



UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA TRASLAZIONALE E DI PRECISIONE

CICLO XXXVIII

Coordinatrice: Prof.ssa Anna Maria Di Giacomo

Dual-Energy CT (DECT) and Radiomics for the Assessment of Treatment
Response in Peritoneal Metastases Undergoing Locoregional Therapy.

DOTTORANDO

Dr.ssa Nunzia Di Meglio

TUTOR

Prof.ssa Maria Antonietta Mazzei

ANNO ACCADEMICO: 2024/2025

Indice

Introduzione.....	3
Epidemiologia delle metastasi peritoneali.....	3
Principi di trattamento.....	3
Ruolo della stadiazione chirurgica.....	4
Ruolo dell'imaging.....	5
TC in Doppia Energia.....	6
La radiomica.....	8
Ruolo della radiomica nelle metastasi peritoneali.....	11
Scopo dello Studio.....	13
Materiali e Metodi.....	14
Popolazione di studio.....	14
Acquisizione delle immagini TC.....	14
Analisi morfologica.....	15
Analisi dei dati clinici.....	16
Segmentazione dell'imaging TC ed estrazione delle caratteristiche radiomiche.....	16
Analisi statistica.....	18
Risultati.....	19
Discussione.....	25
Bibliografia.....	28

Introduzione

Epidemiologia delle metastasi peritoneali

Il peritoneo è una membrana mesoteliale che riveste la superficie interna della cavità addominale (peritoneo parietale) e di vari organi solidi addominali e di parte delle anse intestinali (peritoneo viscerale). Numerose patologie neoplastiche ed infiammatorie possono coinvolgere il peritoneo, con diversi pattern di diffusione, quali l'invasione diretta contigua o non contigua, che si realizza attraverso le riflessioni ed i legamenti peritoneali, la permeazione linfatica, il seeding intraperitoneale e la diffusione ematogena ¹.

La diffusione peritoneale può essere caratteristica di patologie primitive, come il mesotelioma maligno peritoneale ed i tumori sierosi primitivi del peritoneo, o secondaria ad altre neoplasie solide, come nel caso dello *pseudomixoma* peritoneale o delle metastasi peritoneali (MP) da neoplasie ovariche o del tratto gastroenterico o più raramente di patologie extraddominali, con incidenza variabile in base all'istotipo e allo stadio di malattia. Secondo i dati SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results database*) del 2021, le MP sono associate ad un'elevata mortalità (tasso di mortalità del 73.44%) sia perché rappresentano un'avanzata fase di diffusione di malattia, spesso diagnosticata in fase tardiva, sia per la mancanza di indicazioni standardizzate di trattamento ².

Nei tumori ovarici le MP rappresentano la principale forma di diffusione neoplastica e negli stadi avanzati (stadio III-IV) sono presenti in circa il 70-80% dei casi ^{3,4}. Nelle neoplasie gastriche, la prevalenza delle MP varia tra il 10% e il 20% negli studi di popolazione e fino al 40% negli studi chirurgici ed è noto che fino ad un terzo dei pazienti sviluppa MP durante il decorso della patologia ^{5,6}. Le MP presentano inoltre una elevata prevalenza nei tumori mucinosi di alto grado dell'appendice (circa il 50% dei casi) e nelle recidive dei tumori colici (fino al 44%) ^{7,8}. I tumori colici, in relazione all'elevata incidenza generale, presentano la più elevata incidenza di MP ⁹. Nei casi in cui la malattia è confinata esclusivamente al peritoneo, senza evidenza di metastasi a distanza, le MP possono essere considerate una forma di diffusione loco-regionale, in quanto risultato di una disseminazione prevalentemente per via transcoelomica, rappresentando il presupposto per l'utilizzo di strategie terapeutiche locoregionali, potenzialmente curative ^{10,11}.

Principi di trattamento

La presenza di MP è tradizionalmente associata ad una prognosi sfavorevole e ad una scarsa risposta alla terapia sistemica, giustificata dalla presenza della barriera plasmaperitoneale, dallo scarso apporto ematico e dalla conseguente scarsa ossigenazione intraperitoneale, con basso potenziale apoptotico, delle cellule neoplastiche ipossiche ¹². La conoscenza delle modalità di disseminazione neoplastica peritoneale e del ruolo protettivo della barriera peritoneale contro il seeding tumorale ha portato a considerare che le MP siano una malattia locoregionale: in assenza di malattia metastatica, un approccio multimodale combinato di chirurgia citoreduttiva (CRS), chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC, *Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*) e chemioterapia sistemica è attualmente considerato un metodo promettente per il controllo locoregionale di malattia, con benefici sulla sopravvivenza ¹⁰. La CRS implica il concetto di radicalità

chirurgica con completa rimozione della malattia macroscopicamente apprezzabile; l'HIPEC consiste nella perfusione della cavità addominale, immediatamente dopo il trattamento demolitivo, con liquido in cui vengono somministrate alte dosi di chemioterapici in condizioni di ipertermia, che permette di realizzare un effetto sinergico superiore a quello additivo.

L'accesso a trattamenti multimodali e la possibilità di una citoriduzione completa hanno infatti un impatto positivo sulla sopravvivenza: il trattamento con chirurgia citoriduttiva e HIPEC si associa ad una sopravvivenza a 1 anno del 50% e a 5 anni del 40% nei tumori ovarici ed ad un aumento della sopravvivenza mediana da 4-8 mesi a 10-18 mesi nel tumore gastrico e da 12 mesi a 36-42 mesi nel tumore colico^{9,13-16}. Recentemente è stata introdotta un'ulteriore tecnica di chemioterapia intraperitoneale denominata PIPAC (*Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*) che sfrutta l'effetto dell'aumento della pressione intraddominale e della nebulizzazione di soluzioni di chemioterapici allo scopo di aumentare l'efficacia della chemioterapia intraperitoneale, garantendo una maggiore diffusione dei farmaci nel tessuto neoplastico. Non ci sono studi randomizzati che dimostrino l'efficacia della PIPAC in termini di sopravvivenza, controllo locale di malattia e qualità di vita, e deve quindi essere considerata solamente a scopo palliativo^{17,18}. Alcune revisioni sistematiche confermano che la procedura è fattibile e sicura, con tassi di risposta istologica delle biopsie peritoneali che si attestano sul 68% a seconda dell'origine delle metastasi peritoneali trattate (coloretali, gastriche, ovariche e di origine epatobiliare)^{17,19}. Molti studi sono in corso al fine di verificare l'efficacia di tale procedura anche nel setting profilattico, neoadiuvante e di conversione¹⁹. La selezione dei pazienti appare cruciale e deve essere eseguita in centri oncologici con esperienza in chirurgia peritoneale.

Ruolo della stadiazione chirurgica

L'inquadramento diagnostico delle neoplasie peritoneali è notevolmente condizionato dalla storia clinica del paziente. Le MP possono essere diagnostiche sia incidentalmente durante esami di routine o interventi chirurgici non correlati sia in relazione a sintomi aspecifici (dolore addominale, incremento di peso o del volume addominale) o quadri clinici acuti, come occlusione o perforazione intestinale. In particolare, vanno distinti i casi in cui una patologia neoplastica peritoneale viene diagnosticata nel corso del follow-up di una neoplasia primitiva nota da quelli in cui l'anamnesi del paziente risulta negativa. Nel primo caso il percorso diagnostico è orientato prioritariamente a verificare la correlazione tra l'evento metastatico e la neoplasia in anamnesi. Nel secondo caso, invece, il percorso diagnostico deve essere pianificato e graduale sia per quanto riguarda l'invasività delle procedure, sia per quanto concerne l'utilizzo delle risorse. L'indicazione alla procedura diagnostica chirurgica di videolaparoscopia (VLS) o laparotomia esplorativa (LE) deve essere posta con estrema attenzione e solo nei casi in cui le altre procedure diagnostiche non abbiano potuto condurre alla diagnosi di certezza. Tali procedure invasive consentono sia la biopsia di materiale neoplastico che un'accurata stima dell'estensione di malattia peritoneale mediante il *Peritoneal Cancer Index* (PCI). Il PCI, score quantitativo chirurgico proposto da Sugarbecker nel 1996, validato sia per la VLP che per la LE, esprime l'estensione e la distribuzione peritoneale di malattia, attraverso la suddivisione dell'addome in 13 regioni, a ciascuna delle quali può essere attribuito un punteggio variabile da 0 a 3 a seconda della dimensione dell'impianto di maggiori dimensioni, fino ad un punteggio complessivo massimo di 39²⁰. Tale score ha un ruolo prognostico, in quanto valori elevati di PCI sono associati ad una sopravvivenza globale significativamente più bassa in pazienti

con tumori gastrointestinali e ginecologici^{21,22}. Il PCI ha inoltre un valore predittivo in quanto permette di selezionare pazienti che hanno maggiori probabilità di ottenere una citoriduzione completa. I valori specifici di PCI utilizzabili come cut-off sono variabili a seconda del tumore primitivo e del setting di trattamento (chirurgia primaria *versus* chemioterapia neoadiuvante): in caso di tumore gastrico sono solitamente candidabili pazienti con PCI basso (≤ 6), mentre PCI più elevati sono considerati accettabili per tumori colici (≤ 15), appendicolari (≤ 20) o ovarici ($\leq 15-20$)^{15,23-25}. Inoltre è emerso che in pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante per tumori ovarici, il cut-off di selezione debba essere più rigido (≤ 17) ed una riduzione significativa del PCI dopo chemioterapia (≥ 8.5 punti) è un forte predittore di successo chirurgico^{26,27}. Il PCI ha un ruolo prognostico e di monitoraggio anche in caso di PIPAC, anche se non rappresenta un criterio rigido di selezione, come in caso di CRS e HIPEC¹⁹: se valori bassi-moderati di PCI sono associati ad una maggiore probabilità di conversione a CRS secondaria, in studi recenti la riduzione del PCI dopo cicli ripetuti di PIPAC è stata associata a risposta patologica e miglioramento della sopravvivenza anche indipendentemente dal tumore primitivo^{17,19,28}.

Ruolo dell'imaging

La diagnostica per immagini ha un ruolo fondamentale nella caratterizzazione e nella diagnostica differenziale delle MP nonché nella rivalutazione dopo terapia neoadiuvante e nell'identificazione precoce della recidiva di malattia. La TC rappresenta attualmente la metodica di scelta per lo studio del peritoneo per la sua riproducibilità ed efficacia, in particolare in relazione alla durata e alla tollerabilità dell'esame ed all'elevata risoluzione spaziale. Seppur tutte le metodiche di imaging tendano a sottostimare il coinvolgimento peritoneale rispetto alla stadiazione chirurgica^{29,30}, un'adeguata metodologia di esame con protocollo ottimizzato (spessore di strato sottile, distensione delle anse intestinali, presenza di acquisizione in fase tardiva) permette di valutare accuratamente l'estensione della malattia peritoneale, anche se di esigue dimensioni, con elevati livelli di sensibilità e specificità^{31,32}. La metanalisi di Van't Sant et al. ha dimostrato valori elevati di accuratezza diagnostica, paragonabili a quelli della TC, anche per la RM con impiego di sequenze di diffusione^{33,34}. L'utilizzo della PET/CT con 18F-FDG è limitato dalla ridotta risoluzione spaziale e dalla bassa sensibilità nelle neoplasie mucinose, nelle neoplasie gastriche di tipo diffuso o a cellule con anello con castone e nelle neoplasie prevalentemente cistiche. Inoltre, possibili falsi positivi possono essere riscontrati in caso di alterazioni post-operatorie^{35,36}. La PET con *fibroblast activation protein inhibitor* (FAPI PET/CT) ha assunto un ruolo emergente nella valutazione delle MP, grazie alla sua capacità di identificare lesioni anche di piccole dimensioni e con basso metabolismo glucidico, soprattutto nei tumori a bassa captazione di 18F-FDG come l'adenocarcinoma gastrico ed alcune neoplasie mucinose³⁷. In letteratura è stata dimostrata una sensibilità significativamente più elevata della FAPI PET/CT rispetto alla PET/CT con 18F-FDG: studi prospettici e retrospettivi confermano che la FAPI PET/CT mostra un *uptake* maggiore nelle lesioni peritoneali, con possibilità di stimare più accuratamente il PCI, e una migliore accuratezza diagnostica, con sensibilità che raggiungono il 97–100% rispetto al 72–93% della 18F-FDG PET/CT^{37,38}. PET/CT e RM hanno un ruolo sicuramente nella diagnostica differenziale della ripresa o della persistenza di malattia dopo trattamento citoriduttivo completo^{39,40}.

La valutazione radiologica della risposta alla terapia sistemica neoadiuvante presenta importanti limitazioni, maggiori di quelle evidenziate durante la stadiazione di malattia. Infatti

è nota l'inadeguatezza dei criteri RECIST nella valutazione delle MP, molto spesso numerose, ma di dimensioni inferiori a quelle considerate target (10 mm) ⁴¹: il principale strumento nel monitoraggio della risposta alla terapia è tuttora rappresentato dal PCI, sia chirurgico che radiologico, per quanto esistano dei notevoli problemi nella diagnosi differenziale tra tessuto neoplastico residuo e alterazioni fibrotiche post-trattamento, che possono essere superati solo dall'analisi istologica ⁴². In una precedente analisi del nostro gruppo di ricerca presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese (AOUS) ⁴³ è stata valutata l'efficacia del PCI radiologico nella valutazione della risposta alla terapia in una coorte selezionata di pazienti con tumore ovarico in stadio III, valutando le TC di stadiazione e ristadiazione, durante e al termine del trattamento chemioterapico sistemico, a confronto con i dati chirurgici: un accordo eccellente è stato trovato tra i lettori radiologici nella valutazione del PCI in tutti i momenti diagnostici (ICC 0.981 (CI 0.964-0.990), 0.965 (CI 0.933-0.981), e 0.960 (CI 0.924-0.979), rispettivamente alla stadiazione e dopo 3 e 6 cicli di chemioterapia neoadiuvante. Inoltre, una forte correlazione è stata osservata tra il PCI radiologico finale (dopo 6 cicli di chemioterapia neoadiuvante) e quello chirurgico, confermando la buona *performance* della TC nel valutare l'estensione della patologia peritoneale [ICC 0.816 (CI 0.646-0.904)] (Figura 1). Tuttavia, nessuna correlazione prognostica significativa è stata identificata tra la riduzione del PCI radiologico e la sopravvivenza globale ($p > 0.05$).

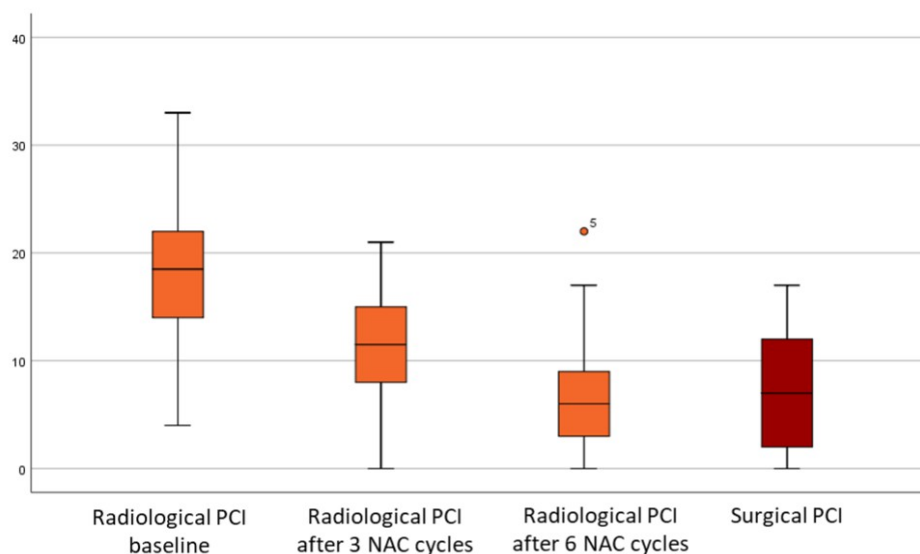


Figura 1 - *Boxplot* di rappresentazione del PCI radiologico in pazienti con carcinoma ovarico III stadio al momento della stadiazione, dopo 3 e 6 cicli di chemioterapia neoadiuvante e del PCI chirurgico stimato al termine del trattamento sistemico, prima di effettuare la chirurgia citoreducente con HIPEC.

TC in Doppia Energia

La TC spettrale o in doppia energia (DE), attraverso l'utilizzo di due diversi livelli di energia dei raggi X (tipicamente 80 e 140 kVp), elabora i diversi profili di attenuazione dei materiali a diverse energie, permettendo la distinzione tra tessuti con composizione elementare diversa, come iodio, calcio e acqua, che possono apparire simili alla TC convenzionale in singola energia ⁴⁴. È possibile, quindi, attraverso l'elaborazione dei dati e la generazione di

ricostruzioni secondarie, realizzare una migliore caratterizzazione dei tessuti, la quantificazione di materiali specifici (ad esempio, concentrazione di iodio), la riduzione degli artefatti, sfruttando ricostruzioni ad alti livelli monoenergetici, e l'incremento della risoluzione di contrasto utilizzando ricostruzioni a bassi livelli monoenergetici ⁴⁴. La diffusione e l'utilizzo della TC in DE sono in continuo incremento ed i settori di applicazione sono numerosi, dalla neuroradiologia e dall'imaging oncologico alla radiologia d'urgenza e muscoloscheletrica ⁴⁵. Recenti studi hanno mostrato come l'utilizzo della TC in DE con mappe dello iodio e ricostruzioni monoenergetiche a bassa energia possa incrementare la *detection* e la confidenza del radiologo nell'individuare MP ^{46,47}. In uno studio del nostro gruppo di ricerca ⁴⁸ abbiamo dimostrato come l'utilizzo della TC in DE con ricostruzioni monoenergetiche a 40 keV e mappe dello iodio in fase post-contrastografica tardiva incrementi l'accuratezza diagnostica in pazienti con MP: 9 lettori, divisi in 3 gruppi in base al livello di esperienza hanno analizzato in cieco le TC in DE di 20 pazienti con un elevato rischio di sviluppare MP, tutti sottoposti a conferma VLS/LE, con un incremento delle *performance* e dell'accorto interlettore, evidente soprattutto per i lettori inesperti (p 0.010, Tabella 1). Anche l'analisi quantitativa ha dimostrato una riduzione della differenza tra PCI chirurgico e radiologico attraverso l'utilizzo di mappe dello iodio e ricostruzioni monoenergetiche a basse energie (4±12 versus 2±9, p<0.001, Figura 2).

Results of the patient-based assessment of peritoneal metastases

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	LR+	LR-	DOR
Standard CT	81%	73%	75%	79%	77%	2.98	0.26	7.5
DECT	83%	79%	80%	83%	81%	3.95	0.21	18.7
Inexpert, CT	78%	57%	64%	72%	68%	1.81	0.38	4.7
Inexpert, DECT	80%	70%	73%	78%	75%	2.67	0.29	9.3
Intermediate, CT	78%	70%	72%	76%	74%	2.61	0.31	5.5
Intermediate, DECT	83%	73%	76%	81%	78%	3.13	0.23	13.8
Expert, CT	87%	92%	91%	87%	89%	10.4	0.15	71.5
Expert, DECT	87%	93%	93%	88%	90%	13	0.14	91

Tabella 1 - *Performance* nella valutazione delle MP nella TC standard e in DE in base al differente grado di esperienza dei lettori. CT: Computed tomography, DECT: Dual Energy CT, DOR: Diagnostic Odd Ratio, LR+ Likelihood ratio positive, LR- Likelihood ratio negative, NPV Negative Predictive Value, PPV, Positive Predictive Value.

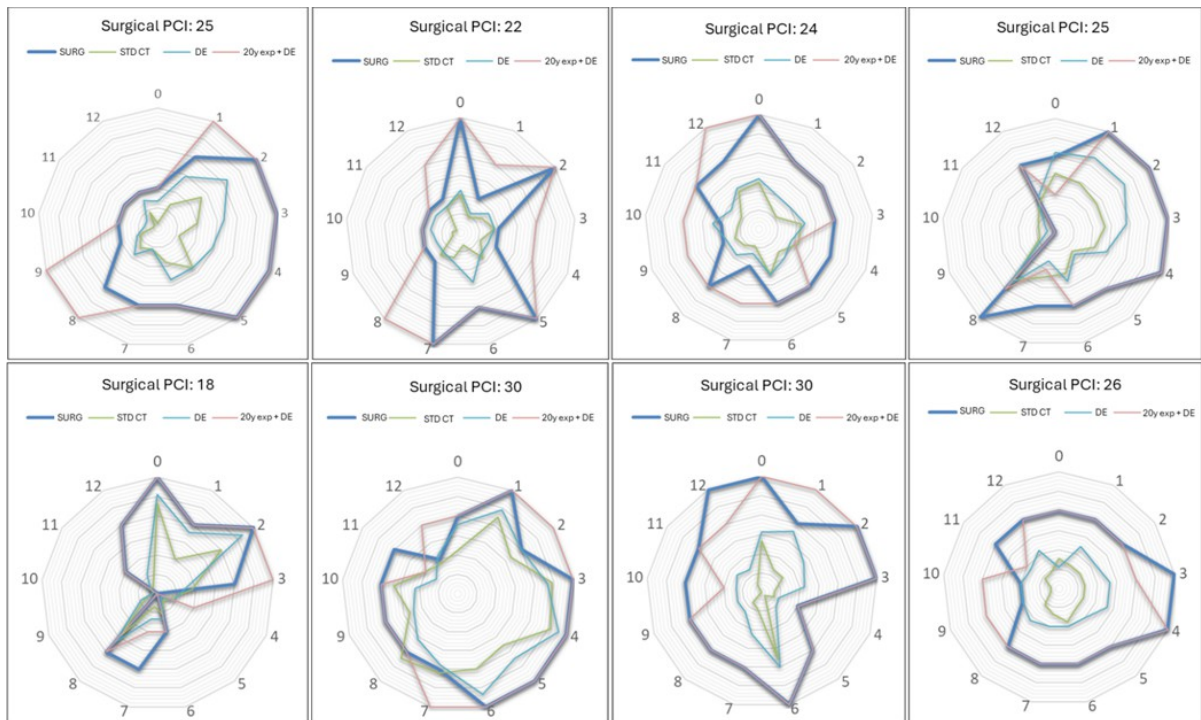


Figura 2 - Grafico di rappresentazione per la valutazione quantitativa del PCI radiologico a confronto con quello chirurgico negli 8 pazienti con il carico più elevato di malattia. La porzione centrale del grafico corrisponde a PCI = 0 e la porzione più esterna a PCI = 3. I numeri periferici corrispondono alle regioni anatomiche. Il PCI chirurgico è rappresentato in blu e la media del PCI radiologico di tutti i lettori è rappresentata in verde per la TC standard e in azzurro per la TC in DE. In arancione è rappresentato il PCI radiologico calcolato con l'ausilio della TC in DE dal lettore più esperto. Da notare che l'area della TC in DE è più ampia rispetto a quella derivante dall'utilizzo della TC standard e più vicina alla linea blu, indicativa del PCI chirurgico. CT Computed tomography, DECT Dual-energy CT, PCI Peritoneal cancer index.

Il beneficio dell'utilizzo di scansioni in fase post-contrastografica tardiva in DE deriva dall'incremento della risoluzione di contrasto associato al progressivo aumento dell'enhancement delle MP, giustificato dalla reazione fibrotico-desmoplastica che si associa alla crescita tumorale nello stroma peritoneale ^{49,50}.

La radiomica

La radiomica è una disciplina che si occupa dell'estrazione di un'elevata quantità di dati dalle immagini radiologiche ed è stata applicata in ambito oncologico per migliorare la diagnosi e predire la prognosi, col fine ultimo di attuare la cosiddetta medicina di precisione. Gli studi di radiomica in oncologia afferiscono a due tipologie principali: (1) compiti classificativi o (2) predittività dell'*outcome* clinico con un approccio tipo *time-to-event* ⁵¹. Le caratteristiche radiomiche sono oggi comunemente ottenute mediante l'impiego di algoritmi messi a punto e scelti dai *data scientist*, con il supporto sempre più crescente dell'intelligenza artificiale generativa. Esiste tuttavia la possibilità di estrarle attraverso degli approcci di *deep learning*: in tal caso i calcoli effettuati sarebbero in qualche misura non noti, ponendo problemi di controllo e verifica del processamento dei dati. Le informazioni estratte possono fornire una rappresentazione più ricca e precisa dei tumori rispetto a quanto offerto dalla semplice

osservazione visiva. La combinazione di tecniche avanzate di imaging e di analisi statistica consente infatti di identificare caratteristiche "invisibili" nelle immagini, che possono essere correlate a parametri clinici, biologici e prognostici. La radiomica si sta affermando come campo emergente nella medicina ed ha mostrato risultati molto promettenti in molti ambiti, distinguendosi in particolare nelle patologie oncologiche⁵². Tuttavia, applicazioni cliniche concrete, capaci di integrarsi con il lavoro dei medici radiologi, stentano ad affermarsi⁵³. Inoltre sono emersi grandi *bias* che impongono per il futuro di utilizzare una metodologia accurata e software affidabili con una dimostrata riproducibilità, nonché di riportare anche eventuali risultati negativi^{54,55}.

La struttura di un *workflow* di radiomica può essere distinta essenzialmente in cinque fasi (Figura 3).

1. Acquisizione delle immagini: la raccolta di immagini mediche su larga scala è una fase preliminare cruciale. L'adozione di protocolli di scansione e ricostruzione quanto più standardizzati possibile è essenziale per ridurre variabilità che potrebbero essere fattori confondenti e garantire che i dati radiomici siano confrontabili tra diversi pazienti e studi. Una coerenza metodologica nell'acquisizione minimizza le fonti di *bias* e rende le analisi successive più affidabili^{56,57}.
2. Segmentazione delle immagini: in questa fase, le regioni di interesse (ROI) o volumi di interesse (VOI) devono essere segmentati con precisione. La segmentazione può essere effettuata manualmente da operatori esperti o semi-automaticamente migliorando l'efficienza e riducendo l'errore umano. Una segmentazione accurata è fondamentale, poiché errori in questa fase possono compromettere la qualità delle caratteristiche radiomiche estratte. In caso di segmentazione manuale è fondamentale garantire la riproducibilità della segmentazione attraverso tecniche di confronto^{58,59}.
3. Pre-elaborazione e *resampling*: prima dell'estrazione delle caratteristiche, vengono applicate tecniche di pre-elaborazione per garantire uniformità e qualità dei dati. Il *resampling* è essenziale per standardizzare la dimensione dei voxel e ridurre l'impatto delle differenze di risoluzione spaziale tra scanner, assicurando comparabilità e coerenza dei dati. Il *resampling* dovrebbe migliorare la qualità delle caratteristiche radiomiche e contribuisce a ottenere modelli più robusti⁶⁰.
4. Estrazione e selezione delle caratteristiche: l'estrazione di caratteristiche di imaging quantitativo dalle ROI o VOI costituisce il nucleo della radiomica. A seconda dei calcoli applicati da algoritmi appositamente curati o da sistemi di *deep-learning*, può essere estratto un numero variabile di caratteristiche, che rimangono comunque numerose, spesso nell'ordine delle centinaia. Per questioni pratiche è molto utile classificare le caratteristiche di radiomica in tre grandi categorie: morfologiche, di intensità e di texture. La Tabella 2 elenca le principali caratteristiche di ogni classe. Si spazia da parametri di facile intuizione come forma e dimensione, a parametri derivati dall'analisi degli istogrammi di intensità (*features* di primo ordine), texture o tessitura della neoplasia derivata da calcoli su matrici (*features* di secondo ordine). È possibile inoltre decomporre ulteriormente i parametri ottenuti secondo diverse componenti di frequenza (multirisoluzione), secondo la decomposizione *wavelet* in grado di generare 8 diverse immagini derivate da ciascuna *feature*, combinando filtri passa-basso (L) e passa-alto (H) nelle tre direzioni (LLL, LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL, HHH). Per ottimizzare il modello, è necessaria una selezione rigorosa delle caratteristiche, mediante metodi di regressione più complessi della semplice regressione logistica, come la LASSO (*least absolute shrinkage and selection*

operator), o tecniche avanzate di intelligenza artificiale ⁶¹. Attraverso tali tecniche i risultati dovrebbero limitare il più possibile il rischio di *overfitting* ⁶².

5. Costruzione e validazione del modello: la fase finale prevede la costruzione di un modello predittivo affidabile basato sulle caratteristiche selezionate. È cruciale definire metriche di valutazione per misurare l'efficacia del modello, come l'Area sotto la Curva (AUC) della curva ROC, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo e accuratezza. La validazione, tramite metodi come la *cross-validation* e l'uso di set di test indipendenti, è essenziale per assicurare stabilità e riproducibilità. Modelli robusti mostrano una coerenza statistica tra i set di addestramento e convalida, requisito fondamentale per un'applicazione clinica efficace ⁶³.

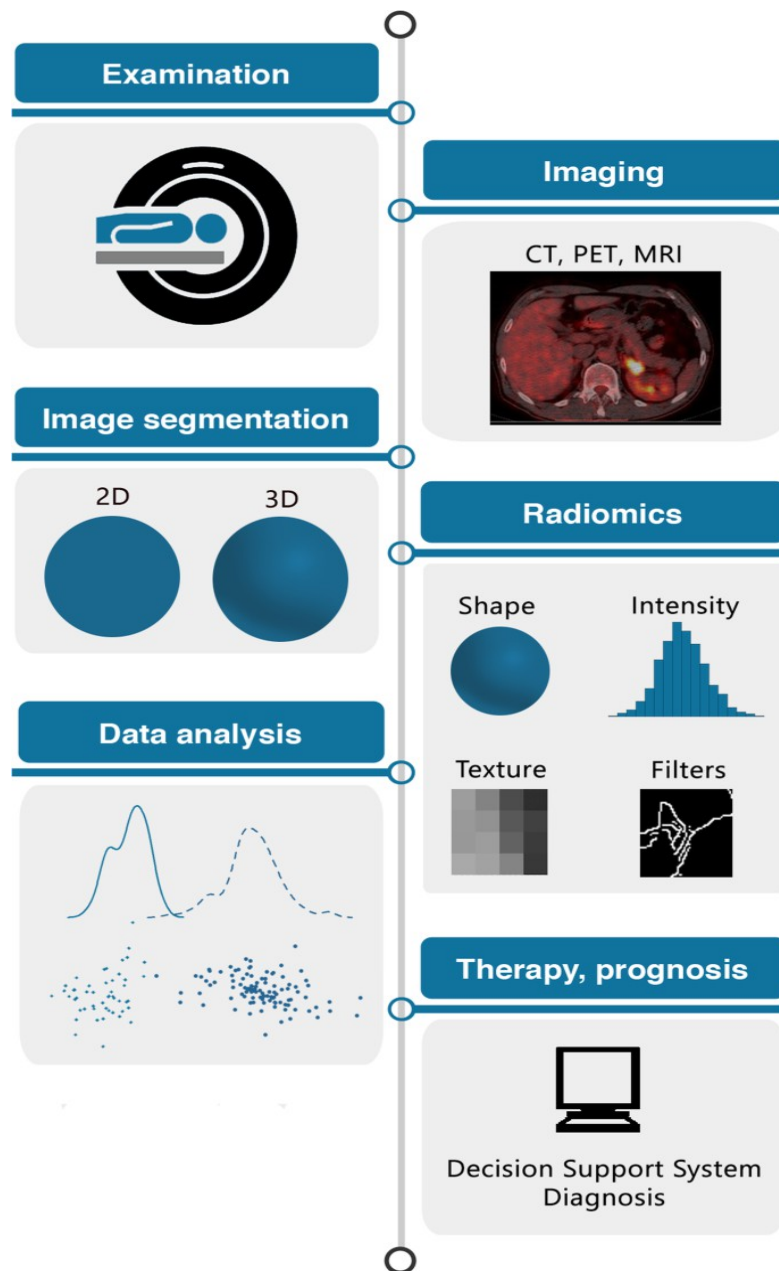


Figura 3 - Flusso di lavoro radiomico da van Timmeren et al ⁶².

Tabella 2 - Principali classi di caratteristiche radiomiche.

Classe	Esempi	Nota
Morfologiche	Diametro, area, sfericità	Le caratteristiche semantiche possono rappresentare punteggi descrittivi (es. piccolo, medio, grande). Tuttavia, esistono caratteristiche morfologiche radiomiche che sono puramente quantitative.
Intensità	Minimo, massimo, media, percentili 10° e 90°, asimmetria (skewness), curtosi (kurtosis)	Le caratteristiche di primo ordine descrivono le proprietà della distribuzione delle intensità (IS) all'interno di una ROI (es. il minimo, massimo, media, mediana, intervallo, deviazione standard, e i percentili 10° e 90° delle intensità). L'asimmetria (skewness) si riferisce alla simmetria della distribuzione dei valori rispetto alla media e può essere positiva o negativa. La curtosi (kurtosis) si riferisce al comportamento delle code della distribuzione delle IS, con valori più alti che indicano una maggiore proporzione di valori IS concentrati verso le code e una minore proporzione verso la media
Texture	Contrasto, correlazione, entropia, enfasi sul run, non uniformità del livello di grigio (gray-level nonuniformity)	Le caratteristiche di secondo ordine descrivono la complessità spaziale e le relazioni delle IS tra i pixel vicini; spesso calcolate dalla matrice di cooccorrenza (GLCM) descritta da Haralick (8) o dalla matrice di run-length (GLRLM) descritta da Galloway (29). Altre classi includono quelle derivate dalla matrice gray-level size-zone (GLSZM) (30), dalla matrice gray-level distance-zone (GLDZM) (30), dalla matrice neighborhood gray-tone difference (NGTDM) (31) e dalla matrice neighborhood gray-level dependence (NGLDM) (32).

Ruolo della radiomica nelle metastasi peritoneali

La radiomica si sta affermando come uno strumento innovativo per la valutazione delle MP in diversi tumori solidi, tra cui carcinoma ovarico, gastrico e colon-rettale, offrendo nuove prospettive nella diagnosi precoce, nella stratificazione prognostica e nella personalizzazione terapeutica. Nel carcinoma ovarico, in particolare nell'istotipo sieroso di alto grado, caratterizzato da frequente presentazione in fase avanzata con diffusione peritoneale diffusa, l'impiego di *software* automatizzati basati su *deep learning* applicati alla TC ha mostrato prestazioni di segmentazione comparabili a quelle di radiologi in formazione (DSC 71 ± 20 ; $p = 0,371$), sebbene inferiori rispetto agli esperti e con limitazioni nella valutazione delle lesioni omentali (DSC 61 ± 24), riflettendo l'elevata eterogeneità

metastatica ⁶⁴. Parallelamente, *signature* radiomiche derivate da TC hanno dimostrato efficacia nella predizione dello stato metastatico e degli esiti chirurgici: modelli integrati con variabili cliniche quali età, CA125 e tipo istologico hanno superato i modelli clinici tradizionali ⁶⁵, mentre approcci clinicoradiomici comprendenti feature *wavelet* hanno evidenziato elevata accuratezza nella predizione della citoreduzione completa, suggerendo una correlazione tra eterogeneità tessutale, necrosi e resecabilità chirurgica ⁶⁶. Analogamente, nel carcinoma gastrico avanzato, studi recenti hanno dimostrato che la radiomica TC-derivata ed in particolare le *feature* estratte dallo spazio adiposo mesenterico possono predire efficacemente MP occulte, con nomogrammi basati su *machine learning* che raggiungono elevate performance diagnostiche (AUC fino a 0,943 nel *training set* e 0,835 nel test set), configurandosi come strumenti non invasivi per l'identificazione precoce della disseminazione peritoneale ⁶⁷. Inoltre, l'integrazione tra score radiomici e variabili clinico-patologiche ha consentito una stratificazione accurata del rischio di recidiva peritoneale nei pazienti con carcinoma gastrico T4, migliorando la predizione rispetto al solo punteggio radiomico (AUC 0,820; *net reclassification index* 0,446; $p < 0,01$) e identificando sottogruppi che potrebbero beneficiare maggiormente di strategie profilattiche, quali l'HIPEC ⁶⁷. Nel carcinoma colon-rettale, modelli predittivi basati su radiomica e *machine learning* hanno dimostrato la capacità di identificare i pazienti a maggior rischio di metastasi peritoneali postoperatorie, favorendo interventi precoci ^{68,69}; approcci di *elastic net regression* basati su predittori clinici hanno ulteriormente permesso una chiara stratificazione in categorie di rischio basso e alto nel tempo ⁷⁰. Complessivamente, l'integrazione di biomarcatori radiomici con dati clinici e patologici emerge come una strategia promettente per migliorare la gestione multidisciplinare della MP, consentendo una valutazione più precisa della diffusione metastatica e supportando decisioni terapeutiche personalizzate nei diversi contesti oncologici.

Scopo dello Studio

La valutazione della risposta alla terapia in pazienti con metastasi peritoneali (MP) appare complessa a causa dell'inadeguatezza dei criteri RECIST e dell'accuratezza inferiore del PCI radiologico rispetto al PCI chirurgico. Seppur sia noto che in fase di stadiazione il PCI abbia un ruolo prognostico e predittivo in relazione alla possibilità di selezionare pazienti che hanno maggiori probabilità di ottenere una citoriduzione completa, vi è una notevole variabilità in letteratura riguardo ai cut-off da utilizzare, che variano a seconda della tipologia di neoplasia primitiva e degli eventuali trattamenti multimodali precedentemente effettuati. Inoltre in fase di ristadiazione TC, la semplice valutazione morfologica è spesso inficiata dall'impossibilità di distinguere fenomeni di regressione tumorale fibrotica, conducendo ad una sovrastadiazione della malattia residua. L'avvento di nuove possibilità terapeutiche locoregionali, come la PIPAC, utilizzabili anche a scopo di conversione, impone la necessità di sviluppare dei criteri di imaging in grado di guidare la selezione di pazienti che possano beneficiare di trattamenti radicali come la chirurgia citoriduttiva.

L'obiettivo principale di questo studio è valutare retrospettivamente la possibilità di individuare delle variabili di imaging, mediante analisi quantitativa in doppia energia (DE) e radiomica delle immagini TC, in grado di predire la risposta alla terapia locoregionale delle MP in una coorte selezionata di pazienti sottoposta a PIPAC, utilizzando come *outcome* la risposta al trattamento locoregionale mediante criteri clinici (riduzione del PCI chirurgico e possibilità di effettuare chirurgia citoriduttiva con o senza residuo di malattia) e radiologici (risposta secondo criteri RECIST).

La radiomica, integrata con la TC in DE, potrebbe consentire di sviluppare dei modelli predittivi in grado di stimare anche l'efficacia di ulteriori opzioni terapeutiche, al fine di orientare la selezione delle strategie che offrano il massimo beneficio per il paziente con MP e favorire l'implementazione di percorsi di trattamento sempre più personalizzati.

Materiali e Metodi

Popolazione di studio

Le variabili demografiche e cliniche sono state raccolte attraverso un'analisi retrospettiva di un database compilato prospetticamente e gestito dall'Unità Operativa Complessa (UOC) di Chirurgia Oncologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Senese. La selezione dei pazienti è stata effettuata secondo i seguenti criteri di inclusione: diagnosi istologica di MP ed esecuzione di almeno un trattamento locoregionale tipo PIPAC a scopo di conversione o palliativo. Le TC dei pazienti selezionati sono state recuperate dall'archivio PACS dell'UOC di Diagnostica per Immagini ed ulteriormente selezionate applicando criteri di esclusione specifici: assenza di imaging TC, esecuzione di imaging TC a più di 60 giorni dall'intervento chirurgico, e qualità inadeguata dell'imaging TC (in particolare, spessore di strato superiore a 2,5 mm).

Acquisizione delle immagini TC

Tutti gli esami sono stati condotti su due scanner TC, una GE Discovery 750 (General Electric HealthCare, Chicago, Illinois, USA), con 64 strati e 4 cm di copertura sull'asse Z, e una GE Revolution Apex (General Electric HealthCare, Chicago, Illinois, USA), con 256 strati e 16 cm di copertura sull'asse Z. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC senza e con mdc, in posizione supina con scansioni condotte in apnea, ottenute senza mezzo di contrasto (torace e addome superiore) e dopo la sua somministrazione per via endovenosa durante la fase arteriosa (30-35 secondi di ritardo dopo l'iniezione), fase portale (60-75 s dopo l'iniezione) e fase tardiva (180-300 s dopo l'iniezione). I mezzi di contrasto impiegati sono stati Iopamidolo (Iopamiro 370) e Iobitridolo (Xenetix 350). Il mezzo di contrasto è stato iniettato nella vena antecubitale alla velocità di circa 3-4 ml/s utilizzando un iniettore automatico, seguito da iniezione di soluzione salina (30-40 ml). La dose di mezzo di contrasto è stata scelta in base al peso corporeo del paziente (circa 1,5 ml/kg). I parametri utilizzati nell'acquisizione TC sono riassunti in Tabella 3. Tali parametri sono stati accuratamente ottimizzati dal radiologo in collaborazione con il tecnico di radiologia durante l'esecuzione dell'esame, in base alle caratteristiche fisiche del paziente (peso, età, valori di creatininemia) e ai reperti rilevati durante l'esecuzione dell'esame stesso, in modo da ottenere un'indagine ritagliata sul paziente. Per ogni paziente sono state prese in considerazione due indagini TC, una di stadiazione eseguita entro 30 giorni dalla laparoscopia esplorativa con PIPAC e una di ristadiatione ad almeno 40 giorni dalla procedura laparoscopica.

Parametri	Revolution Apex	Discovery 750
Tempo di rotazione	0,5-0,6	0,5-0,6
Pitch	0,984/1	0,984/1
Spessore di strato	1,25mm	1,25-2,5mm

Intervallo di ricostruzione	½ spessore di strato	½ spessore di strato
mAs	250-800, AEC*	250-550, AEC*
kVp	120	120-140
Collimazione	40mm	40mm
Kv switching	si	Solo in fasi tardive
IR	DLIR M	ASIR 0-20%

*Automatic Exposure Control, IR: Iterative Reconstruction, DLIR: Deep Learning Iterative Reconstruction

Tabella 3 - Parametri TC utilizzati per l'acquisizione delle TC.

Analisi morfologica

Un medico radiologo con 7 anni di esperienza nell'imaging diagnostico oncologico addominale ha esaminato le immagini TC dei pazienti selezionati nello studio. Il radiologo, inconsapevole dei dati chirurgici, ha calcolato il PCI radiologico e quando possibile le lesioni target secondo i criteri RECIST 1.1 per la TC di stadiazione e ristadiazione dopo il trattamento locoregionale. Ha inoltre valutato le caratteristiche morfologiche delle MP (micronodulari, macronodulari, placche/omental cake) e la presenza di malattia non misurabile come l'ascite, classificandola come assente, minima, modesta (spessore < 5 cm) e abbondante (spessore > 5 cm) e la sua regressione dopo il trattamento. Nei pazienti in cui era disponibile una scansione tardiva in DE è stata effettuata una valutazione dei parametri spettrali su workstation dedicata di *post-processing* (AW VolumShare7™, GE Healthcare). Il radiologo ha posizionato delle regioni di interesse (ROI) sulla porzione solida delle lesioni peritoneali di maggiori dimensioni, utilizzando una soglia di 0 HU ed evitando aree di necrosi e strutture vascolari o calcifiche e ha riportato i seguenti parametri: valori HU a 40 keV e 70 keV, pendenza della curva spettrale HU o slope, calcolato come (HU a 40 keV - HU a 70 keV) / 30, concentrazione dello iodio, dell'acqua e numero atomico (Figura 4). È stata inoltre effettuata la normalizzazione dei valori ottenuti attraverso il confronto con l'aorta (valore lesione/valore aorta) per la concentrazione dello iodio ed il numero atomico.

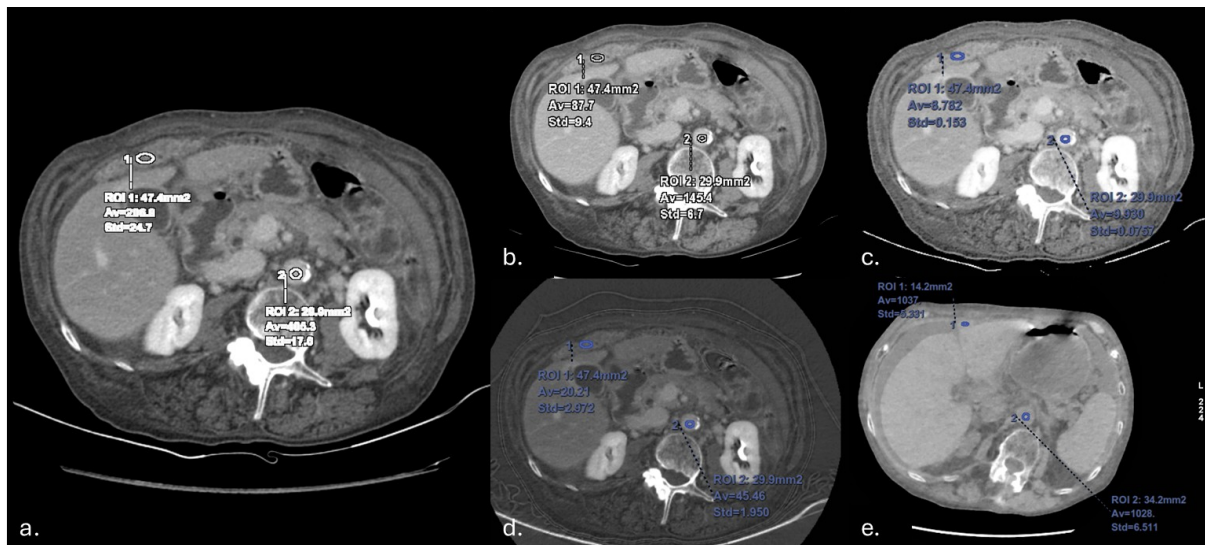


Figura 4 - Esempio delle misurazioni ottenute posizionando una ROI sulla lesione peritoneale e sull'aorta addominale per effettuare la normalizzazione del valore nelle varie ricostruzioni spettrali (a. monoenergetica a 40 keV, b. monoenergetica a 70 keV, c. mappa del numero atomico, d. mappa dello iodio, e. mappa dell'acqua).

Analisi dei dati clinici

La valutazione della risposta alla terapia dopo PIPAC è stata effettuata sulla possibilità di eseguire una conversione o un debulking chirurgico distinguendo tra R0 come assenza di residuo di malattia, R1 come presenza di residuo microscopico e R2 come presenza di residuo macroscopico. La valutazione radiologica della risposta alla terapia è stata valutata mediante criteri RECIST 1.1⁴¹ suddividendo i pazienti in *non responder* (progressione di malattia secondo i criteri RECIST: incremento della somma dei diametri maggiori delle lesioni target >20%) e *responder* (stabilità di malattia o risposta parziale secondo i criteri RECIST). In caso di assenza di lesioni target per impianti peritoneali di esigue dimensioni (< 10 mm), i pazienti sono stati considerati *responder* in caso di persistenza di assenza di lesioni target e di non progressione della malattia qualitativamente valutabile (lesioni non target). E' stata inoltre considerata come indice di risposta alla terapia una riduzione del PCI chirurgico ≥ 2 . I pazienti che sono risultati positivi ad almeno 2 criteri su 3 tra possibilità di chirurgica, risposta secondo criteri RECIST e riduzione del PCI chirurgico, sono stati definitivamente considerati *responder* al trattamento locoregionale con PIPAC.

Segmentazione dell'imaging TC ed estrazione delle caratteristiche radiomiche

Le lesioni peritoneali di maggiori dimensioni sono state segmentate manualmente nelle immagini TC in fase portale utilizzando il software 3D Slicer (versione 5.0.3). Il volume della lesione è stato segmentato disegnando una ROI lungo i bordi della lesione su ogni slice consecutiva nei diversi piani dello spazio (assiale, coronale e sagittale) ed escludendo il tessuto peritoneale limitrofo ed eventuali calcificazioni attraverso l'utilizzo di soglie di HU (limite inferiore -20 HU, limite superiore 200 HU). Successivamente è stato ottenuto un volume di interesse (VOI) tridimensionale (Figure 5 e 6). La segmentazione manuale è stata svolta indipendentemente e in maniera asincrona da due medici radiologi, rispettivamente uno con 7 anni e 8 anni di esperienza in imaging oncologico.

L'estrazione delle caratteristiche radiomiche è stata ottenuta utilizzando l'estensione "SlicerRadiomics" (Pyradiomics) del software 3D Slicer dopo aver applicato un filtro di ricampionamento (resampling) 1,25;1,25;1,25. Sono state estrapolate un totale di 107 funzioni per ogni singolo paziente, appartenenti alle seguenti classi; First Order, Shape-based (3D), Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Gray Level Run Matrice di lunghezza (GLRLM), Matrice di differenza di tono di grigio vicina (NGTDM) e Matrice di dipendenza dal livello di grigio (GLDM).

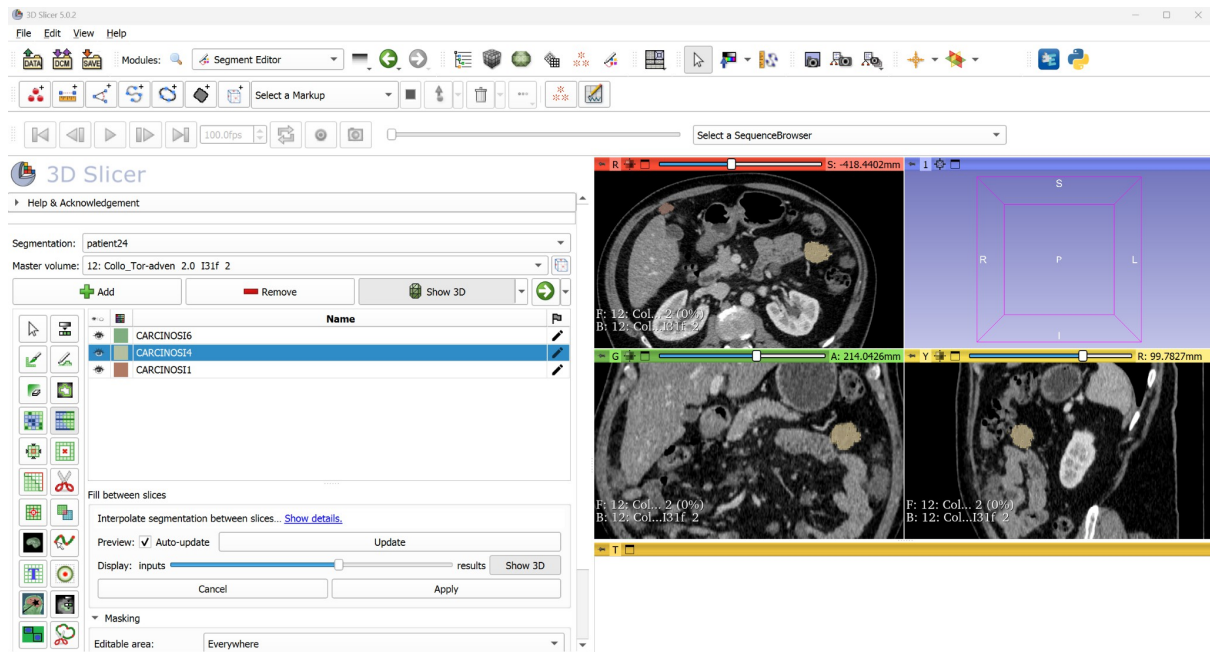


Figura 5 - Esempio di segmentazione manuale dell'imaging TC con valutazione nei tre piani dello spazio di una TC con mdc in fase portale con il software 3D Slicer e ricostruzione del volume della lesione in 3D Viewer. La revisione del volume sui tre piani garantisce una buona qualità della segmentazione.

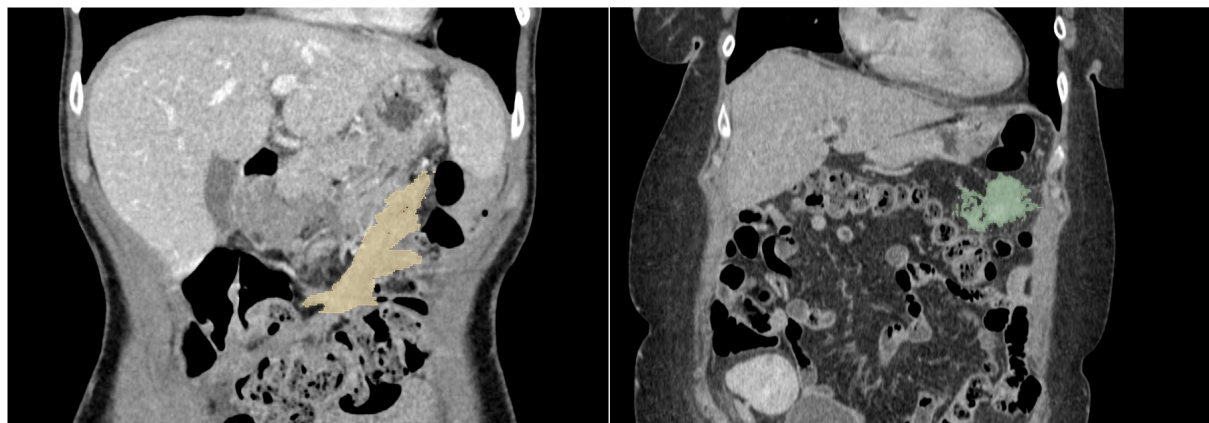


Figura 6 - Ulteriori esempi di segmentazione di lesioni con software 3D Slicer in due diversi pazienti con MP macronodulari.

Analisi statistica

Le differenze tra le variabili qualitative sono state valutate mediante il test del chi quadrato o, nel caso di variabili dicotomiche, il test esatto di Fisher. Il test t di Student è stato impiegato per analizzare le variabili quantitative, previa verifica della distribuzione normale mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. La riproducibilità delle variabili morfologiche è stata valutata utilizzando il coefficiente Kappa di Cohen. I parametri morfologici sono stati combinati attraverso una regressione logistica con validazione incrociata interna. Per l'analisi radiomica, la scelta dei parametri è stata guidata in primis dalla loro riproducibilità che è stata verificata attraverso una correlazione intraclassa (ICC). Dato l'elevato numero di variabili riproducibili rispetto ai campioni disponibili, è stata applicata una regressione LASSO per ridurre la dimensionalità e selezionare le feature maggiormente associate all'outcome. Considerando la dimensione limitata del campione, per preservare le informazioni prognostiche si è scelto di non suddividere i dati in una coorte di addestramento e una di validazione, optando invece per una validazione interna incrociata a 10-fold, che ha permesso di ottimizzare il parametro di penalizzazione lambda e di gestire l'eventuale overfitting. La performance dei modelli è stata valutata mediante analisi delle ROC (Area Under the Curve, AUC). Sono stati calcolati ulteriori indicatori di prestazioni dei modelli derivanti dalla matrice di confusione. Le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS (versione 26.0) e RStudio (versione 4.2.1). Un valore $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

In relazione ai criteri di inclusione sono stati selezionati 71 pazienti con diagnosi istologica di MP, da neoplasia primitiva peritoneale o secondarie a varie tipologie di neoplasie, sottoposti a PIPAC presso l'UOC Chirurgia Oncologica dell'AOU Senese dal giugno 2020 al giugno 2025. Applicati i criteri di esclusione, la popolazione è stata ulteriormente ridotta a 37 pazienti. Il *workflow* della selezione è riassunto in Figura 7. I pazienti inclusi, con età media 64.6+9.8 anni (range 46-81 anni), sono stati suddivisi in pazienti *responder* (n=22) e *non responder* (n=15), e sono state analizzate 73 lesioni peritoneali (45 responsive alla terapia e 28 non responsive). Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione sono riportate nella Tabella 4. Non sono state riscontrate differenze significative riguardo alle variabili demografiche e cliniche, fatta eccezione per i valori di PCI chirurgico e l'aumento percentuale dei valori di Ca19-9, entrambi significativamente più elevati nei pazienti *non responder* (<0.001).

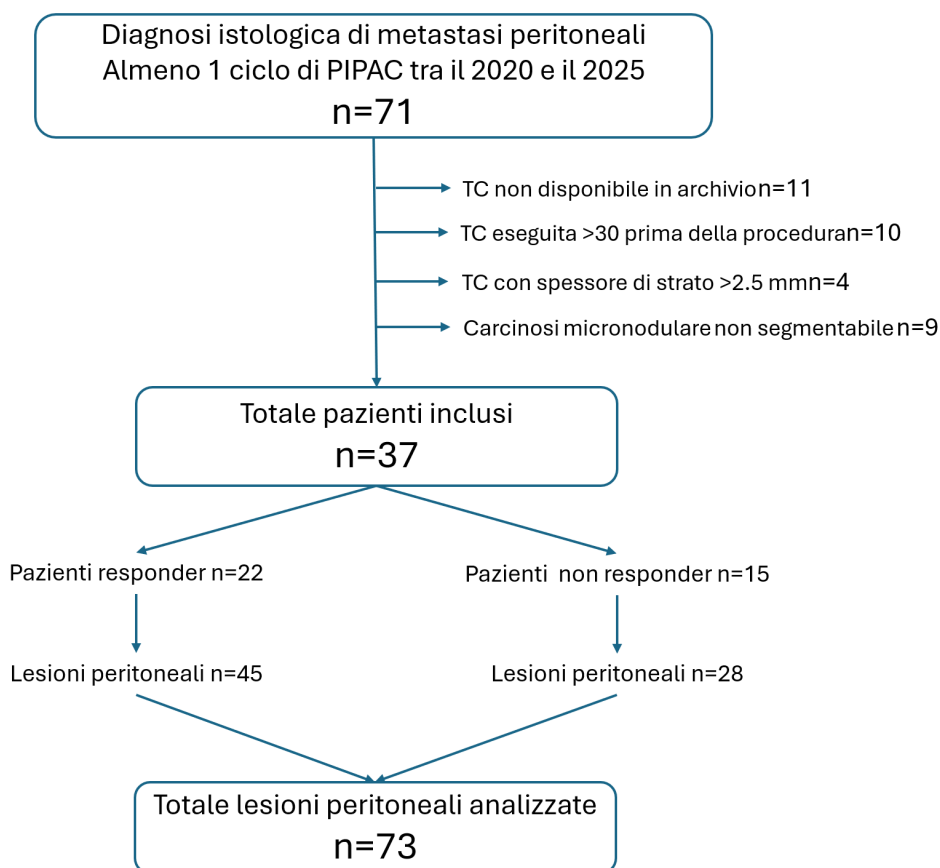


Figura 7 - Workflow della selezione della popolazione in studio.

Variabile	Categoria	Paz. Totali	Responder	Non Responder	p-value
Sesso	Femmine	22	15	7	0.314
	Maschi	15	7	8	
Neoplasia Primitiva	Mesotelioma peritoneale	3	3	0	0.117
	Mesotelioma pleurico	1	1	0	
	Carcinoma sieroso ovarico	12	8	4	
	ADK gastrico	8	5	3	
	ADK del cardias	1	1	0	
	ADK mucinoso colon	10	2	8	
	ADK pancreatico	1	1	0	
	Carcinoma mammario	1	1	0	
PCI chirurgico	stadiazione	18±9	16±8	21±10	0.09 <u><0.001</u>
	ristadiazione	17±10	12±8	25±8	
Cicli di NAC		7±2 (range 5-12)	7±2 (range 5-11)	7±2 (range 5-12)	0.46
Cicli di PIPAC	1	22	15	7	0.42
	2	13	6	7	
	3	2	1	1	
Ca125 (UI/ml)	Prima della PIPAC	82.3±333.3	117.2±434.9	32.5±31.3	0.40
	Dopo 6 mesi	167.1±433.6	32.5±31.3	113.2±179.4	0.52
	Aumento (%)	178.1±287.6	80.2±246.1	283.7±300.5	0.07
CEA (UI/ml)	Prima della PIPAC	6.5±13.2	2.3±1.5	12.3±19.1	0.07
	Dopo 6 mesi	27.7±68.7	3.4±7.2	52.1±92.0	0.07
	Aumento (%)	180.7±437.5	99.7±382.9	255.5±485.6	0.38
Ca19-9 (UI/ml)	Prima della PIPAC	121.5±513.1	245.3±785.1	30.3±47.0	0.32
	Dopo 6 mesi	837.6±4029.7	1774.9±5926.4	34.2±54.8	0.33
	Aumento (%)	91.7±172.9	8.5±29.8	182.4±217.8	0.03
Tipologia di MP	Micronodulare	14	8	6	0.255
	Macronodulare	13	6	7	
	Placche/omental cake	10	8	2	
Ascite	assente	18	11	7	0.670
	minima	15	9	6	
	modesta	3	1	2	
	abbondante	1	1	0	

Tabella 4 - Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione

I parametri di risposta alla terapia per le due popolazioni sono riportati in tabella 5. Sei pazienti avevano malattia peritoneale non misurabile secondo i criteri RECIST, sia alla stadiazione che alla ristadiazione dopo PIPAC, quindi in considerazione dell'assenza di malattia misurabile e non misurabile, sono stati considerati in stabilità di malattia.

Criteri di risposta	Paz. Totali	Responder	Non Responder	p-value
RECIST				<u><0.001</u>
Risposta Parziale	4	3	1	
Stabilità	25	19	6	
Progressione	8	0	8	
Riduzione PCI chirurgico				<u><0.001</u>
assente	17	3	14	
presente	20	19	1	
Riduzione PCI radiologico				<u><0.001</u>
assente	15	3	12	
presente	22	19	3	
ΔPCI radiologico	0±6	-4±5	4±8	0.003
Stato dell'ascite				
riduzione completa	7	6	1	0.004
riduzione parziale	5	5	0	

persistenza/incremento	9	0	9	
Chirurgia Citoriduttiva				
Non effettuata	20	9	11	<u>0.009</u>
Radicale	10	10	0	
Residuo microscopico	5	3	2	
Residuo macroscopico	2	0	2	

Tabella 5 - Variabili per valutazione clinico-radiologica per la risposta alla terapia.

In 15 pazienti era disponibile una scansione tardiva in DE, da cui sono stati ottenuti i parametri spettrali per 29 lesioni peritoneali (17= *responder* e 12= *non responder*). All'analisi univariata le variabili spettrali che hanno dimostrato una distribuzione differente nelle due popolazioni di pazienti, con valori significativamente differenti sia alla TC di staging che di restaging anche dopo FDR ($p < 0.05$), sono riportate nella Tabella 6. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra la differenza dei parametri spettrali tra stadiazione e ristadiazione dopo FDR, anche se la variazione della contrazione normalizzata di iodio è significativamente diversa tra pazienti *responder* e *non responder*, con una riduzione della concentrazione di iodio normalizzata maggiore per i pazienti *responder* (-0.315 ± 0.226 versus -0.112 ± 0.250 , $p = 0.04$).

Variabile	Non Responder	Responder	p-value	Cohen d
<i>TC Stadiazione</i>				
[Iodio] (mg/ml)	1.529±0.838 (0.203-2.877)	2.559±0.686 (1.253-3.815)	<u>0.02</u>	-1.37
n[Iodio]	0.373±0.248 (0.036-0.705)	0.652±0.182 (0.363-1.015)	<u>0.04</u>	-1.32
HU 40 keV	141.36±74.67 (28.0-259.6)	226.34±60.71 (91.9-321.8)	<u>0.02</u>	-1.27
HU 70 keV	52.18±30.35 (1.5-93.6)	78.88±27.64 (21.9-111.7)	<u>0.05</u>	-0.93
Slope	3.32±1.71 (0.39-5.53)	5.27±1.01 (4.06-7.13)	<u>0.05</u>	-1.41
[Acqua] (mg/ml)	101.11±1.57 (98.4-103.5)	101.27±1.91 (96.3-103.4)	0.85	-0.09
Zeff	8.55±0.49 (7.61-9.22)	9.06±0.33 (8.39-9.64)	<u>0.02</u>	-1.30
nZeff	0.795±0.250 (0.035-0.949)	0.937±0.035 (0.885-1.003)	0.102	-0.87
<i>TC Ristadiazione</i>				
[Iodio] (mg/ml)	1.257±0.557 (0.640-2.596)	2.182±0.848 (1.036-3.279)	<u>0.02</u>	-1.26
n[Iodio]	0.313±0.171 (0.093-0.635)	0.521±0.213 (0.286-0.869)	0.08	-1.07
HU 40 keV	116.97±48.75 (67.3-242.4)	192.30±73.25 (84.1-293.9)	<u>0.03</u>	-1.19
HU 70 keV	42.94±22.58 (17.1-91.0)	67.76±29.44 (8.9-108.9)	<u>0.05</u>	-0.93
Slope	2.58±1.33 (1.31-5.05)	4.45±1.66 (2.18-6.17)	0.08	-1.25
[Acqua] (mg/ml)	100.90±1.90 (97.4-103.7)	100.98±1.74 (97.6-104.0)	0.92	-0.05
Zeff	8.38±0.30 (8.03-9.08)	8.86±0.44 (8.26-9.39)	0.02	-1.26
nZeff	0.853±0.057 (0.746-0.933)	0.908±0.044 (0.845-0.983)	<u>0.08</u>	-1.10

Tabella 6 - Distribuzione delle variabili derivate dalla TC in DE.

Le variabili cliniche (2=ascite, riduzione radiologica del PCI) e spettrali (3=HU a 40 keV e concentrazione dello iodio assoluta e normalizzata alla stazione) significativamente correlate all'*outcome* sono state combinate attraverso un'analisi multivariata con regressione logistica (con validazione crociata interna) ed il modello è risultato avere una AUC di 0.52 (figura 8).

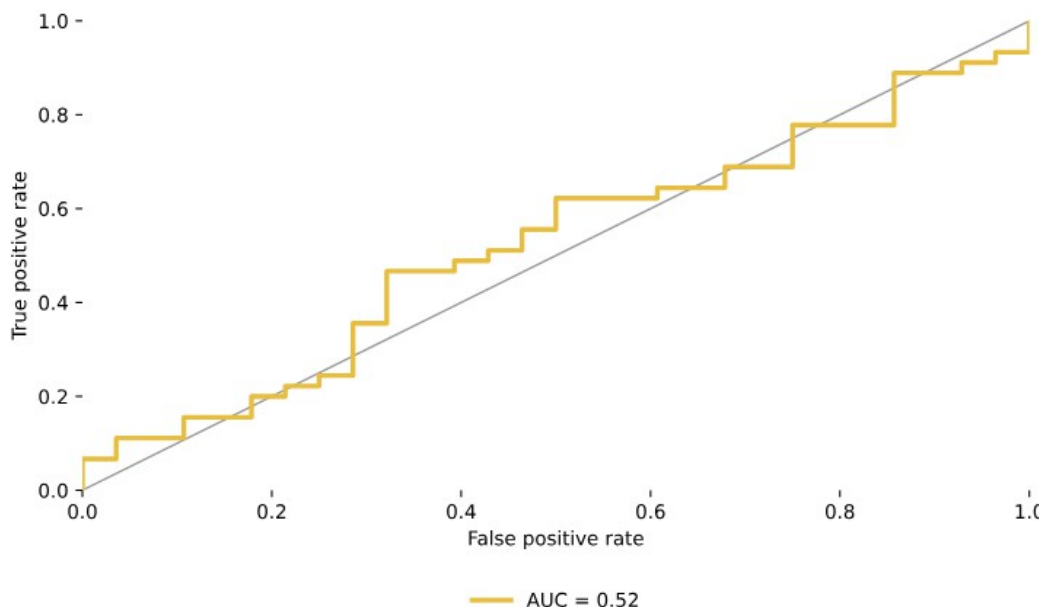


Figura 8 - Curva ROC del modello di regressione logistica per le variabili cliniche e spettrali

Dall'analisi radiomica sono state estratte 843 feature. È stata valutata la riproducibilità dei parametri estratti, prendendo in considerazione le 107 feature originali non-wavelet: la ICC media intralettore su 20 MP è risultata 0.98 (95%IC 0.97-0.99), con 93 features con ICC ≥ 0.75 (range 0.890-0.996) e 85 features con ICC ≥ 0.90 (range 0.935-0.999), indicando un'eccellente riproducibilità intralettore, e la ICC media interlettore su 22 MP è risultata 0.68 (95%IC 0.63-0.73), tra cui 50 feature hanno mostrato buona riproducibilità (ICC ≥ 0.75) e 27 features eccellente riproducibilità (ICC ≥ 0.90).

Feature class	Accordo Intralettore	Accordo Interlettore
First-Order	0.996 (0.995-0.998)	0.757 (0.625-0.858)
GLCM	0.995 (0.994-0.997)	0.690 (0.566-0.800)
GLRLM	0.992 (0.986-0.997)	0.589 (0.453-0.718)
GLSZM	0.948 (0.912-0.978)	0.629 (0.511-0.733)
GLDM	0.983 (0.971-0.994)	0.604 (0.436-0.738)
NGTDM	0.961 (0.924-0.994)	0.786 (0.685-0.881)

Tabella 7 – Valori di accordo intra- ed inter-lettore secondo l'Interclass Correlation Coefficient (Intervallo di Confidenza 95%) nelle varie classi di feature radiomiche.

In seguito tra le variabili per cui è risultata un'eccellente riproducibilità sia intra- che inter-lettore (ICC ≥ 0.90), è stata eseguita una selezione mediante regressione LASSO (Figura 9):

le variabili cliniche quali l'incremento del PCI radiologico e dell'ascite e 2 features radiomiche *texture-based* sono risultate associate all'*outcome*.

Le variabili con maggiore stabilità di selezione sono risultate l'incremento del PCI radiologico e l'ascite, suggerendo un contributo clinico rilevante: nel modello logistico multivariato, la riduzione dell'ascite ha mostrato un incremento significativo delle odds dell'*outcome* predittivo, mentre l'aumento del PCI radiologico ha mostrato associazione inversa. Tra le feature radiomiche, gli indici *texture-based* GLCM e GLRLM hanno mostrato elevata frequenza di selezione, indicando che l'eterogeneità intralesionale rappresenta un importante predittore dell'*outcome* (Tabella 8).

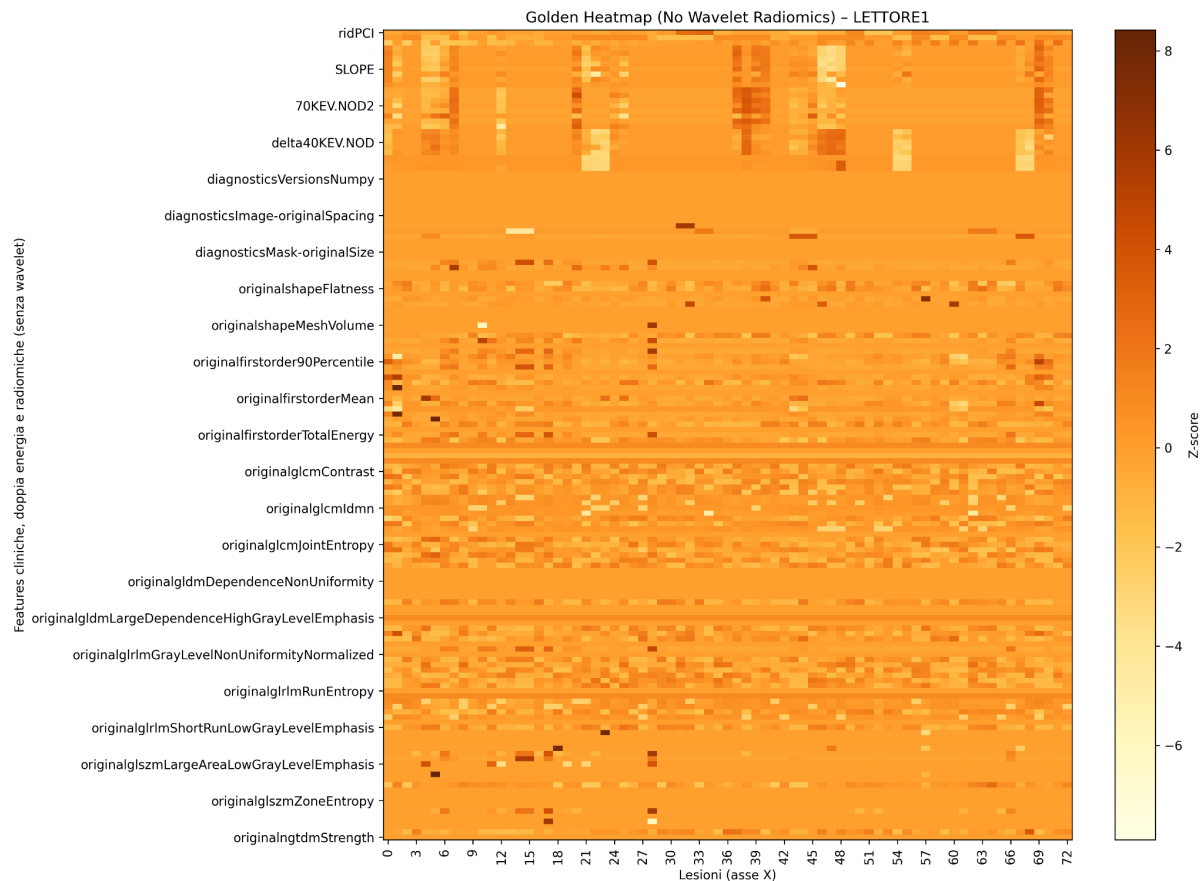


Figura 9 - Heatmap delle correlazioni tra le variabili predittive. La presenza di zone con gradazione di colore più scura individua variabili maggiormente correlate. Questo tipo di visualizzazione ha permesso di evidenziare i problemi di multicollinearità tra le variabili e fornito supporto per la decisione di applicare la regressione LASSO, un approccio tecnicamente più efficace nella gestione della multicollinearità fra variabili predittive.

Variabile	Frequenza stability (%)	Coefficiente LASSO (β)	OR	IC95%	p-value
aumento PCI	100	-0.82	0.44	0.18-0.91	<u>0.041</u>
ascite	94	1.35	3.86	1.12-8.74	<u>0.029</u>
original-GLCM-DifferenceEntropy	88	0.67	1.95	1.01-3.88	<u>0.048</u>
original-GLRLM-ShortRunLowGrayLevelEm	84	-0.71	0.49	0.23-0.96	<u>0.045</u>

phasis					
wavelet-HLHngtdmCoarseness	81	0.59	1.80	0.98-3.12	0.051

Tabella 8 - Variabili selezionate mediante LASSO.

La *nested cross-validation* ha dimostrato una AUC media di 0.75 (IC95% 0.62–0.84), indicando una capacità discriminativa moderata dell'associazione di *features* cliniche e radiomiche (Figura 10).

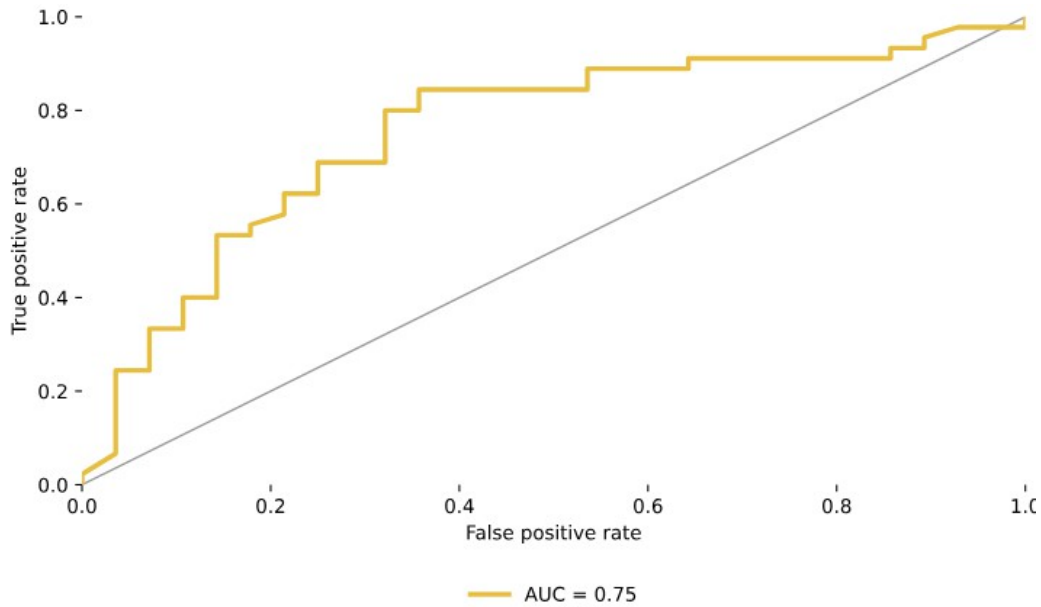


Figura 10 - Curva ROC del modello di regressione logistica per le variabili cliniche e radiomiche.

Discussione

La valutazione della risposta alla terapia nelle MP all'imaging è caratterizzata da un elevato grado di soggettività, richiede tempi di analisi prolungati ed è dotata di sensibilità limitata per l'identificazione precoce della risposta rispetto alla progressione di malattia ⁷¹. I criteri RECIST costituiscono lo standard di riferimento per la valutazione della risposta terapeutica nelle neoplasie solide, ma nelle MP risultano intrinsecamente limitati se utilizzati da soli, a causa delle difficoltà nella definizione e nella misurazione accurata delle lesioni peritoneali, spesso diffuse e non misurabili come lesioni target ⁴¹. Tali limitazioni possono determinare una gestione clinica non ottimale e una ridotta capacità di correlazione con gli *outcome* prognostici. Pertanto l'obiettivo di questo studio è stato quello di esplorare l'esistenza di variabili di imaging TC, derivate dalla DE e dalla radiomica, potenzialmente capaci di predire la risposta al trattamento in pazienti con MP, partendo da una popolazione ristretta, ma eterogenea, di pazienti sottoposti a trattamento locoregionale con PIPAC. L'*outcome* binario adottato — basato sulla possibilità di chirurgia citoreduttiva, sulla riduzione chirurgica del PCI e sulla risposta secondo criteri RECIST — riflette un endpoint clinicamente rilevante e multidimensionale coerente con la complessità biologica e terapeutica della malattia peritoneale.

Tra le variabili clinico-morfologiche analizzate, la riduzione del PCI radiologico e dell'ascite rappresentano i parametri maggiormente correlati alla risposta terapeutica. Questi risultati confermano il ruolo centrale del *burden* tumorale peritoneale nella predizione della resecabilità e dell'*outcome* clinico oncologico ⁴². La letteratura evidenzia come il PCI rappresenti uno dei principali fattori decisionali per l'indicazione alla chirurgia citoreduttiva, sebbene la valutazione radiologica presenti limitazioni intrinseche, con discrepanze documentate tra PCI radiologico e patologico, soprattutto nelle regioni del piccolo intestino e nelle sedi di malattia minima ⁷². In tale contesto, il valore predittivo osservato della riduzione dinamica del PCI suggerisce che la variazione temporale del *burden* tumorale possa rappresentare un indicatore più informativo rispetto alla valutazione statica.

La riduzione dell'ascite osservata nei pazienti *responder* potrebbe essere interpretata come un marker indiretto di riduzione dell'attività biologica tumorale e della permeabilità vascolare, suggerendo un possibile ruolo dell'ascite come biomarcatore dinamico surrogato di risposta. Un risultato rilevante riguarda le differenze significative nei parametri derivati dalla TC in DE tra *responder* e *non responder*, con maggiore riduzione della concentrazione di iodio normalizzata nei *responder*.

Dal punto di vista fisiopatologico, la concentrazione iodica rappresenta un surrogato quantitativo della perfusione tumorale e del microambiente tissutale. La riduzione dell'enhancement post-contrastografico può riflettere una diminuzione della vitalità tumorale o dell'attività angiogenetica in risposta al trattamento. Studi precedenti hanno dimostrato che le variazioni quantitative dello iodio possono predire la durata della risposta terapeutica meglio dei criteri RECIST, che rimangono fortemente dipendenti da modificazioni dimensionali spesso tardive ^{73,74}.

L'importanza dei parametri energetici è ulteriormente supportata da studi DE che mostrano come l'attenuazione a bassi livelli monoenergetici (es. 40 keV) e gli indici di densità elettronica siano associati alla probabilità di resezione completa e alla presenza di malattia residua ⁷⁵. In accordo con la letteratura, i pazienti *responders* del presente studio presentavano valori HU a 40 keV e numero atomico significativamente più elevati rispetto ai

pazienti *non responder* probabilmente riflettendo pattern di *enhancement* correlato alla neoangiogenesi (p 0.02). Infatti il numero atomico, indicativo del numero di elettroni per unità di volume, ha mostrato di avere una relazione lineare con la densità tissutale e con l'angiogenesi anomala tumorale⁷⁵. Analogamente, studi su altre neoplasie gastrointestinali hanno evidenziato che variazioni della concentrazione dello iodio dopo terapia sono significativamente maggiori nei pazienti *responder*, in accordo con il nostro dato di riduzione della concentrazione normalizzata di iodio (p 0.04)⁷⁶.

Nonostante tali differenze biologicamente plausibili, il modello clinico-spettrale combinato ha mostrato una performance discriminativa limitata (AUC 0.52), indicando che tali parametri isolati potrebbero non essere sufficienti per una previsione affidabile dell'*outcome* clinico e suggerendo la necessità di modelli più complessi.

L'analisi radiomica ha rappresentato il contributo più significativo dello studio: la selezione mediante LASSO ha identificato variabili cliniche e *texture-based* associate alla risposta terapeutica, con una buona riproducibilità inter-osservatore (ICC>0.7), elemento fondamentale per la traslazione clinica. Le *feature texture-based* selezionate, in particolare appartenenti alle matrici GLCM e GLRLM, suggeriscono che l'eterogeneità intralesionale rappresenti un importante indicatore predittivo.

L'eterogeneità radiomica riflette variazioni nella cellularità tumorale, nella distribuzione necrotica e nella composizione stromale, tutte caratteristiche associate alla risposta terapeutica. Studi recenti hanno dimostrato che approcci clinico-radiomici integranti *feature wavelet* e *texture* possono predire la citoriduzione completa con elevata accuratezza, suggerendo una correlazione tra complessità tessutale e resecabilità chirurgica⁶⁶. Questi risultati supportano l'idea che la radiomica sia capace di identificare pattern non identificabili all'analisi visiva tradizionale.

Il modello radiomico-clinico ha raggiunto una AUC media di 0.75, indicativa di una capacità discriminativa moderata ma significativamente superiore rispetto al modello basato esclusivamente su variabili cliniche e spettrali. Questo risultato supporta l'ipotesi che l'integrazione di dati quantitativi avanzati possa migliorare la stratificazione prognostica nei pazienti con MP.

Infatti la complessità delle MP e l'elevata variabilità inter-paziente rendono spesso insufficienti i metodi diagnostici tradizionali, caratterizzati da soggettività e limitata riproducibilità⁴¹. In questo contesto, approcci basati su intelligenza artificiale e *machine learning* sono stati proposti per migliorare la previsione della resecabilità e del PCI.

Studi precedenti hanno riportato performance elevate utilizzando modelli *machine learning* e *deep learning*, con AUC fino a 0.95, per la previsione del burden tumorale⁷⁷, mentre modelli basati su *random forest* hanno mostrato elevata accuratezza nella previsione della resecabilità⁷⁸. Tuttavia, come sottolineato da recenti revisioni, le performance dei modelli basati su intelligenza artificiale possono variare significativamente e risultano fortemente influenzate dalla dimensione dei dataset e dalla validazione esterna⁷⁹. In questo contesto, la performance moderata ottenuta nel presente studio appare realistica e coerente con l'eterogeneità biologica della popolazione e con la limitata numerosità campionaria, evidenziando la necessità di ulteriori validazioni. Pertanto l'obiettivo non è quello di sviluppare un modello predittivo definito, ma piuttosto dimostrare la possibilità di individuare *features* spettrali e radiomiche associate alla risposta terapeutica; tale evidenza, ottenuta anche in una coorte numericamente così limitata, rappresenta una *proof-of-concept* di fattibilità dell'integrazione della radiomica nel *workflow* clinico-radiologico.

I principali limiti dello studio includono la natura monocentrica, la limitata numerosità campionaria, soprattutto per quanto riguarda l'analisi in DE, l'eterogeneità delle neoplasie

primitive e l'assenza di validazione esterna, che potrebbe limitare la standardizzazione dei risultati. È inoltre necessario considerare le limitazioni e le potenziali criticità legate alla segmentazione delle MP, inclusa la variabilità inter- ed intra-operatore legata alla segmentazione manuale delle lesioni, la marcata eterogeneità intra-paziente e la forte dipendenza dalla qualità dell'indagine TC (necessità di spessore di strato sottile).

I risultati ottenuti suggeriscono che la valutazione integrata di caratteristiche morfologiche dinamiche, parametri funzionali in DE e feature radiomiche possa migliorare la stratificazione dei pazienti candidabili a trattamenti locoregionali e chirurgia citoriduttiva, contribuendo alla transizione verso modelli di medicina di precisione e di target therapy.

In particolare:

- i parametri morfologici tradizionali rimangono fondamentali ma insufficienti;
- la TC in DE fornisce biomarcatori funzionali aggiuntivi della risposta biologica;
- la radiomica permette di quantificare l'eterogeneità tumorale, migliorando la capacità predittiva

Bibliografia

1. Raptopoulos V, Gourtsoyiannis N. Peritoneal carcinomatosis. *Eur Radiol.* 2001;11(11):2195-2206. doi:10.1007/s003300100998
2. Sangam S, Singh S, Jain T, Sharma S. An overview of survival and demographic disparities in primary peritoneal carcinoma: Insights from Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database (2000 to 2021). *J Clin Oncol.* 2025;43(16_suppl). doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e23346
3. Van Baal JOAM, Van Noorden CJF, Nieuwland R, et al. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J Histochem Cytochem.* 2018;66(2):67-83. doi:10.1369/0022155417742897
4. Nasser S, Babayeva A, Braicu I, et al. Can a morphological description of the peritoneal carcinomatosis in advanced ovarian cancer add prognostic information? Analysis of 1686 patients of the tumor bank ovarian cancer. *Front Oncol.* 2022;12:1014073. doi:10.3389/fonc.2022.1014073
5. Guchelaar NAD, De Neijs MJ, Noordman BJ, et al. The prognostic value of peritoneal metastases in patients with gastric cancer: a nationwide population-based study. *eClinicalMedicine.* 2025;81:103109. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103109
6. Rijken A, Pape M, Simkens GA, et al. Peritoneal metastases from gastric cancer in a nationwide cohort: Incidence, treatment and survival. *Int J Cancer.* 2024;154(6):992-1002. doi:10.1002/ijc.34780
7. Chmiel A, Gandawidjaja MH, Sedighim S, Marlene Jocobo, Nguyen T. Treatment and Management of Peritoneal Spread from Appendiceal Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am.* 2025;34(2):195-210. doi:10.1016/j.soc.2024.10.001
8. Choi AH, Farzaneh C, Kejrival N, et al. Rate of Peritoneal Carcinomatosis in Resected Stage II and III Colon Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):4943-4948. doi:10.1245/s10434-020-08689-y
9. Mani KA, Lu J, Lehrer EJ, et al. Epidemiology of carcinomatosis. *Cancer Epidemiol.* 2025;97:102815. doi:10.1016/j.canep.2025.102815
10. Coccolini F. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):6979. doi:10.3748/wjg.v19.i41.6979
11. Wei J, Wu ND, Liu BR. Regional but fatal: Intraperitoneal metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(33):7478. doi:10.3748/wjg.v22.i33.7478
12. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. In: Sugarbaker PH, ed. *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*. Vol 82. Cancer Treatment and Research. Springer US; 1996:53-63. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5_4
13. Barat S, Ahmadi N, Wijayawardana R, Liauw W, Morris D. Survival Outcomes Post-secondary Cytoreduction in Peritoneal Metastatic Cases from Ovarian Cancer: A Single Institute Study. *Anticancer Res.* 2025;45(10):4281-4293. doi:10.21873/anticancer.17779
14. Langellotti L, Fiorillo C, D'Annibale G, et al. Efficacy of Cytoreductive Surgery (CRS) + HIPEC in Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 2024;16(10):1929. doi:10.3390/cancers16101929
15. Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical Management of Gastric Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2022;157(5):446. doi:10.1001/jamasurg.2022.0182

16. Sarfaty E, Khajoueinejad N, Yu AT, et al. Actual 5-Year Survival After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(3):1970-1979. doi:10.1245/s10434-023-14608-8
17. Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, et al. 10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(4):1125. doi:10.3390/cancers15041125
18. Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):e368-e377. doi:10.1016/S1470-2045(19)30318-3
19. Marrelli D, Carbone L, Fusario D, et al. Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Malignancies with Palliative and Bidirectional Intent. *Cancers*. 2025;17(12):1938. doi:10.3390/cancers17121938
20. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH, ed. *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*. Vol 82. Cancer Treatment and Research. Springer US; 1996:359-374. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5_23
21. Lluca A, Escrig J, Serra-Rubert A, et al. Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(1):163-169. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.003
22. Huang Y, Alzahrani NA, Chua TC, Liauw W, Morris DL. Impacts of peritoneal cancer index on the survival outcomes of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Surg*. 2016;32:65-70. doi:10.1016/j.ijsu.2016.06.033
23. Green BL, Blumenthaler AN, Gamble LA, et al. Cytoreduction and HIPEC for Gastric Carcinomatosis: Multi-institutional Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(3):1852-1860. doi:10.1245/s10434-022-12761-0
24. Witmer HDD, Dhiman A, Turaga KK. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: Where do we stand? *Cancer*. 2023;129(4):495-502. doi:10.1002/cncr.34567
25. Baron E, Wu CC, Wernberg JA, Sharma R. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal carcinoma with peritoneal and parenchymal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2026;52(1):111301. doi:10.1016/j.ejso.2025.111301
26. Rawert FL, Luengas-Würzinger V, Claßen-Gräfin Von Spee S, et al. The importance of the Peritoneal Cancer Index (PCI) to predict surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(5):1665-1672. doi:10.1007/s00404-022-06527-y
27. Cascales-Campos PA, Lacueva FJ, Carbonell-Morote S, et al. Intraperitoneal Intraoperative Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: Rethinking the Future Beyond Complete Macroscopic Resection. *Ann Surg Oncol*. 2025;32(8):5616-5623. doi:10.1245/s10434-025-17432-4
28. Tonello M, Cenzi C, Del Bianco P, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal malignancies: a monocentric, single-arm open-label phase II clinical trial. *Surg Oncol*. 2025;63:102293. doi:10.1016/j.suronc.2025.102293
29. Lee RM, Zaidi MY, Gamboa AC, et al. What is the Optimal Preoperative Imaging Modality for Assessing Peritoneal Cancer Index? An Analysis From the United States HIPEC Collaborative. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(1):e1-e7. doi:10.1016/j.clcc.2019.12.002

30. Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, et al. Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(8):2134-2141. doi:10.1016/j.ejso.2021.03.239
31. Mazzei MA, Khader L, Cirigliano A, et al. Accuracy of MDCT in the preoperative definition of Peritoneal Cancer Index (PCI) in patients with advanced ovarian cancer who underwent peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Abdom Imaging*. 2013;38(6):1422-1430. doi:10.1007/s00261-013-0013-9
32. Laghi A, Bellini D, Rengo M, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med (Torino)*. 2017;122(1):1-15. doi:10.1007/s11547-016-0682-x
33. Van'T Sant I, Van Eden WJ, Engbersen MP, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *J Br Surg*. 2019;106(4):491-498. doi:10.1002/bjs.10989
34. Van 'T Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3101-3112. doi:10.1007/s00330-019-06524-x
35. Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2018;91(1081):20170519. doi:10.1259/bjr.20170519
36. Jayaprakasam VS, Paroder V, Schöder H. Variants and Pitfalls in PET/CT Imaging of Gastrointestinal Cancers. *Semin Nucl Med*. 2021;51(5):485-501. doi:10.1053/j.semnuclmed.2021.04.001
37. Chen X, Pang X, Zhao Y, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT: a head-to-head comparison for peritoneal carcinomatosis diagnostic accuracy. *Abdom Radiol*. 2025;50(7):3137-3147. doi:10.1007/s00261-024-04653-6
38. Jiang C, Zheng K, Zhang Y, et al. Usefulness of [18F]FAPI-04 and [18F]FDG PET/CT for the Detection of Peritoneal Carcinomatosis: A Comparative Study. *Acad Radiol*. 2025;32(10):5897-5906. doi:10.1016/j.acra.2025.05.067
39. Rijsemus CJV, Kok NFM, Aalbers AGJ, et al. Investigating locations of recurrences with MRI after CRS-HIPEC for colorectal peritoneal metastases. *Eur J Radiol*. 2024;175:111478. doi:10.1016/j.ejrad.2024.111478
40. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: Imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(8):1560-1571. doi:10.1007/s00259-011-1785-1
41. Morse B, Jeong D, Ihnat G, Silva AC. Pearls and pitfalls of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) v1.1 non-target lesion assessment. *Abdom Radiol*. 2019;44(2):766-774. doi:10.1007/s00261-018-1752-4
42. Cyr-Cronier J, Lebel-Guay F, Sideris L, et al. Radiologic and Pathologic Response as Predictors of Survival in Patients with Colorectal Peritoneal Metastases Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by CRS-HIPEC: A Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2026;33(1):426-434. doi:10.1245/s10434-025-18427-x
43. Bagnacci G. Treatment response assessment of peritoneal metastases with CT before cytoreductive surgery for Figo III stage of ovarian cancer. Published online 2025:1428 words. doi:10.26044/ECR2025/C-25023

44. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*. 2015;276(3):637-653. doi:10.1148/radiol.2015142631
45. Mazzei MA, Cerase A, Bagnacci G, et al. Italian radiologists and dual-energy CT: a state of the art from a shared document by the computed tomography subspecialty section of the Italian society of radiology. *Radiol Med (Torino)*. 2025;130(9):1396-1408. doi:10.1007/s11547-025-02044-5
46. Darras KE, Clark SJ, Kang H, et al. Virtual monoenergetic reconstruction of contrast-enhanced CT scans of the abdomen and pelvis at 40 keV improves the detection of peritoneal metastatic deposits. *Abdom Radiol*. 2019;44(2):422-428. doi:10.1007/s00261-018-1733-7
47. Pisuchpen N, Lennartz S, Parakh A, et al. Material density dual-energy CT images: value added in early diagnosis of peritoneal carcinomatosis: Original research. *Abdom Radiol*. 2024;49(10):3496-3506. doi:10.1007/s00261-024-04451-0
48. Bagnacci G, Perrella A, Di Meglio N, et al. Improved detection and quantification of peritoneal metastases using delayed contrast-enhanced dual-energy CT scans. *Eur Radiol Exp*. 2025;9(1):101. doi:10.1186/s41747-025-00627-5
49. Ramos C, Gerakopoulos V, Oehler R. Metastasis-associated fibroblasts in peritoneal surface malignancies. *Br J Cancer*. 2024;131(3):407-419. doi:10.1038/s41416-024-02717-4
50. Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary Tumors and Tumorlike Lesions of the Peritoneal Cavity: Imaging Features with Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2009;29(2):347-373. doi:10.1148/rg.292085189
51. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328-338. doi:10.1148/radiol.2020191145
52. Caruso D, Polici M, Zerunian M, et al. Radiomics in Oncology, Part 1: Technical Principles and Gastrointestinal Application in CT and MRI. *Cancers*. 2021;13(11):2522. doi:10.3390/cancers13112522
53. Liu Z, Wang S, Dong D, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303-1322. doi:10.7150/thno.30309
54. Kocak B, Bulut E, Bayrak ON, et al. NEgatiVE results in Radiomics research (NEVER): A meta-research study of publication bias in leading radiology journals. *Eur J Radiol*. 2023;163:110830. doi:10.1016/j.ejrad.2023.110830
55. Kocak B, Baessler B, Bakas S, et al. CheckList for EvaluAtion of Radiomics research (CLEAR): a step-by-step reporting guideline for authors and reviewers endorsed by ESR and EuSoMII. *Insights Imaging*. 2023;14(1):75. doi:10.1186/s13244-023-01415-8
56. Biondi M, Vanzi E, De Otto G, Carbone SF, Nardone V, Banci Buonamici F. Effects of CT FOV displacement and acquisition parameters variation on texture analysis features. *Phys Med Biol*. 2018;63(23):235021. doi:10.1088/1361-6560/aaefac
57. Midya A, Chakraborty J, Gönen M, Do RKG, Simpson AL. Influence of CT acquisition and reconstruction parameters on radiomic feature reproducibility. *J Med Imaging*. 2018;5(01):1. doi:10.1117/1.JMI.5.1.011020
58. Renard F, Guedria S, Palma ND, Vuillerme N. Variability and reproducibility in deep learning for medical image segmentation. *Sci Rep*. 2020;10(1):13724. doi:10.1038/s41598-020-69920-0

59. Park JE, Park SY, Kim HJ, Kim HS. Reproducibility and Generalizability in Radiomics Modeling: Possible Strategies in Radiologic and Statistical Perspectives. *Korean J Radiol.* 2019;20(7):1124. doi:10.3348/kjr.2018.0070
60. Demircioğlu A. The effect of data resampling methods in radiomics. *Sci Rep.* 2024;14(1):2858. doi:10.1038/s41598-024-53491-5
61. Avanzo M, Wei L, Stancanello J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics. *Med Phys.* 2020;47(5). doi:10.1002/mp.13678
62. Van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020;11(1):91. doi:10.1186/s13244-020-00887-2
63. Zhang W, Guo Y, Jin Q. Radiomics and Its Feature Selection: A Review. *Symmetry.* 2023;15(10):1834. doi:10.3390/sym15101834
64. Buddenkotte T, Rundo L, Woitek R, et al. Deep learning-based segmentation of multisite disease in ovarian cancer. *Eur Radiol Exp.* 2023;7(1):77. doi:10.1186/s41747-023-00388-z
65. Ai Y, Zhang J, Jin J, Zhang J, Zhu H, Jin X. Preoperative Prediction of Metastasis for Ovarian Cancer Based on Computed Tomography Radiomics Features and Clinical Factors. *Front Oncol.* 2021;11:610742. doi:10.3389/fonc.2021.610742
66. Fu L, Wang W, Lin L, et al. Multitask prediction models for serous ovarian cancer by preoperative CT image assessments based on radiomics. *Front Med.* 2024;11:1334062. doi:10.3389/fmed.2024.1334062
67. Jiang Z, Yang M, Jiang S, et al. Predicting peritoneal recurrence and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy benefits in T4 gastric cancer patients via contrast-enhanced CT radiomics. *Eur J Radiol.* 2025;191:112333. doi:10.1016/j.ejrad.2025.112333
68. Elsaigh M, Baqar S, Awan B, et al. Comparative Effectiveness of Artificial Intelligence Versus Conventional Methods for Detecting Peritoneal Metastasis in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cureus.* Published online October 27, 2025. doi:10.7759/cureus.95484
69. Han B, Hu H, Zhang J, Xie X, Deng Y. Combining Circulating Tumour DNA with Clinical Pathological Risk Factors for Developing Peritoneal Metastasis Prediction Model in Patients with Colorectal Cancer. *Br J Hosp Med.* 2025;86(2):1-18. doi:10.12968/hmed.2024.0704
70. Song X qing, Liu Z xian, Kong Q yuan, He Z hua, Zhang S. Nomogram for prediction of peritoneal metastasis risk in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:928894. doi:10.3389/fonc.2022.928894
71. Chiu S, Mascarenhas S, Bharwani N, Qin C, Fotopoulou C, Rockall A. Advancing personalised care in ovarian cancer using CT and MRI radiomics. *Clin Radiol.* 2025;84:106833. doi:10.1016/j.crad.2025.106833
72. Bhatt A, Rousset P, Benzerdjeb N, et al. Clinical and Radiologic Predictors of a Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Colorectal Peritoneal Metastases: Results of a Prospective Multi-center Study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(7):3840-3849. doi:10.1245/s10434-020-09330-8
73. Alizzi Z, Gogbashian A, Karteris E, Hall M. Development of a dual energy CT based model to assess response to treatment in patients with high grade serous ovarian cancer: a pilot cohort study. *Cancer Imaging.* 2023;23(1):62. doi:10.1186/s40644-023-00579-2
74. Meyer M, Hohenberger P, Apfaltrer P, et al. CT-based response assessment of advanced gastrointestinal stromal tumor: Dual energy CT provides a more predictive imaging biomarker of clinical benefit than RECIST or Choi criteria. *Eur J Radiol.* 2013;82(6):923-928. doi:10.1016/j.ejrad.2013.01.006

75. Song J, Jiang X, Zhang A, Hsu Y, Cheng W, Chen T. Preoperative clinical scores compared with dual-energy computed tomography parameters in predicting complete resection of ovarian advanced high-grade serous carcinoma. *Clin Radiol.* 2025;91:107104. doi:10.1016/j.crad.2025.107104
76. Lin Y, Lan Y, Zheng Y, Ma M. Dual-energy CT for evaluating the tumor regression grade of gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2025;35(9):5748-5759. doi:10.1007/s00330-025-11508-1
77. Wang J, Hu Y, Xiong H, et al. CT-based deep learning model: a novel approach to the preoperative staging in patients with peritoneal metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2023;40(6):493-504. doi:10.1007/s10585-023-10235-5
78. Maubert A, Birtwisle L, Bernard JL, Benizri E, Bereder JM. Can machine learning predict resectability of a peritoneal carcinomatosis? *Surg Oncol.* 2019;29:120-125. doi:10.1016/j.suronc.2019.04.008
79. Wojtulewski A, Sikora A, Dineen S, Raof M, Karolak A. Using artificial intelligence and statistics for managing peritoneal metastases from gastrointestinal cancers. *Brief Funct Genomics.* 2025;24:elae049. doi:10.1093/bfgp/elae049