UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA
Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali
Corso di Dottorato di Ricerca in Bioingegneria Applicata alle Scienze Mediche XXXVIII ciclo

---

OTTIMIZZAZIONE DELLA SPECTRAL TC NELLA DIAGNOSI DEL CARCINOMA COLORETTALE: CONFRONTO TRA VMI E TC CONVENZIONALE; CORRELAZIONE SPETTRALE CON IL GRADING ISTOPATOLOGICO

Tesi di Dottorato di:
Dott. RENATO TRIMARCHI

Relatore:
Ch.mo Prof. MICHELE GAETA

Anno Accademico 2024/2025

Indice

1. Introduzione 3
1.1 Principi Fisici della TC Dual-Energy (Dual-Layer) 3
1.2 Vantaggi della TC Dual-Energy (Dual-Layer) rispetto alla TC convenzionale 5
1.3 Rilevanza della Caratterizzazione Preoperatoria del Carcinoma Colorettale con TC Spettrale 7
2. Materiali e metodi 10
2.1 Popolazione di studio 10
2.1.1 Criteri di inclusione ed esclusione 10
2.1.2 Diagnosi e grading istologico 11
2.2 dlDECT imaging 11
2.2.2a Analisi delle immagini: Obiettivo (I) 12
2.2.2b Analisi delle immagini: Obiettivo (II)–(III) 15
2.3 Analisi statistica 18
3. Risultati 19
3.1 Obiettivo (I) 19
Popolazione dello studio 19
Livello di keV ottimale 20
Performance diagnostica delle ricostruzioni VMI e rispetto alla CT convenzionale 23
3.2 Obiettivo (II) 25
Popolazione dello studio 25
Correlazione tra ricostruzioni spettrali e grading istopatologico di CRC in fase arteriosa e portale 27
3.3 Obiettivo (III) 28
Predittori di imaging indipendenti di malattia ad alto grado e nomogramma per la stima personalizzata del rischio. 28
Discussione 32
Conclusione 38
Bibliografia 39

1. Introduzione

1.1 Principi Fisici della TC Dual-Energy (Dual-Layer)

Negli ultimi due decenni la tomografia computerizzata (TC) ha compiuto un salto qualitativo sostanziale, passando da un approccio "monospettrale" ad una vera e propria metodica di imaging spettroscopica. In questo contesto, la TC dual-energy (DECT) rappresenta una tecnica avanzata che, rispetto alla TC convenzionale, acquisisce dati con due diversi spettri di raggi X, tipicamente uno a bassa e uno ad alta energia, permettendo di sfruttare la diversa dipendenza dall'energia dei meccanismi di attenuazione (effetto fotoelettrico ed effetto Compton), al fine di migliore la distinzione dei tessuti [1].

L'effetto fotoelettrico prevale a energie più basse ed è molto più marcato nei materiali ad alto numero atomico (Z), con un assorbimento che cresce proporzionalmente e che mostra bruschi aumenti in corrispondenza delle soglie di assorbimento ("K-edge"). Mentre l'effetto Compton, è meno dipendente da Z e varia più gradualmente con l'energia, riflettendo principalmente la densità elettronica del tessuto [2].

La combinazione di tali comportamenti consente alla DECT di distinguere materiali con attenuazioni sovrapponibili in una TC convenzionale.

Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse strategie che includono (Fig. 1) [3]:

- Dual-source TC: due tubi radiogeni e due rivelatori montati sullo stesso gantry, ciascuno a una tensione differente (es. 80 e 140 kVp). Garantisce

ottima separazione spettrale e simultaneità temporale, ma comporta un campo di vista limitato per il secondo detettore.

- kVp switching rapido: un unico tubo alterna tensioni alte e basse, acquisendo proiezioni a energie intercalate. Richiede generatori molto veloci e rivelatori ad alte prestazioni, ma consente buona allineabilità spaziale e temporale.
- Scansioni sequenziali: due acquisizioni distinte sullo stesso distretto a kVp diversi. È poco usato in clinica perché raddoppia la dose somministrata ed è soggetto a disallineamenti dovuti a movimento o a dinamiche di contrasto.
- Rivelatore a doppio strato (dual-layer DECT): un singolo tubo a 120–140 kVp, abbinato a un detettore "a sandwich" composto da due strati sovrapposti [4, 5].

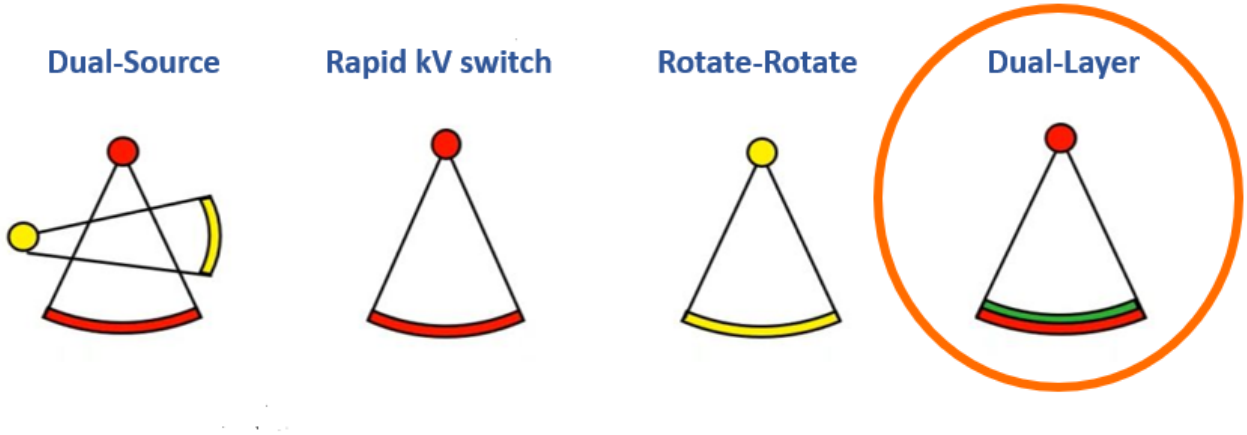


Fig. 1. Sistemi TC attualmente disponibili per l'imaging dual-energy/spettrale

La dual-layer DECT (dlDECT) presenta quindi un singolo tubo radiogeno abbinato a un rivelatore a due strati sovrapposti: lo strato superiore assorbe preferenzialmente i fotoni a bassa energia, mentre quelli ad alta energia attraversano il primo strato per essere intercettati dal secondo strato sottostante. I

segnali vengono raccolti in simultanea dalle due serie di detettori, permettendo una separazione spettrale per ogni proiezione, senza necessità di due tubi radiogeni o di switch di kV.

Il rivelatore stratificato è costituito da due materiali con differenti proprietà di attenuazione ai raggi X. Il materiale con minore potere di arresto (granato a base di ittrio) è posto al di sopra del materiale con maggiore potere di arresto (ossisolfuro di gadolinio) [6–8].

Il risultato è che ogni scansione standard fornisce in automatico sia le immagini convenzionali, ricostruite dalla somma dei dati di entrambi i layer, qualitativamente analoghe ad una TC singola energia, sia un set completo di immagini spettrali derivanti dalla decomposizione dual-energy.

La macchina, combinando le proprietà dell'effetto Compton con quelle dell'effetto fotoelettrico, tramite algoritmi di decomposizione, genera quindi varie immagini clinicamente utili, in particolare immagini virtuali monoenergetiche (VMI) a specifici livelli di keV, le mappe del numero atomico effettivo (Z eff), mappe di concentrazione iodinica (iodine density) ed immagini virtualmente senza mezzo di contrasto (virtual non-contrast) [3, 9–11].

1.2 Vantaggi della TC Dual-Energy (Dual-Layer) rispetto alla TC convenzionale

La TC a singola energia (SECT) utilizza unico spettro di raggi X policromatico e misura l'attenuazione dei tessuti in unità Hounsfield (HU) a un unico spettro energetico. Tra i limiti della SECT vi è la difficoltà di distinguere materiali diversi ma con densità simili (ad esempio: placche calcifiche, mezzo di contrasto iodato,

osso) e la necessità di acquisire scansioni multiple (pre- e post-contrastografiche) con conseguente incremento della dose somministrata al paziente.

L'acquisizione spettrale con la dlDECT, non comporta un aumento della dose al paziente rispetto a una TC convenzionale. La tecnologia a doppio strato utilizza protocolli standard a 120 kVp e suddivide i fotoni tra i due rivelatori senza richiedere doppie scansioni; di conseguenza, la dose di radiazione rimane sovrapponibile a quella di una TC monospettrale. Al contrario, la TC spettrale può contribuire a ridurre la dose complessiva in alcuni scenari clinici: sfruttando le immagini virtualmente senza contrasto (VNC) è possibile evitare l'acquisizione senza mezzo di contrasto [12]. Alcuni studi hanno documentato come l'impiego delle VNC possa far risparmiare fino al 40% della dose eliminando la fase basale, ottenendo comunque le informazioni grazie alle ricostruzioni dual-energy [13]. Inoltre, materiali a densità simile ed alto numero atomico (iodio/calcio), mostrano differenze di attenuazione significative alle diverse energie, permettendo, con la dlDECT la decomposizione spettrale e quindi la discriminazione dei tessuti [14, 15].

Altro importante vantaggio della dlDECT è la possibilità di ridurre gli artefatti e di correggere effetti di indurimento del fascio. Grazie alla decomposizione spettrale, fenomeni come artefatti da mezzo di contrasto o da oggetti metallici possono essere attenuati [16].

Oltre a quanto detto, l'attenuazione dello iodio è maggiore a basse energie a causa dell'aumentata attenuazione fotoelettrica a energie prossime al K-edge dello iodio (33,2 keV). Pertanto, l'attenuazione dello iodio è indirettamente correlata al livello energetico; in particolare, essa aumenta con la diminuzione del livello energetico

nelle immagini VMI, incrementando l'impregnazione contrastografica delle lesioni[17–19].

La dlDECT fornisce di conseguenza, più informazioni senza compromessi: dati spettrali aggiuntivi, miglior enhancement contrastografico della lesione, meno artefatti e potenziale riduzione della dose e del volume di mezzo di contrasto [9].

1.3 Rilevanza della Caratterizzazione Preoperatoria del Carcinoma Colorettale con TC Spettrale

Il carcinoma del colon-retto (CRC) rappresenta una delle neoplasie più diffuse a livello globale, rappresentando la terza neoplasia per incidenza e la seconda per mortalità globale [20].

Dal punto di vista clinico, il CRC può manifestarsi con un ampio spettro di sintomi addominali che spesso richiedono esami di imaging, tra cui la TC addome. In questo contesto, il radiologo può essere il primo a porre il sospetto diagnostico sulla base dei reperti radiologici; tuttavia, la conferma continua ad essere affidata all'esame istopatologico su biopsie endoscopiche o su pezzi chirurgici [21]. La TC, difatti, presenta una bassa sensibilità nel rilevamento primario del CRC, pur essendo ampiamente utilizzata come metodica di riferimento per la stadiazione preoperatoria e per la sorveglianza post-terapia [22].

Sia la biopsia preoperatoria che l'analisi post-chirurgica presentano, tuttavia, dei limiti: la prima fornisce informazioni su un campione limitato e potenzialmente non rappresentativo dell'eterogeneità tumorale, mentre la seconda è disponibile solo a posteriori, quando le decisioni terapeutiche iniziali sono già state prese. Entrambe, inoltre, comportano rischi non trascurabili: sanguinamento,

perforazione o disseminazione neoplastica nel caso della biopsia, e complicanze chirurgiche in caso di resezione [23–25].

La possibilità di disporre di metodiche di imaging non invasive, capaci di predire già in fase preoperatoria alcuni dei principali parametri prognostici, riveste dunque un rilevante interesse clinico. Tali strumenti, potrebbero infatti contribuire ad orientare in modo più mirato la strategia terapeutica (ad esempio selezionando i pazienti candidabili a terapie neoadiuvanti o a interventi chirurgici più estesi), e consentire una stratificazione del rischio più accurata, che potrebbe avere un'applicazione clinica nel dare priorità nella waiting list per avvio di trattamento o per l'esecuzione della biopsia [26].

In quest'ottica, la TC dual-energy (DECT) si sta affermando come metodica promettente per la caratterizzazione preoperatoria del CRC. Oltre alle informazioni morfologiche fornite dalla TC convenzionale, come estensione locale del tumore, rapporti anatomici, metastasi a distanza, l'imaging spettrale mette a disposizione parametri funzionali e quantitativi correlati alla vascolarizzazione e alla composizione tissutale, potenzialmente in grado di riflettere caratteristiche istopatologiche. Ad esempio, la concentrazione di iodio (IC) in una lesione rappresenta un indicatore diretto della perfusione e della vascolarizzazione: studi preliminari hanno osservato che i tumori colon-rettali ben differenziati mostrano un uptake di iodio significativamente inferiore rispetto a quelli poco differenziati, verosimilmente per la ridotta angiogenesi delle forme meno aggressive, suggerendo per la prima volta la possibilità di distinguere i gradi di malignità mediante parametri spettrali. In seguito, Chuang-Bo e colleghi, hanno confermato che alcuni parametri dual-energy (attenuazione a bassi keV e IC in

fase portale), mostravano differenze significative tra i gradi istopatologici di CRC, proponendo modelli quantitativi prima dell'intervento [27, 28].
Nonostante questi risultati, l'evidenza disponibile è ancora limitata e non sempre coerente, motivo per cui tali tecniche non hanno trovato un'applicazione clinica consolidata.
Inoltre, ai fini di una migliore diagnosi e stadiazione locoregionale, l'utilizzo routinario delle VMI a basso keV sembra offrire un compromesso ottimale tra maggiore attenuazione e qualità dell'immagine in diversi scenari clinici. Le VMI, difatti, potrebbero migliorare la rilevazione delle sottili differenze di impregnazione contrastografica tra parete colica normale e patologica [29].

Sebbene le applicazioni attualmente siano limitate ed ancora in fase di studio e i risultati non sempre univoci, i dati disponibili delineano la prospettiva di un possibile cambio di paradigma: dall'approccio basato unicamente sulla stadiazione morfologica a una caratterizzazione spettrale e funzionale preoperatoria, capace di integrare ed arricchire le informazioni derivanti dall'imaging convenzionale e dal quadro clinico.

Al fine di colmare le lacune evidenziate, questo progetto si propone di:

- (I) determinare quantitativamente il livello energetico ottimale delle ricostruzioni VMI su dlDECT nei pazienti con carcinoma del colon-retto e valutare se le ricostruzioni VMI apportino un valore aggiunto nel migliorare l'accuratezza diagnostica rispetto alla TC convenzionale;
- (II) correlare le ricostruzioni spettrali della dlDECT con il grading istopatologico dei pazienti con carcinoma del colon-retto, al fine di

individuare i parametri quantitativi utili a distinguere basso vs alto grado in fase arteriosa e portale;

- (III) identificare predittori di imaging indipendenti di malattia ad alto grado e costruire un nomogramma per la stima personalizzata del rischio.

2. Materiali e metodi

2.1 Popolazione di studio

Tra maggio 2021 e giugno 2025 sono stati valutati complessivamente 245 pazienti con CRC istologicamente confermato, sottoposti a dlDECT per la stadiazione presso la Radiologia del Policlinico di Messina, con intervallo di 30 giorni tra TC spettrale e biopsia.

La popolazione di studio differiva tra gli obiettivi. Per l'obiettivo (I), sono stati inclusi pazienti sottoposti a dlDECT per stadiazione del CRC o per altre indicazioni, con TC eseguita tra maggio 2021 e dicembre 2022 e colonscopia eseguita entro tre mesi dalla TC. Definito in questa coorte il livello energetico ottimale nelle ricostruzioni VMI, per gli obiettivi (II)-(III) la popolazione è stata ampliata a tutti i pazienti con CRC istologicamente confermato, sottoposti a dlDECT addominale tra giugno 2021 e giugno 2025 (n = 245).

2.1.1 Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di eleggibilità. Età >18 anni; disponibilità dei dati grezzi per la ricostruzione di immagini spettrali; disponibilità di dati clinici inclusi diagnosi endoscopiche e istopatologiche; assenza di controindicazioni al mezzo di contrasto iodato (e.g. insufficienza renale (GFR <30 mL/min) e/o precedenti reazioni avverse); intervallo ≤30 giorni tra TC spettrale e biopsia. Questo intervallo

temporale è stato scelto per ridurre i bias temporali nella selezione dei pazienti, limitando eventuali modificazioni morfologiche e delle caratteristiche tumorali. Criteri di esclusione. Assenza dei dati grezzi per le ricostruzioni spettrali; assenza della fase arteriosa tardiva (AP) o portale (PVP); non disponibilità dei dati clinici-patologici; presenza di artefatti tali da compromettere l'analisi.

Questo studio ha seguito la Dichiarazione di Helsinki ed è stato condotto secondo le regole del nostro comitato etico istituzionale, con esenzione dal consenso informato.

2.1.2 Diagnosi e grading istologico

Tutti i pazienti con CRC arruolati in questo studio, sono stati sottoposti a biopsia diagnostica entro 30 giorni dall'esame TC. Diagnosi e grado istologico sono stati attribuiti da patologi esperti della nostra istituzione, secondo la 5ª edizione della classificazione dell'OMS (WHO) [30, 31]. Il carcinoma colorettale (CRC) è stato tradizionalmente graduato come adenocarcinoma ben differenziato (G1), moderatamente differenziato (G2), scarsamente differenziato (G3) o indifferenziato (G4). I pazienti sono stati quindi suddivisi in due classi in base al grado di differenziazione: Gruppo A ("basso grado", G1-G2) e Gruppo B ("alto-grado", G3-G4) [30]. Le caratteristiche dei pazienti, variabili demografiche, cliniche e anatomo-patologiche del tumore, sono state recuperate retrospettivamente dalle cartelle cliniche e raccolte ai fini della presente analisi.

2.2 dlDECT imaging

2.2.1 Acquisizione delle immagini con dlDECT

Tutti gli esami DECT sono stati eseguiti con dlDECT (IQon Spectral CT, Philips Healthcare, Best, Paesi Bassi) usando i seguenti parametri di acquisizione:

tensione 120 kVp con modulazione automatica dei mAs; spessore di strato nominale 0,67 mm; intervallo di scansione 0,34 mm; collimazione del rivelatore 64 × 0,625 mm; tempo di rotazione del tubo 0,27 s; matrice 512 × 512; FOV variabile in base alle caratteristiche del paziente. Tutti i pazienti hanno ricevuto 1,2 mL/kg di peso corporeo di mezzo di contrasto iodato non ionico (iomeprolo, 400 mg di iodio/mL; Iomeron 400; Bracco Diagnostics, Princeton, NJ, USA) alla velocità di 3–4 mL/s, seguito da 30 mL di soluzione fisiologica alla stessa velocità mediante iniettore automatico. Il protocollo di studio comprendeva fasi senza contrasto, AP e PVP dell'intero addome. Tutte le immagini dlDECT sono state revisionate da due radiologi esperti, in cieco rispetto ai risultati istologici.

2.2.2a Analisi delle immagini: Obiettivo (I)

La valutazione quantitativa delle immagini è stata effettuata su software dedicato (Philips IntelliSpace Portal 11.1) in modo indipendente da due radiologi con esperienza in imaging oncologico. Le VMI sono state ricostruite a livelli energetici compresi tra 40 keV (VMI 40) e 100 keV (VMI 100) con incrementi di 10 keV in fase AP (Fig. 2) [32].

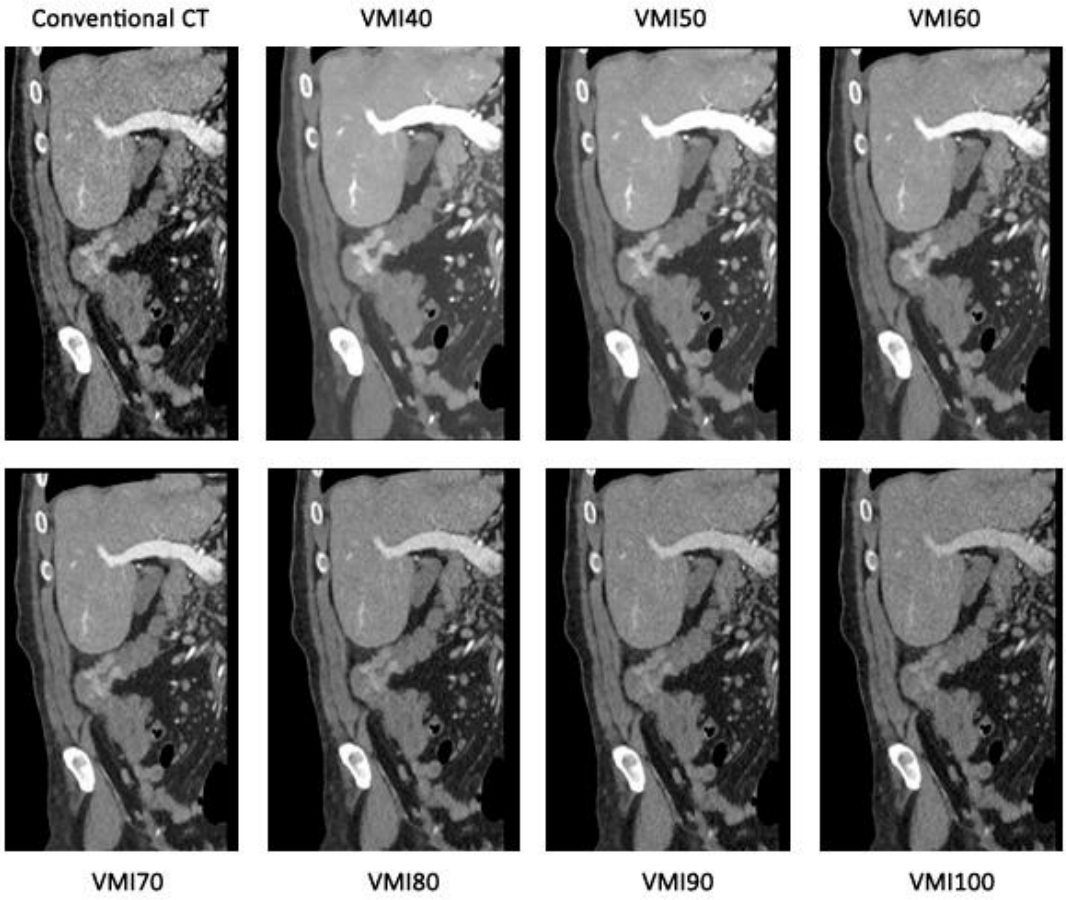


Fig. 2 Ricostruzioni VMI a livelli energetici da 40 keV (VMI40) a 100 keV (VMI100) con incrementi di 10 keV in un paziente di 73 anni con stenosi circonferenziale del lume della flessura epatica dovuta a carcinoma colorettale.

Le unità Hounsfield (HU) sono state misurate posizionando regioni di interesse (ROI) nella parete colica normale e in quella patologica. La parete colica patologica è stata definita come area di iperenhancement e/o ispessimento parietale rispetto alla parete colica normale adiacente. Per la parete patologica, la ROI è stata posta nella porzione a massimo enhancement, prestando particolare attenzione a evitare aree vascolari, necrotiche o calcifiche. ROI di 50 mm^2 sono state inoltre posizionate nel tessuto adiposo sottocutaneo per misurare la deviazione standard (SD) e valutare il rumore d'immagine per tutti i dataset (Fig.

3). La ROI del tumore è stata misurata tre volte e il valore finale è stato la media delle tre misurazioni.



Fig. 3 Uomo di 68 anni con segno del "torsolo di mela" per ispessimento circonferenziale del colon sigmoideo. Per l'analisi quantitativa, le ROI sono state posizionate sulla porzione di massimo enhancement della parete colica patologica, sulla parete colica normale e sul tessuto adiposo sottocutaneo.

In accordo con studi precedenti sull'ottimizzazione delle ricostruzioni VMI in ambito oncologico [25, 33], il rapporto segnale/rumore (SNR) e il rapporto contrasto/rumore (CNR) sono stati calcolati come segue:

- SNR = HU_lesione / SD adipe
- CNR = (HU parete patologica – HU parete normale) / SD adipe

Per valutare la performance diagnostica delle ricostruzioni VMI rispetto alla CT convenzionale, determinato il livello di keV ottimale, altri due radiologi con 2 e 15 anni di esperienza in imaging addominale, in cieco hanno valutato le serie convenzionali e le VMI con keV ottimale, includendo sia i pazienti con CRC sia un gruppo di controllo. L'analisi delle immagini è stata suddivisa in due sessioni: una prima fase per la lettura delle immagini convenzionali, ed una seconda per la lettura delle immagini VMI. Per evitare bias di memoria/raccolta dati è stato previsto un intervallo di 15 giorni tra le due sessioni.

Ai due lettori è stato chiesto di classificare i reperti TC in un sistema a 5 categorie basato sul livello di confidenza nel rilevamento del CRC: 1 = assente; 2 = probabilmente assente; 3 = possibilmente presente; 4 = probabilmente presente; 5 = certamente presente. I punteggi 1–2 sono stati considerati come assenza di CRC, mentre i punteggi 3–5 come presenza di CRC.

2.2.2b Analisi delle immagini: Obiettivo (II)–(III)

Con la workstation dedicata sono state ottenute successivamente oltre le VMI anche le mappe di densità iodinica, sia in AP che in PVP.

È stata posizionata una singola ROI di ~50 mm² sulla porzione a massimo enhancement del tumore in AP, evitando aree di necrosi, calcificazioni e vasi, per misurare la IC sulle mappe iodiniche e il valore HU sulle VMI (Fig. 4-5). Il valore finale è stato ottenuto come media delle misurazioni dei due radiologi esperti. La stessa dimensione e posizione della ROI tra AP e PVP sono state mantenute mediante la funzione "copia-incolla" tra le due fasi.

Un'ulteriore ROI di circa 50 mm² è stata posizionata nel lume aortico per calcolare la concentrazione iodica normalizzata (NIC), definita come:

- NIC = IC tumore / IC aorta.

I valori CT delle immagini virtuali a 40 keV (VMI 40) e 90 keV (VMI 90) sono stati utilizzati per calcolare la pendenza spettrale (λ HU):

- λ HU = [HU VMI40–HU VMI90]/50, espressa in HU/keV.

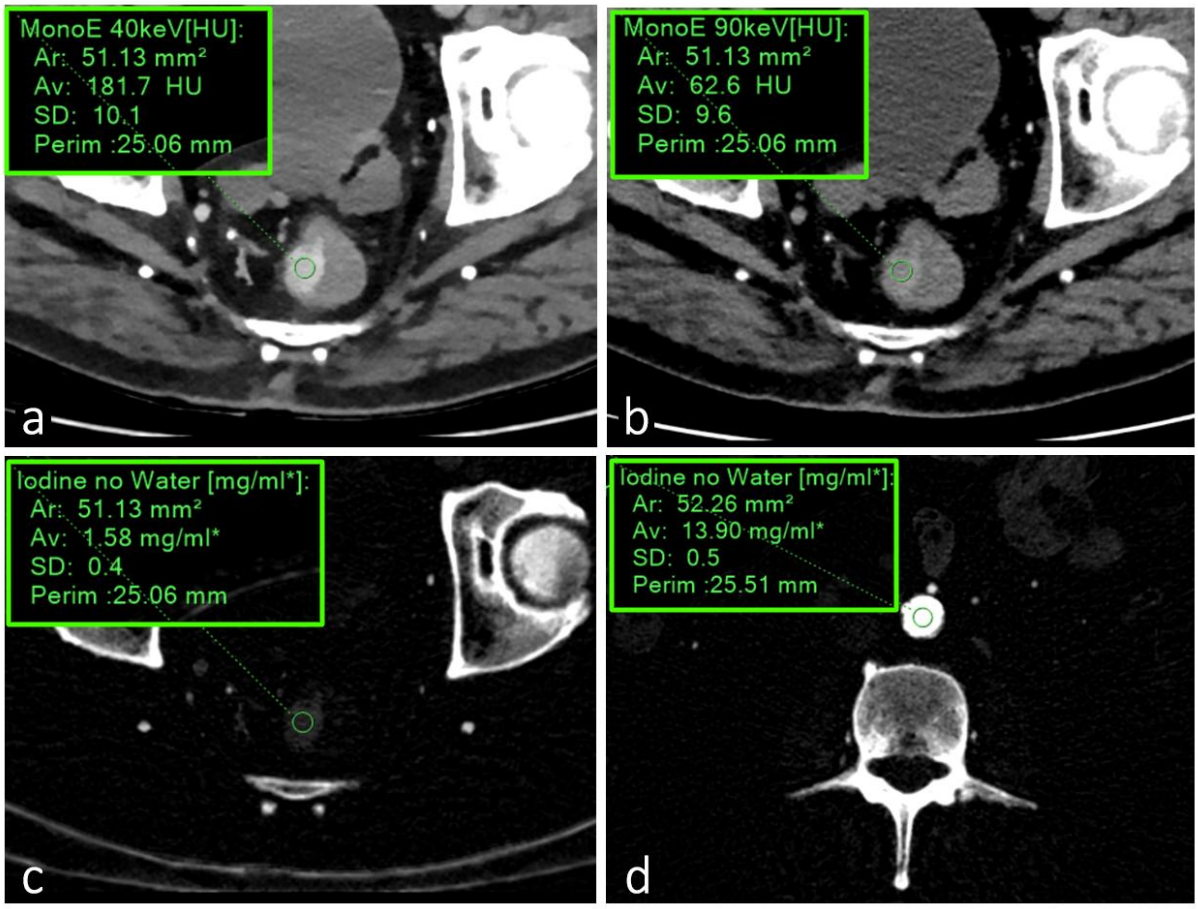


Fig. 4. Adenocarcinoma rettale ben differenziato (G1) (gruppo basso grado). Esempio di posizionamento delle ROI in un paziente con ispessimento polipoide della parete rettale laterale destra, con marcato enhancement in fase arteriosa. a) ROI tracciata sull'immagine virtuale monoenergetica a 40 keV (VMI40 AP), b) riportata direttamente alla corrispondente immagine a 90 keV (VMI90 AP), c) ed alla ricostruzione Iodine no Water (IC AP). d) ROI aggiuntiva (~50 mm²) posizionata al centro dell'aorta addominale sulla ricostruzione Iodine no Water (IC aorta AP). Le misurazioni da VMI40 AP e VMI90

AP sono state usate per calcolare la pendenza spettrale (λHU AP), mentre i valori di densità iodica delle ROI lesionali ed aortiche (IC AP e IC aorta AP) per derivare la concentrazione iodica normalizzata (NIC). Le stesse ROI sono state riportate anche nelle immagini in fase venosa/portale.

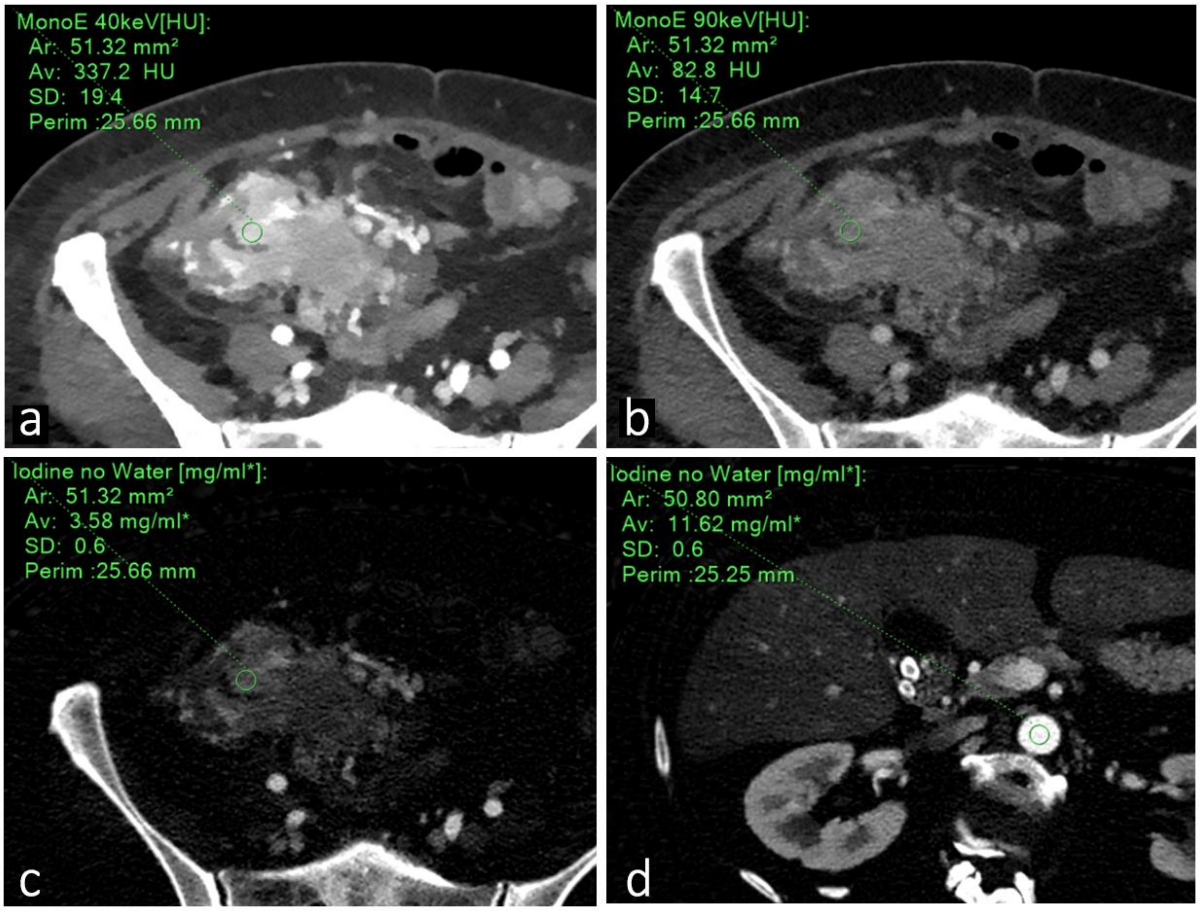


Fig. 5. Adenocarcinoma colico scarsamente differenziato (G3) (gruppo alto grado). Posizionamento delle ROI in un paziente con marcato ispessimento parietale circonferenziale del colon, con evidente enhancement in fase arteriosa. a) ROI tracciata sull'immagine virtuale monoenergetica a 40 keV (VMI40 AP), b) riportata alla corrispondente immagine a 90 keV (VMI90 AP), c) ed alla ricostruzione Iodine no Water (IC AP). d) ROI aggiuntiva (~50 mm²) posizionata al centro dell'aorta addominale sulla ricostruzione Iodine no Water. Le stesse ROI sono state ottenute anche nelle immagini in fase portale.

2.3 Analisi statistica

Sono state utilizzate statistiche descrittive per analizzare e riportare le caratteristiche clinico-patologiche della popolazione. La normalità della distribuzione è stata verificata con il test di Shapiro–Wilk.

Confronti multipli dei parametri quantitativi sono stati eseguiti con ANOVA per le variabili normalmente distribuite e con il test di Kruskal–Wallis per le variabili a distribuzione non gaussiana; un test post hoc con confronti a coppie tra sottogruppi è stato utilizzato per individuare l'impostazione VMI ottimale.

Il coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) è stato impiegato per valutare la consistenza delle misurazioni tra i due lettori. L'ICC è stato interpretato come segue: < 0,40 = scarso; 0,40–0,59 = discreto; 0,60–0,74 = buono; 0,75–1,00 = eccellente accordo; pertanto valori > 0,70 sono stati considerati indicativi di accordo sostanziale interosservatore.

L'analisi ROC è stata utilizzata per valutare il miglioramento della performance dei radiologi nel rilevamento del CRC.

Le variabili cliniche ed i parametri quantitativi della Spectral-CT sono stati analizzati per valutare l'associazione tra caratteristiche cliniche/di imaging dlDECT e istologia CRC di alto grado.

Le variabili continue sono state riassunte come media ± deviazione standard e confrontate con il test di Mann–Whitney U a causa della non normalità. Le variabili categoriali sono state riportate come frequenze assolute e confrontate con il test chi-quadro.

È stato quindi costruito un modello di regressione logistica binaria con selezione retrograda stepwise, limitato alle variabili risultate significative all'analisi univariata ($p < 0,05$), per identificare i predittori indipendenti di tumori di alto grado. I coefficienti di regressione (β) sono stati trasformati in odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Sulla base del modello finale è stato sviluppato un nomogramma per fornire una stima individualizzata della probabilità di carcinoma colorettale di alto grado.

La soglia ottimale di probabilità è stata determinata con l'indice di Youden e sono state riportate la sensibilità e la specificità corrispondenti. La calibrazione è stata valutata tramite calibration plot e stima di intercetta e pendenza. L'utilità clinica è stata analizzata con la decision curve analysis (DCA). Infine, è stato generato un nomogramma a punti dal modello di regressione logistica multivariata per consentire una stima personalizzata della probabilità di CRC di alto grado.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi sono state eseguite con IBM SPSS Statistics v30.0.0 (IBM, Armonk, NY, USA), Python v3.11 utilizzando librerie standard (NumPy, SciPy, scikit-learn) e MedCalc versione 16 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgio).

3. Risultati

3.1 Obiettivo (I)

Popolazione dello studio

Sono stati arruolati 108 pazienti comprendenti due gruppi distinti. Il primo era costituito da 66 pazienti con diagnosi istologica confermata di CRC, 48 uomini e 18 donne, con età compresa tra 43 e 92 anni (età media 70,2±11,4; mediana 72 anni). In questo gruppo, il tumore primitivo era localizzato nel colon nel 66,7%

dei casi (44/66) e nel retto nel 33,3% (22/66). Secondo il sistema di grading dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), 9 lesioni (13,6%) risultavano ben differenziate (G1), 50 (75,8%) moderatamente differenziate (G2) e 7 (10,6%) scarsamente/indifferenziate (G3); non sono stati osservati casi G4. Il secondo gruppo, di controllo, comprendeva 42 soggetti senza patologia colo-rettale, 29 uomini e 13 donne, con età tra 39 e 72 anni (età media 59,7±13,2; mediana 61 anni) che eseguiva dlDECT per altre indicazioni, con endoscopia disponibile entro 3 mesi dalla TC (Fig. 6).

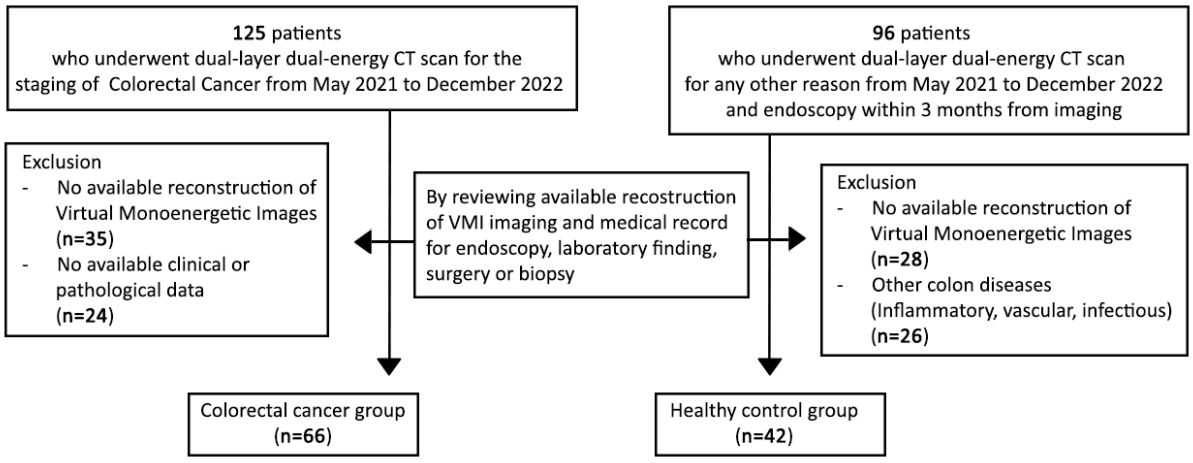


Fig. 6. Diagramma di flusso della prima coorte di studio

Livello di keV ottimale

La concordanza tra i due radiologi è risultata eccellente per tutti i parametri quantitativi (ICC > 0,75), a conferma dell'affidabilità delle misure. Le regioni di interesse presentavano una superficie media di 8,3 mm² per la parete intestinale normale e 20,3 mm² per la parete patologica. Tra le ricostruzioni VMI, la ricostruzione a 40 keV ha fornito il segnale medio più elevato nella parete colica patologica (260,3 ± 69,4 HU), con differenze statisticamente significative rispetto

sia alla TC convenzionale ($P < 0,05$) sia a tutte le altre energie VMI considerate ($P < 0,05$).

Il rumore delle immagini è risultato maggiore nelle immagini di TC convenzionale rispetto a ciascuna ricostruzione VMI; nelle VMI, inoltre, si osservava una progressiva riduzione del rumore passando dai bassi ai più alti livelli energetici. Tale riduzione era statisticamente significativa per tutte le energie ($P < 0,05$), ad eccezione di 40 keV ($P > 0,05$), verosimilmente in ragione dell'elevato contrasto a questo determinato livello di energia. In linea con questi risultati, il rapporto segnale/rumore (SNR) ha raggiunto il valore medio più alto a 40 keV ($19,5 \pm 7,7$), superando in modo significativo sia la TC convenzionale ($P < 0,05$) sia le altre ricostruzioni VMI ($P < 0,05$), con la sola eccezione della 50 keV ($P > 0,05$). Analogamente, il contrasto/rumore (CNR) ha mostrato i valori più elevati a 40 keV ($11,8 \pm 6,2$), significativamente superiori rispetto alla TC convenzionale ed alle altre VMI (entrambe $P < 0,05$), fatta eccezione per 50 keV ($P > 0,05$) (Fig. 7 a,b). Il confronto diretto tra TC convenzionale e VMI a 70 keV non ha evidenziato differenze significative in termini di attenuazione ($P > 0,05$), tuttavia ha confermato un vantaggio delle VMI in termini di SNR e CNR (entrambi $P < 0,05$). Il dettaglio dei valori quantitativi è riportato in Tabella 1.

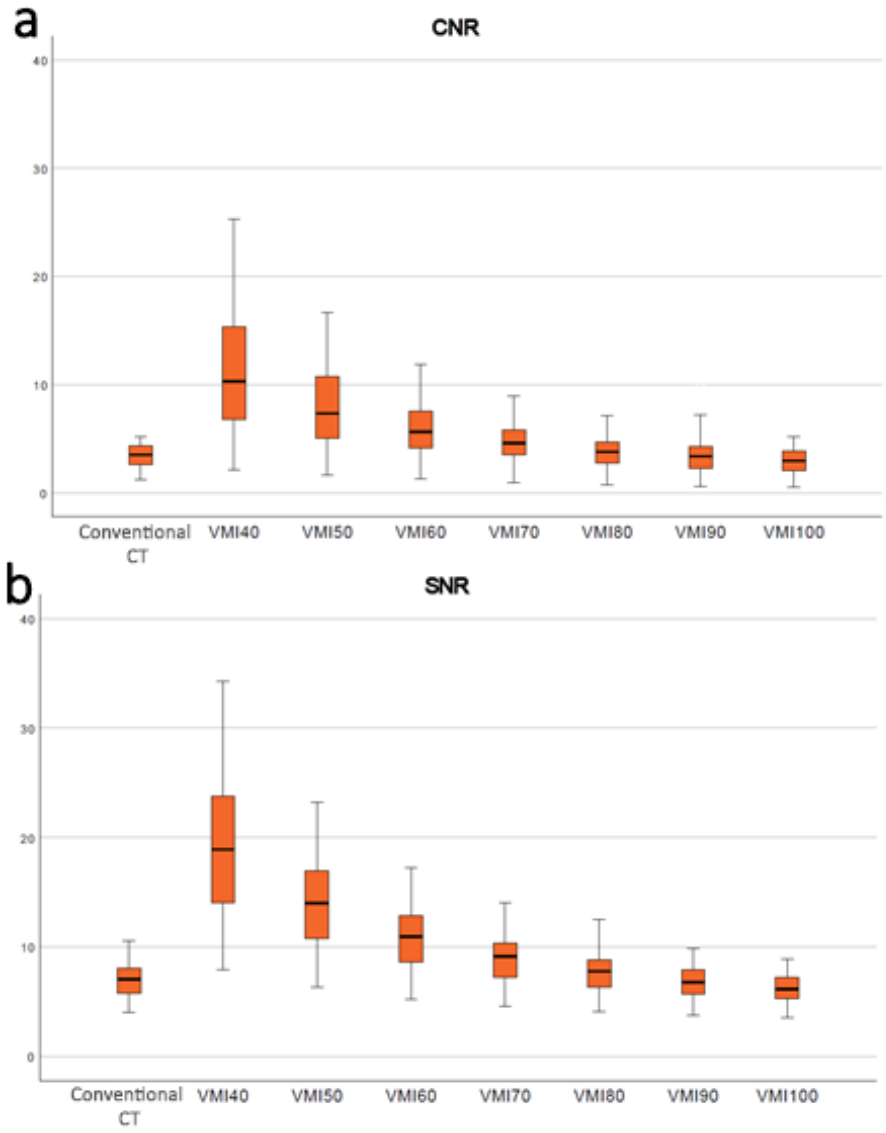


Fig. 7 (a,b). Diagrammi box-and-whisker plots del (a) rapporto segnale-rumore (SNR) e (b) contrasto-rumore (CNR), misurati alla TC convenzionale ed alle VMI a livelli energetici da 40 keV (VMI40) a 100 keV (VMI100) con incrementi di 10 keV.

	Conventional CT	VMI 40 KeV	VMI 50 Kev	VMI 60 KeV	VMI 70 KeV	VMI 80 Kev	VMI 90 KeV	VMI 100 KeV
Normal wall	50,6	104,7	76,3	59,6	49,3	43,1	39,2	36,4
	(14,0)	(36,1)	(23,5)	(17,0)	(14,6)	(13,2)	(12,3)	(12,2)
Abnormal wall	108,0	260,3	182,0	135,9	107,9	90,5	79,5	71,9
	(27,4)	(69,4)	(44,5)	(30,1)	(22,5)	(17,2)	(13,7)	(11,9)
Fat SD	15,3	14,2	12,9	12,3	11,9	11,7	11,6	11,5
	(3,5)	(4,7)	(3,6)	(3,1)	(2,8)	(2,7)	(2,6)	(2,6)
CNR	4,1	11,8	8,8	6,6	5,2	4,3	3,7	3,3
	(2,9)	(6,2)	(5,1)	(3,8)	(3,0)	(2,5)	(2,2)	(1,9)
SNR	7,6	19,5	15,3	11,9	9,7	8,2	7,3	6,6
	(3,4)	(7,7)	(6,5)	(4,8)	(3,8)	(3,0)	(2,6)	(2,3)

Tabella 1. Confronto dei valori di attenuazione medi (HU), della deviazione standard del tessuto adiposo sottocutaneo (SD) e dei rapporti segnale/rumore (SNR) e contrasto/rumore (CNR) calcolati nei pazienti con carcinoma colorettale (CRC).

Performance diagnostica delle ricostruzioni VMI e rispetto alla CT convenzionale

L'impatto clinico delle ricostruzioni VMI è stato valutato analizzando le prestazioni di due radiologi in due sessioni di lettura. L'aggiunta delle immagini VMI a 40 keV alle immagini di TC convenzionale ha determinato un incremento significativo dell'area sotto la curva (AUC) per la diagnosi di CRC in entrambi i lettori: da 0,875 a 0,943 per il lettore 1 ($P < 0,05$) e da 0,916 a 0,954 per il lettore 2 ($P < 0,05$). Il guadagno è risultato più marcato nel lettore meno esperto (+0,068) rispetto al lettore più esperto (+0,037), suggerendo che l'informazione spettrale a bassa energia possa mitigare la dipendenza dall'esperienza nella rilevazione delle lesioni (Fig. 8; dettagli in Tabelle 2 e 3).

Coerentemente con l'aumento di AUC, la sensibilità è passata dall'83,3% al 97% per il lettore 1 e dall'89,4% al 97% per il lettore 2, mentre la specificità è rimasta invariata per entrambi. Anche i valori predittivi hanno beneficiato

dell'integrazione VMI: il valore predittivo negativo (VPN) è aumentato dall'80% al 95,7% per il lettore 1 e dall'86,5% al 95,7% per il lettore 2; il valore predittivo positivo (VPP) è passato dal 93,2% al 94,1% per il lettore 1, rimanendo sostanzialmente stabile per il lettore 2.

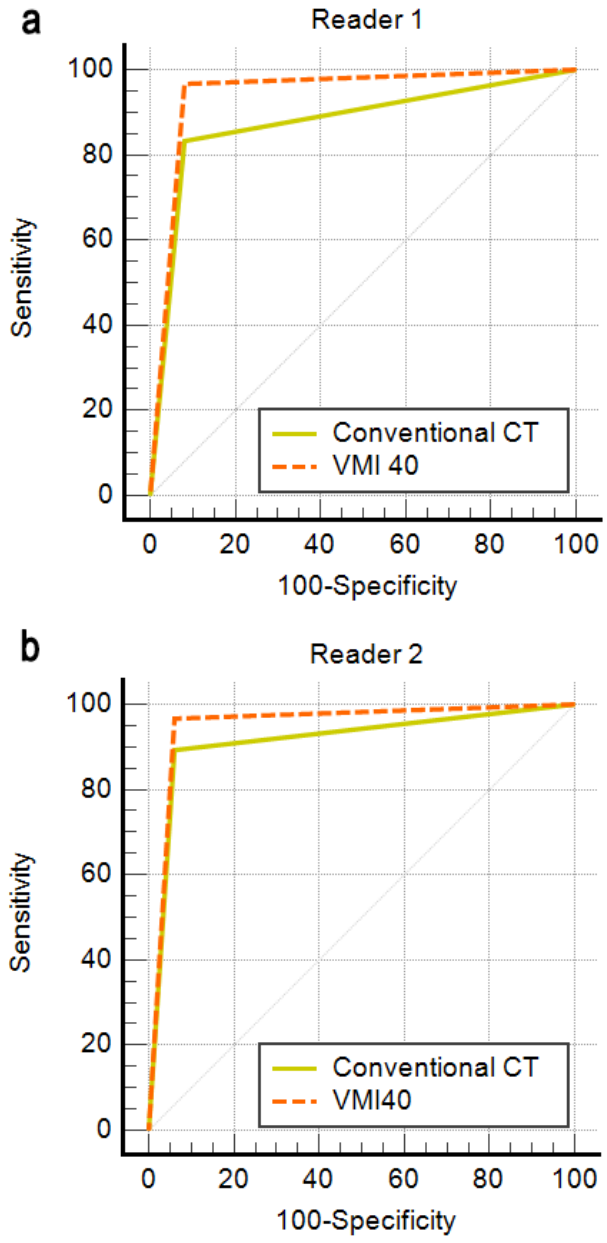


Fig.8 (a,b). I grafici mostrano le curve ROC del radiologo meno esperto (a) e del radiologo più esperto (b). Per la rilevazione del CRC, l'area sotto la curva (AUC) di entrambi i lettori aumenta in modo

significativo con l'aggiunta delle ricostruzioni VMI40 alla TC convenzionale. Le linee gialle continue indicano la curva ROC ottenuta alla prima sessione con immagini TC convenzionali; le linee arancioni tratteggiate indicano la curva ROC ottenuta alla seconda sessione con VMI40. Il miglioramento è risultato maggiore nel lettore meno esperto

Reader	Conventional CT				VMI 40			
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
1	83,3%	91,7%	93,2%	80,0%	97,0%	91,7%	94,1%	95,7%
2	89,4%	93,8%	95,2%	86,5%	97,0%	93,8%	95,5%	95,7%

Tabella 2. Accuratezza diagnostica nella rilevazione del CRC

TC convenzionale: immagini policromatiche convenzionali ottenute a 120 kVp; VMI40: immagini virtuali monoenergetiche a 40 keV; PPV: valore predittivo positivo, NPV: valore predittivo negativo

Reader	Conventional CT	VMI 40	Difference	P Values
1	0,875	0,943	0,068	0,0014
	(0,800 to 0,930)	(0,883 to 0,978)	(0,0265 to 0,110)	
2	0,916	0,954	0,037	0,0210
	0,849 to 0,960)	(0,897 to 0,984)	(0,00571 to 0,0700)	

Tabella 3. Confronto delle AUC (area sotto la curva ROC) come misura di performance diagnostica nella rilevazione del carcinoma colorettale (CRC). I numeri tra parentesi indicano l'intervallo di confidenza al 95%

3.2 Obiettivo (II)

Popolazione dello studio

Dai 245 inizialmente valutati, 134 sono stati esclusi secondo i criteri predefiniti (Fig. 9). Sono stati arruolati 111 pazienti con CRC istologicamente confermato (76 uomini, 68,5%; 35 donne, 31,5%), età 43–93 anni (mediana 73 anni). Il tumore primitivo era localizzato nel colon in 82 casi (73,9%) e nel retto in 29 casi (26,1%). Il grading istopatologico ha mostrato 17 tumori G1 (15,3%), 70 G2 (63,1%) e 24 G3 (21,6%); non sono stati osservati casi G4 (Tabella 4). Per l'analisi quantitativa,

le ROI sulle lesioni patologiche avevano una superficie media di 31,76 mm², mentre quelle posizionate sull'aorta addominale misuravano in media 51,87 mm². L'accordo tra i due lettori è risultato sostanziale per tutte le misurazioni (ICC > 0,70).

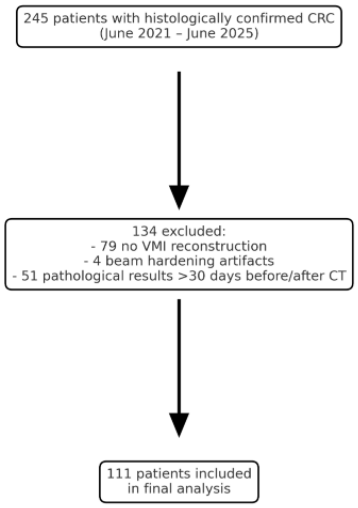


Fig. 9. Diagramma di flusso della prima coorte di studio

	Group A (Low-grade) (n = 87)	**Group B (High-grade) (n = 24)**	**P -value**
Gender			**0.045**
Male	64 (73.6%)	12 (50.0%)	
Female	23 (26.4%)	12 (50.0%)	
Age (years)			0.835
Mean ± SD	71.7 ± 11.2	71.7 ± 12.8	
Location			**0.034**
Colon	60 (69.0%)	22 (91.7%)	
Rectum	27 (31.0%)	2 (8.3%)	

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche basali della coorte di studio (n = 111) con CRC confermato istologicamente, stratificata per grado tumorale (basso vs alto grado)

Correlazione tra ricostruzioni spettrali e grading istopatologico di CRC in fase arteriosa e portale

Tra i fattori clinico-anatomici, il sesso ($p = 0,045$) e la sede del tumore ($p = 0,034$) erano più frequentemente associati ad alti gradi. Sul piano dell'imaging, nelle VMI e nelle mappe iodiniche, alcuni parametri quantitativi hanno mostrato delle differenze significative tra alto e basso grado. In particolare, il valore di HU nelle VMI 40 in PVP ($p = 0,014$), IC in AP ($p = 0,033$), IC in PVP ($p = 0,013$) e la λHU in PVP ($p = 0,009$), risultavano più elevati nei tumori di alto grado rispetto a quelli di basso grado. Non sono emerse differenze significative per l'età né per gli altri parametri spettrali considerati. I valori definitivi dei parametri quantitativi spettrali per i gruppi basso (A) ed alto grado (B) sono riportati in Tabella 5.

Variable	**Low-Grade**	**High-Grade**	**p-value**
VMI 40 AP	255.39 ± 67.85	274.64 ± 56.20	0.073
IC AP	2.55 ± 0.72	2.85 ± 0.66	**0.033**
NIC AP	0.20 ± 0.08	0.23 ± 0.10	0.361
λHU AP	3.62 ± 1.15	3.93 ± 0.92	0.073
VM I40 PVP	214.87 ± 48.34	240.82 ± 46.56	**0.014**
IC PVP	2.15 ± 0.52	2.42 ± 0.57	**0.013**
NIC PVP	0.42 ± 0.11	0.43 ± 0.12	0.810
λHU PVP	2.96 ± 0.83	3.40 ± 0.76	**0.009**

Tabella 5. Parametri quantitativi dlDECT nell'adenocarcinoma colorettale, divisi per grado istologico (basso vs alto grado). I valori sono riportati come media ± deviazione standard. I confronti tra gruppi sono stati eseguiti con il test di Mann–Whitney (U). $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo

3.3 Obiettivo (III)

Predittori di imaging indipendenti di malattia ad alto grado e nomogramma per la stima personalizzata del rischio.

Per identificare predittori indipendenti di malattia ad alto grado, è stata condotta una regressione logistica multivariata con selezione backward, limitata alle variabili risultate significative all'analisi univariata ($p < 0,05$). Dal modello finale sono emersi come predittori indipendenti: la sede tumorale (OR = 0,195; IC 95% 0,041–0,917; p = 0,039) e la λHU in PVP (OR = 2,220; IC 95% 1,105–4,460; p = 0,025) (Tabella 6).

Sulla base di questi predittori è stato costruito un nomogramma per stimare la probabilità individuale di malattia ad alto grado (Fig. 10). Il nomogramma, all'analisi ROC, ha mostrato una discriminazione soddisfacente con AUC = 0,72 (IC 95% 0,60–0,83) (Fig. 11). Utilizzando il cut-off ottimale derivato dall'indice di Youden (0,275), il modello raggiungeva una sensibilità del 66,7% e una specificità del 78,2%. La calibrazione ha mostrato un'eccellente concordanza tra probabilità previste ed osservate (intercetta ≈ 0,0; pendenza = 1,0) (Fig. 12). La decision curve analysis (DCA) ha confermato l'utilità clinica del modello, evidenziando un net benefit superiore rispetto alle strategie "treat-all" e "treat-none" per soglie di probabilità approssimativamente comprese tra 0,20 e 0,50 (Fig. 13).

Variable	**OR**	**95% IC**	**p-value**
Tumor site	0.195	0.041–0.917	0.039
λHU PVP	2.220	1.105–4.460	0.025

Tabella 6. Modello di regressione logistica con selezione retrogada stepwise (backward) per identificare i predittori indipendenti dei tumori ad alto grado. La sede del tumore e la pendenza spettrale in fase portale (λHU PVP) sono emerse come predittori indipendenti. OR: Odds ratio; IC: intervalli di confidenza.

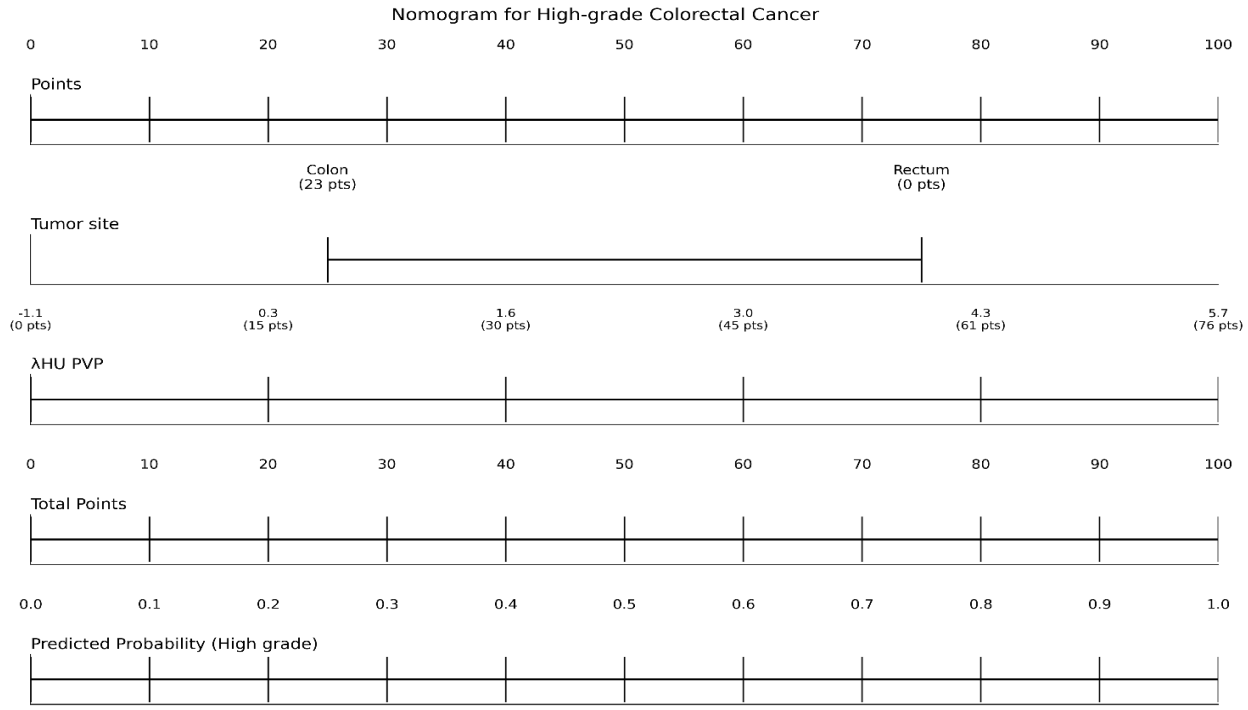


Fig 10. Nomogramma per la previsione del CRC di alto grado. I predittori indipendenti mantenuti nel modello finale sono stati la sede del tumore e la pendenza della curva spettrale in fase portale (λHU PVP).

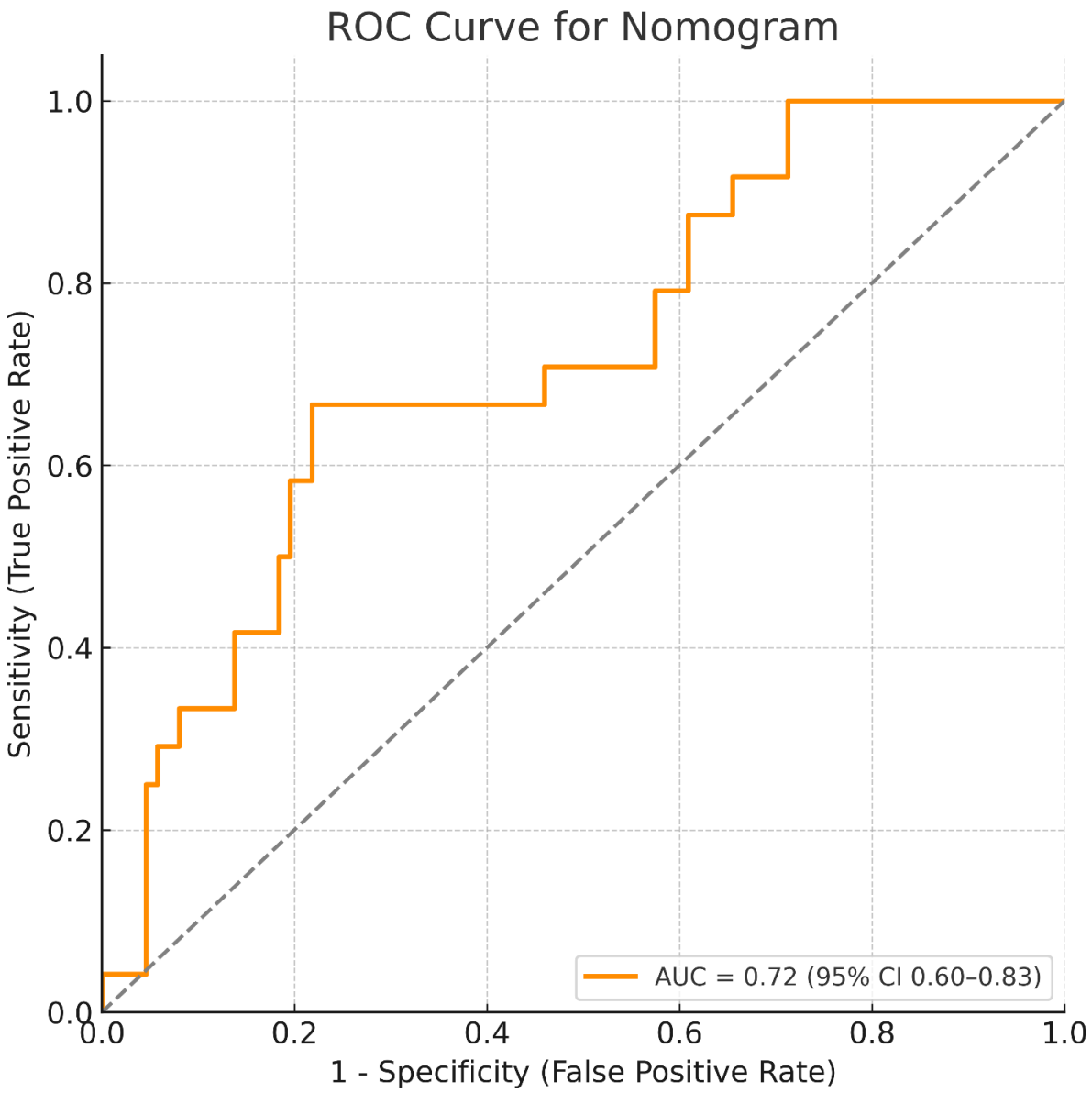


Fig. 11. Curva ROC del nomogramma. Il modello ha presentato un'AUC di 0,72 (95% CI, 0.60–0.83), indicativa di una capacità discriminativa accettabile.

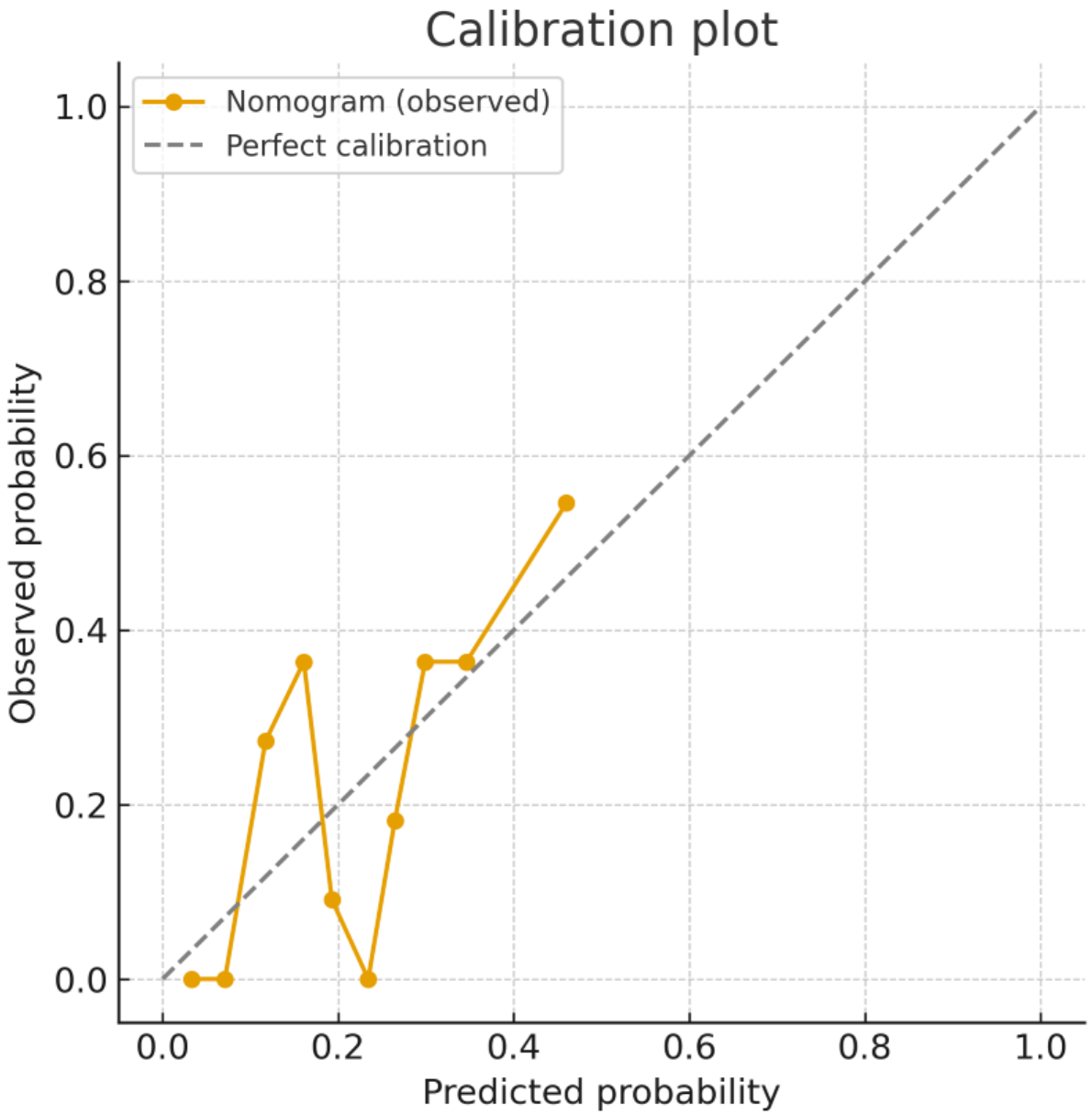


Fig. 12. Curva di calibrazione del nomogramma per la previsione del CRC di alto grado. Il modello evidenzia una buona concordanza tra probabilità previste ed osservate (intercetta ≈ 0,0; pendenza = 1,0)

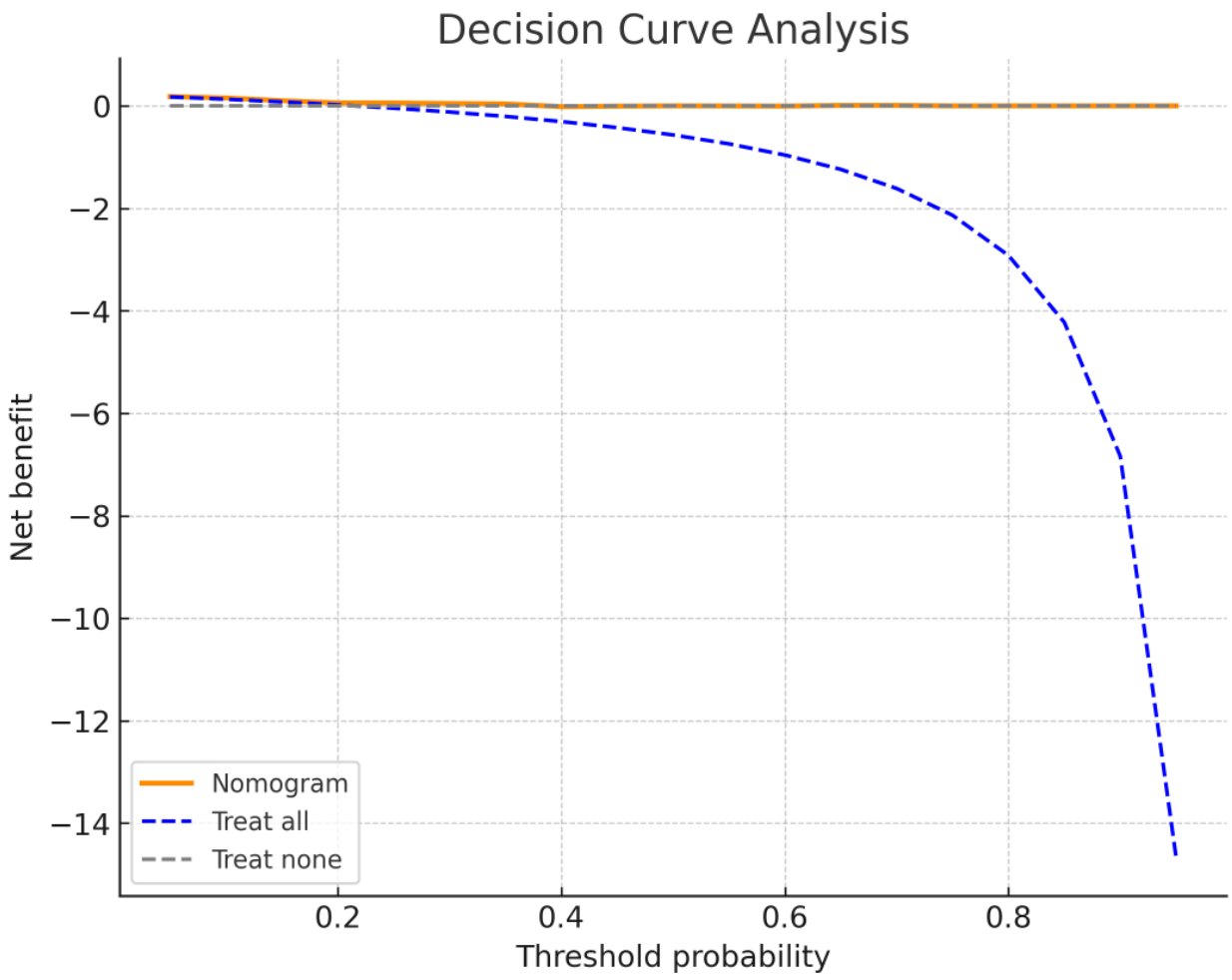


Fig. 13. Analisi delle curve decisionali (DCA) del nomogramma per la previsione del CRC di alto grado. Il nomogramma ha mostrato un beneficio netto superiore ad entrambe le strategie di riferimento nell'intervallo 0,20 – 0,50, clinicamente rilevante per il processo decisionale preoperatorio, a supporto della sua potenziale utilità clinica.

Discussione

La TC è la metodica di riferimento per la stadiazione preoperatoria e la sorveglianza post-trattamento del CRC, tuttavia la sensibilità per l'individuazione della malattia rimane subottimale [34, 35]. Il progetto ha perseguito tre obiettivi

concatenati: (I) determinare quantitativamente il livello energetico ottimale delle ricostruzioni VMI su DECT per massimizzare la qualità d'immagine e il rilevamento del CRC rispetto alla TC convenzionale; (II) correlare le ricostruzioni spettrali della dlDECT con il grading istopatologico; (III) identificare predittori indipendenti di alto grado e costruire un nomogramma per la stima personalizzata del rischio.

La nostra analisi quantitativa ha mostrato che le VMI a 40 keV forniscono i valori più elevati di CNR e SNR. Rispetto alla TC convenzionale, ciò si traduce in un incremento significativo dell'accuratezza diagnostica nella rilevazione del CRC, con aumento dell'AUC e della sensibilità, in particolare per i lettori meno esperti, senza riduzione della specificità; le VMI a 40 keV si configurano pertanto come ricostruzioni di riferimento per la detezione del CRC.

Tali evidenze sono coerenti con studi condotti con tecnologia detector-based, nei quali 40 keV ha fornito la migliore qualità oggettiva/soggettiva in contesti clinici diversi [36–38]. Nagayama et al. hanno studiato la qualità d'immagine e la detectability a 40 keV in relazione a noduli metastatici epatici <1 cm [38]. Lee et al. hanno valutato la malattia di Crohn attiva dimostrando il vantaggio delle 40 keV, presentando il miglior CNR ed un significativo miglioramento della performance diagnostica rispetto alla TC convenzionale [36]. Lenga et al., su pazienti con CRC e metastasi epatiche ipodense, hanno indicato 60 keV come miglior compromesso tra contrasto e rumore [25]. Le discrepanze con indagini dual-source che indicano differenti livelli, sono plausibilmente attribuibili a differenze di rumore fra separazione energetica tube-based e detector-based: nel secondo caso, l'allineamento spazio-temporale perfetto dei dataset consente la decomposizione dual-energy nel dominio raw-data, agevolando la cancellazione

del rumore anticorrelato nelle VMI e beneficiando di ricostruzioni iterative projection-based [17, 25].

Pertanto, la DECT è emersa come uno strumento promettente nell'imaging diagnostico con molteplici applicazioni cliniche, offrendo più lenti per guardare la stessa immagine catturando diverse informazioni quantitative. I vantaggi della DECT nell'imaging addominale sono riportati in quasi tutti gli organi, mentre la letteratura sul CRC resta più limitata. Boellaard et al. sono stati i primi a investigare la rilevazione del CRC mediante mappe iodiniche, riportando risultati incoraggianti [39]. Fan et al. hanno inoltre evidenziato una correlazione positiva tra concentrazione di iodio e Ki-67/HIF-1α nel cancro del retto, suggerendo la quantificazione iodica DECT come metodo non invasivo potenzialmente utile a predire la proliferazione tumorale [40].

Alla luce di questi elementi, riteniamo plausibile che l'adozione routinaria della ricostruzione a 40 keV nel protocollo dlDECT, migliori sensibilmente l'individuazione delle lesioni parietali coliche caratterizzate da enhancement incrementato rispetto alla parete normale, favorendo una gestione clinica appropriata [41].

Coerentemente, in diversi casi della nostra serie (9 per il lettore meno esperto e 5 per quello più esperto), il CRC non era visibile alla TC convenzionale, tuttavia è stato diagnosticato con le VMI 40 keV (Fig. 14).

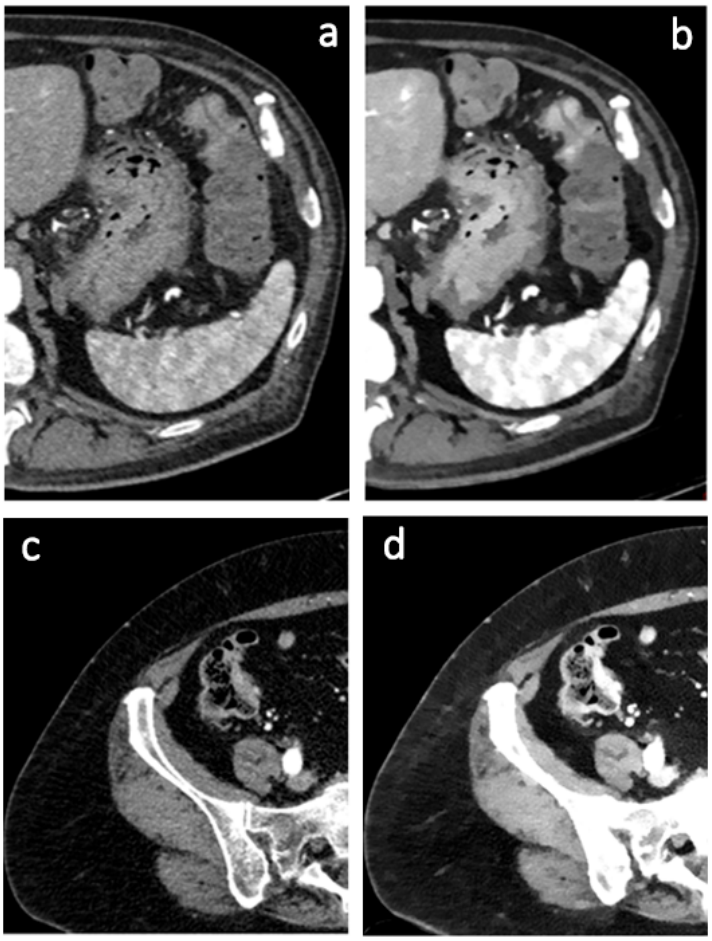


Fig. 14. TC convenzionale vs VMI_{40}**.** (a,b) Uomo di 69 anni con stenosi circonferenziale del lume colico sinistro da CRC (G2); (c, d) Donna di 71 anni con ispessimento della parete colica destra da CRC (G1). Le lesioni sono appena riconoscibili alla TC convenzionale (a, c), mentre risultano ben evidenti nelle VMI40 (b, d).

L'incremento dell'area sotto la curva, è risultato più marcato per il lettore meno esperto, suggerendo che la maggiore chiarezza dell'enhancement renda la parete patologica più agevolmente identificabile, incrementando sensibilità e NPV; al contrario, nessun paziente del gruppo controllo ha mostrato enhancement focali della parete alle VMI 40 keV, e la specificità è rimasta sovrapponibile a quella della TC convenzionale in entrambi i lettori.

Nel secondo obiettivo del nostro progetto, è stato studiato se e come parametri quantitativi dlDECT si associno al grado istologico nell'adenocarcinoma colorettale. I nostri risultati indicano che alcuni indici spettrali sono più elevati nei tumori ad alto grado, in particolare: l'attenuazione sulle VMI 40 keV in PVP, la IC in AP e PVP, e la λHU in PVP.

Questi dati, sono coerenti con altre evidenze che accreditano IC, NIC e λHU come biomarcatori di aggressività, angiogenesi, cellularità e componenti stromali strettamente legati a differenziazione e grado [42–44]. Gong et al. hanno osservato IC e NIC significativamente più alti nei tumori di alto grado, sia in AP che in PVP; in particolare, NIC AP ha mostrato AUC 0,953, sensibilità 70,3% e specificità 97,7% [27]. Chuang-Bo e colleghi, hanno riportato differenze significative di IC, NIC e λHU in fase arteriosa, con assenza di differenze in PVP; IC AP è risultato il miglior discriminatore (AUC 0,854; sensibilità 81,8%; specificità 71,4%) [28]. Cao et al., hanno confermato il valore diagnostico dei parametri iodine-based, riscontrando IC più alto negli high-grade sia in AP sia in PVP [45]. Chen et al., hanno mostrato che NIC AP e λHU AP sono significativamente più elevati negli stadi pT avanzati e nei tumori high-grade; per la distinzione alto vs basso grado, NIC AP e λHU AP hanno ottenuto una AUC di 0,805 e 0,815, mentre NIC PVP ha mostrato performance inferiore (AUC 0,643) e λHU VP non differiva significativamente tra i gruppi [46].

Sebbene la maggior parte dei suddetti studi abbia evidenziato i parametri in fase arteriosa come i predittori più forti della differenziazione istologica, nel nostro studio la λHU PVP è emersa come predittore indipendente di alto grado, mentre gli indici arteriosi non sono stati mantenuti nel modello multivariato.

Una possibile interpretazione è che la fase portale cattura meglio la dinamica cumulativa dell'enhancement nei tumori CRC, riflettendo sia l'angiogenesi sia la ritenzione extracellulare tardiva del mezzo di contrasto. Questi dati sono in linea con risultati più recenti della letteratura, in particolare Chen e colleghi hanno riportato associazioni significative di IC PVP non solo con il grading, ma anche con l'invasione linfovascolare (AUC 0,703), a supporto dell'ipotesi che i parametri derivati dalla fase portale possano fornire informazioni biologiche aggiuntive correlate all'aggressività tumorale [26].

Come precedentemente accennato, all'analisi multivariata, la sede tumorale e la λHU PVP sono emerse come predittori indipendenti di malattia ad alto grado. Su queste variabili è stato sviluppato un nomogramma con AUC di 0,72, calibrazione accurata e utilità clinica dimostrata dalla decision curve analysis entro soglie decisionali realistiche (≈0,20–0,50).

Il nostro nomogramma basato su dlDECT offre un approccio complementare e non invasivo per stimare la probabilità di malattia di alto grado, prima dell'intervento chirurgico o della terapia sistemica. Integrando i parametri spettrali nel processo decisionale clinico, i radiologi possono contribuire ad una migliore stratificazione del rischio (es. intensificazione della terapia neoadiuvante e/o prioritizzazione dei pazienti a rischio più elevato in attesa di biopsia o dell'inizio del trattamento) e potenzialmente guidare una pianificazione terapeutica personalizzata.

Alla luce dell'AUC moderato, il nomogramma va interpretato come strumento di supporto e non come sostituto dell'istopatologia, ma si allinea al trend che

riconosce alle metriche spettrali un ruolo di biomarcatori di aggressività [27, 42–46].

Questo studio presenta diverse limitazioni. Il disegno retrospettivo, monocentrico e la dimensione campionaria relativamente ridotta limitano la generalizzabilità dei risultati. Il numero di tumori ad alto grado è stato modesto, con possibile impatto sulla stabilità del modello di regressione. Sebbene in presenza di un accordo interosservatore sostanziale, la variabilità nel posizionamento delle ROI e l'eterogeneità tumorale possono influenzare la riproducibilità. È necessaria una validazione esterna in coorti indipendenti e in setting multicentrici per confermare la robustezza del nomogramma. Infine, la mancata integrazione di biomarcatori clinici o molecolari nel modello rappresenta un'area potenziale di ulteriore miglioramento.

Conclusione

L'integrazione delle ricostruzioni monoenergetiche a 40 keV nel workflow interpretativo si associa ad un miglioramento significativo dell'accuratezza diagnostica, determinato soprattutto dall'incremento di sensibilità e VPN, senza penalizzare la specificità, e supportando l'adozione routinaria delle VMI a bassa energia come complemento alla TC convenzionale nella valutazione del CRC.

Inoltre le diverse caratteristiche spettrali sembrano essere promettenti per la stratificazione del rischio di CRC di alto grado prima della terapia, in particolare la λHU in PVP. Il nomogramma proposto ha mostrato performance discriminativa accettabile, calibrazione affidabile ed una promettente utilità clinica.

Sono indispensabili validazioni prospettiche multicentriche su un più ampio campione, ed integrazione con variabili cliniche e molecolari, valutandone l'impatto sugli esiti clinici, in particolare riduzione di accertamenti aggiuntivi, tempi ed outcome.

Bibliografia

1. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG (2015) Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. Radiology 276:637–653. https://doi.org/10.1148/radiol.2015142631

2. Rajiah P, Parakh A, Kay F, et al (2020) Update on Multienergy CT: Physics, Principles, and Applications. Radiographics 40:1284–1308. https://doi.org/10.1148/rg.2020200038

3. Johnson TRC (2012) Dual-energy CT: general principles. AJR Am J Roentgenol 199:S3-8. https://doi.org/10.2214/AJR.12.9116

4. Altman A, Carmi R (2009) TU-E-210A-03: A Double-Layer Detector, Dual-Energy CT — Principles, Advantages and Applications. Medical Physics 36:2750–2750. https://doi.org/10.1118/1.3182434

5. Mei K, Ehn S, Oechsner M, et al (2018) Dual-layer spectral computed tomography: measuring relative electron density. Eur Radiol Exp 2:20. https://doi.org/10.1186/s41747-018-0051-8

6. Bornefalk H, Danielsson M (2010) Photon-counting spectral computed tomography using silicon strip detectors: a feasibility study. Phys Med Biol 55:1999–2022. https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/7/014

7. Roessl E, Herrmann C, Kraft E, Proksa R (2011) A comparative study of a dual-energy-like imaging technique based on counting-integrating readout. Med Phys 38:6416–6428. https://doi.org/10.1118/1.3651643

8. Hua C-H, Shapira N, Merchant TE, et al (2018) Accuracy of electron density, effective atomic number, and iodine concentration determination with a dual-layer dual-energy computed tomography system. Med Phys 45:2486–2497. https://doi.org/10.1002/mp.12903

9. Rassouli N, Etesami M, Dhanantwari A, Rajiah P (2017) Detector-based spectral CT with a novel dual-layer technology: principles and applications. Insights Imaging 8:589–598. https://doi.org/10.1007/s13244-017-0571-4

10. Kalender WA, Perman WH, Vetter JR, Klotz E (1986) Evaluation of a prototype dual-energy computed tomographic apparatus. I. Phantom studies. Med Phys 13:334–339. https://doi.org/10.1118/1.595958

11. Hojjati M, Van Hedent S, Rassouli N, et al (2017) Quality of routine diagnostic abdominal images generated from a novel detector-based spectral CT scanner: a technical report on a phantom and clinical study. Abdom Radiol (NY) 42:2752–2759. https://doi.org/10.1007/s00261-017-1170-z

12. Ananthakrishnan L, Rajiah P, Ahn R, et al (2017) Spectral detector CT-derived virtual non-contrast images: comparison of attenuation values with unenhanced CT. Abdom Radiol (NY) 42:702–709. https://doi.org/10.1007/s00261-016-1036-9

13. Chandarana H, Godoy MCB, Vlahos I, et al (2008) Abdominal aorta: evaluation with dual-source dual-energy multidetector CT after endovascular repair of aneurysms--initial observations. Radiology 249:692–700. https://doi.org/10.1148/radiol.2492080359

14. Franco PN, Spasiano CM, Maino C, et al (2023) Principles and Applications of Dual-Layer Spectral CT in Gastrointestinal Imaging. Diagnostics 13:1740. https://doi.org/10.3390/diagnostics13101740

15. Yoshizumi T (2011) Dual Energy CT in Clinical Practice. Med Phys 38:6346. https://doi.org/10.1118/1.3642476

16. Secchi F, De Cecco CN, Spearman JV, et al (2015) Monoenergetic extrapolation of cardiac dual energy CT for artifact reduction. Acta Radiol 56:413–418. https://doi.org/10.1177/0284185114527867

17. Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, et al (2022) Dual-energy CT: minimal essentials for radiologists. Jpn J Radiol 40:547–559. https://doi.org/10.1007/s11604-021-01233-2

18. Schlomka JP, Roessl E, Dorscheid R, et al (2008) Experimental feasibility of multi-energy photon-counting K-edge imaging in pre-clinical computed tomography. Phys Med Biol 53:4031. https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/15/002

19. Vlahos I, Chung R, Nair A, Morgan R (2012) Dual-energy CT: vascular applications. AJR Am J Roentgenol 199:S87-97. https://doi.org/10.2214/AJR.12.9114

20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 71:209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

21. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al (2020) Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 31:1291–1305. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022

22. Lao I-H, Chao H, Wang Y-J, et al (2013) Computed tomography has low sensitivity for the diagnosis of early colon cancer. Colorectal Dis 15:807–811. https://doi.org/10.1111/codi.12140

23. Herrera M, Galindo-Pumariño C, García-Barberán V, Peña C (2019) A Snapshot of The Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer: The Liquid Biopsy. Int J Mol Sci 20:6016. https://doi.org/10.3390/ijms20236016

24. Wills B, Gorse E, Lee V (2018) Role of liquid biopsies in colorectal cancer. Current Problems in Cancer 42:593–600. https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.08.004

25. Lenga L, Czwikla R, Wichmann JL, et al (2018) Dual-energy CT in patients with colorectal cancer: Improved assessment of hypoattenuating liver metastases using noise-optimized virtual monoenergetic imaging. Eur J Radiol 106:184–191. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.07.027

26. Chen J, Ni L, Gong J, et al (2024) Quantitative parameters of dual-layer spectral detector computed tomography for evaluating differentiation grade and lymphovascular and perineural invasion in colorectal adenocarcinoma. Eur J Radiol 178:111594. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111594

27. Gong H, Zhang K, Wu L-M, et al (2016) Dual Energy Spectral CT Imaging for Colorectal Cancer Grading: A Preliminary Study. PLoS One 11:e0147756. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147756

28. Chuang-Bo Y, Tai-Ping H, Hai-Feng D, et al (2017) Quantitative assessment of the degree of differentiation in colon cancer with dual-energy spectral CT. Abdom Radiol (NY) 42:2591–2596. https://doi.org/10.1007/s00261-017-1176-6

29. Albrecht MH, Vogl TJ, Martin SS, et al (2019) Review of Clinical Applications for Virtual Monoenergetic Dual-Energy CT. Radiology 293:260–271. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182297

30. Karamchandani DM, Gonzalez RS, Lee H, et al (2025) Interobserver agreement and practice patterns for grading of colorectal carcinoma: World Health Organization (WHO) classification of tumours 5th edition versus American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition staging manual. Histopathology 86:1101–1111. https://doi.org/10.1111/his.15415

31. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al (2020) The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology 76:182–188. https://doi.org/10.1111/his.13975

32. Darras KE, McLaughlin PD, Kang H, et al (2016) Virtual monoenergetic reconstruction of contrast-enhanced dual energy CT at 70keV maximizes mural enhancement in acute small bowel obstruction. Eur J Radiol 85:950–956. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.019

33. Martin SS, Wichmann JL, Pfeifer S, et al (2017) Impact of noise-optimized virtual monoenergetic dual-energy computed tomography on image quality in patients with renal cell carcinoma. Eur J Radiol 97:1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.008

34. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al (2016) Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol 207:984–995. https://doi.org/10.2214/AJR.15.15785

35. Granata V, Faggioni L, Grassi R, et al (2022) Structured reporting of computed tomography in the staging of colon cancer: a Delphi consensus proposal. Radiol Med 127:21–29. https://doi.org/10.1007/s11547-021-01418-9

36. Lee SM, Kim SH, Ahn SJ, et al (2018) Virtual monoenergetic dual-layer, dual-energy CT enterography: optimization of keV settings and its added value for Crohn's disease. Eur Radiol 28:2525–2534. https://doi.org/10.1007/s00330-017-5215-z

37. Taguchi N, Oda S, Imuta M, et al (2018) Dual-energy computed tomography colonography using dual-layer spectral detector computed tomography: Utility of virtual monochromatic imaging for electronic cleansing. European Journal of Radiology 108:7–12. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.09.011

38. Nagayama Y, Iyama A, Oda S, et al (2019) Dual-layer dual-energy computed tomography for the assessment of hypovascular hepatic metastases: impact of closing k-edge on image quality and lesion detectability. Eur Radiol 29:2837–2847. https://doi.org/10.1007/s00330-018-5789-0

39. Boellaard TN, Henneman ODF, Streekstra GJ, et al (2013) The feasibility of colorectal cancer detection using dual-energy computed tomography with iodine mapping. Clin Radiol 68:799–806. https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.03.005

40. Fan S, Li X, Zheng L, et al (2017) Correlations between the iodine concentrations from dual energy computed tomography and molecular markers Ki-67 and HIF-1α in rectal cancer: A preliminary study. Eur J Radiol 96:109–114. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.026

41. Fernandes T, Oliveira MI, Castro R, et al (2014) Bowel wall thickening at CT: simplifying the diagnosis. Insights Imaging 5:195–208. https://doi.org/10.1007/s13244-013-0308-y

42. Chen L, Xu L, Zhang X, et al (2025) Diagnostic value of dual-layer spectral detector CT parameters for differentiating high- from low-grade bladder cancer. Insights into Imaging 16:6. https://doi.org/10.1186/s13244-024-01881-8

43. Trimarchi R, Migliaccio N, Bucolo GM, et al (2025) Spectral CT for non-invasive evaluation of bladder cancer grade. Abdom Radiol (NY) 50:2232–2240. https://doi.org/10.1007/s00261-024-04683-0

44. Wei J, Zhao J, Zhang X, et al (2018) Analysis of dual energy spectral CT and pathological grading of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). PLoS ONE 13:e0195699. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195699

45. Cao Y, Zhang G, Bao H, et al (2021) Development of a dual-energy spectral computed tomography-based nomogram for the preoperative discrimination of histological grade in colorectal adenocarcinoma patients. J Gastrointest Oncol 12:544–555. https://doi.org/10.21037/jgo-20-368

46. Chen W, Ye Y, Zhang D, et al (2022) Utility of dual-layer spectral-detector CT imaging for predicting pathological tumor stages and histologic grades of colorectal adenocarcinoma. Front Oncol 12:1002592. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1002592