

Potenzialità e criticità nell'uso dell'Intelligenza Artificiale in Radiologia

Mauro Iori, Servizio di Fisica Medica, Presidio Ospedaliero Arcispedale S. Maria Nuova.

Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia (IT).

Introduzione

Una delle principali aree d'innovazione nel campo della salute è costituita dall'applicazione dell'intelligenza artificiale (AI) [1, 2, 3] nel campo della Diagnostica per Immagini. La Diagnostica per Immagini, maggiormente nota come Radiologia, è quella branca della medicina che si occupa della produzione ed interpretazione a fini diagnostici e terapeutici di immagini mediche. I recenti progressi ottenuti dalle tecniche di apprendimento automatico nella gestione dei flussi di attività, nell'ottimizzazione delle modalità di acquisizione delle immagini e nella valutazione delle immagini stesse aprono nuovi scenari nella pratica radiologica. Grazie alla loro applicazione si possono realizzare, in modo automatizzato, valutazioni quantitative finalizzate al rilevamento, alla caratterizzazione e al monitoraggio delle malattie che, storicamente, erano fatte in modo visivo dal radiologo, talvolta utilizzando strumenti di analisi computerizzata non particolarmente performanti. Grazie all'efficacia raggiunta dai nuovi algoritmi di intelligenza artificiale, è prevedibile che l'AI sarà sempre più presente nel mondo radiologico con forti aspettative [4, 5] in termini di maggior efficienza ed accuratezza diagnostica. Esistono però delle criticità che devono essere superate per consentire alle tecniche di AI di esprimere pienamente e in modo sicuro il loro potenziale, diventando un reale supporto per il radiologo in fase di diagnosi e un elemento di significativo miglioramento per la medicina di precisione.

Intelligenza artificiale e tecniche di analisi dei dati

Sono state utilizzate varie definizioni che per descrivere cosa s'intende per Intelligenza Artificiale. Una di queste, proposta da John McCarthy (1956), definisce l'Intelligenza Artificiale come una scienza che coinvolge macchine che sono in grado di eseguire compiti caratteristici dell'intelligenza umana. Un'altra definizione considera l'AI come lo studio del come poter addestrare i computer, per fornirgli intelligenza, in modo che imparino a fare cose che oggi l'uomo sa fare meglio. In un'altra, è indicata come la scienza e l'ingegneria di costruire computer che si comportano in un modo che, ad oggi, si ritiene necessiti dell'intelligenza umana. L'intelligenza artificiale è indicata come generale, quando possiede tutte le caratteristiche dell'intelligenza umana, quali pianificare, apprendere, riconoscere oggetti e suoni, risolvere problemi, ecc... È considerata ristretta quando possiede solo alcune delle caratteristiche dell'intelligenza umana, caratteristiche che però sa applicare molto bene (riconoscimento vocale e facciale, riconoscimento d'immagini, ecc.). Quando si parla d'intelligenza artificiale applicata alla Radiologia si ha a che fare con una AI di tipo ristretto.

La famiglia di algoritmi che si utilizzano nell'AI prende il nome di "Machine Learning" [6, 7] o algoritmi di apprendimento automatico. Questi rappresentano l'insieme degli algoritmi informatici che si addestrano e migliorano attraverso l'esperienza, apprendendo in modo autonomo dai dati. All'interno di questa famiglia si colloca il "Deep Learning" [8, 9], o algoritmi di apprendimento profondo, che utilizzano un tipo speciale di reti neurali artificiali (ANN). Questi algoritmi, che imitano la struttura e le funzionalità del cervello, utilizzano reti complesse di 'neuroni artificiali'. Le reti di Deep Learning più recenti [9] (DNN, CNN, ...) composte da più strati profondi e con varie architetture, sono in grado di svolgere compiti e/o raggiungere livelli di performance che non erano possibili con le tecniche classiche di ML [6] (ANN, ecc.).

Le tecniche di ML si applicano per gestire attività complesse o risolvere problemi con molti dati e variabili. Non esiste un algoritmo migliore, la scelta della rete di Deep Learning da utilizzare dipende da più fattori: la tipologia dei dati, la loro numerosità, da come i dati sono utilizzabili per l'apprendimento, dai risultati e/o performance che si intendono ottenere. Le tecniche di machine learning sono anche classificate in base al tipo di apprendimento che è necessario

attivare per addestrarle. Tra le più note troviamo quelle supervisionate, che si addestrano utilizzando dati che sono noti sia in fase di input che di output, e quelle non supervisionate, dove l'algoritmo trova schemi nascosti o strutture intrinseche conoscendo a priori unicamente i dati di input. Una buona predizione di questi algoritmi ha bisogno di campioni numerosi e di qualità da utilizzare per eseguirne l'addestramento.

Le tecniche classiche di machine learning (regressione lineare, alberi di decisione, ecc.) sono da tempo applicate nei dispositivi computazionali della Radiologia (sistemi CAD) [10, 11] per il supporto alla diagnosi (nel tumore della mammella, del colon-retto, della prostata, ecc.) dei medici radiologici, ma con risultati modesti per l'elevato numero di falsi positivi. I sistemi CAD più recenti, basate sui nuovi algoritmi di Deep Learning, sono ora più performanti e grazie all'uso delle schede grafiche (GPU multicore) come processori di calcolo paralleli e al pre-training dei loro algoritmi con ampi dataset di immagini (archivio ImageNet in cui sono presenti milioni di immagini), hanno raggiunto livelli di efficacia ed accuratezza molto più elevati rispetto a quando il loro addestramento utilizzava i soli archivi delle immagini mediche (con al più qualche migliaio di immagini).

Ragioni dell'interesse della Radiologia per l'intelligenza artificiale

C'è grande richiesta in Radiologia di sistemi che implementano tecniche di Intelligenza Artificiale. Basta pensare che all'ultimo congresso Americano di Radiologia (RSNA) del 2018 erano presenti oltre 150 Aziende con vari sistemi che basati sul Machine Learning, buona parte dei quali sono già oggi commerciali e dotati del marchio FDA (Federal Drug Approved) o CE (Comunità Europea). Le ragioni che spingono il mondo radiologico a interessarsi alle tecniche di AI sono molteplici, e non dipendono solo dal mercato che si sta orientando principalmente in questa direzione. Il carico di lavoro dei radiologi è in forte aumento, sia perché è cresciuto in modo significativo il numero delle immagini da interpretare per singolo esame, sia perché la refertazione sempre più complessa. Si pensi, per esempio, alle valutazioni diagnostiche da effettuarsi dopo una terapia immunoterapico o dopo una radioterapia con alti dosi. Non ultimo, il numero in diminuzione degli specialisti che si occupano di Radiologia.

In questo scenario si comprende come le nuove tecniche di AI applicate alle principali attività radiologiche (scelta dell'esame, ottimizzazione dell'esame, supporto alla diagnosi e alla refertazione, guida nelle applicazioni interventistiche, gestione delle code di attività, ecc.), qualora si dimostrino affidabili ed efficaci, potrebbero anzi dovrebbe migliorare l'efficienza del radiologo, consentendogli di operare al meglio e in maggiore sicurezza. La riduzione dei tempi di refertazione potrebbe inoltre consentire di avere più tempo da dedicare alle visite sui pazienti, con possibili effetti sulla qualità della diagnosi e sull'inquadramento clinico. Sebbene i medici radiologi abbiano già una grande familiarità con l'uso di sistemi computerizzati, il potenziamento delle tecniche di AI potrebbe necessitare di specifici approfondimenti e di una formazione ad hoc specialmente per i giovani specialisti.

Gli strumenti d'intelligenza artificiale in Radiologia

Le principali aree radiologiche nelle quali, storicamente, sono state applicate e utilizzate le tecniche d'intelligenza artificiale sono quattro. Per ciascuna di queste sono stati proposti sistemi dedicati che si possono sintetizzare in:

- ***Computer-aided detection (CADe)***: sistemi per la localizzazione di regioni sospette in vari distretti anatomici (della mammella, del fegato, della prostata, del torace [individuazione e caratterizzazione dei noduli polmonari], ecc.) e/o per l'individuazione di specifiche manifestazioni di patologia. Il data-processing che è correlato all'utilizzo di questi sistemi si compone di varie fasi: il pre-processing, la segmentazione, l'individuazione delle regioni d'interesse, l'estrazione di indicatori quantitativi (features), la loro analisi e la classificazione. Fino ad ora sono stati utilizzati principalmente algoritmi di Machine Learning di tipo classico.
- ***Computer-aided diagnosis (CADx)***: sistemi per la diagnosi in cui, ad esempio, la natura benigna o maligna di un reperto radiologico viene confermata dal dispositivo, indicando nel paziente la presenza di una patologia. Il data-processing è simile a quello sopra riportato.
- ***Clinical decision support (CDS)***: strumenti di supporto alla decisione clinica del medico in quanto dispositivi idonei nell'aiutarlo a seguire le linee guida sulle «migliori pratiche radiologiche da applicare», evitando così indagini inappropriate o inutili.

- Quantitative analysis tools: strumenti di analisi che sono in grado di fornire differenti tipologie di features, grazie ai quali è possibile descrivere e identificare un reperto radiologico: lunghezza, forma, volume, intensità dei pixel, analisi della tessitura, ecc.

L'applicazione delle nuove reti neurali di Deep Learning ha rinnovato l'interesse verso questi strumenti che, in precedenza, erano poco utilizzati in quanto segnalavano un numero elevato di falsi positivi.

Potenzialità dell'intelligenza artificiale in Radiologia

Le applicazioni di intelligenza artificiale che si immagina possano apportare il maggior numero di cambiamenti nella pratica radiologica sono quelle legate alle nuove potenzialità della quantificazione automatica. In particolare, quelle più promettenti sono:

- La Radiomica: questa disciplina [12] è legata all'estrazione dalle immagini di grandi quantità di indicatori quantitativi (features), grazie ai quali è possibile effettuare analisi approfondite e costruire modelli predittivi. Occorrono le tecniche di Machine Learning per poterli correlare ai dati clinici (l'outcome clinico, la stratificazione dei casi, ecc.). Questa nuova branca può integrarsi e trovare supporto nelle informazioni fornite da altre discipline che utilizzano i dati di biologia molecola (Genomica) o di anatomia patologica (Patomica). Alcune delle aziende che commercializzano software per l'analisi radiomica delle immagini sono: Alcuni delle Aziende che offrono prodotti commerciali disponibili sono: Aquilab, TexRAD, HealthMyne, Olea Medical, Quantib, Sophia Genetics, Quibim, ecc.
- L'introduzione di nuovi Biomarcatori: le immagini mediche contengono informazioni complementari e correlabili ad altri indicatori clinici, genomici, laboratoristici, dalla cui integrazione e con un'opportuno data-mining si ottengono biomarcatori e/o biomarker [13] imaging-based. Grazie all'individuazione ed all'applicazione di questi biomarcatori, fino ad ora poco utilizzati poiché dipendenti dalla disponibilità di strumenti di analisi e quantificazione avanzata, si è in grado di migliorare la diagnosi e la prognosi di una data patologia di un dato paziente (Medicina di Precisione).
- La realizzazione di Biopsie Virtuali: i tumori solidi sono eterogenei a livello fenotipico, fisiologico e genomico ed evolvono nel tempo. L'impiego dell'imaging medico sia come strumento di guida, ma anche come strumento di analisi non invasiva in vivo (biomarkers) [14], dovrebbe migliorare l'esito delle biopsie (combinazione e/o integrazione di biopsie reali e biopsie virtuali). Potendo ripetere le immagini più volte senza invasività per il paziente, sarebbe possibile migliorarne il monitoraggio nel tempo e garantire una più precoce caratterizzazione e ottimizzazione della terapia.

A queste applicazioni si aggiungono altre potenzialità proprie dell'intelligenza artificiale che sono orientate al miglioramento delle immagini acquisite e che si applicano principalmente nelle fasi di ricostruzione ed elaborazione delle immagini. Tra questi è utile citare queste applicazioni di prossima commercializzazione:

- grazie ai nuovi algoritmi di Deep Learning viene migliorata l'analisi (esiti) prodotta dai dispositivi CADe e CADx di supporto alla diagnosi, potenziandone le capacità di predizione e differenziazione: differenziazione delle calcificazioni benigne da quelle maligne.
- Grazie alle nuove reti di Deep Learning è possibile ridurre il numero di proiezioni necessarie per una buona ricostruzione delle immagini in tre dimensioni, superare in parte le criticità legate alla presenza del rumore e/o alla presenza di artefatti, migliorare la bassa qualità di una data immagine [15]. In particolare sembra possibile:
 - o attivare scansioni ultraveloci (CT, MR, PET) con conseguenti effetti ridotti legati al movimento (cuore, polmoni);
 - o limitare le richieste hardware degli algoritmi iterativi;
 - o evitare una perdita dei dati nella ricostruzione delle immagini, consentendo l'estrazione e la classificazione automatica delle features, utilizzando direttamente i raw-data acquisiti dalle apparecchiature (tomografi).

- ricostruire un'immagine con dati incompleti o costruire un'immagine tomografica partendo da precedenti dati già disponibili (CT, MR), migliorando la registrazione (deformabile e non) tra le immagini e potenziando le tecniche di segmentazione automatica.

Problemi o criticità dell'AI in Radiologia

Seppure ci siano grandi potenzialità e aspettative che sono legate all'introduzione delle tecniche di intelligenza artificiale nel campo radiologico, sono presenti anche elementi di criticità che devono essere affrontati. Queste [16] criticità sono correlate:

1. agli algoritmi utilizzati nelle reti neurali:

- le reti di Deep Learning (DL) per il riconoscimento delle immagini si addestrano con dataset numerosi (migliaia di casi) e ben descritti, cosa non sempre agevole quando per raggiungere tali numerosità sono necessarie informazioni che provengono da più centri. I dati presenti nei vari centri o le procedure utilizzate nei vari istituti spesso non sono confrontabili. Si pensi poi alla dipendenza dei parametri estratti da immagini ottenuti da scanner di differenti produttori.
- Le reti di DL sono vulnerabili in quanto sensibili alle tecniche di apprendimento ed ai dati utilizzati: il loro re-training, il fine tuning, la percentuale di forgetting che viene slezionata nelle fasi di re-training, l'aggiunta di nuovi dati può cambiare sensibilmente le loro predizioni. Bastano inoltre pochi dati con qualche artefatto per introdurre criticità inattese e/o imbrogliare l'algoritmo (Google's Cloud Vision – errore nella stratificazione di immagini), o pattern inseriti ad hoc per creare criticità malevole o back-door (aggiunta di un post-it su di un cartello di STOP – errore nell'individuazione di una fermata).
- Le reti di DL sono scatole nere, spesso basate su librerie open source, senza le necessarie certificazioni richieste ad un software medico in quanto dispositivi medici, delle quali non si comprende agevolmente la ragione di una data decisione. Si pensi alle criticità che questo può avere sulle richieste dell'Evidence Base Medicine.
- Non ci sono ancora procedure di Quality Assurance sui sistemi basati su algoritmi di DL. L'Organismo Mondiale della Sanità (www.who.int) ha creato un focus group sull'AI in campo sanitario (FG-AI4H) che sta operando per stabilire un quadro di valutazione standardizzato da applicare ai sistemi di DL qualora siano usati per decisioni che impattano sulla salute, la diagnosi, il triage o il trattamento dei cittadini/pazienti.

2. Ad aspetti legislativi ed etici:

- Servono sicuramente nuove normative e linee guida di Enti e/o Associazioni Scientifiche [17, 18] per poter utilizzare in clinica gli algoritmi di intelligenza artificiale. Esistono, infatti, alcuni punti non chiari che devono essere chiariti. Si pensi, per esempio, all'individuazione della responsabilità legata ad una predizione errata durante il loro utilizzo: la responsabilità è del radiologo, è di chi ha fatto il fine-tuning dell'algoritmo, è dell'ospedale che lo ha acquisito e lo utilizza, è dell'azienda fornitrice o del creatore dell'algoritmo, è del fornitore dei dati di training?
- Le predizioni dei risultati dei sistemi che utilizzano algoritmi d'intelligenza artificiale sono utilizzabili anche senza la validazione di un medico? Si pensi, ad esempio, all'uso di sistemi CAD avanzati nello screening dell'imaging mammografico come secondo o addirittura di primo lettore.

3. All'assenza di standardizzazione nelle applicazioni di AI commerciali:

- Le principali applicazioni commerciali d'intelligenza artificiale si rivolgono all'analisi di alcune patologie, differenti tra loro, e quando gli algoritmi di Aziende diverse si rivolgono ad una stessa patologia, si pensi ad esempio all'analisi di noduli polmonari sospetti, quasi sempre ne analizzano aspetti differenti: la probabilità di esistenza della lesione, la probabilità della sua componente tumorale, la descrizione della sua morfologia, l'individuazione della sua posizione, ecc.

- Gli Organismi Sanitari americani, canadesi, europei, le principali Associazioni Scientifiche Professionali presenti in campo medico (ACR, ECR, SIRM, AAPM, EFOMP, AIFM, EANM, ESTRO, AIMN, AIRO, ecc.), gruppi di ricerca e le Aziende produttrici di dispositivi medici stanno creando propri archivi di immagini (Quantitative Imaging Network, BBMRI-ERIC, ecc.) sui quali sviluppare, addestrare e validare i nuovi strumenti decisionali basati sull'intelligenza artificiale. L'utilizzo, lo sviluppo, la validazione di questi strumenti sarebbe fatta utilizzando piattaforme di ricerca, proprietarie e commerciali (IBM, Microsoft, Amazon, Google, ...) sulle quali sono disponibili algoritmi avanzati (Machine e Deep Learning) e strumenti di analisi dati opportunamente pre-addestrati, generalmente non CE e/o FDA. Non sono inoltre ancora disponibili piattaforme di immagazzinamento dei dati (repository o biobanche di immagini) ed elaborazione che rispondono completamente alle norme europee e/o nazionali in termini di privacy dei dati (Regolamento UE 679, GDPR Privacy, ecc.), sicurezza nel loro utilizzo, standard di riferimento condivisi (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance, ecc.).
- Per agevolare la nascita di una standardizzazione la FDA ha richiesto all'American College of Radiology (ACR) di fornire ai produttori di sistemi di AI le metodologie per verificare l'efficacia dei loro algoritmi sia prima sia dopo l'immissione degli stessi sul mercato. L'ACR sta lavorando per creare una raccolta completa ed esaustiva della casistica radiologica, divisa per regioni anatomiche e tipologie di malattia, in modo tale da poter avere dati congrui ed accurati sia per favorire il futuro addestramento degli algoritmi, sia per indicare ai loro produttori richieste cliniche utili e condivise a cui i loro algoritmi dovranno cercare di rispondere.

4. *Ai dati utilizzati per l'addestramento degli algoritmi e per l'estrazione di biomarker:*

- I dati medici dopo pochi anni dalla loro generazione possono diventare obsoleti in quanto la scienza Medica evolve rapidamente. Sempre più sono introdotti e utilizzati nuovi farmaci, sono seguite nuove procedure sia per la diagnosi che per la terapia, come pure si modificano velocemente le tecniche di analisi laboratoristiche. Questo potrebbe portare all'addestramento di algoritmi di AI con dati "non aggiornati" in quanto potrebbero non rispondere più allo stato dell'arte delle conoscenze medica.

Piattaforme FDA approved e/o CE marked per l'analisi radiologica

Le Aziende che operano nel campo dell'imaging medico e producono tomografi (CT, MRI, PET, US, ecc.) stanno realizzando e proponendo con finalità di ricerca e/o cliniche, sistemi basati sull'intelligenza artificiale. Molti di questi sistemi operano su piattaforme proprietarie (la piattaforma Edison sviluppata da General Electric, HealthSuite Insights proposto dalla ditta Philips, AI-Rad Companion prodotta da Siemens, ecc.) sulle quali sono attive le applicazioni di AI da loro proposte. Le aree radiologiche nelle quali operano queste applicazioni sono:

- Introduzione di algoritmi AI sugli apparecchi e sui tomografi (X-Ray, CT, MRI, PET, ecc.) con l'obiettivo di migliorarne le prestazioni e supportare l'operatore in fase di esecuzione e prima valutazione dell'esame (correttezza dell'area esaminata e dei parametri di acquisizione applicati, qualità delle immagini ricostruite, grado di priorità o urgenza per richiedere la valutazione dell'esame da parte di un medico radiologo).
- Realizzazione di strumenti che operano sia su piattaforme proprietarie in CLOUD, sia su sistemi locali installati presso le singole strutture, con si integrano ai sistemi RIS/PACS delle aziende ospedaliere o sanitarie. Tali applicativi, in base alle urgenze riscontrate, riaggiornano le agende di attività, supportano la diagnosi, segnalano la presenza di reperti e/o di potenziali patologie non oggetto dell'indagine, riducono i tempi di refertazione con la creazione automatica di referti automatizzati e personalizzati sul caso specifico.
- Realizzazione di piattaforme di Data Science sulle quali sono presenti algoritmi e strumenti di AI open source, unitamente ad applicazioni proprietarie (non CE e/o FDA) che sono presenti anche sui sistemi (workstation di modalità o di post-elaborazione) utilizzati in clinica (questi CE e/o FDA), che gestiscono l'elaborazione del linguaggio naturale e l'inserimento dati, che dispongono di tecniche di ML e DL (semplificate ed idonee ad utenti non esperti) pre-addestrate per la validazione e/o l'ottimizzazione di biomarker (anche utilizzando i dati e le immagini del centro che vuole effettuare le valutazioni), che condividono software ed applicazioni

(Radiomics Math Works, Pyradiomics, ecc.) per i linguaggi di analisi ed elaborazione quali R, Python, Matlab, C, ecc.

Sono presenti sul mercato varie piattaforme commerciali che sono già dotate di algoritmi certificati (Medical Device) per il supporto alla diagnosi e che operano sia in modo automatico (agenti sempre attivi in background, che sono in grado di analizzare anche sequenze d'immagini già archiviate e non oggetto della refertazione), sia in modo manuale (funzionalità attivate dall'utente su richiesta), appoggiandosi a CLOUD o a sistemi locali collegati ai RIS/PACS delle aziende ospedaliere o sanitarie. Presso l'Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia sono in corso di valutazione due sistemi, uno completamente automatizzato, il sistema Zebra Medical Vision ed uno manuale, il sistema QUIBIM le cui caratteristiche sono simili a quanto è stato precedentemente descritto. Ad oggi, è stato testato uno degli algoritmi certificati del sistema Zebra Medical Vision per l'individuazione delle fratture vertebrali (VCT) sulle immagini CT dei pazienti. Poiché la presenza di fratture VCF precederebbero temporalmente le fratture dell'anca (osteoporosi), poterne individuare la presenza consentirebbe di evidenziare una popolazione di individui da monitorare con maggiore attenzione e/o su cui effettuare una qualche terapia di supporto. La verifica dell'algoritmo è stata fatta all'interno di uno studio, approvato dal Comitato Etico, nel quale due radiologi esperti, doppio cieco, hanno rianalizzando gli studi CT di 194 pazienti per i quali era stata confermata la presenza di una frattura d'anca. I risultati effettuati sul campione selezionato hanno confermato per l'algoritmo VCF i dati di specificità e sensibilità indicati dal fornitore, pari rispettivamente ad un 70% e ad un 60%.

Il mercato propone inoltre molti altri applicativi software di varie Aziende, facilmente individuabili attraverso una ricerca sul WEB, che utilizzano tecniche di intelligenza artificiale e che sono orientati all'analisi delle immagini, all'estrazione di indicatori, alla individuazione di biomarker e/o all'indicazione della presenza di una patologia.

Bibliografia

1. Fazal MI, Patel ME, Tye J, Gupta Y. The past, present and future role of artificial intelligence in imaging. *Eur J Radiol.* 2018 Aug; 105:246-250.
2. Syed AB, Zoga AC. Artificial Intelligence in Radiology: Current Technology and Future Directions. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018 Nov; 22(5):540-545.
3. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer.* 2018 Aug; 18(8):500-510.
4. Saba L, Biswas M, Kuppili V, Cuadrado Godia E, Suri HS, Edla DR, Omerzu T, Laird JR, Khanna NN, Mavrogeni S, Protogerou A, Sfikakis PP, Viswanathan V, Kitis GD, Nicolaidis A, Gupta A, Suri JS. The present and future of deep learning in radiology. *Eur J Radiol.* 2019 May; 114:14-24.
5. Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir AE, Panykh OS, Geis JR, Pandharipande PV, Brink JA, Dreyer KJ. Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology. *Radiology.* 2018 Aug; 288(2):318-328.
6. Wang S, Summers RM. Machine learning and radiology. *Med Image Anal.* 2012 Jul; 16(5):933-51.
7. Langs G, Röhrich S, Hofmanninger J, Prayer F, Pan J, Herold C, Prosch H. Machine learning: from radiomics to discovery and routine. *Radiologe.* 2018 Nov; 58(Suppl 1):1-6.
8. Ueda D, Shimazaki A, Miki Y. Technical and clinical overview of deep learning in radiology. *Jpn J Radiol.* 2019 Jan; 37(1):15-33.
9. McBee MP, Awan OA, Colucci AT, Ghobadi CW, Kadom N, Kansagra AP, Tridandapani S, Auffermann WF. Deep Learning in Radiology. *Acad Radiol.* 2018 Nov; 25(11):1472-1480
10. Foran DJ, Chen W, Yang L. Automated image interpretation and computer-assisted diagnostics. *Stud Health Technol Inform.* 2013; 185:77-108.
11. Shiraishi J, Li Q, Appelbaum D, Doi K. Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. *Semin Nucl Med.* 2011 Nov; 41(6):449-62.

12. Parekh VS, Jacobs MA. Deep learning and radiomics in precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2019; 4(2):59-72.
13. Savadjiev P, Chong J, Dohan A, Agnus V, Forghani R, Reinhold C, Gallix B. Image-based biomarkers for solid tumor quantification. *Eur Radiol.* 2019 Apr 8.
14. Harmon SA, Tuncer S, Sanford T, Choyke PL, Türkbey B. Artificial intelligence at the intersection of pathology and radiology in prostate cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2019 May; 25(3):183-188.
15. Willemink MJ, Noël PB. The evolution of image reconstruction for CT-from filtered back projection to artificial intelligence. *Eur Radiol.* 2019 May; 29(5):2185-2195.
16. Thrall JH, Li X, Li Q, Cruz C, Do S, Dreyer K, Brink J. Artificial Intelligence and Machine Learning in Radiology: Opportunities, Challenges, Pitfalls, and Criteria for Success. *J Am Coll Radiol.* 2018 Mar; 15(3 Pt B):504-508.
17. Jaremko JL, Azar M, Bromwich R, Lum A, Alicia Cheong LH, Gibert M, Laviolette F, Gray B, Reinhold C, Cicero M, Chong J, Shaw J, Rybicki FJ, Hurrell C, Lee E, Tang A; Canadian Association of Radiologists (CAR) Artificial Intelligence Working Group. Canadian Association of Radiologists White Paper on Ethical and Legal Issues Related to Artificial Intelligence in Radiology. *Can Assoc Radiol J.* 2019 May; 70(2):107-118.
18. European Society of Radiology (ESR). What the radiologist should know about artificial intelligence - an ESR white paper. *Insights Imaging.* 2019 Apr 4; 10(1):44.