RM nell'individuare la patologia del fegato grasso.

4 Pianificazione Knowledge-Based in radioterapia

Ogni trattamento radioterapico con radiazioni ionizzanti o radiofarmaci necessita di un sistema di calcolo con il quale simulare e valutare le dosi che saranno fornite ad un dato paziente. Tali sistemi supportano il fisico medico e l'oncologo radioterapista nell'individuare la miglior distribuzione di dose per un dato caso clinico, cioè la miglior dose tumoricida nei bersagli tumorali con la minor tossicità per i tessuti sani circostanti. Poiché il processo di pianificazione richiede lunghe simulazioni e dipende dall'esperienza degli operatori, cominciano ad essere prodotti sistemi basati sulle tecniche di AI (Machine Learning, ecc.) che apprendendo dall'esperienza (dati storici) sono in grado di proporre, in tempi brevi, piani di trattamento di qualità. Questi sistemi necessitano però di specifici processi di verifica (QA) ed ottimizzazione (re-training) al fine di poterne validare la sicurezza e l'efficacia. Nel nostro centro sono in corso alcuni studi volti alla valutazione in clinica del sistema RapidPlan di Varian (www.varian.com). Tali studi analizzano la dipendenza dei risultati proposti in funzione del tipo di training [Cagni *et al.*, 2018], l'applicabilità del processo a differenti modalità di trattamento, la creazione di modelli intra-ed inter-centro, la valutazione automatica dei risultati prodotti.

5 Radiogenomica

In Radiogenomica, le caratteristiche (fenotipi) derivate dalle immagini vengono collegate a dati genomici al fine di comprenderne le basi biologiche e/o migliorare l'accuratezza nella predizione di un dato esito clinico. Nel nostro centro sono in corso alcuni studi di biologia molecolare volti all'identificazione di biomarcatori genomici che siano predittivi di una risposta metabolica precoce nei pazienti con linfoma di Hodgkin. L'integrazione di tali bio-

marcatori con altri marcatori estratti dall'imaging PET con la texture analysis, si stima possa aumentare ulteriormente l'efficacia delle metodiche di analisi attualmente utilizzate.

6 Patologia Computazionale

L'Anatomia Patologica del nostro centro analizza annualmente circa 270.000 vetrini (82% istologici e 18% citologici extra-vaginali). Grazie ad un progetto finanziato, il nostro centro intende attivare un percorso di digital pathology. La digitalizzazione dei vetrini, dovrebbe portare ad una più agevole gestione, condivisione ed analisi di tali campioni senza ridurre il livello di accuratezza, affidabilità e sicurezza attualmente raggiunto con la patologia convenzionale basata sulla microscopia ottica. In particolare, la digitalizzazione dei vetrini dovrebbe consentire un significativo miglioramento degli attuali standard raggiunti, in quanto diventerebbe possibile utilizzare gli algoritmi ed i sistemi informatici, AI-based, propri della patologia computazionale [Louis *et al.*, 2016]. L'obiettivo che ci si pone è valutarne l'utilità (tempi di diagnosi e riduzione del rischio clinico) e l'efficacia (utilità nel supporto alla diagnosi e nelle classificazioni, analisi del microambiente) nella diagnosi di alcune patologie: screening del collo dell'utero, della mammella e del colon-retto, tumori polmonari e della cute, ecc..

Riferimenti bibliografici

- [Iori 2018] Iori M. Big-data e intelligenza artificiale, il contributo della fisica medica. *IlSole24ore*, 2018 (www.sanita24.ilssole24ore.com).
- [Lambin *et al.*, 2017] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 14:749-762, 2017.
- [Parmar *et al.*, 2015] Parmar C, Grossmann P, Lambin P et al. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep*, 5:13087, 2015.
- [Feliciani *et al.*, 2018] Feliciani G, Fioroni F, Grassi E, Bertolini M, et al. Radiomic Profiling of Head and Neck Cancer: 18F-FDG PET Texture Analysis as Predictor of Patient Survival. *Contrast Media Mol Imaging*, 27: 3574310, 2018.
- [Lippi *et al.*, 2019] Lippi M, Barbolini E, Menga M, Versari A, Fama A, et al. Texture Analysis and Multiple-Instance Learning for the Classification of Malignant Lymphomas. *Comp Met and Prog in Biomed* (submitted).
- [Cagni *et al.*, 2018] Cagni E, Botti A, Wang Y, et al. Pareto-optimal plans as ground truth for validation of a commercial system for knowledge-based DVH-prediction. *Phys Med*, 55:98-106, 2018.
- [Nitrosi *et al.*, 2015] Nitrosi A, Bertolini M, Sghedoni R, Notari P, et al. RIS-PACS, patient safety, and clinical risk management. *Radiol Med*, 120:498-503, 2015.
- [Louis *et al.*, 2016] Louis DN, Feldman M, Carter AB, Dighe AS, et al. Computational Pathology: A Path Ahead. *Arch Pathol Lab Med*, 140:41-50, 2016.