



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE

Tesi Di Dottorato In Scienze Della Salute

Coordinatore del Corso: Chiar.mo Prof. Alberto Izzotti

Curriculum Biostatistica

XXXIII CICLO

**Identificazione di approcci matematici per la selezione di
features radiomiche statisticamente significative per la
caratterizzazione del tumore mammario e altri tumori solidi
da immagini radiologiche cliniche di pazienti**

Relatore:

Prof.ssa Maria Pia Sormani

Tutor:

Prof. Alberto Tagliafico

Dottorando:

Francesca Valdora

A me stessa

Per aspera, ad astra

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: RADIOMICA	
1.1 Cosa si intende per Radiomica.....	3
1.2 Radiomica: campi di applicazione.....	5
1.3 Software utilizzati e workflow.....	8
1.4 Data Cleaning.....	10
CAPITOLO 2: DISEGNO DELLO STUDIO	
2.1 Disegno dello studio.....	11
2.2 Obiettivi dello studio.....	12
ABSTRACT	15
MATERIALI E METODI	16
RISULTATI	19
DISCUSSIONE	21
BIBLIOGRAFIA	23
ATTIVITA' DI RICERCA	27
RINGRAZIAMENTI	

INTRODUZIONE

L'argomento di questa tesi di Dottorato riguarda l'utilizzo di una tecnologia emergente e promettente in ambito oncologico, la Radiomica, che è diventata una risorsa negli ultimi anni nell'ambito delle terapie personalizzate. Questa nuova metodologia consiste nell'analisi delle immagini mediche e l'integrazione tra le informazioni estratte dall'imaging radiologico e le conoscenze clinico –biologiche dei tessuti indagati.

Questa tecnologia sta diventando uno dei campi di ricerca di maggiore interesse.

Sono stata coinvolta in questi progetti durante il periodo in cui lavoravo con un assegno di ricerca all'Università degli studi di Genova con il Prof. Alberto Tagliafico e grazie a questo Dottorato di Ricerca in Scienze della Salute- (curriculum in Biostatistica) ho continuato a lavorare a questi interessanti progetti.

La tesi è articolata su tre mini progetti, in cui si utilizza la radiomica con l'obiettivo di ricercare una correlazione tra le “features” (caratteristiche) radiomiche e le caratteristiche istologiche dei carcinomi mammari, dei sarcomi dei tessuti molli (Soft Tissues Sarcoma) e del Mieloma Multiplo (MM).

In particolare, in questa tesi ho l'obiettivo di valutare se una valutazione radiomica può aiutare la differenziazione tra una lesione con un pattern focale –localizzato rispetto a pattern diffuso nel database di casi di pazienti affetti da Mieloma Multiplo (MM).

CAPITOLO 1: RADIOMICA

1.1 Cosa si intende per “radiomica”

Il termine “radiomica” è stato coniato da P. Lambin (MAASTRO Clinic, NL) nel 2012 [1]. La radiomica è ormai presente in circa il 50 per cento dei lavori scientifici pubblicati sulle riviste di radiologia (e non solo). Questa nuova medicina “-omica” (chiamata così per analogia, ad esempio, con la gen-omica, che si occupa del rapporto fra geni e malattie) promette di avere un grandissimo impatto, nel prossimo futuro, sulla cura di molte patologie, tumori innanzitutto. E’ necessario capire che cos’è, partendo da una prima considerazione: la radiomica ha a che fare con tutti quegli esami cui la maggior parte dei pazienti si sottopone e che vengono indicati sotto il nome di diagnostica per immagini (radiografie, tomografie computerizzate (CT), Pet, risonanze magnetiche etc). Quando un radiologo legge e interpreta uno di questi esami, per esempio nel caso di un tumore, può vedere, con il suo occhio, alcune alterazioni, può fare una diagnosi e magari ipotizzare una terapia, per esempio una radioterapia. Ci sono moltissime altre informazioni, sottostanti queste immagini, che sfuggono all’occhio umano, ma che possono essere analizzate grazie ad algoritmi matematici e raccontare così le “informazioni nascoste” di un tumore, come definito da Gillies et al. [2]. Perché in fondo un’immagine è fatta da un insieme di numeri che possono essere facilmente analizzati, tramite determinati algoritmi [2]. L’obiettivo è quello di raccogliere tutti i dati che derivano dalle indagini di imaging di ogni singolo paziente, di metterli in correlazione con altri esami che lo riguardano (per esempio la biopsia del

tumore o le analisi genetiche delle cellule neoplastiche) e di tutti i suoi parametri conosciuti (l'età, gli stili di vita, la presenza o meno di altre malattie). Ciò permette di osservare come questi dati possono condizionare l'effetto delle terapie o predire l'evoluzione della malattia. Proprio in questo ci viene in aiuto la radiomica, che utilizza immagine cliniche senza dover ricorrere ad immagine aggiuntive per poter trovare informazioni utili nascoste.

1.2 Radiomica: campi di applicazione

La radiomica è un campo di ricerca emergente, basato sull'estrazione e l'analisi di *features* (“caratteristiche”) quantitative dalle immagini mediche per creare modelli di supporto alla decisione clinica: Decision Support Systems (DSS) [3].

Scopo della radiomica è quello di estrarre un gran numero di parametri quantitativi dalle immagini mediche e correlarlo con endpoints clinici o biologici (Figura 1). La radiomica è spesso applicata in ambito oncologico, allo scopo di porre le basi per la futura Medicina di Precisione [3].

Un evidente vantaggio auspicato degli approcci radiomici in ambito oncologico è quello di rimpiazzare la biopsia del tessuto tumorale, e quindi questo approccio renderebbe possibile sostituire una tecnica invasiva con una non invasiva e ridurre il rischio di un errato campionamento dei tessuti, dato che questo approccio analizza l'intera lesione.

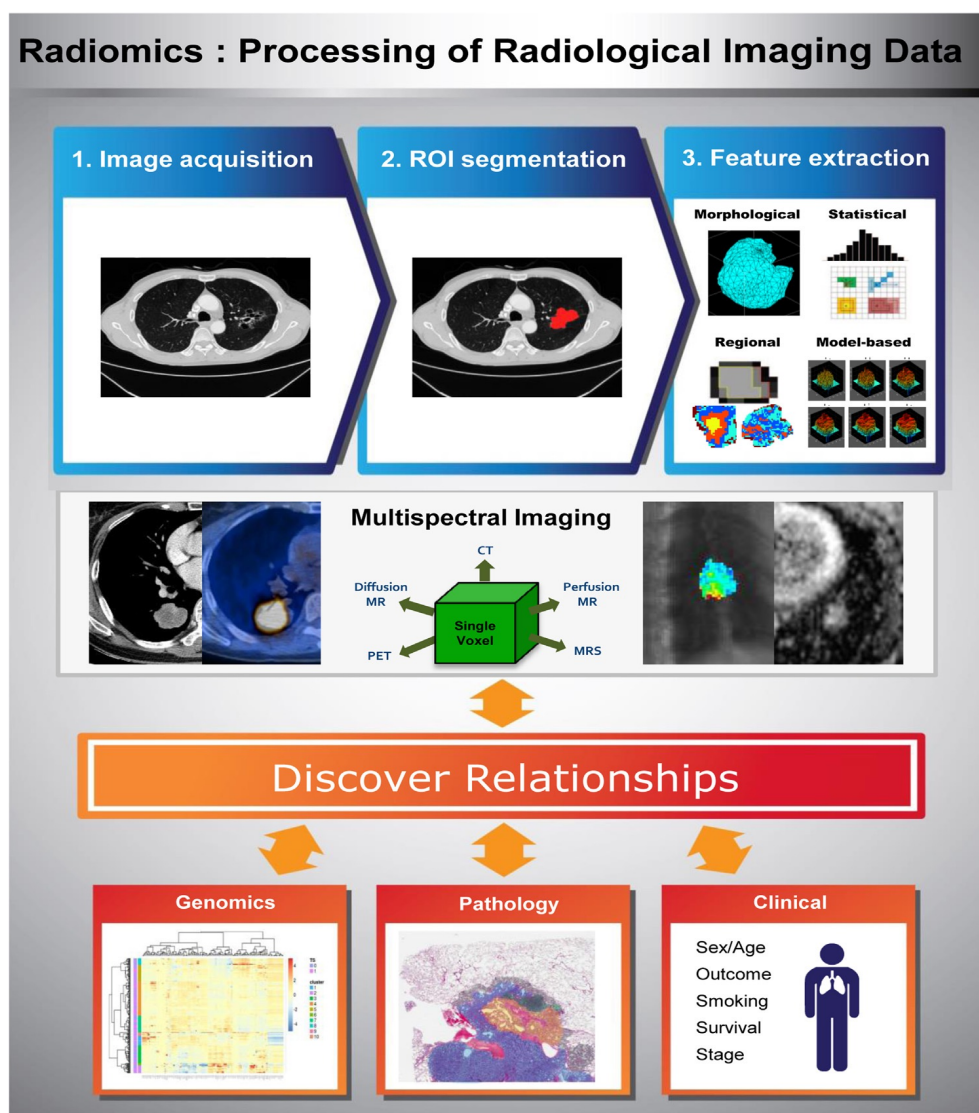
La radiomica viene applicata a diverse patologie in campo oncologico e ad oggi dal 2012, quando il termine è stato coniato da P. Lambin [1], sono usciti più di 1000 studi scientifici che coinvolgono la radiomica.

La radiomica viene applicata per studiare le immagini e investigare nuove strategie terapeutiche per diverse patologie oncologiche [4-5]: tumore alla mammella [6]; tumore al polmone [7-9]; tumore alla prostata [10-12].

Più di 300 studi scientifici sono stati pubblicati sul tumore alla mammella analizzato con radiomica dal 2015 ad oggi [6].

Dal 2015 ad oggi sono stati pubblicati 15 studi che coinvolgono la radiomica e il mieloma multiplo e più di 70 studi che coinvolgono radiomica e soft tissue sarcoma.

Figura 1. Flowchart che mostra il processo di analisi delle immagini biomediche usato dalla radiomica.



Lee G., Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: state of the art. *Eur J Radiol* 2017; 297-307

1.3 Software utilizzati e workflow

Parlando in modo schematico, la radiomica utilizza diverse fasi per passare dall'immagine a dati che possano essere correlati con altre informazioni utili per le decisioni cliniche, come mostrato in Figura 2.

Il primo step è l'acquisizione dell'immagine di interesse, con la tecnica di imaging selezionata per lo studio. Dopo la ricostruzione dell'immagine digitale, viene selezionata una regione di interesse (ROI, Region of Interest) che definisce il volume per la fase di estrazione delle features.

Durante la fase di Segmentazione, dopo aver identificato la ROI le features radiomiche sono calcolate sul tessuto tumorale identificato a partire dall'immagine: è necessario segmentare il tumore, manualmente o con una procedura semiautomatica o automatica, questo grazie a software specifici.

Il calcolo di queste features viene effettuato da dei software che possono includere strumenti di pre- o post-processing.

Come ultimo passo, si costruisce un modello statistico che permette la selezione di features capaci di prevedere l'obiettivo dell'analisi (ad esempio, la sopravvivenza).

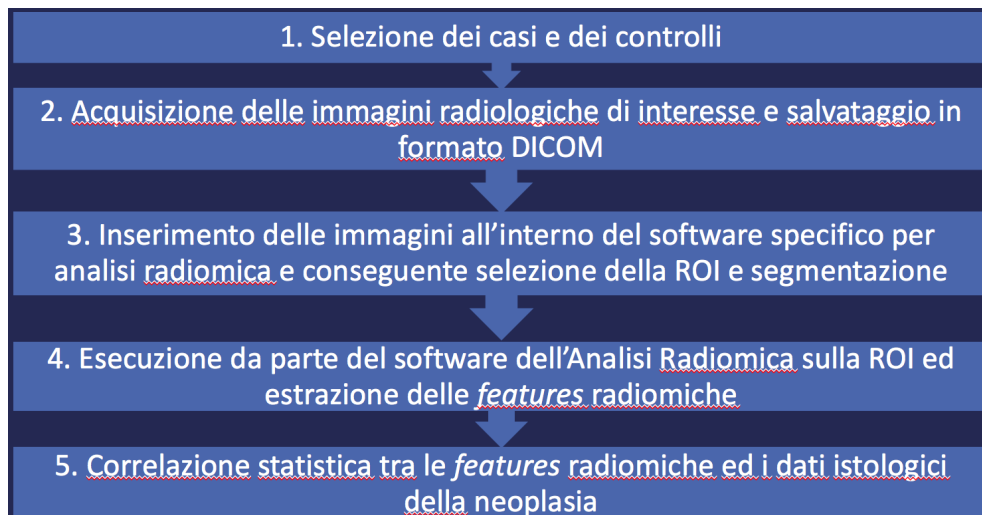
Segue una fase di "Estrazione" delle features radiomiche che possono essere distinte in

-Features relative a forma e dimensione: relative a forma e dimensione della ROI;

-Features statistiche di I ordine: Features calcolate a partire dall'istogramma che rappresenta la distribuzione dei valori di pixel/voxel nella ROI;

-Features statistiche di ordine superiore: Features che descrivono le relazioni tra i valori di 2 o più pixel/volxel nella ROI

Figura 2 Workflow delle fasi della radiomica



I software più utilizzati sono open source come Slicer 3D, usato per l'analisi in questa tesi e Pyradiomics [13] ma diverse ditte private si stanno organizzando per programmare software sempre più innovativi e precisi che possano aiutare nella clinica i medici nell'analisi di queste immagini.

Recentemente nel 2020, è stato sviluppato un nuovo software tutto italiano, si chiama RadAR (Radiomics Analysis with R), sviluppato dai ricercatori e fisici medici dell'Azienda USL Toscana Centro, dell'Istituto di Fisica Applicata Nello Carrara del CNR e dell'Università degli Studi di Firenze con cui è possibile eseguire l'analisi dei dati radiomici in modo completo e dettagliato [14].

1.4 Data Cleaning

L'utilizzo di differenti algoritmi durante l'estrazione delle features dalle immagini genera in principio una lista di features, un centinaio, ma dipende dal software di estrazione utilizzato, che poi viene "normalizzato" sulla base di filtri di normalizzazione presenti nel software.

La selezione delle features rappresenta un momento chiave di tutto il processo che permette di lavorare sulle correlazioni tra un numero ristretto ma preciso di features e dati clinici che si vogliono correlare ed evitare bias [15].

La selezione di queste features può anche rappresentare un limite di questo approccio innovativo: usando software diversi sulla stessa casistica potrebbero essere usati filtri differenti per eliminare eventuali bias e questo potrebbe portare ad un processo inefficace di standardizzazione della metodica.

CAPITOLO 2: DISEGNO DELLO STUDIO

2.1 Disegno dello studio

Durante la mia tesi mi sono occupata di tre diversi mini progetti per cui sono stati già pubblicati dei risultati in un periodo compreso tra Dicembre 2017 e Settembre 2020, tutti studi retrospettivi.

Un progetto mi ha coinvolto durante il primo anno riguarda il tumore alla mammella e le immagini biomediche di Tomosintesi di 40 pazienti in totale (20 affette da tumore e 20 controlli). Sono state retrospettivamente incluse nello studio tutte le pazienti afferite presso la sezione di Senologia dell'UO di Diagnostica per Immagini dell'Ospedale Policlinico San Martino IRCCS di Genova, sottoposte ad esame di Tomosintesi [16].

Questo lavoro è continuato nel secondo anno, con l'obiettivo di valutare le immagini di Tomosintesi di pazienti affette da Carcinoma invasivo alla mammella facendo una correlazione con il valore del ki-67 (low vs high) in 70 pazienti [17].

In parallelo sono stata coinvolta in altri due progetti relativi ad una casistica di pazienti affetti da soft tissue sarcoma [18] e da mieloma multiplo (MM) [19].

Lo sviluppo di questa tesi si concentrerà sullo studio di pazienti affetti da mieloma multiplo, per valutare se l'analisi radiomica può aiutare la differenziazione tra lesione con un pattern focale –localizzato rispetto a pattern diffuso in immagini di CT.

E' stato utilizzato un software dedicato, 3DSlicer, e sono stati in tale modo estrapolati dei volumi di interesse. Su tali volumi sono state calcolate

attraverso il modulo “Radiomics”, incluso nella versione estesa del software 3DSlicer, le *features* radiomiche, sia di primo sia di secondo ordine. In accordo con la letteratura corrente, sono state selezionate tre tra le *features* più significative, sia di primo sia di secondo ordine.

2.2 *Obiettivi dello studio*

In questo lavoro di tesi è stato proposto un approccio radiomico partendo da immagini di tomografia computerizzata (CT) di pazienti affetti da mieloma multiplo per migliorare l’accuratezza nella differenziazione di una lesione a pattern locale rispetto ad una lesione con pattern diffuso.

Il mieloma multiplo (MM) è un tumore che colpisce un tipo particolare di cellule del midollo osseo, le plasmacellule che sono cellule del sistema immunitario che derivano dai linfociti B e hanno il compito di produrre gli anticorpi (chiamati anche immunoglobuline o gammaglobuline) per combattere le infezioni. Le cellule di mieloma producono grandi quantità di un solo anticorpo, detto componente monoclonale (CM), che si accumula nel sangue e nei tessuti. Producono anche sostanze che stimolano gli osteoclasti, le cellule responsabili della demolizione del tessuto osseo, creando delle lesioni focalizzate che portano allo sviluppo di fratture. La crescita anomala delle plasmacellule può anche ostacolare quella normale delle altre cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) e dare origine, in tal modo, a un indebolimento delle difese immunitarie, anemia o difetti nella coagulazione.

Il mieloma multiplo (MM) è una patologia più diffusa tra gli uomini che tra le donne: nel nostro Paese in media vengono diagnosticati ogni anno 11,1

nuovi casi ogni 100.000 uomini e 7,7 nuovi casi ogni 100.000 donne e in prevalenza in età avanzata.

Il mieloma multiplo è preceduto da una condizione definita gammopatia monoclonale di incerto significato (in inglese *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS). Il termine “gammopatia” indica una produzione eccessiva di anticorpi. Il termine “monoclonale” sottolinea il fatto che gli anticorpi sono di un solo tipo, in quanto prodotti da un unico clone di plasmacellule. La condizione MGUS è frequente tra le persone anziane, interessando circa il 5 per cento degli individui con più di 70 anni; normalmente non dà sintomi e viene scoperta nel corso di analisi fatte per altri motivi. Non richiede alcuna terapia, ma un'attenta sorveglianza, per cogliere qualsiasi segnale di evoluzione. Non tutti i pazienti con MGUS sviluppano un mieloma multiplo vero e proprio, ma quasi tutti i pazienti cui viene diagnosticato un mieloma erano affetti da MGUS.

La MGUS può evolvere in mieloma indolente (in inglese *smoldering multiple myeloma*, SMM), una condizione asintomatica in cui il clone di plasmacellule si è espanso, si misurano livelli più elevati di componente monoclonale e il rischio di evoluzione in mieloma multiplo è aumentato [20].

Il mieloma multiplo può essere asintomatico oppure sintomatico, quando è presente almeno uno degli indicatori di danno d'organo chiamati “criteri CRAB”: ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee (l'acronimo deriva dalle iniziali inglesi di tali criteri) tumorali [21].

Per completare la diagnosi di mieloma vengono utilizzate tecniche di diagnostica per immagini quali radiografie, tomografia computerizzata dello scheletro e risonanza magnetica.

L'individuazione di lesioni litiche sulle immagini cliniche sta diventando fondamentale per differenziare i pazienti affetti da Mieloma Multiplo asintomatici dai sintomatici.

L'imaging in questa patologia è importante per diversi motivi [22-23]:

- localizzazione del dolore osseo;
- prevenzione di complicazioni come le fratture patologiche sulle ossa lunghe;
- identificazione di lesioni focali con elevato rischio di progressione;
- identificazione di potenziali siti per complicazioni neurologiche

Dopo la diagnosi i medici procedono con la valutazione dello stadio del mieloma, un parametro importante per scegliere il trattamento e per avere indicazioni sulla prognosi della malattia.

Qualsiasi metodo che permetta di avere una diagnosi precoce e non sia invasivo ma basato solo su immagini di esami di pratica clinica apre le strade ad un migliore percorso terapeutico per i pazienti affetti da questa patologia e rappresenta una grande opportunità [24].

Diversi studi hanno utilizzato un approccio radiomico su immagini di CT ma anche PET/CT e Risonanza Magnetica per elaborare nuovi modelli prognostici o correlare le features radiomiche con caratteristiche cliniche e la risposta ai trattamenti [19; 25-26].

ABSTRACT

Purpose: Focal pattern in multiple myeloma (MM) seems to be related to poorer survival and differentiation from diffuse to focal pattern on computed tomography (CT) has inter-reader variability. This study aims evaluate if Radiomic approach could help radiologists in differentiating diffuse from focal patterns on CT. Methods: We retrospectively reviewed imaging data of 70 patients with MM with CT, PET-CT or MRI available before bone marrow transplant. Two general radiologist evaluated, in consensus, CT images to define a focal (at least one lytic lesion > 5 mm in diameter) or a diffuse (lesions < 5 mm, not osteoporosis) pattern. N = 104 Radiomics features were extracted and evaluated with an open source software. Results: We found, after feature reduction, 9 features were different ($p < 0.05$) in the diffuse and focal patterns AUC of the Radiologists versus Reference Standard was 0.64. Conclusion: A Radiomics approach improves radiological evaluation of focal and diffuse pattern of MM on CT.

MATERIALI E METODI

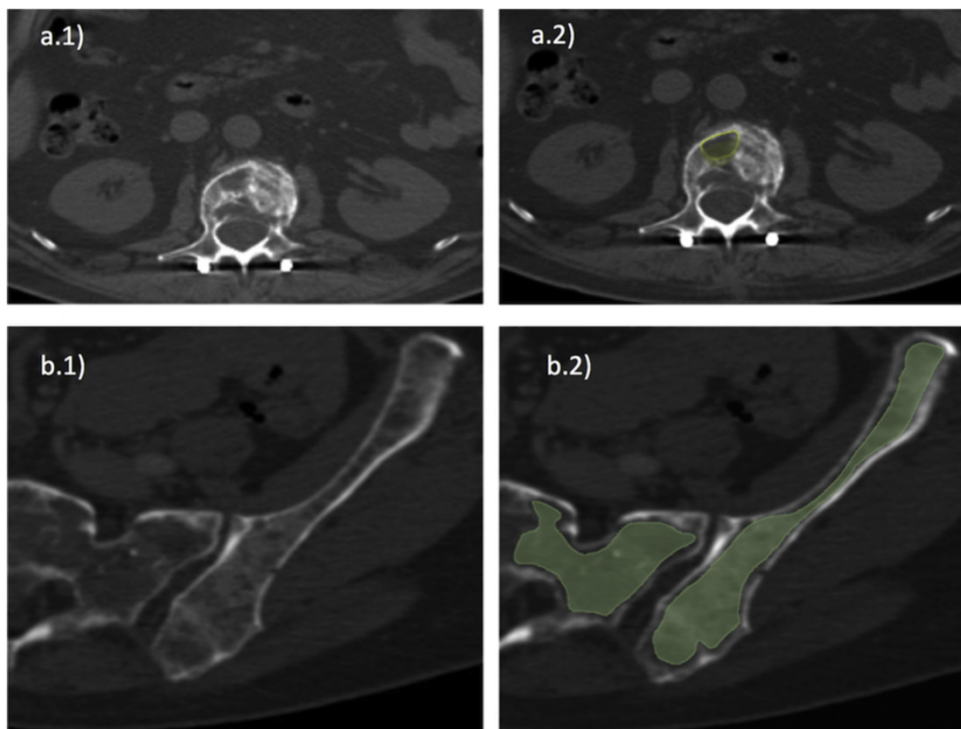
Lo studio descritto in questa tesi è uno studio su una casistica di pazienti affetti da mieloma multiplo negli ultimi 5 anni e le cui immagini di tomografia computerizzata erano disponibili presso l'Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS di Genova e analizzabili da radiologi esperti dell' UO Radiologia.

Le immagini biomediche sono state analizzate da due gruppi di radiologi (entrambi composto da due radiologi) e dovevano valutare senza sapere la diagnosi, se le lesioni presenti sulle immagini biomediche erano di tipo diffuso con infiltrazione nel midollo osseo (diametro della lesione < 5 mm) o focale (presenza di almeno una lesione litica >5 mm in osso sacro o colonna), segno di prognosi avversa.

-Analisi Radiomica-

L'analisi radiomica è stata eseguita su tutte le immagini dei pazienti inclusi nello studio e trasformati in formato DICOM. Le immagini sono state caricate sul software 3D Slicer (3D Slicer 4.10; www.slicer.org) usato in questo studio per analisi di immagini in 3D ed è stata selezionato la ROI in cui era presente la lesione di interesse, come indicato in Figura 3.

Figura 3 Esempio di lesione focale e diffusa in Mieloma Multiplo.



Tagliafico AS, Cea M, Rossi F et al. Differentiating diffuse from focal pattern on Computed Tomography in multiple myeloma: Added value of a Radiomics approach Eur J Radiol. 2019 Dec;121:108739 [19].

a.1 Esempio di lesione focale in un'immagine di CT e in a.2 viene indicata la lesione in verde disegnando la ROI con il software 3D Slicer.

b.1 Esempio di lesione diffusa in un'immagine di CT e in

b.2 viene indicata la lesione in verde disegnando la ROI con il software 3DSlicer

Questo processo, che è fondamentale nel workflow delle analisi radiomiche permette di far identificare al software una certa quantità di features ,104 per paziente, in questo caso specifico Le features hanno subito un processo di normalizzazione interno del software.

-Analisi Statistica-

Per questo studio è stato fatto una valutazione di osservazione tra i due gruppi di radiologi (inter-observer agreement) e per il confronto tra le features identificate tra le lesioni focali e diffuse è stato usato un test statistico non parametrico (Mann Withney U test) .E' stato considerato come statisticamente significativo un valore di p.value < 0.05. L'accuratezza dell'analisi delle lesioni è stata valutata tramite la curva ROC (Receiver Operating Characteristic Analysis) e la valutazione dell'area sotto la curva, AUC (Area Under the Curve), è stata eseguita considerando come statisticamente significativo un p value al di sotto di 0.05.

L'analisi statistica dei dati è stata condotta utilizzando il software statistico STATA MP (StataCorp TX, USA).

RISULTATI

Sono stati retrospettivamente arruolati 70 pazienti. L'età media al momento dell'arruolamento era 59,7 anni.

Di 9/70 pazienti non erano disponibili le immagini in CT e quindi il gruppo di studio comprendeva 61 pazienti: 27 di sesso maschile e 34 di sesso femminile.

Dei 61 pazienti: 22 presentavano lesioni con pattern diffuso e 39 presentavano lesioni con pattern focale.

Dopo aver utilizzato il software per l'analisi radiomica, 3DSlicer e aver provveduto alle relative normalizzazioni, sono state identificate 16/104 features radiomiche che erano capaci di differenziare tra un pattern diffuso o focale e di queste 9 risultavano statisticamente significative.

E' stata valutata l'accuratezza dell'analisi delle features tramite la curva ROC, come indicato in Figura 4.

L'AUC (area under the curve) dell'analisi effettuata dai Radiologi (linea blu in Figura 4) era 0.64 (95% CI Confidence Interval: 0.49-0.78)

L'analisi di sopravvivenza tramite la curva Kaplan Meier (Figura 5) per valutare la recidiva in pazienti con lesioni a pattern diffuso rispetto a pattern focale ha evidenziato una progressione peggiore per pazienti che presentavano lesioni con pattern focale.

Figura 4. AUC della valutazione fatta dai radiologi.

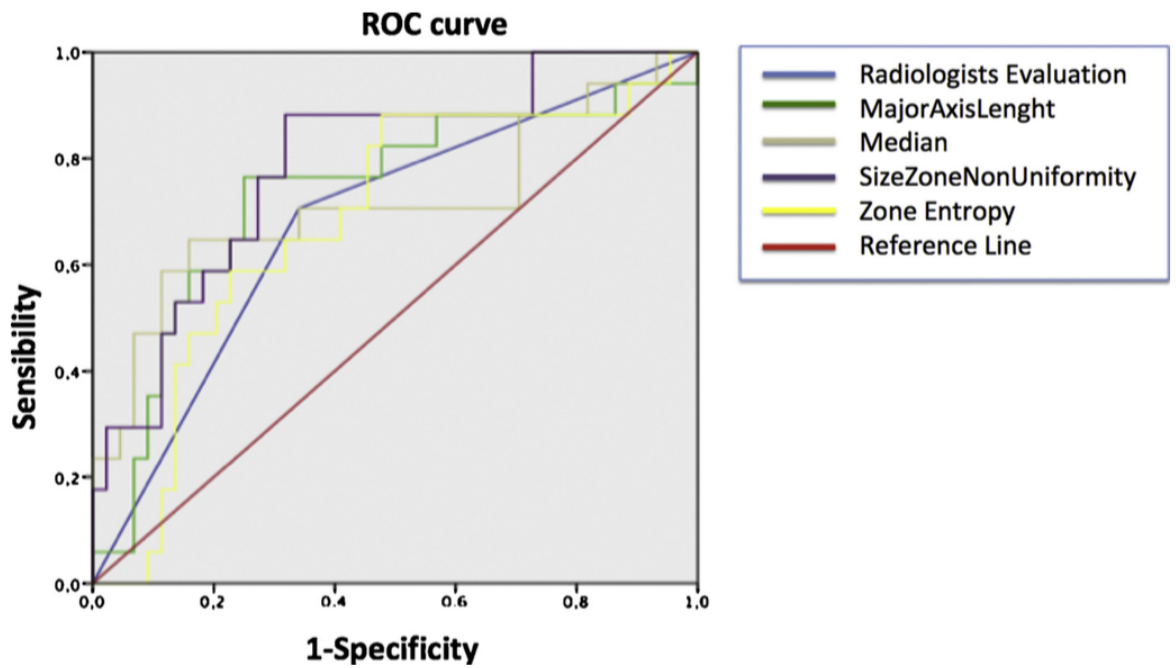
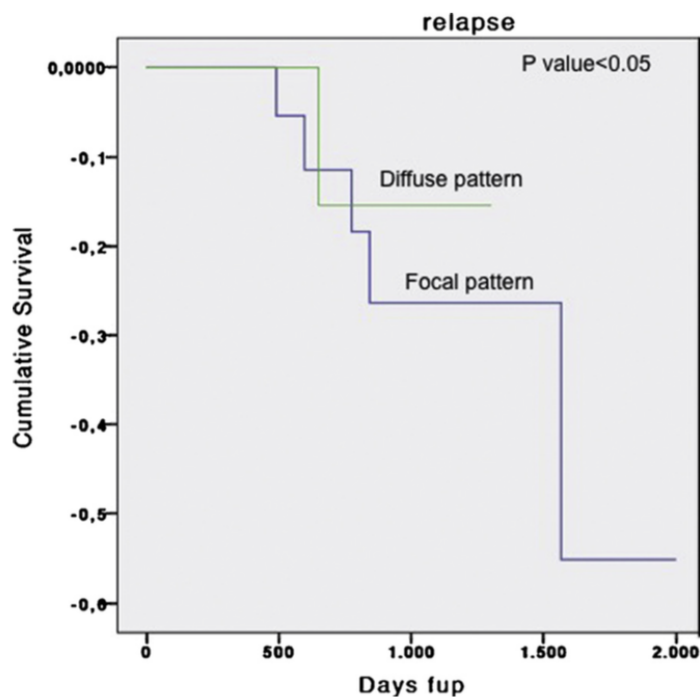


Figura 5. Curva di Kaplan Meier



+

DISCUSSIONE

In questo studio è stato dimostrato che l'utilizzo di un approccio radiomico condotto sulle immagini di tomografia computerizzata (CT) di pazienti affetti da mieloma multiplo può aumentare l'accuratezza nel differenziare le lesioni con un pattern diffuso rispetto ad un pattern focale.

Questo dato è clinicamente rilevante e conferma la potenzialità dell'approccio radiomico in fase diagnostica, prognostica e per le strategie terapeutiche. La radiomica è uno strumento di relativa recente introduzione e, potenzialmente, dotato di illimitate applicazioni non soltanto nella ricerca, ma soprattutto nella pratica clinica oncologica.

L'approccio radiomico, indagando le caratteristiche texturali dell'intera neoplasia, potrebbe infatti consentire in modo non invasivo, una valutazione completa, accurata ed esaustiva dell'intero volume tumorale, non possibile con prelievi biotici che analizzano soltanto "una parte" della neoplasia. Tale approccio, potenzialmente possibile su tutte le immagini radiologiche, potrebbe rivestire un ruolo di primaria importanza nel definire gli elementi più utili per la pianificazione della terapia più efficace già al momento della diagnosi radiologica, consentendo ai pazienti un più rapido accesso alle terapie. In letteratura, vengono pubblicati nuovi studi con l'obiettivo di correlare le *features* radiomiche non soltanto con la previsione di malignità o di istotipo, ma anche con la prognosi e la risposta alla terapia neo-adiuvante, con risultati incoraggianti seppur preliminari.

Il presente studio mostra diverse limitazioni:

-la natura retrospettiva dello studio;

-la scarsa potenza campionaria, legata al basso numero di pazienti arruolati che potrebbe, verosimilmente, non aver fatto emergere alcune differenze statisticamente significative;

-la tempistica necessaria per eseguire l'intero workflow che richiede un notevole dispendio di tempo (time consuming) e un ingente impiego di risorse;

-la difficoltà a standardizzare la procedura nello stesso centro e in più centri, in caso di studi multicentrici

In conclusione, un approccio radiomico sembrerebbe poter offrire un valido supporto nella pratica clinica quotidiana, consentendo, in un'epoca di medicina di precisione, diagnosi sempre più rapide ed accurate e ponendo il radiologo al centro di un processo che ha come finalità l'individuazione del miglior percorso diagnostico-clinico- assistenziale della paziente affetta da una patologia oncologica

BIBLIOGRAFIA

- 1.LambinP, Rios-Velazquez E, LeijenaarR, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012; 48:441–446.
- 2.Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology 2016; 278: 563-577
- 3.Guiot J, Vaidyanathan A, Deprez L et al. A review in radiomics: Making personalized medicine a reality via routine imaging. Med Res Rev. 2021 Jul 26.
- 4.Caruso D, Polici M, Zerunian M, Pucciarelli F, Guido G, Polidori T, Landolfi F, Nicolai M, Lucertini E, Tarallo M, Bracci B, Nacci I, Rucci C, Iannicelli E, Laghi A. Radiomics in Oncology, Part 1: Technical Principles and Gastrointestinal Application in CT and MRI. Cancers (Basel). 2021 May 21;13(11):2522. doi: 10.3390/cancers13112522.
- 5.Caruso D, Polici M, Zerunian M, Pucciarelli F, Guido G, Polidori T, Landolfi F, Nicolai M, Lucertini E, Tarallo M, Bracci B, Nacci I, Rucci C, Eid M, Iannicelli E, Laghi A. Radiomics in Oncology, Part 2: Thoracic, Genito-Urinary, Breast, Neurological, Hematologic and Musculoskeletal Applications. Cancers (Basel). 2021 May 29;13(11):2681. doi: 10.3390/cancers13112681.
- 6.Valdora F, Houssami N, Rossi F, Calabrese M, Tagliafico AS. Rapid review: radiomics and breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jun; 169(2):217-229. doi: 10.1007/s10549-018-4675-4.

7. Tunali I, Gillies RJ, Schabath MB. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Aug 2;11(8):a039537. Application of Radiomics and Artificial Intelligence for lung Cancer Precision Medicine. doi: 10.1101/cshperspect.a039537. PMID: 33431509
8. Cucchiara F, Petrini I, Romei C et al. Combining liquid biopsy and radiomics for personalized treatment of lung cancer patients. State of the art and new perspectives. Pharmacol Res. 2021 Jul; 169:105643.
9. Rossi G, Barabino E, Fedeli A et al. Radiomic Detection of EGFR Mutations in NSCLC. Cancer Res. 2021 Feb 1;81(3):724-731.
10. Thenault R, Gasmi A, Khene ZE et al. Radiogenomics in prostate cancer evaluation. Curr Opin Urol. 2021 Jul 1;31(4):424-429.
11. Sugano D, Sanford D, Abreu A et al. Impact of radiomics on prostate cancer detection: a systematic review of clinical applications. . Curr Opin Urol. 2020 Nov;30(6):754-781.
12. Zhang GM, Han YQ, Wei JW et al. Radiomics Based on MRI as a Biomarker to Guide Therapy by Predicting Upgrading of Prostate Cancer From Biopsy to Radical Prostatectomy. J Magn Reson Imaging. 2020 Oct;52(4):1239-1248.
13. van Griethuysen, J. J. M., Fedorov, A., Parmar, C. et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. Cancer Research 2017, 77(21), e104–e107.
14. Benelli M, Barucci A, Zoppetti N et al. Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR. Cancer Res. 2020 Aug 1;80(15):3170-3174.

15. Zwanenburg, A.; Leger, S.; Vallières, M.; Löck, S. Image biomarker standardisation initiative. arXiv2019
16. Tagliafico AS, Valdora F, Mariscotti G et al. An exploratory radiomics analysis on digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts. *Breast*. 2018 Aug; 40:92-96.
17. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, et al. Breast cancer Ki-67 expression prediction by digital breast tomosynthesis radiomics features. *Eur Radiol Exp*. 2019 Aug 14;3(1):36.
18. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Valdora F, Martinoli C. Local Recurrence of soft tissue sarcoma: a radiomics analysis. *Radiol Oncol*. 2019 Sep 24;53(3):300-306.
19. Tagliafico AS, Cea M, Rossi F et al. Differentiating diffuse from focal pattern on Computed Tomography in multiple myeloma: Added value of a Radiomics approach *Eur J Radiol*. 2019 Dec; 121:108739.
20. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw Hill, 2018.
21. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-2590
22. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ,

Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.

23. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 272-278.

24. Tagliafico AS, Dominietto A, Belgioia L, Campi C, Schenone D, Piana M. Quantitative Imaging and Radiomics in Multiple Myeloma: A Potential Opportunity? *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 21;57(2):94.

25. Xiong X, Wang J, Hu S, Dai Y, Zhang Y, Hu C. Differentiating Between Multiple Myeloma and Metastasis Subtypes of Lumbar Vertebra Lesions Using Machine Learning-Based Radiomics. *Front Oncol* 2021; 11: 601699.

26. Jamet B, Morvan L, Nanni C, Michaud AV, Bailly C, Chauvie S, Moreau P, Touzeau C, Zamagni E, Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Mateus D, Carlier T. Random survival forest to predict transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma outcome including FDG-PET radiomics: a combined analysis of two independent prospective European trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 1005-1015.

ATTIVITA' SCIENTIFICA DELLA DOTT.SSA VALDORA

Pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto di Dottorato

1. **Valdora F**, Houssami N, Rossi F, Calabrese M, Tagliafico AS. Rapid review: radiomics and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jun; 169(2):217-229. doi: 10.1007/s10549-018-4675-4. Epub 2018 Feb 2. Review. PubMed PMID: 29396665.

2. Tagliafico AS, **Valdora F**, Mariscotti G, Durando M, Nori J, La Forgia D, Rosenberg I, Caumo F, Gandolfo N, Houssami N, Calabrese M. An exploratory radiomics analysis on digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts. *Breast.* 2018 Aug;40:92-96. doi: 10.1016/j.breast.2018.04.016. Epub 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29723697.

3. Tagliafico AS, Rossi F, **Valdora F**, Grandis M, Benedetti L, Bignotti B, Schenone A, Martinoli C. Applicabilità dell'analisi fenotipica (radiomica) su immagini di RMN dei maggiori nervi di arto inferiore. *Il Giornale Italiano di Radiologia Medica* 2019 Gennaio Febbraio; 6(1):25-30. doi: 10.23736/S2283-8376.19.00164-5.

4. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Matos J, Calabrese M, **Valdora F**, Houssami N. Breast cancer Ki-67 expression prediction by digital breast tomosynthesis radiomics features. *Eur Radiol Exp.* 2019 Aug 14;3(1):36. doi: 10.1186/s41747-019-0117-2.

5. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, **Valdora F**, Martinoli C. Local recurrence of soft tissue sarcoma: a radiomic analysis. Radiol Oncol. 2019 Sep 24;53(3):300-306. doi: 10.2478/raon-2019-0041.

6. Tagliafico AS, Cea M, Rossi F, **Valdora F**, Bignotti B, Succio G, Gualco S, Conte A, Dominietto A. Differentiating diffuse from local pattern on Computed Tomography in multiple myeloma: Add value of Radiomics approach. Eur J Radiol. 2019 Dec 121:108739. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108739

Poster e Abstract presentati correlati al progetto del Dottorato

Congressi Internazionali

1.Valdora F, Calabrese M, Houssami N, Tagliafico A. Radiomic features of digital breast tomosynthesis (DBT) in patients with cancer and controls: preliminary report. (**Poster** number: C-1100), **ECR 2018** 28 Febbraio-4 Marzo 2018, Vienna .

2.Valdora F, Houssami N, Calabrese M, Tagliafico A. Radiomics and breast cancer: rapid review of existing evidence. (**Poster** number: C-1093), **ECR 2018** 28 Febbraio-4 Marzo 2018, Vienna.

3.Valdora F, De Luca C, Bignotti B, Rossi F, João Matos, Calabrese M, Tagliafico AS. Radiomics analysis of Breast Cancer on Digital Breast

Tomosynthesis. Submitted as Scientific exhibit for **ECR 2019**, 27 Febbraio-3 Marzo, Vienna –**Relatrice**.

4. Tagliafico A, Rossi F, **Valdora F**, Grandis M, Benedetti L, Bignotti B, Schenone A, Martinoli C. Pilot study on radiomics of peripheral nerves: feasibility of quantitative imaging phenotyping on magnetic resonance imaging. (Scientific Session B-1745), ECR 2019, 27 Febbraio-3 Marzo 2019.

Publicazioni scientifiche in cui sono stata coinvolta durante il mio Dottorato

1. Rossi F, **Valdora F**, Barabino E, Calabrese M, Tagliafico AS. Muscle mass estimation on breast magnetic resonance imaging in breast cancer patients: comparison between psoas muscle area on computer tomography and pectoralis muscle area on MRI. *Breast*. 2018 Aug;40:92-96. doi: 10.1016/j.breast.2018.04.016.

2. Tagliafico AS, Mariscotti G, **Valdora F**, Durando M, Nori J, La Forgia D, Rosenberg I, Caumo F, Gandolfo N, Sormani MP, Signori A, Calabrese M, Houssami N. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *Eur J Cancer*. 2018 Nov;104:39-46. doi: 10.1016/j.ejca.2018.08.029.

3. Bignotti B, Calabrese M, Signori A, Tosto S, **Valdora F**, Tagliafico A, Durando M, Mariscotti G. Background parenchymal enhancement assessment: Inter- and intra-rater reliability across breast MRI sequences. Eur J Radiol. 2019 May;114:57-61. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.036.

4. Rossi F, **Valdora F**, Bignotti B, Torri L, Succio G, Tagliafico AS. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. Cancer Treat Res Commun. 2019 Jun 11;21:100154. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100154.

5. **Valdora F**, Cortese K, Calabrese M, Zoppoli G, Houssami N, Tagliafico AS. Novel imaging techniques and biological methods for breast cancer evaluation: overview and update. Journal of Radiological Review 2020 April;7(2):105-16. DOI: 10.23736/S2723-9284.20.00007-0

Poster e Abstract presentati in cui sono stata coinvolta durante il mio

Dottorato

Congressi Internazionali

1. Bignotti B, Calabrese M, Tosto S, **Valdora F**, Durando M, Tagliafico A, Mariscotti G. Assessment of background parenchymal enhancement on breast MRI: which sequence shows the best agreement? (Scientific Talk Part of session: SS 1902a - Risk-based screening- B-1613/ ECR 2018 28 Febbraio-4 Marzo 2018, Vienna.)

Partecipazione ad attività Didattiche del Corso di Dottorato –

Curriculum in Biostatistica

Seminari

20 - 21 febbraio 2018

Introduzione alla scrittura dei grant. Workshop pratico di preparazione di articoli vari - Prof. Fiona Timmins Trinity College Dublin

23 – 24 ottobre 2018

Revisioni sistematiche - Prof Roger Watson PhD FRCN FAAN Hull
University (UK) Editor-in-Chief, JAN - Prof. Mark Hyter PhD FAAN Hull
University (UK)

Lezioni

7 Maggio 2018

Statistica Medica - Prof.ssa Sormani; Sede Aula A DISSAL - Via A.
Pastore, 1 Genova

15 Maggio 2018

Statistica Medica - Prof.ssa Sormani; Sede Aula A DISSAL - Via A.
Pastore, 1 Genova

3-4 Luglio 2018

Corso Inter-Dottorato “Biobanche per uso di ricerca ed uso terapeutico”.
Organizzato dal gruppo di Biotecnologie sanitarie del Comitato Tecnico
Scientifico Malattie rare e malattie senza diagnosi di A.Li.Sa

13 Maggio 2019

Statistica Medica - Prof.ssa Sormani; Sede Aula A DISSAL - Via A.
Pastore, 1 Genova

17 Maggio 2019

Statistica Medica - Prof.ssa Sormani; Sede Aula A DISSAL - Via A.
Pastore, 1 Genova

27 Maggio 2019

Statistica Medica - Prof.ssa Sormani; Sede Aula A DISSAL - Via A.
Pastore, 1 Genova

Congressi

1 Dicembre 2017

6° Congresso Regionale Anlaids Liguria Onlus "Alberto Terragna"

Auditore

27-Febbraio-3 Marzo 2019

Partecipazione al Congresso European Radiology 2019 – ECR 2019,
tenutosi a Vienna- **Relatore**

RINGRAZIAMENTI

Quando si raggiunge un obiettivo così importante non si è mai da soli, senza l'appoggio di chi ci vuole bene nulla sarebbe stato possibile, per questo motivo sento la necessità di ringraziare chi ha contribuito in modo importante in questo percorso professionale.

Ringrazio anzitutto il Prof. Alberto Tagliafico, tutor di questa tesi di Dottorato, con cui ho avuto l'occasione di lavorare precedentemente in modo proficuo e per cui nutro una grande stima. Grazie per l'aiuto e il supporto dimostratomi in questi anni.

Vorrei ringraziare la Prof.ssa Maria Pia Sormani, per avermi accolto in questo Dottorato con grande fiducia, per la grande disponibilità e cortesia dimostratami, e per tutto l'aiuto fornito durante la stesura, che mi ha permesso di portare a compimento la mia tesi.

Un grazie speciale lo riservo a tutto il personale amministrativo del DISSAL (Dipartimento di Scienze della Salute) dell'Università degli Studi di Genova con cui mi sono rapportata in questi anni e mi hanno sempre supportato con professionalità, gentilezza che ho molto apprezzato.

Il ringraziamento più grande va alla mia famiglia per il supporto che sono sempre stati in grado di darmi ma il GRAZIE più sentito lo rivolgo a me stessa perché pur percorrendo strade lontane non perdo mai interesse per i

mei studi che sono gli argomenti che mi tengono viva, che ispirano la mia creatività e mi rendono la mente vivace e in movimento.