



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

Dottorato di Ricerca in “Intelligenza Artificiale in Medicina e
Innovazione nella Ricerca Clinica e Metodologica”

Coordinatore: Prof. Domenico Russo

Addestramento di un Decision Support System per il riconoscimento di noduli tiroidei citologicamente benigni e maligni e sua applicazione nella gestione di quelli indeterminati (TIR3): studio DeStino

DOTT.SSA ELISA GATTA

SUPERVISORE: PROF. CARLO CAPPELLI



Noduli tiroidei

- Prevalenza del 50-60% della popolazione generale
- Prevalenza in aumento in assenza di aumento di mortalità
- Incidenza di carcinoma tiroideo: 13,5/100.000 anni-persona





Diagnosi

Review > Minerva Endocrinol. 2008 Mar;33(1):15-25.

Thyroid nodular disease: an emerging problem

[Article in English, Italian]

E De Martino ¹, I Pirola, E Gandossi, A Delbarba, C Cappelli

PALPAZIONE	4-10%
AUTOPSIE	43-46%
ECOGRAFIA	43-67%

Caratteri ecografici di sospetto

Struttura solida

Diametro $> 1-1,5$ cm

Incremento volumetrico

Ecostruttura ipoecogena

Margini sfumati

Presenza di microcalcificazioni

Vascularizzazione intranodulare



Variabilità intraoperatore e interoperatore

> [Clin Endocrinol \(Oxf\)](#). 2005 Dec;63(6):689-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02406.x.

Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology?

Carlo Cappelli ¹, Ilenia Pirola, Davide Cumetti, Linda Micheletti, Andrea Tironi, Elena Gandossi, Elvira Martino, Laura Cherubini, Barbara Agosti, Maurizio Castellano, Chiara Mattanza, E Agabiti Rosei

> [J Ultrasound Med](#). 2012 Nov;31(11):1777-82. doi: 10.7863/jum.2012.31.11.1777.

Real-time elastography: a useful tool for predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic findings

Carlo Cappelli ¹, Ilenia Pirola, Elena Gandossi, Barbara Agosti, Elena Cimino, Claudio Casella, Annamaria Formenti, Maurizio Castellano

> [QJM](#). 2007 Jan;100(1):29-35. doi: 10.1093/qjmed/hcl121. Epub 2006 Dec 17.

The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules

C Cappelli ¹, M Castellano, I Pirola, D Cumetti, B Agosti, E Gandossi, E Agabiti Rosei

ACR TI-RADS

COMPOSITION (Choose 1)	ECHOGENICITY (Choose 1)	SHAPE (Choose 1)	MARGIN (Choose 1)	ECHOGENIC FOCI (Choose All That Apply)
Cystic or almost completely cystic 0 points	Anechoic 0 points	Wider-than-tall 0 points	Smooth 0 points	None or large comet-tail artifacts 0 points
Spongiform 0 points	Hyperechoic or isoechoic 1 point	Taller-than-wide 3 points	Ill-defined 0 points	Macrocalcifications 1 point
Mixed cystic and solid 1 point	Hypoechoic 2 points		Lobulated or irregular 2 points	Peripheral (rim) calcifications 2 points
Solid or almost completely solid 2 points	Very hypoechoic 3 points		Extra-thyroidal extension 3 points	Punctate echogenic foci 3 points

Add Points From All Categories to Determine TI-RADS Level



COMPOSITION	ECHOGENICITY	SHAPE	MARGIN	ECHOGENIC FOCI
<i>Spongiform</i> : Composed predominantly (>50%) of small cystic spaces. Do not add further points for other categories. <i>Mixed cystic and solid</i> : Assign points for predominant solid component. Assign 2 points if composition cannot be determined because of calcification.	<i>Anechoic</i> : Applies to cystic or almost completely cystic nodules. <i>Hyperechoic/isoechoic/hypoechoic</i> : Compared to adjacent parenchyma. <i>Very hypoechoic</i> : More hypoechoic than strap muscles. Assign 1 point if echogenicity cannot be determined.	<i>Taller-than-wide</i> : Should be assessed on a transverse image with measurements parallel to sound beam for height and perpendicular to sound beam for width. This can usually be assessed by visual inspection.	<i>Lobulated</i> : Protrusions into adjacent tissue. <i>Irregular</i> : Jagged, spiculated, or sharp angles. <i>Extrathyroidal extension</i> : Obvious invasion = malignancy. Assign 0 points if margin cannot be determined.	<i>Large comet-tail artifacts</i> : V-shaped, >1 mm, in cystic components. <i>Macrocalcifications</i> : Cause acoustic shadowing. <i>Peripheral</i> : Complete or incomplete along margin. <i>Punctate echogenic foci</i> : May have small comet-tail artifacts.

*Refer to discussion of papillary microcarcinomas for 5-9 mm TR5 nodules.

TI-RADS

Sensibilità 71-80%

Specificità 75-93%



Agobiopsia
tiroidea
percutanea
ecoguidata

Esito citologico

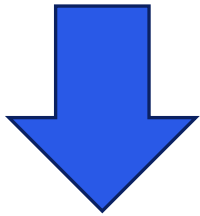
SIAPEC-IAP		Bethesda System	
TIR1/TIR1c	campione non diagnostico/cistico	Categoria I	campione non diagnostico/non soddisfacente
TIR2	non maligno	Categoria II	benigno
TIR3a	lesione indeterminata a basso rischio	Categoria III	atipia di incerto significato o lesione follicolare di significato indeterminato: AUS/FLUS
TIR3b	lesione indeterminata ad alto rischio	Categoria IV	neoplasia follicolare o sospetto per neoplasia follicolare: FN/SFN
TIR4	sospetto di malignità	Categoria V	sospetto per malignità
TIR5	maligno	Categoria VI	maligno

30%

Lesioni indeterminate

A BASSO RISCHIO (TIR3A)

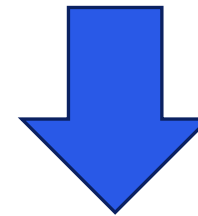
Rischio di malignità 5-10%



Ripetizione di FNAC, se conferma
follow-up ecografico

AD ALTO RISCHIO (TIR3B)

Rischio di malignità 30-40%



Indicazione chirurgica

Radiomica

- Analisi avanzata delle immagini mediche
- Sviluppo di agenti software in grado di fare previsioni diagnostiche/prognostiche indagando il contenuto informativo occulto delle immagini
- 1° fase → features extraction: estrazione di caratteristiche quantitative contenuti nelle immagini
- 2° fase → addestramento di un decision support system: correlazione tra features e outcome clinico

Stato dell'arte

**Nessuno studio sui noduli a
citologia indeterminata!**

Liang et al. Yang et al.

- Studi retrospettivi
- Score di rischio di malignità basato sull'analisi radiomica
- Sensibilità e specificità paragonabili al TI-RADS

Arabi et al.

- Studio prospettico
- 210 pazienti
- individuate possibili features ecografiche predittive di malignità da usare in modelli di previsione



Studio DeStino

Obiettivi

Outcome primario:

addestrare un Decision Support System in grado di usare variabili radiomiche, acquisendo il dato ecografico per verificare l'esistenza di un modello matematico che correli features ecografiche e dato citologico di benignità (TIR2 o Bethesda II) e malignità (TIR5 o Bethesda VI e TIR4 o Bethesda V).

Outcome secondario:

applicare il modello matematico costruito per analizzare le features ecografiche di un nodulo precedentemente caratterizzato mediante analisi citologica come indeterminato (TIR3a o Bethesda III e TIR3b o Bethesda IV) al fine di evidenziare caratteristiche ecografiche che depongano per malignità o benignità.

Disegno dello studio

- Studio osservazionale prospettico monocentrico
- Periodo di arruolamento 36 mesi
- 1200 pazienti sottoposti a FNAC:
 - 219 pazienti con diagnosi TIR4 e TIR5
 - 511 pazienti con diagnosi TIR2
 - 400 pazienti con diagnosi TIR3 con indicazione chirurgica

outcome dicotomico al Mann-Whitney test
alpha error probability 0.005
effect size d pari a 0.35
software G*Power v3.1.9.7

Disegno dello studio



Acquisizione di immagine ecografica del nodulo in corso di agobiopsia percutanea ecoguidata in formato DICOM



Anonimizzazione dei dati e creazione di database contenenti i dati clinico-anamnestici e l'esito citologico/istologico



Analisi machine learning *post hoc* tra pattern ecografici ed esame citologico/istologico



Applicazione dell'algoritmo ai noduli a citologia indeterminata e sua verifica con l'esame istologico

Criteri di inclusione

Pazienti maschi e femmine di età superiore a 18 anni

A light blue downward-pointing arrow indicating the flow from the first criterion to the second.

Pazienti con indicazione ad esecuzione di esame citoaspirativo ecoguidato

A light teal downward-pointing arrow indicating the flow from the second criterion to the third.

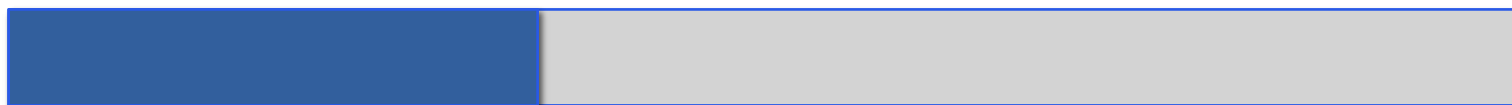
Presa visione e firma del consenso informato

The background of the slide is a solid yellow color. Overlaid on this background is a pattern of numerous yellow arrows of varying lengths and orientations. All of these arrows point towards a single, solid red circle located in the lower-right quadrant of the image. The arrows create a sense of movement and convergence towards the central point.

A che punto siamo?

I NUMERI

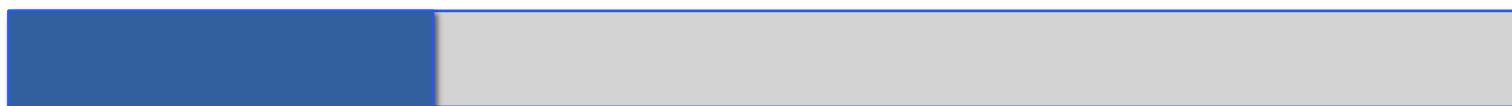
TIR2



TIR3



TIR4/5



Features extraction

1. Individuazione delle regioni di interesse (ROI) per ciascuna immagine ecografica
2. Analisi della texture:
 - misurazione quantitativa dell'ecogenicità → studio del rapporto della scala di grigi, misurazioni dirette e confronto tra il nodulo e il contesto
 - quantificazione dell'ecostruttura → coefficiente di variazione dell'istogramma dei livelli di grigio

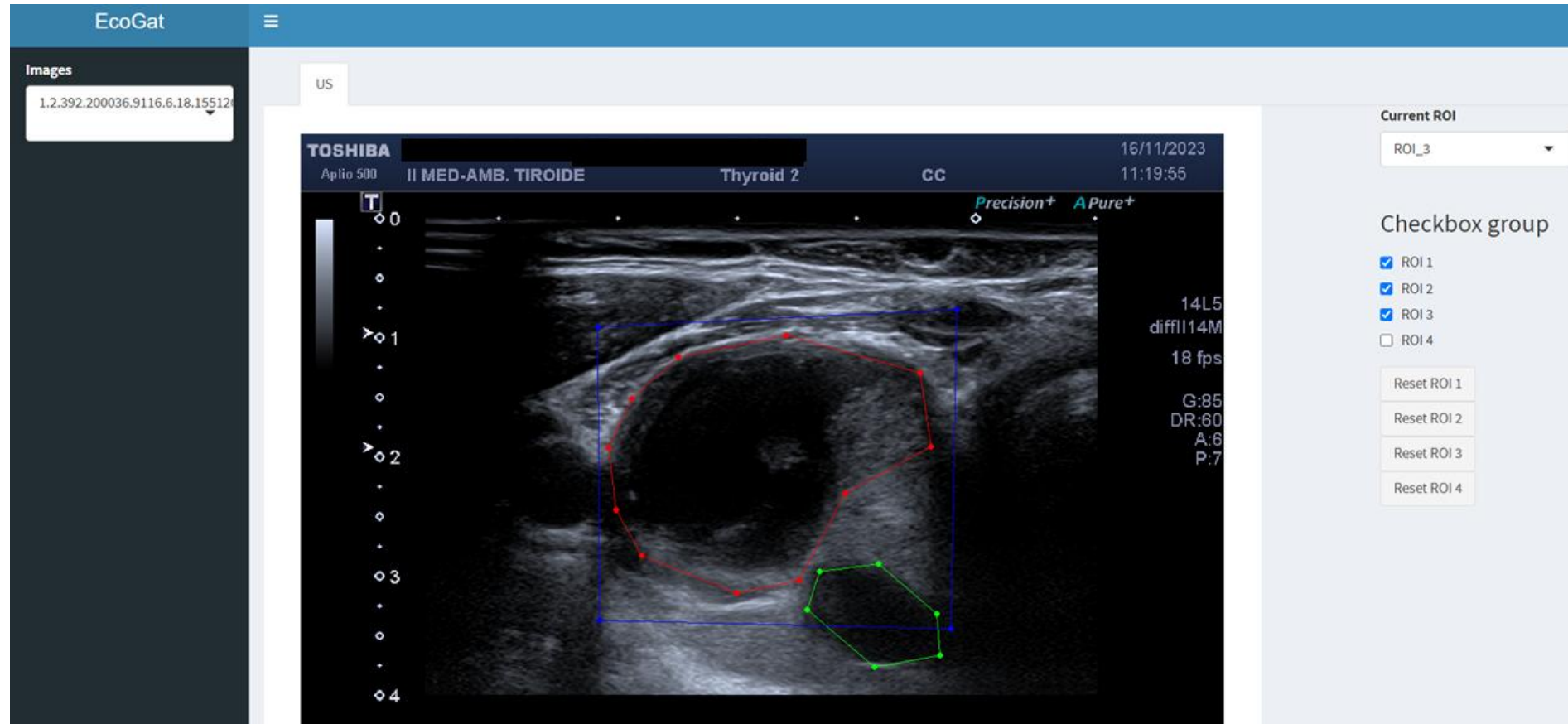


Image biomarker standardisation initiative

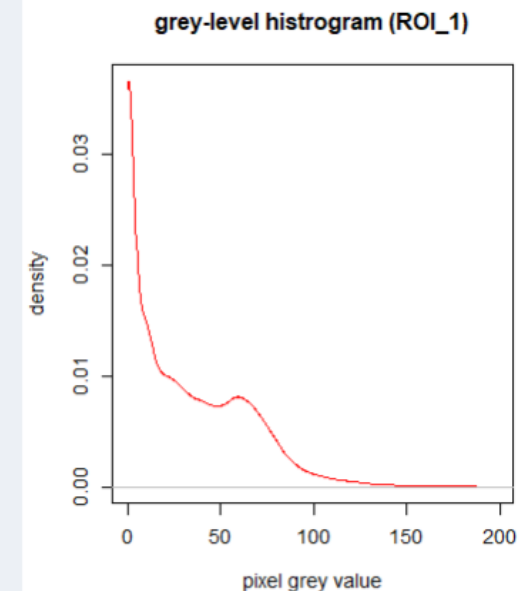
Reference manual

3	Image features	17
3.1	Morphological features	20
3.2	Local intensity features	35
3.3	Intensity-based statistical features	37
3.4	Intensity histogram features	45
3.5	Intensity-volume histogram features	55
3.6	Grey level co-occurrence based features	59
3.7	Grey level run length based features	82
3.8	Grey level size zone based features	96
3.9	Grey level distance zone based features	106
3.10	Neighbourhood grey tone difference based features	116
3.11	Neighbouring grey level dependence based features	122

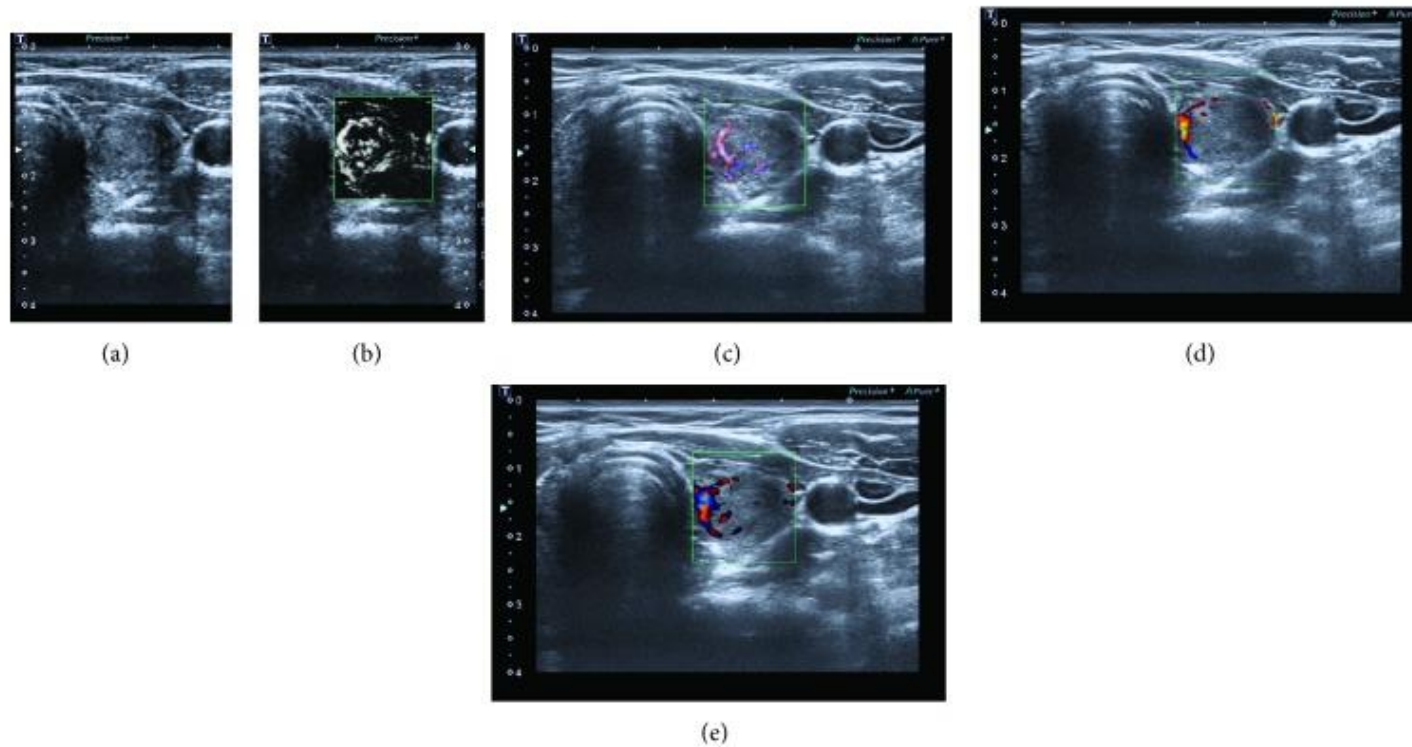
Show 100 ▾ entries

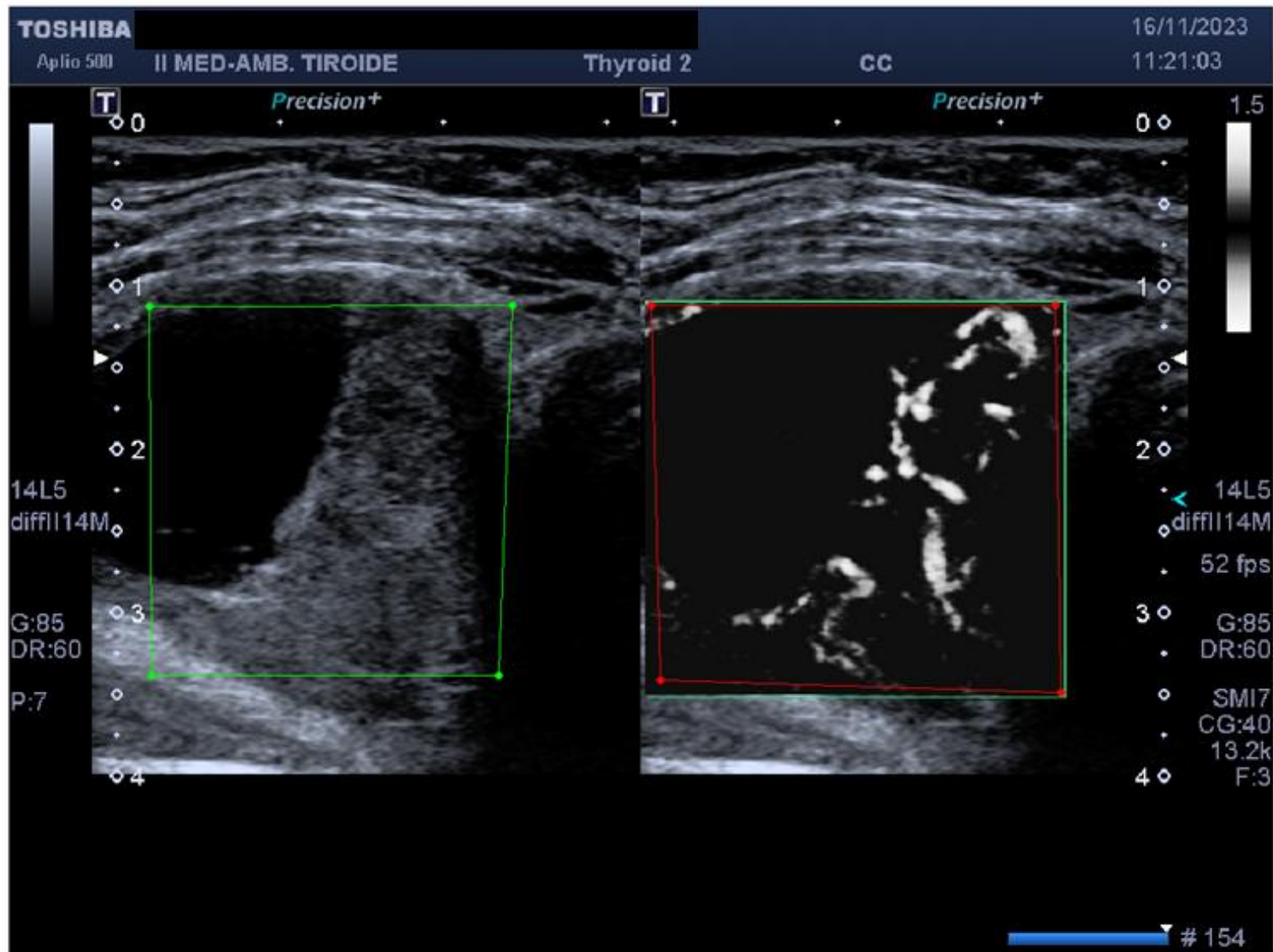
Search:

	ROI_2 ▴ ▾	ROI_3 ▴ ▾	ROI_1 ▴ ▾
F_stat.mean	37.9243386243386	34.0865821035804	31.1720940000884
F_stat.var	631.412529324487	1123.83293154959	946.572066017958
F_stat.skew	0.558260750208927	0.967982043931877	0.981451375511937
F_stat.kurt	-0.24110580389871	0.400930782755915	0.6850292767172
F_stat.median	35	25	23
F_stat.min	0	0	0
F_stat.10thpercentile	7	0	0
F_stat.90thpercentile	74	82	74
F_stat.max	124	199	199
F_stat.iqr	37	52	51
F_stat.range	124	199	199
F_stat.mad	20.5062610229277	27.9122221455596	25.7146656550968
F_stat.rmad	15.0298201231916	21.8406365747067	20.423353181494
F_stat.energy	31293380	284534280	173542187
F_stat.rms	45.4936038297472	47.8092879161959	43.7980765601448
F_stat.entropy	6.4857713298743	6.1882043707533	5.98611056326881
F_stat.uniformity	0.0129695504745108	0.0406493384236957	0.0500822484171557



Superb microvascular imaging (SMI)





ROI_2 ▼

Checkbox group

- ☒ ROI 1
- ☒ ROI 2
- ☒ ROI 3
- ☐ ROI 4

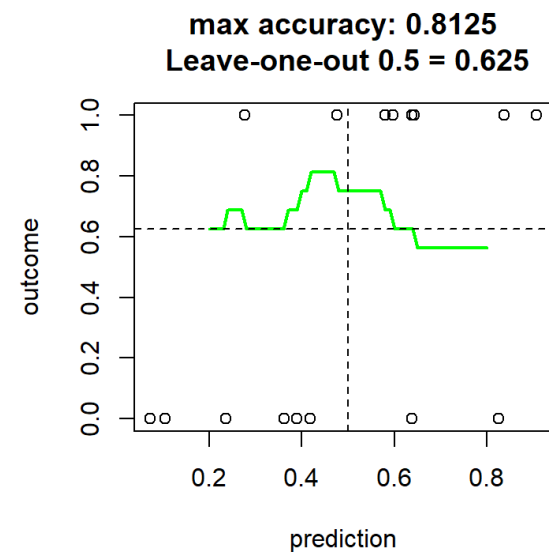
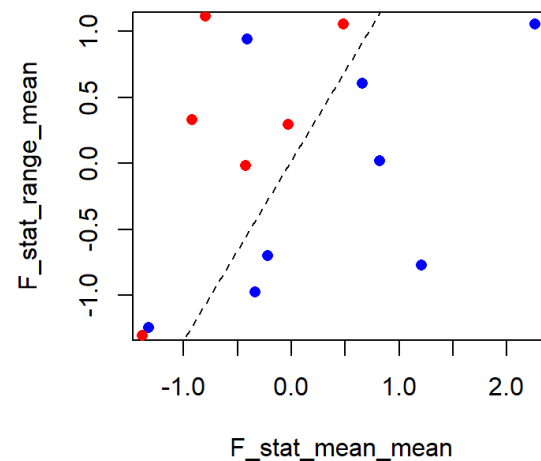
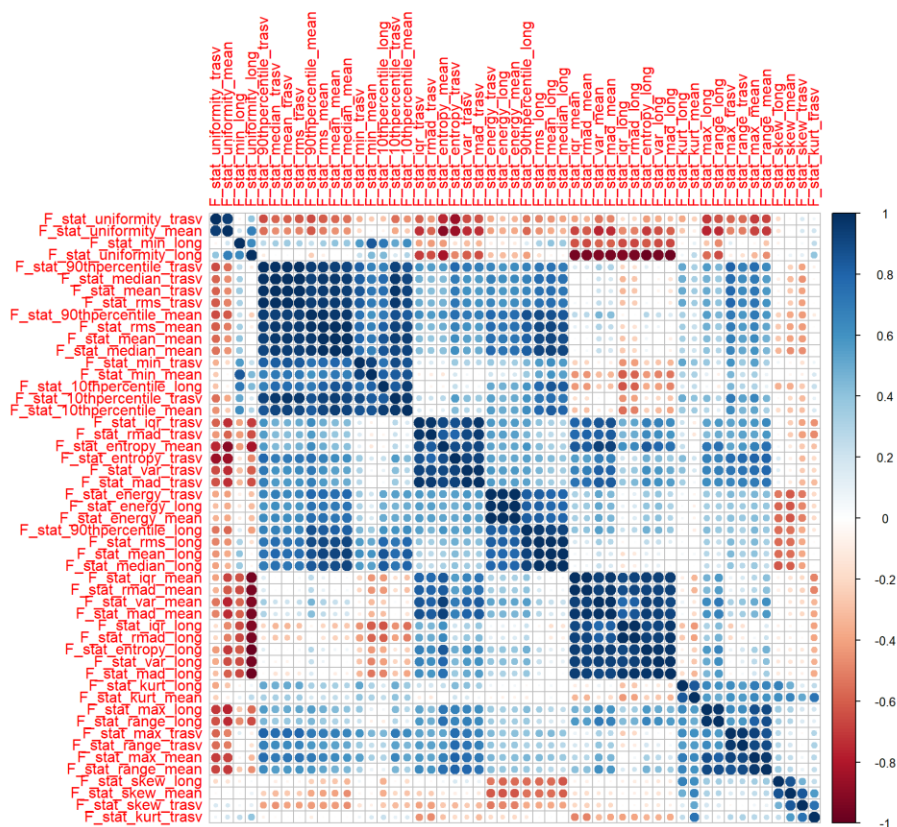
Reset ROI 1

Reset ROI 2

Reset ROI 3

Reset ROI 4

Dati preliminari



VPP del 75% e VPN del 95%

Benefici attesi

- Riduzione della variabilità inter- e intra-operatore nella valutazione nei noduli tiroidei e nell'indicazione a FNAC
- Riduzione degli interventi chirurgici:
 - riduzione dei costi sanitari diretti e indiretti
 - riduzione delle complicanze
 - riduzione dei tempi di attesa
 - maggiore disponibilità della sala operatoria per interventi di neoplasia accertata



Grazie!