



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI
MELANOCITARIE DELLA CUTE ATTRAVERSO LE
RETI NEURALI ARTIFICIALI**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Francesco Piva

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Annamaria Offidani

Tesi di Laurea di:
Luca Dimatteo

Anno accademico 2019/2020

INDICE

Capitolo 1: Melanoma.....1

- 1.1. Epidemiologia
- 1.2. Fattori di rischio
- 1.3. Classificazione dei melanomi cutanei
- 1.4. Sindrome del nevo displastico (DNS)
- 1.5. Diagnosi
 - 1.5.1. Diagnosi clinica
 - 1.5.2. Dermatoscopia
 - 1.5.3. Diagnosi Anatomopatologica
- 1.6. Stadiazione
- 1.7. Prognosi e storia naturale
 - 1.7.1. Melanoma localizzato (stadio I e II)
 - 1.7.2. Melanoma localmente avanzato (stadio III)
 - 1.7.3. Melanoma metastatico (stadio IV)
- 1.8. Terapia
 - 1.8.1. Trattamento locale
 - 1.8.2. Terapia adiuvante
 - 1.8.3. Trattamento in caso di malattia avanzata
 - 1.8.4. Target therapy: melanoma BRAF mutato

Capitolo 2: Intelligenza artificiale (IA) e Reti Neurali.....29

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Intelligenza artificiale stretta, generale e sovrumana
- 2.3 Costruire l'intelligenza artificiale
- 2.4 Reti neurali artificiali
- 2.5 Applicazioni in medicina
 - 2.5.1 Radiologia
 - 2.5.2 Medicina Interna
 - 2.5.3 Cardiologia
 - 2.5.4 Gastroenterologia
 - 2.5.5 Oftalmologia
 - 2.5.6 Chirurgia

2.5.7	Anatomia Patologica	
2.5.8	Farmacologia	
2.6	Applicazioni in dermatologia	
2.6.1	Lesioni da pressione	
2.6.2	Dermatosi infiammatorie	
2.6.3	Lesioni melanocitarie della cute	
2.6.4	Applicazioni per dispositivi mobili e monitoraggio domiciliare	
2.7	Problematiche riscontrate	
2.7.1	Generalizzabilità	
2.7.2	Standardizzazione	
2.7.3	Interpretabilità	
Capitolo 3: Scopo della tesi		52
Capitolo 4: Materiali e metodi		53
4.1	Raccolta delle immagini	
4.2	Elaborazione delle immagini ed estrazione delle caratteristiche	
4.3	Struttura e addestramento della rete neurale artificiale	
Capitolo 5 Risultati		61
Capitolo 6 Discussione		71
Capitolo 7 Conclusioni		74
Bibliografia		75

CAPITOLO 1: MELANOMA

1.1 Epidemiologia

Nonostante gli evidenti progressi della medicina, nel nuovo millennio il melanoma rimane una neoplasia potenzialmente fatale. Mentre l'incidenza di molti tipi di tumore sta diminuendo, l'incidenza del melanoma continua ad aumentare nelle popolazioni di origine europea, infatti, tra il 1980 e il 2000 l'incidenza del melanoma cutaneo è aumentata ad un ritmo dei 4-8 per cento l'anno [1]. Dall'essere un cancro raro un secolo fa, il rischio medio di melanoma nel corso della vita ha ora raggiunto 1 su 50 in molte popolazioni occidentali [2]. Il melanoma, quindi, è diventato uno dei tumori più frequenti nelle popolazioni di pelle chiara. Infatti, tassi di incidenza particolarmente elevati si riscontrano nelle aree molto soleggiate e abitate da popolazioni di ceppo nordeuropeo, con la pelle particolarmente chiara. Un esempio lampante è l'Australia, dove Mackie e colleghi hanno dimostrato che la più alta incidenza registrata di melanoma a livello mondiale è nel Queensland (Australia), dove c'è un'incidenza pari a 55.8 su 100.000 abitanti / anno per i maschi e 41.1 su 100.000 abitanti/ anno per le femmine. L'incidenza di questo tumore è elevata anche in Nuova Zelanda (34,8 / 100.000 abitanti / anno e 31,4 / 100.000 abitanti / anno rispettivamente per maschi e femmine) [3]. I tassi di incidenza riportati variano in Europa e sono più alti in Svizzera e nei paesi scandinavi di Norvegia, Svezia e Danimarca. I tassi di incidenza in Europa sono più alti nei paesi più ricchi, rispetto ai dati degli stati baltici di Lettonia, Lituania, Estonia, Bielorussia e Serbia, sebbene dati recenti mostrino un aumento dell'incidenza in molti paesi dell'Europa orientale [4]. In particolare, l'incidenza del melanoma in Italia è pari a 5-7 casi ogni 100.000 abitanti all'anno. Negli ultimi 5 anni in Italia i decessi attribuiti a melanoma cutaneo sono stati 4.000 nei maschi e oltre 3.000 nelle donne, corrispondenti a tassi medi di mortalità rispettivamente di 5 e 6 su 100.000 abitanti l'anno. Però con punte di incidenza superiori a 10 per 100.000 abitanti in ambedue i sessi a Trieste e superiori al 6-7 per 100.000 a Genova, in Veneto ed in Romagna. Nelle Regioni italiane settentrionali la mortalità per melanoma cutaneo è – per entrambi i sessi - circa il doppio di quella registrata nelle Regioni meridionali [1]. Pertanto, in Europa vi è un gradiente dei tassi di incidenza con i tassi più alti nei paesi del Nord e quelli più bassi nei paesi del Sud. Ciò è probabilmente dovuto alla maggiore protezione contro i raggi UV tipica delle pelli altamente pigmentate (tipiche delle popolazioni che vivono nei paesi dell'Europa meridionale) ma anche alle diverse modalità di esposizione al sole.

Un'esposizione continuativa al sole, come quella di tipo occupazionale, tipica dell'Europa meridionale porta con sé un rischio di sviluppare melanoma minore rispetto una esposizione intensa e intermittente (per brevi periodi di tempo) tipica dei paesi del nord Europa, in quanto l'esposizione intermittente, sporadica e intensa impedisce alla cute di mettere in atto tutti i meccanismi fisiologici di fotoprotezione. [5].

A differenza di altri tumori solidi, il melanoma colpisce principalmente i giovani e le persone di mezza età. L'età media al momento della diagnosi di melanoma è di 57 anni ed è stato osservato che l'incidenza di questo tumore aumenta linearmente dopo i 25 anni fino all'età di 50 anni e poi rallenta, soprattutto nelle femmine. Per quanto riguarda l'incidenza del melanoma in relazione al sesso, diversi studi mostrano risultati non sempre coincidenti. Secondo Markovic et al., i maschi hanno circa il 50% di probabilità in più di sviluppare melanoma rispetto alle femmine, mentre secondo altri studi, la diversa prevalenza in entrambi i sessi deve essere analizzata in relazione all'età: il tasso di incidenza del melanoma è maggiore nelle donne rispetto agli uomini fino all'età di 40 anni, tuttavia, entro i 75 anni, l'incidenza è quasi 3 volte più alta negli uomini rispetto alle donne (145,6 contro 47,3 per 100.000) [6-8].

1.2 Fattori di Rischio

Il melanoma è una malattia a patogenesi multifattoriale dove giocano un ruolo importante sia la suscettibilità genetica che l'esposizione a fattori ambientali predisponenti. Il fattore di rischio ambientale più importante e potenzialmente modificabile per lo sviluppo di melanoma maligno è l'esposizione ai raggi UV, a causa del loro effetto mutageno sul DNA. L'esposizione intermittente e intensa al sole sembra essere uno dei principali determinanti del rischio di melanoma [9]. Una anamnesi positiva per scottature solari può essere un indicatore di un'intensa esposizione intermittente al sole, inoltre una storia di frequenti scottature solari nell'infanzia è associata al rischio più elevato di sviluppare la patologia in età adulta [10]. Al contrario, il modello cronico continuo di esposizione è associato maggiormente alla cheratosi attinica e ai tumori cutanei non melanocitici [11]. L'esposizione artificiale ai raggi UV è un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di melanoma; infatti la dose assorbita di raggi UV in una seduta abbronzante tipica è significativamente più alta sia rispetto all'esposizione durante le attività lavorative all'aperto che durante l'esposizione al sole naturale ai fini abbronzanti [12]. Anche la fototerapia con radiazioni UV utilizzata per il trattamento della psoriasi è stata associata ad un aumento del rischio di melanoma [13].

Tra i più importanti fattori di rischio per melanoma abbiamo il numero di nevi melanocitici, la storia familiare e la suscettibilità genetica. I nevi melanocitici sono accumuli benigni di melanociti e possono essere congeniti o acquisiti. Circa il 25% dei casi di melanoma si verifica su un nevo preesistente [14]. Inoltre, la conta totale dei nevi è positivamente correlata al rischio di melanoma e varia in base al numero, alla dimensione e al tipo di nevi [15-17]. Il risultato di una recente meta-analisi ha sottolineato che i pazienti con più di 100 nevi hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare melanoma rispetto alla popolazione generale [18]. Per quanto riguarda le dimensioni, i nevi più grandi (> 5 mm) e giganti (> 20 cm) sono associati ad un rischio significativamente più elevato di melanoma [19]. Un nevo atipico è generalmente grande, almeno 5 mm, e presenta caratteristiche atipiche come pigmentazione variabile, contorno asimmetrico irregolare e bordi indistinti. Dal 29% al 49% dei casi di melanoma sporadico si verificano nel contesto di un nevo displastico preesistente [20].

Una storia familiare di melanoma costituisce un forte fattore di rischio per il melanoma. Considerando che la ricorrenza di casi di malattia all'interno di un nucleo familiare è un indicatore di possibili cause ereditarie, negli ultimi due decenni vi è stato un maggiore interesse per la ricerca diretta a chiarire la base genetica del melanoma. Circa il 7-15% dei casi di melanoma si verifica in pazienti con una storia familiare di melanoma, tuttavia, circa il 45% dei melanomi familiari è effettivamente associato a mutazioni genetiche specifiche mentre nei restanti casi la familiarità è dovuta al fototipo e alle abitudini di esposizione al sole familiari [21]. Tsao et al. hanno studiato famiglie con storia di melanoma ereditario che dimostrano la presenza di un chiaro schema di ereditarietà autosomica dominante. Le mutazioni nell'inibitore della chinasi ciclina-dipendente 2A (CDKN2A o p16) sono le anomalie genetiche più comuni riscontrate in queste famiglie, mentre la mutazione nella chinasi 4 ciclina-dipendente (CDK4) è meno comune [22]. Il significato di tali mutazioni verrà approfondito nella trattazione della sindrome familiare del nevo displastico. Inoltre, i pazienti con sindromi di cancro familiare, ad es. il retinoblastoma familiare, la sindrome di Li-Fraumeni e la sindrome di Lynch di tipo II, mostrano un rischio più elevato di sviluppare melanoma [6].

Alcune caratteristiche fenotipiche come capelli rossi, pelle chiara, numerose lentiggini, occhi chiari, e incapacità di abbronzarsi, aumentano il rischio di sviluppare melanoma di circa il 50% [23]. I pazienti appartenenti ai fototipi molto chiari spesso sviluppano melanomi detti acromici o amelanocitici che sono difficili da rilevare, pertanto è indicato che soggetti con pelle particolarmente chiara siano seguiti da un dermatologo indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio [6].

1.3 Classificazione dei melanomi cutanei

In relazione alle caratteristiche cliniche e istologiche, il melanoma può essere suddiviso in 3 sottotipi principali: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare e melanoma lentigo maligna.

Melanoma a diffusione superficiale (SSM). L'SSM è il tipo più comune di melanoma che rappresenta circa il 70% dei casi. È correlato all'esposizione intermittente al sole ed è localizzato più spesso sulla parte posteriore delle gambe nelle donne e sulla schiena degli uomini. I melanomi a diffusione superficiale possono insorgere de novo o in associazione con un nevo [6]. Dal punto di vista clinico, questo tumore mostra una varietà di colori tra cui marrone, grigio, nero, violaceo (derivanti da una produzione non più omogenea dei pigmenti melanocitici), rosa o più raramente blu (per aspetti vascolari neo angiogenetici della lesione) o bianco dovuto alla regressione cicatriziale. Il contorno della lesione è solitamente nettamente delimitato da una o più protuberanze irregolari a forma di penisola. La superficie può avere una papula palpabile o un nodulo che si estende per diversi millimetri sopra la superficie della pelle.



Melanoma nodulare (NMM). Rappresenta il 5% dei melanomi e il più delle volte si manifesta sul tronco e sugli arti dei pazienti nella quinta o sesta decade di vita; è più comune nei maschi che nelle femmine. I melanomi nodulari sono spesso ulcerati. Non è caratterizzato da una fase di crescita orizzontale, ma presenta una crescita prevalentemente verticale correlata con una maggiore aggressività e un più alto tasso di metastasi [6]. Clinicamente, NMM ha un colore relativamente uniforme marrone, nero o blu-nero; può presentarsi come un nodulo a superficie liscia, come un polipo ulcerato o come una placca rialzata con contorni irregolari. In quasi il 50% dei casi, l'NMM può essere acromico. È correlato all'esposizione intermittente ed intensa al sole.



La Lentigo Maligna (LMM). LMM rappresenta dal 4% al 15% dei melanomi cutanei e, a differenza di NMM e SSM, è correlato all'esposizione solare a lungo termine e all'aumento dell'età. Questo cancro può evolversi per decenni prima di invadere il derma papillare [6]. Ha contorni irregolari e, sebbene il tumore sia spesso relativamente grande e piatto, il punto dell'invasione può essere rilevato come una papula. Le regioni più colpite sono collo e testa [2]. Istologicamente è caratterizzata da una proliferazione di cellule localizzate negli strati basali dell'epidermide.



Melanoma lentiginoso acrale (ALM). Questo cancro della pelle è raro, rappresenta il 5% dei melanomi nei bianchi, ma è il tipo più comune di melanoma tra i pazienti asiatici, ispanici e africani. In genere colpisce i pazienti anziani, con predominanza femminile. L'ALM è localizzata principalmente sulla pelle glabra delle palme e piante dei piedi; di solito coinvolge il letto ungueale dell'alluce o del pollice [5].



Melanoma desmoplastico (DM). Il melanoma desmoplastico si manifesta spesso in soggetti di età compresa tra i 60 ei 70 anni, si manifesta sulla testa e sul collo ma può manifestarsi su una varietà di aree cutanee e mucose. È leggermente più comune negli uomini. Clinicamente, il melanoma desmoplastico può essere amelanotico e può presentarsi come un nodulo o una placca eritematosa o pallida che si manifesta su pelle danneggiata dal sole. Questo tumore mostra spesso infiltrazione nervosa ed è caratterizzato da alti tassi di recidiva a causa della loro crescita altamente infiltrante e della frequente invasione perineurale. Ha un'elevata incidenza di recidive locali ma raramente metastatizza ai linfonodi; tuttavia, ha una propensione a metastatizzare ai polmoni [5].



1.4 Sindrome del nevo Displastico (DNS)

La sindrome del nevo displastico presenta la seguente triade:

1. Numerosi nevi melanocitici (≥ 100).
2. Uno o più nevi melanocitici di diametro ($> 6\text{mm}$).
3. Uno o più nevi atipici (displastici) I nevi atipici (displastici) un fenotipo clinico composto da numerosi nevi, e una storia familiare di melanoma.

I nevi atipici sono lesioni melanocitiche piane o con centro leggermente rilevato, generalmente più grandi degli altri ($> 6\text{ mm}$ di diametro), con almeno 2 delle seguenti caratteristiche:

1. Pigmentazione disomogenea
2. Bordi irregolari
3. Forma asimmetrica
4. Alone eritematoso infiammatorio

Il primo caso documentato di melanoma familiare fu segnalato da Norris nel 1820. Il suo paziente era un uomo di 59 anni con melanoma, un numero elevato di nevi corporei totali e una storia familiare del melanoma [24]. Oltre un secolo dopo che Norris aveva fatto le sue osservazioni, Lynch e Krush hanno descritto il melanoma multiplo atipico familiare (sindrome FAMMM) [25] che comprendeva un'associazione tra cancro del pancreas, nevi multipli e melanoma. Contemporaneamente, Clark ha descritto un fenotipo simile, la sindrome familiare da mole-melanomi atipici multipli (B-K mole syndrome) caratterizzata da melanoma familiare e la compresenza di numerosi nevi atipici [26]. All'inizio degli anni '90 hanno diversi gruppi hanno riportato mutazioni nel gene del ciclo cellulare, p16 (ora CDKN2A), tra un insieme di consanguinei con DNS [27, 28].

Sebbene sia chiaro che i pazienti con DNS hanno un rischio notevolmente aumentato di melanoma, è meno chiaro se vi siano differenze intrinseche tra melanomi associati alla sindrome e quelli sporadici. I pazienti con DNS sono più inclini a sviluppo di melanomi a diffusione superficiale e melanomi nodulari, [29] mentre altri risultati suggeriscono che i melanomi mutanti CDKN2A sono significativamente meno invasivi (livelli Clark) rispetto ai melanomi wild-type [30]. Nessuna differenza statisticamente significativa nella zona di insorgenza e nello spessore di Breslow è stata riportata tra melanomi sporadici e pazienti con DNS [31]. Per quanto riguarda la metastatizzazione il comportamento tra melanoma familiare e sporadico non sembra differire, quindi non è necessario un programma di follow-up post-melanoma particolare per i pazienti con DNS [32].

Il gene CDKN2A si trova sul cromosoma 9p21.3 e le sue alterazioni sono associate alla sindrome DNS come anche al cancro del pancreas. Tipicamente, le mutazioni di CDKN2A osservate sono missenso o non senso che compromettono le funzioni inibitorie di p16 e p14ARF. CDKN2A è composto da 4 esoni (1 α , 1 β , 2 e 3) che vengono utilizzati per codificare due proteine: p16 (esoni 1 α , 2 e 3) e p14ARF (esoni 1 β , 2 e 3). P16 inibisce la chinasi ciclina-dipendente CDK4 e CDK6, prevenendo così la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (RB1). La molecola RB1 sequestra e impedisce al fattore di trascrizione E2F1 di indurre la fase S. D'altra parte, p14ARF antagonizza HDM2, che ubiquitina il noto soppressore tumorale p53 condannando così p53 ad essere distrutto dal proteosoma [33].

La distruzione accelerata di p53 impedisce la normale riparazione del danno al DNA pertanto, l'inattivazione del locus CDKN2A aumenta la proliferazione cellulare e riduce l'apoptosi. La penetranza della mutazione CDKN2A varia in base alla geografia. I tassi di penetranza stimati sono del 30-91%, 50-76% e 13-58% tra i pazienti di età compresa tra 50 e 80 anni rispettivamente in Australia, negli Stati Uniti e in Europa. Queste ampie differenze di rischio potrebbero anche essere attribuite a diversi modelli di esposizione al sole e la presenza di altri fattori di rischio genetico nelle famiglie [34, 35]. Vari studi hanno anche dimostrato un'età media di insorgenza del melanoma molto più bassa in pazienti provenienti da famiglie con mutazione di CDKN2A (33-45 anni) rispetto a pazienti senza mutazione CDKN2A (53-61 anni), questa tendenza rimane ampiamente coerente indipendentemente dalla regione geografica [36-38]. Nella sindrome DNS sono state descritte, sebbene raramente, anche mutazioni del gene CDK4 [39], [40], [41]. Come accennato sopra, CDK4 è inibito da p16, e gioca un ruolo importante nella normale progressione del ciclo cellulare (Figura 1). Le mutazioni oncogene di CDK4 descritte nelle famiglie affette sono caratterizzate da una sostituzione dell'arginina in posizione 24, che comporta l'interruzione del legame con p16 [41]. Puntervoll et al. hanno riportato un aumento del rischio di melanoma in 17 famiglie in 8 diversi paesi che avevano CDK4 mutato. Su 103 pazienti con diagnosi di melanoma, il 41,7% ha avuto l'insorgenza di un secondo melanoma, mentre il 21,1% dei pazienti esaminati ha sviluppato melanoma prima dei 30 anni (età media 39 anni). Inoltre, il 70-75% dei pazienti mostrava numerosi nevi atipici [42]. Questo studio ha esaminato il fenotipo clinico di questi mutanti CDK4 e ha stabilito che è indistinguibile da quelli caratterizzati dalla mutazione di CDKN2A, ovvero numerosi nevi atipici, precoce età di esordio della malattia e presenza significativa di melanomi multipli nel singolo paziente [42].

Alla luce del fatto che p16 interagisce direttamente con CDK4 all'interno dello stesso evento biochimico, ovvero l'aumento della fosforilazione di RB1 non sorprende che i due fenotipi si sovrappongano in modo significativo.

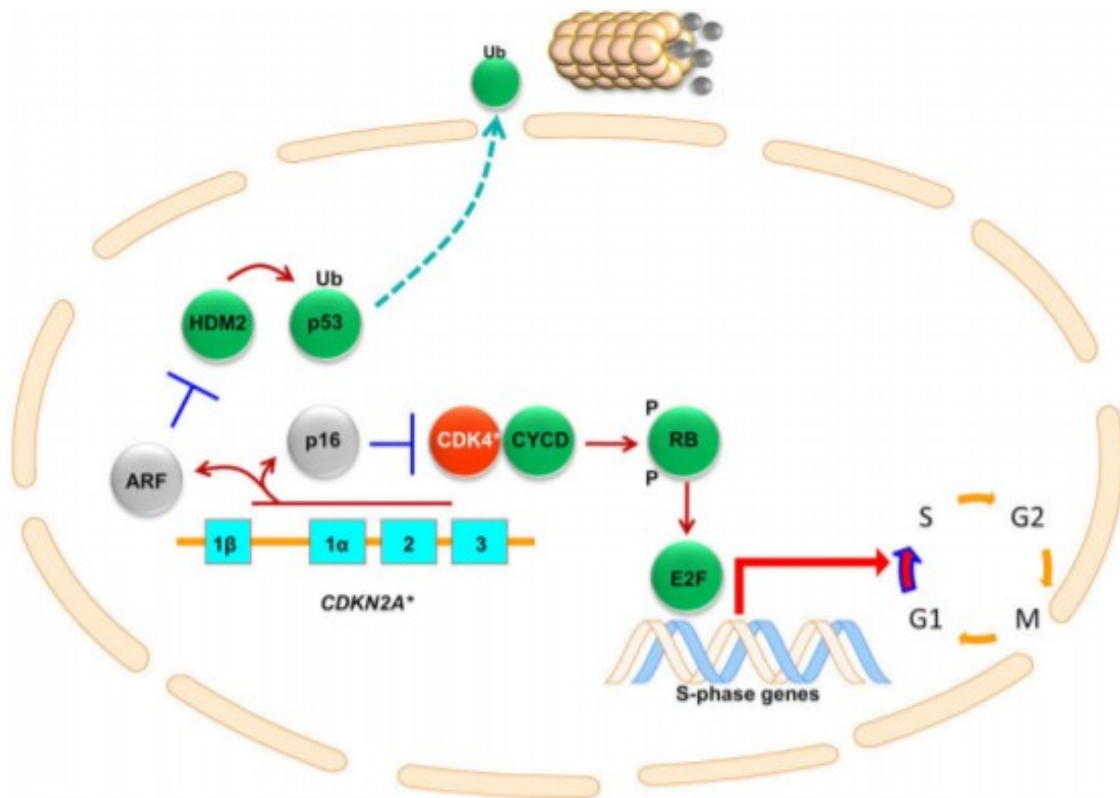


Figure 2. Pathways linked to FAMMM predisposition

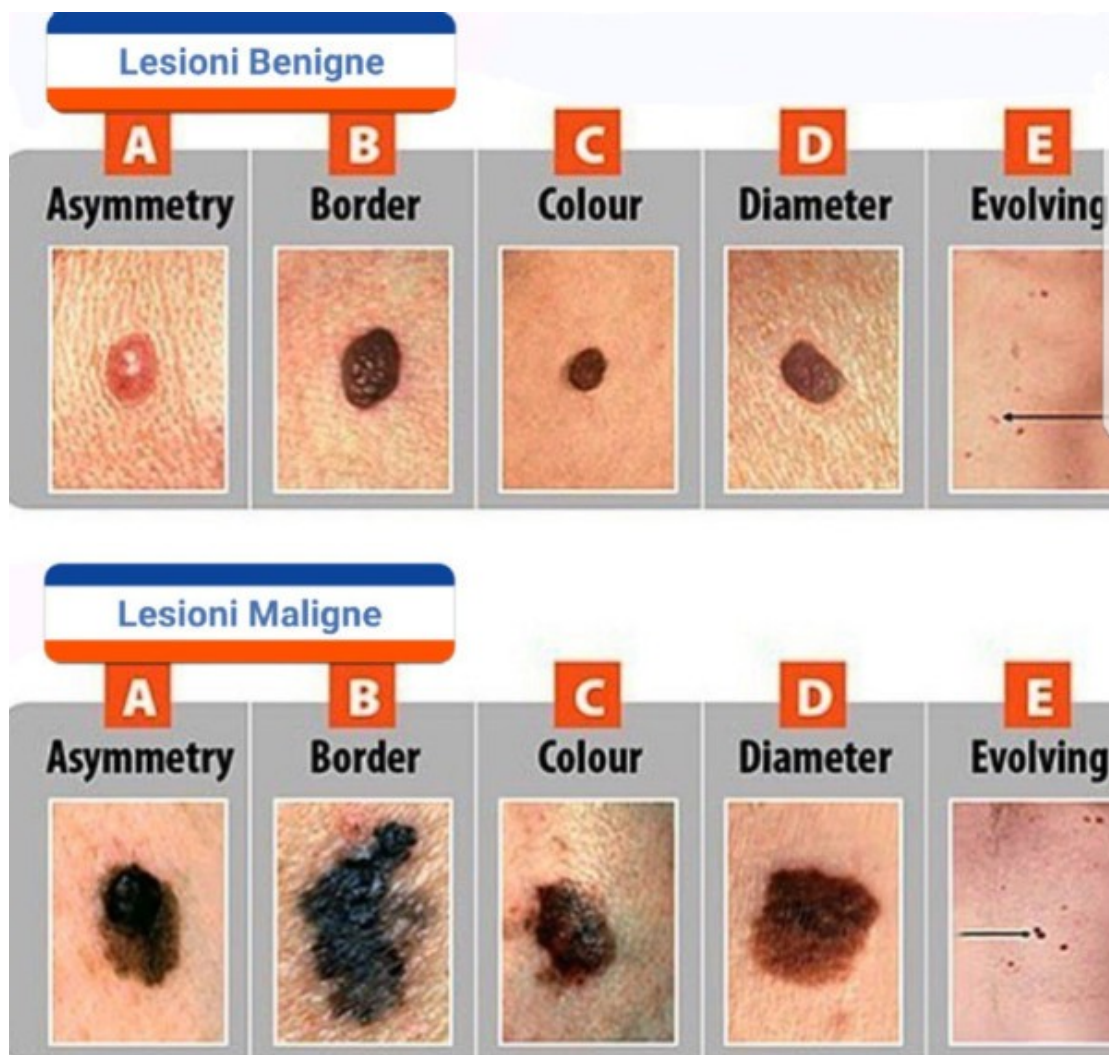
CDKN2A is comprised of 4 exons- 1α, 1β, 2 and 3. Exons 1α, 2 and 3 encode for p16 while exons 1β, 2 and 3 encode for p14ARF (ARF). p16 inhibits CDK4, which, without p16, binds cyclin D (CYCD) and phosphorylates (P) the retinoblastoma protein (RB). This in turn releases E2F transcription factors, which induces G1 phase genes and triggers G1-S cell cycle transition. p14ARF inhibits HDM2, which normally ubiquitinates (Ub) p53 condemning it to destruction by the proteasome. Mutations in *CDKN2A* (*CDKN2A**) leads to loss of p14ARF and p16 function (gray color) while mutations in CDK4 (*CDK4**) renders CDK4 resistant to p16 inhibition thereby activating CDK4 activity (red color); non-mutated genes are shown in green.

1.5 Diagnosi

In genere la lesione viene scoperta in visita medica durante un esame periodico della pelle [43]. Occasionalmente, i pazienti possono essere allarmati della presenza di un nodulo sospetto, da prurito persistente, sanguinamento o formazione di croste in una lesione pigmentata. Sfortunatamente, la maggior parte dei melanomi è asintomatica e può causare i suddetti sintomi di infiammazione locale solo dopo che si è verificata una progressione della malattia [44].

1.5.1 Diagnosi Clinica

Durante un esame clinico, qualsiasi lesione pigmentata dovrebbe essere valutata secondo i parametri "ABCDE" dovrebbe essere considerata sospetta per il melanoma.



Sviluppato per consentire a medici e pazienti di riconoscere le caratteristiche più spesso associate al melanoma, il sistema ABCDE include asimmetria, irregolarità del bordo, variegatura del colore, diametro maggiore di 6 mm ed evoluzione nel tempo della lesione. Qualora una tale lesione fosse identificata, l'area circostante dovrebbe essere valutata per possibili lesioni satellite o focolai metastatici, così come dovrebbero essere palpate le stazioni linfonodali adiacenti per documentare una eventuale linfadenopatia [45]. Una volta che una lesione sospetta è stata valutata e adeguatamente documentata, è necessario prendere in considerazione l'asportazione della stessa al fine di avere una conferma istologica.

Un altro indicatore clinico utilizzato per il riconoscimento dei melanomi è il segno del “brutto anatroccolo”. In un determinato individuo i nevi generalmente hanno caratteristiche simili. Il “brutto anatroccolo” è un nevo con caratteristiche diverse rispetto agli altri nevi nello stesso paziente e pertanto è più elevata la possibilità che sia un potenziale melanoma.

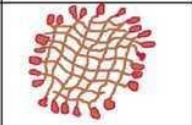
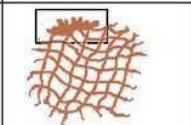
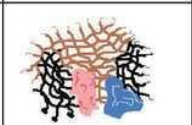
Come evidenziato dalla Prof. Offidani et al. un requisito molto importante per una corretta diagnosi è la formazione dell'operatore sanitario in quanto la correttezza della diagnosi è fortemente correlata con l'esperienza generale dei medici di base, con l'anzianità di servizio e soprattutto con il numero di casi di pazienti dermatologici all'anno, in quanto valutare la pelle è un esercizio visivo peculiare. Dall'indagine svolta su 625 medici di medicina generale nella provincia di Ancona il 31% dei medici ha dimostrato una insufficiente capacità di rilevare i tumori della pelle e solo l'1% ha riferito una ottima padronanza diagnostica [46].

1.5.2 Dermatoscopia

La dermatoscopia (chiamata anche epiluminescenza), è diventata uno strumento ampiamente utilizzato per il medico specialista ed è sempre più utilizzata anche da medici di medicina generale.

Il dermatoscopio è dotato di una lente di ingrandimento con luce incidente e la tecnica di osservazione è basata sull'interposizione di alcune gocce di acqua, olio o gel ecografico tra la lente e la cute, che in questo modo diventa traslucida, permettendo al dermatologo di poter vedere fino alla giunzione dermo-epidermica caratteristiche peculiari per la diagnosi precoce del melanoma non visibili ad occhio nudo. Utilizzata insieme all'esame clinico, in alcuni studi è stato dimostrato che la dermatoscopia aumenta la sensibilità nella diagnosi clinica del melanoma dal 60% al 90% [47, 48].

L'analisi dei pattern è considerata la tecnica più specifica e affidabile per interpretare l'immagine dermatoscopica [49], negli anni sono stati sviluppati algoritmi diagnostici basati su colore, aspetto, pattern di pigmentazione e vasi cutanei.

						
Lesion	Mature Melanocytic Nevus	Spitz Nevus	Dysplastic Nevus	Melanoma	Clear-Cell Acanthoma	Basal Cell Carcinoma
Type of vessels	Comma	Dotted	Dotted and comma	Thin tumors (< 1 mm): dotted vessels Intermediate tumors (1-2 mm): dotted and linear irregular vessels Thick tumors: polymorphous vessels	Dotted	Telangiectasias
Distribution	Regular	Regular	Regular/irregular	Irregular	String of pearls	Branching
Additional criteria	- Comedo-like openings/milia-like cysts - Terminal hair - Residual brown pigmentation	- Pink background - Melanocytic criteria: - Inverted network - Chrysalis structures	- Melanocytic criteria	- Atypical melanocytic criteria: - Chrysalis structures	- Erythematous background	- Blue-gray nests and ovoid globules - Maple leaf-like areas - Wheel spoke areas - Ulceration
Diagram						

Actas Dermosifiliogr. 2012;103:357-75

Uno dei primi sistemi di punteggio formali è stata la regola ABCD per la dermoscopia [50], che include 21 diverse caratteristiche da considerare e classificare (due basate sull'asimmetria della lesione, otto sul bordo della lesione, sei relative al colore della lesione e cinque a strutture differenziali) e ha riportato una sensibilità compresa tra l'84% e il 93% [50]. Questo metodo valuta la lesione attribuendole un punteggio calcolato nel seguente modo: l'asimmetria su un solo asse della lesione ha un punteggio pari a 1, su due assi ha un punteggio pari a 2. Il risultato di questa analisi viene poi moltiplicato per un fattore pari a 1,3.

Nel caso dell'analisi dei bordi, la lesione viene suddivisa in 8 sezioni mediante 4 assi ortogonali tra loro, in seguito vengono valutati i bordi dove il reticolo o il colore si interrompe bruscamente invece di sfumare progressivamente. Ad ogni settore in cui l'interruzione del colore avviene bruscamente si assegna un punto e la somma dei punti viene moltiplicata per un fattore pari a 0,1.

Nel caso dell'analisi del colore il numero di colori presenti nella lesione viene moltiplicato per un fattore pari a 0,5.

Nel caso delle strutture dermoscopiche presenti all'interno della lesione, il numero di strutture rilevate (reticolo, globuli, punti, strie, ecc.) viene moltiplicato per un fattore pari a 0,5.

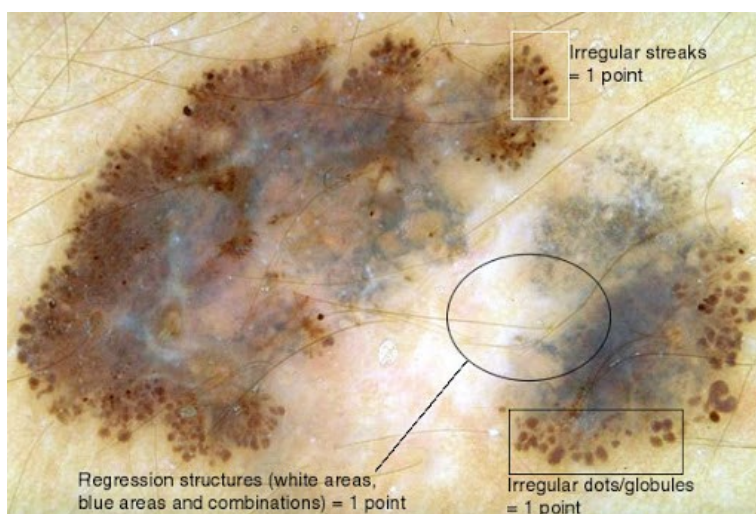
Il risultato dei singoli punteggi viene sommato per ottenere il punteggio totale.

Punteggi inferiori a 4,75 indicano una lesione benigna, valori compresi tra 4,75 e 5,45 indicano una lesione sospetta mentre valori superiori a 5,45 indicano la presenza di un potenziale tumore cutaneo.

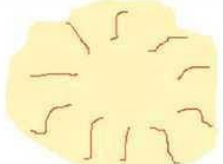
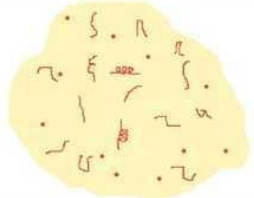
Gli algoritmi pubblicati successivamente tentano di semplificare la valutazione senza che i melanomi sfuggano alla classificazione, ad esempio la checklist per la dermatoscopia a sette punti (Seven point checklist) è un metodo diagnostico ampiamente utilizzato nella diagnosi del melanoma. Le neoplasie maligne cutanee possono essere individuate con discreta certezza attraverso questo procedimento analitico. Tutti i melanomi riconosciuti presentano almeno uno dei sette principali criteri definiti da questo sistema. La sua praticità consiste nel fornire una conoscenza più fruibile da parte del medico di medicina generale delle caratteristiche visibili del tumore ed indirizzare così in modo più agevole il paziente per un consulto medico specializzato.

La valutazione dermoscopica denominata 7-Point Check List procede attraverso il calcolo di un punteggio secondo i seguenti criteri:

1. Rete di pigmento atipica
2. Velo blu-biancastro
3. Pattern vascolare atipico
4. Strie irregolari
5. Pigmentazione irregolare
6. Punti/globuli irregolari
7. Strutture di regressione



esempio di assegnazione del punteggio

Vascular Pattern	Description	Example	Diagram
Regular	Vessels distributed evenly through the lesion	- Spitz nevus	
String of pearls	Dotted vessels arranged linearly in a pattern that resembles a string of pearls	- Clear-cell acanthoma	
Clustered	With a tendency to group together in a lesional area	- Bowen disease	
Radial	Presence of vessels only at the periphery of the lesion; they do not occupy or cross the center	- Sebaceous hyperplasia	
Branching	Large vessels that branch into smaller vessels	- Basal cell carcinoma	
Irregular	Vascular polymorphism without a specific pattern	- Melanoma	
Rope-ladder pattern	Short, slightly dilated loops that emerge from the edges of the scar and cross it completely	- Scar	

Actas Dermosifiliogr. 2012;103:357-75

Ad ogni criterio è stato assegnato, su base statistica, un punteggio indicativo della presenza del melanoma. Un punteggio pari o superiore a 3 predispone alla diagnosi del melanoma [51, 52]. Recentemente, è stato proposto un metodo semplificato basato sulla valutazione di soli 3 criteri dermoscopici il 3-point checklist per consentire anche ai medici meno esperti di diagnosticare il maggior numero di melanomi possibile (anche se con una diminuzione della specificità) [53].

Vengono in questo caso valutati:

1. Asimmetria della lesione
2. Presenza di reticolo pigmentato atipico
3. Presenza di strutture bianco-blu

Nella pratica clinica moderna in base alle immagini dermatoscopiche rilevate viene consigliata l'asportazione della lesione per una diagnosi istologica definitiva, oppure, per lesioni che non hanno raggiunto la soglia diagnostica per l'escissione, l'indicazione è che il nevo sia monitorato nel tempo per eventuali cambiamenti sospetti nella sua struttura. Dunque la dermatoscopia è uno strumento potente e non invasivo di grande ausilio alla diagnosi, che per determinati modelli offre anche la possibilità di scattare foto ad alta risoluzione e permette così di monitorare l'evoluzione in modo oggettivo e documentabile. Per poter introdurre il dermatoscopio su larga scala e sfruttare così al meglio le potenzialità di tale strumento occorre però investire anche nella formazione dei professionisti in quanto è stato dimostrato che l'accuratezza della diagnosi dermatoscopica varia in base all'esperienza dell'esaminatore e che le prestazioni di esaminatori non addestrati o poco esperti, non sono migliori della sola ispezione clinica ad occhio nudo [54, 55].

1.5.3 Diagnosi anatomopatologica

Ogni volta che viene rimossa una lesione cutanea sospetta, è necessario un esame istologico. Allo stesso modo che per la diagnosi clinica, difficoltà possono insorgere anche nella valutazione istologica del melanoma. Dopo opportuno trattamento del campione, al microscopio si osserva l'architettura e l'atipia cellulare. E' importante la correlazione con la clinica in quanto a volte le cellule sono talmente pleiomorfe e atipiche che è difficile dire che si tratti di un melanoma.

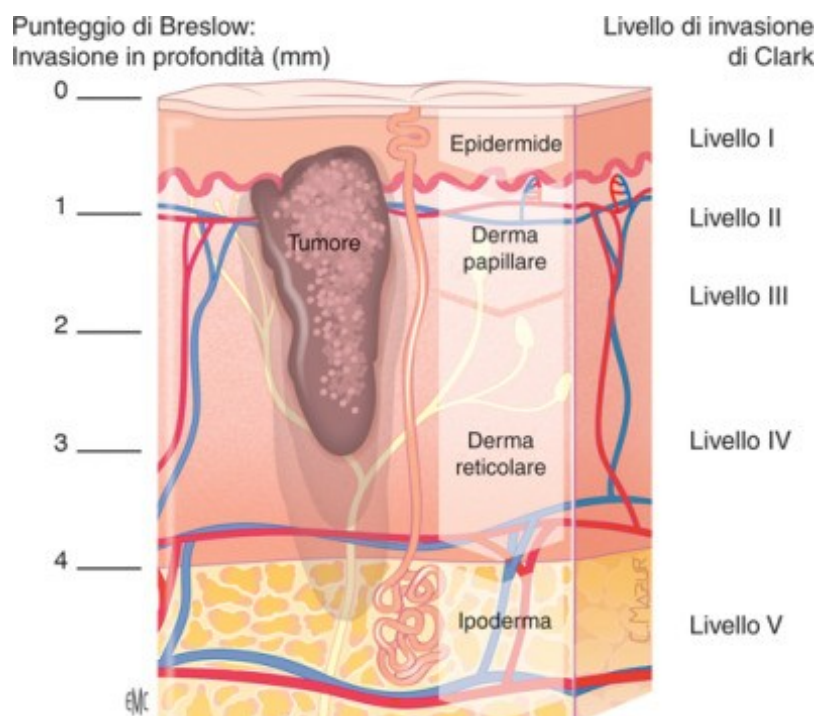
Le cellule del melanoma possono essere:

- epitelioidi, quindi grandi, arrotondate, con abbondante citoplasma, e contenenti pigmento in misura variabile. Sono caratteristiche del melanoma a diffusione superficiale e nodulare;
- fusate, quindi allungate, sottili, simili a cellule mesenchimali. Sono caratteristiche della lentigo maligna e del melanoma lentiginoso sacrale.

Se è assente o poco visibile la componente giunzionale e si osservano solo cellule fusate nel derma, non si può dire con certezza che si tratti di melanoma e la lesione va in diagnosi differenziale con tutte le neoplasie a cellule fusate della cute.

Il referto istopatologico dovrebbe includere le seguenti informazioni [56]:

1. Spessore di Breslow. E' il fattore prognostico fondamentale e più importante per i melanomi infiltranti: va misurato con il microscopio (oculare micrometrico) nella sezione in cui il melanoma è più spesso, senza includere la componente superficiale (strato corneo), ovvero partendo dallo strato granuloso della cute o dalla superficie ulcerata fino al punto di massima infiltrazione.
2. Livello di invasione di Clark che indica quanto il fronte di infiltrazione del tumore stia avanzando tra i vari strati della cute, più è superficiale migliore è la prognosi:
I livello: tumore intraepidermico
II livello: infiltrazione parziale del derma papillare
III livello: infiltrazione totale del derma papillare
IV livello: infiltrazione del derma reticolare
V livello: infiltrazione del tessuto adiposo sottocutaneo



3. Fase di crescita (verticale o radiale). La fase di crescita radiale, caratterizzata dalla presenza di nidi nell'epidermide, caratterizza il cosiddetto "melanoma sottile". Nel dettaglio questa fase microinfiltrante, identificabile in molti tumori, è caratterizzata dalla presenza nel derma papillare di piccolissimi focolai di cellule con la stessa morfologia del melanoma sovrastante. Quando compaiono i nidi di cellule tumorali nel derma papillare la crescita diventa verticale e la prognosi peggiora (quello che conta da un punto di vista prognostico è lo spessore).
4. Attività mitotica. L'attività proliferativa del melanoma infiltrante è rilevante per la prognosi del melanoma, a parità di spessore. Si conta il numero di mitosi/mm² (a forte ingrandimento) nell'area più mitoticamente attiva. Ora l'attività mitotica non è più stadiale ma ha solo valore prognostico: viene utilizzata per la scelta della terapia.
5. Ulcerazione (presente o assente). La presenza di ulcerazione ha un valore prognostico negativo bisogna prestare attenzione nel distinguere un'ulcerazione neoplastica da quella post-traumatica. Uno dei migliori metodi per valutarla è vedere se il melanoma è in continuità con l'ulcera, infatti l'ulcerazione neoplastica avviene perché il melanoma infiltra la cute e quando l'ha occupata per gran parte, essa si ulcera.
6. Infiltrazione linfo-vascolare (presente/assente). La presenza di infiltrazione linfo-vascolare, ovvero di trombi neoplastici nei vasi è indicativa di invasività ed è un fattore prognostico negativo.
7. Infiltrazione perineurale. L'infiltrazione perineurale è la diffusione del melanoma lungo i tronchi nervosi preesistenti, all'interno della guaina del nervo periferico. E' un fattore prognostico negativo, indicativo della possibilità da parte del tumore di dare metastasi a distanza, ma è meno significativa dell'infiltrazione linfo-vascolare.
8. Regressione. La regressione è un fenomeno importante: consiste nella scomparsa spontanea totale o parziale di una neoplasia, senza alcuna terapia o con terapia inadeguata; non significa che il paziente sia guarito perché la neoplasia, anche se regredita localmente, può manifestarsi con metastasi a distanza. Se la regressione è parziale, la lesione è osservabile più facilmente, se invece è totale, la lesione viene sostituita da un'area cicatriziale e può essere diagnosticata addirittura dopo il riscontro di metastasi: in questo caso l'anamnesi è fondamentale. Nel paziente con metastasi di

melanoma si fa un'accurata ricerca del tumore primitivo che, in caso di regressione, non è facilmente rintracciabile (può essere assente o molto piccolo, quindi sembrare poco aggressivo). Da un punto di vista microscopico, nell'area di regressione, si osservano nel derma:

- melanociti assenti o ridotti (a volte c'è solo la componente giunzionale, nell'epidermide),
- flogosi,
- melanofagi che fagocitano lo strato basale,
- fibrosi (connettivo fibroso simile a quello del derma reticolare),
- vasi ectasici perpendicolari all'epidermide (fisiologicamente sono paralleli).

Il rischio di metastasi di un carcinoma in regressione o regredito, che di solito prima di questo fenomeno si trovava in fase di crescita verticale, dipende dal suo spessore prima della regressione, che non può essere identificato: va misurato dove ancora il melanoma è presente ma va interpretato alla luce di questo fenomeno, che deve essere descritto nel referto per non trarre in inganno il clinico sulla prognosi della malattia.

9. Microsatellitosi. Al di sotto del fronte di crescita del melanoma principale possono crescere dei piccoli noduli satelliti, essi non vanno inclusi nella misurazione, la presenza va segnalata nel referto e rappresenta un fattore prognostico negativo perchè aumenta il rischio di metastasi cutanee.

10. Infiltrato infiammatorio. Il melanoma è uno dei tumori più studiati per quanto riguarda la risposta infiammatoria al tumore ed è emerso che la presenza di infiammazione nel melanoma rappresenta un fattore prognostico positivo, indicativo del fatto che l'organismo sta contrastando la crescita e la diffusione del melanoma (si pensa sia la prima fase della regressione). La refertazione dell'infiltrato infiammatorio è standardizzata; esso può essere:

- assente,
- vivace: i linfociti circondano il tumore (infiltrato peritumorale) e possono anche portarsi all'interno (infiltrato peri- e intratumorale);
- non vivace: i linfociti infiltrano solo focalmente il tumore.

1.6 Stadiazione

La stadiazione in oncologia mira a stabilire la prognosi, permettere la selezione di un adeguato trattamento e avere dei criteri descrittivi standardizzati con cui i ricercatori possano scambiarsi informazioni. La stadiazione dipende dall'esame clinico e, nel caso del melanoma primario, dalle caratteristiche istologiche. L'esame obiettivo dell'intero corpo e delle mucose accessibili dovrebbe essere eseguito alla ricerca di un secondo melanoma [57], ma soprattutto di satelliti tumorali e metastasi. Tutte le aree linfonodali devono essere attentamente esaminate con particolare attenzione ai linfonodi regionali. Il principale criterio per la stadiazione del melanoma è lo spessore della lesione: infatti più esso è sottile, minore è il rischio di sviluppare le metastasi. Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore.

Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi:

1. **T**: estensione del tumore primitivo
2. **N**: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
3. **M**: assenza o presenza di metastasi a distanza

Nel T1 lo spessore è inferiore o uguale a 1 mm: questo valore rappresenta il cut-off del rischio di sviluppare metastasi. Poi bisogna vedere, a parità di spessore, se la lesione è ulcerata (T1b) o non ulcerata (T1a): questa distinzione impatta sulla terapia, infatti nel T1a l'asportazione con margini liberi è curativa, nel T1b invece il rischio di metastasi è maggiore ed è indicato lo studio del linfonodo sentinella, che va effettuato inoltre in tutte le lesioni di spessore maggiore di 1 mm (T2, T3, T4).

Tutti i parametri valutati sono riportati nella tabella sottostante.

Tabella 3. Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° Edizione)

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow[^]</i>	<i>Ulcerazione</i>
T1 ≤ 1,0 mm		
T1a	a: <0,8 mm	Assente
T1b	b: <0,8 mm	Presente
	0,8-1,0 mm	Assente/Presente
T2 >1,0-2,0 mm		
T2a	a: >1,0-2,0 mm	Assente
T2b	b: >1,0-2,0 mm	Presente
T3 >2,0-4,0 mm		
T3a	a: >2,0-4,0 mm	Assente
T3b	b: >2,0-4,0 mm	Presente
T4 > 4,0 mm		
T4a	a: > 4,0 mm	Assente
T4b	b: > 4,0 mm	Presente
<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}</i>
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}</i>
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti

<i>Sede</i>	<i>Sede Anatomiche</i>	<i>LDH</i>
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
M1a(0)		Non elevato
M1a(1)		Elevato
M1b	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1b(0)		Non elevato
M1b(1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
M1c(0)		Non elevato
M1c(1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d(0)		Non elevato
M1d(1)		Elevato

Integrando le informazioni della tabella sovrastante si ottiene lo stadio clinico della malattia:

Tabella 4 Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	cTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Allo stesso modo si può ottenere la stadiazione patologica:

Tabella 5 Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	pTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

I pazienti con melanomi pT1a con normale esame obiettivo e senza sintomi non necessitano di ulteriori imaging né biopsia del linfonodo sentinella. L'ecografia dei linfonodi loco-regionali deve essere eseguita per i pazienti in stadio IB e superiore. Una recente meta-analisi Cochrane ha mostrato che il suo utilizzo nella stadiazione primaria aveva una sensibilità del 60% e una specificità del 97% [58]. La presenza di metastasi linfonodali va indagata per tutti i linfonodi clinicamente o radiologicamente sospetti utilizzando la citologia ad ago aspirato o la biopsia ecoguidata [59], [60]. L'ecografia sebbene strumento valido non deve essere considerata un sostituto della biopsia del linfonodo sentinella. I linfonodi loco-regionali sono la sede più comune di metastasi vengono e identificati con un tracciante.

Tra questi va identificato, asportato e studiato il linfonodo sentinella, ovvero il primo linfonodo che riceve il drenaggio linfatico dal tumore. Il patologo deve studiare tutto il linfonodo prelevato, osservando con grande attenzione tutte le sezioni, colorate con l'EE e l'immunoistochimica, per vedere se c'è una metastasi ed eventualmente misurarla.

Nel melanoma primario senza linfonodo clinicamente o radiologicamente positivo, la biopsia del linfonodo sentinella è il fattore prognostico più importante nei tumori primari con Breslow > 1 mm [61, 62].

Strumenti di imaging per rilevare metastasi a distanza sono la tomografia computerizzata con contrasto endovenoso del torace e dell'addome o la tomografia a emissione di positroni (PET CT). Le metastasi cerebrali vengono rilevate meglio utilizzando la risonanza magnetica cerebrale con contrasto endovenoso rispetto alla TC, tale indagine è generalmente raccomandata in tutti i pazienti con stadio III [63].

1.7 Prognosi e storia naturale

Il melanoma in assenza di trattamento ha prognosi sfavorevole pertanto la prognosi varia con lo stadio al momento della diagnosi e in base alle opzioni terapeutiche disponibili, che verranno approfondite nel prossimo paragrafo.

1.7.1 Melanoma localizzato (stadio I e II)

La prognosi per i pazienti con melanoma localizzato è generalmente favorevole. Per i pazienti con malattia localizzata, il tasso mitotico e la presenza di ulcerazione sono risultati significativi fattori predittivi indipendenti di sopravvivenza in questo gruppo di pazienti [64].

Il tasso di sopravvivenza a 10 anni è stato del 95% per i melanomi T1 non ulcerati con un tasso mitotico <1 / mm² e scendeva all'88% se il tasso mitotico era ≥1 / mm² (P <.0001) [64].

1.7.2 Melanoma localmente avanzato (stadio III)

Pazienti con metastasi regionali (linfonodi regionali) rappresentano un gruppo eterogeneo per quanto riguarda la stadiazione e la prognosi. La sopravvivenza a 10 anni per questo vastissimo gruppo di pazienti va dall'88% al 24% [65].

1.7.3 Melanoma metastatico (stadio IV)

La prognosi per i pazienti con metastasi a distanza è generalmente infausta, con tassi di sopravvivenza a 5 anni inferiori al 10% [66, 67].

1.8 Terapia

1.8.1 Trattamento locale

Nei pazienti con melanoma in stadio precoce dopo biopsia diagnostica è raccomandabile eseguire un allargamento con un margine proporzionale allo spessore della lesione.

Le attuali linee guida raccomandano un allargamento dei margini secondo i seguenti criteri [68]:

Margini di allargamento raccomandati:

- melanoma in situ: 5 mm
- melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm
- melanoma con spessore > 2,00 mm: 2 cm

Può essere giustificata un'escissione con margini meno estesi in caso di grave compromissione estetica o funzionale, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico.

Non tutti i pazienti richiedono l'analisi del linfonodo sentinella. Pazienti con melanomi che hanno uno spessore $\leq 0,75$ mm hanno un rischio inferiore al 5% di trovare la malattia nel linfonodo sentinella. Pazienti con tumori di spessore > 1 mm generalmente subiscono l'asportazione e analisi del linfonodo sentinella. Per melanomi di spessore compreso tra 0,76 mm e 1,0 mm l'analisi del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione per lesioni con caratteristiche ad alto rischio come ulcerazione e alto indice mitotico. Se l'esame del linfonodo sentinella è negativo viene risparmiata una dissezione completa dei linfonodi loco regionali, mentre in caso di esito positivo si deve eseguire una linfadenectomia completa il cui obiettivo è aumentare la sopravvivenza libera da malattia e ridurre la morbilità locale dei linfonodi ingrossati [69, 70].

1.8.2 Terapia adiuvante

Per terapia adiuvante si intende un trattamento che viene effettuato dopo l'atto terapeutico principale (in genere chirurgico) in assenza di qualsiasi sospetto che vi siano dei residui macroscopici di malattia. È una terapia che viene somministrata in aggiunta alla terapia primaria o iniziale per massimizzare la sua efficacia. Un esempio di tale terapia adiuvante è il trattamento somministrato dopo l'intervento chirurgico in cui è stata rimossa tutta la malattia rilevabile, ma dove esiste un rischio statistico di ricaduta a causa della presenza di malattia non rilevabile.

Nel caso del melanoma la terapia adiuvante post chirurgica può essere presa in considerazione per i pazienti ad alto rischio di recidiva (melanomi di spessore ≥ 4 mm o con linfonodo sentinella positivo). Questi pazienti hanno una probabilità di morire che va dal 25 al 75%.

Nel caso di melanoma resecato di stadio III (con linfonodo sentinella positivo), la terapia adiuvante con immunoterapia o la terapia mirata sono associate ad un miglioramento della sopravvivenza. Le opzioni includono terapie adiuvanti anti-PD-1, come il pembrolizumab o il nivolumab; oppure terapia mirata con dabrafenib e trametinib nei melanomi con mutazione BRAF positiva. Il razionale di questi trattamenti verrà approfondito nel prossimo paragrafo.

1.8.3 Trattamento in caso di malattia avanzata (stadio IV)

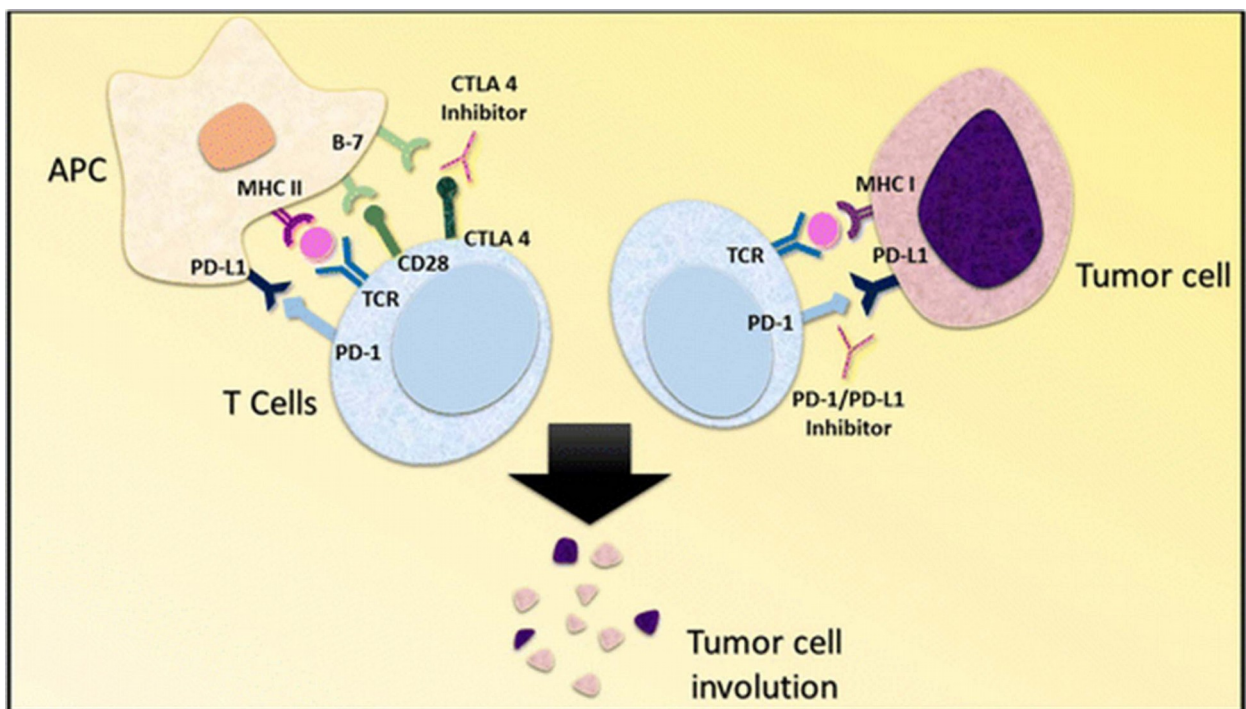
Il melanoma può metastatizzare praticamente in qualsiasi organo, specialmente il polmone, la pelle, fegato e cervello. Storicamente il melanoma avanzato è stato refrattario al trattamento, con limitate opzioni terapeutiche efficaci. Tuttavia, nuovi approcci con immunoterapia e terapia molecolare mirata a seconda del profilo di mutazione della lesione hanno portato nuovi farmaci che hanno notevolmente migliorato la sopravvivenza globale del melanoma metastatico.

Il sistema immunitario umano, per funzionare correttamente, deve essere in grado di distinguere tra antigeni self e non self. Per comunicare con le cellule del sistema immunitario, tutte le cellule nucleate hanno le proteine del complesso di istocompatibilità (MHC) di classe I espresse sulla loro superficie. Questi complessi mostrano epitopi che provengono da proteine che sono state espresse e poi degradate all'interno della cellula. Se gli epitopi visualizzati sulle proteine MHC di classe I non sono self, il sistema immunitario viene avvisato della presenza di un agente patogeno all'interno della cellula. Le cellule cancerose sono essenzialmente cellule self, ma sono altamente mutagene e gli epitopi mostrati dalle proteine MHC sulla loro superficie possono essere riconosciuti dalle cellule immunitarie come aberranti, segnalando che le cellule sono malate e devono essere neutralizzate [71]. Il melanoma ha il più alto tasso di mutazioni di qualsiasi cancro [72], e di conseguenza produce un'ampia gamma di antigeni tumorali che sono riconosciuti dal sistema immunitario e sono altamente immunogeni. Gli antigeni tumorali sono classificati in antigeni associati al tumore (TAA), che si trovano principalmente nelle cellule tumorali sebbene siano espressi anche in cellule normali, e antigeni specifici del tumore (TSA), che sono espressi esclusivamente nelle cellule tumorali [71]. Il melanoma ha un gruppo di antigeni specifici e questi sono coinvolti nella differenziazione del melanoma e sono chiamati antigeni di differenziazione del melanoma (MDA). Gli antigeni visualizzati sulle proteine MHC di classe I sono riconosciuti dai recettori che si trovano sui linfociti T citotossici CD8 + (CTL), che possono uccidere le cellule non self o self- malate. Le proteine MHC di classe II sono presenti sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (APC) come i macrofagi e le cellule dendritiche. Le APC assorbono le proteine extracellulari dall'ambiente e le mostrano alle cellule T helper (Th) CD4 +, che quindi attivano una risposta immunitaria verso antigeni specifici.

Una volta che il sistema immunitario è stato avvertito della presenza di antigeni non self, i linfociti invadono il tessuto e iniziano a uccidere le cellule aberranti. Questi linfociti, quando visualizzati istologicamente al microscopio, sono chiamati linfociti infiltranti il tumore (TIL) e il numero di TIL presenti in un tumore è un indicatore prognostico positivo [71]. L'assenza di TIL è segno che il tumore ha eluso con successo il sistema immunitario e si correla con una prognosi peggiore. La battaglia tra il sistema immunitario e il cancro si riduce quindi alla capacità di un tumore di evolvere meccanismi per sfuggire al rilevamento immunitario, prima che il sistema immunitario possa distruggere il tumore. Questo processo è noto come editing immunitario.

Ci sono tre fasi di editing immunitario: eliminazione, equilibrio ed evasione. Durante la fase di eliminazione, i natural killer (NK), le cellule dendritiche (DC), i CTL e le cellule B entrano nel microambiente tumorale o nel tessuto periferico e iniziano a uccidere le cellule tumorali più velocemente di quanto queste possano crescere [73]. Nella fase di equilibrio le cellule tumorali sono in costante crescita ma sono sopprese dalle cellule immunitarie, quindi la crescita e l'espansione delle cellule tumorali è controbilanciata dal sistema immunitario [73]. Infine, se i tumori entrano nella fase di evasione, sono in grado di sviluppare strategie per neutralizzare la risposta immunitaria consentendo loro la crescita incontrollata [71, 73]. A causa della natura altamente mutagena le cellule di melanoma, sviluppano rapidamente meccanismi per eludere la risposta immunitaria. Cloni di melanoma particolarmente aggressivi hanno livelli ridotti di proteine MHC di classe I sulla superficie cellulare, riducendo così la presentazione dell'antigene [71, 74]. Altri melanomi sottoregolano TAA e MDA, il che inibisce il riconoscimento e la clearance delle cellule tumorali da parte dei CTL [71], [74]. È stato anche dimostrato che i melanomi secernono molecole inibitorie immunitarie come il fattore di crescita della trasformazione beta (TGF- β), la prostaglandina E2 (PGE2) e le citochine immunosoppressive [75]. Un altro meccanismo diffuso con cui le cellule di melanoma evitano il rilevamento immunitario è attraverso la manipolazione dei checkpoint immunitari. Sulla superficie dei linfociti T c'è una proteina chiamata proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1) [73]. Quando una cellula immunitaria riconosce il ligando PD-1 (PD-L1 / 2) sulla superficie delle cellule somatiche, questa viene riconosciuta come self, il che porta all'inibizione del sistema immunitario, promuovendo la tolleranza e prevenendo l'autoimmunità [73]. Durante la maturazione linfocitaria il checkpoint immunitario PD-1 normalmente regola il sistema immunitario inducendo l'apoptosi dei linfociti T che riconoscono gli auto-antigeni nei linfonodi [73]. Questo meccanismo normalmente protegge i tessuti dai danni durante risposte immunitarie microbiche, tuttavia, PD-L1 / 2 è comunemente sovraespresso nei tumori, incluso il melanoma, consentendo alle cellule tumorali di "spegnere" efficacemente la risposta immunitaria ed eludere

la distruzione immunitaria [73, 76]. Sulla base di queste conoscenze sono state sviluppate nuove terapie per cercare di reindirizzare il sistema immunitario e stimolare una risposta antitumorale. I trattamenti più efficaci per il melanoma metastatico ad oggi sono gli inibitori del checkpoint immunitario, il primo dei quali è stato approvato per l'uso clinico nel 2011 [77]. La manipolazione del melanoma dei checkpoint immunitari può essere superata con il trattamento con anticorpi contro PD1, PD-L1 / 2 e CTLA- 4. La proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA-4) è un altro componente del checkpoint immunitario che agisce in modo paragonabile a PD-1. CTLA-4 è espressa costitutivamente sulle cellule T-regolatorie e riconosce il recettore B7-1 / 2 sulle cellule presentanti l'antigene (APC). CTLA-4 compete con CD28 sulle cellule T per il legame a B7-1 / 2 ovvero quando è CD28 a legare B7-1 / 2 si attiva una risposta immunitaria mentre il legame di CTLA-4 reprime la risposta immunitaria [78]. Anticorpi contro PD-1, PD-L1 / 2 e CTLA-4 bloccano efficacemente il legame ai rispettivi ligandi e al segnale corrispondente alla tolleranza immunitaria, consentendo la stimolazione della risposta immune [78].



Esistono tre farmaci inibitori del checkpoint immunitario che sono stati approvati nel trattamento del melanoma: l'anticorpo anti-CTLA-4 ipilimumab e due anticorpi anti-PD-1 nivolumab e pembrolizumab [76]. Prima dell'introduzione di questi trattamenti il tasso di sopravvivenza mediano era inferiore a 12 mesi nei pazienti con melanoma in stadio IV. Il trattamento con

iplimumab ha mostrato una sopravvivenza a 10 anni del 20% dei casi, mentre il pembrolizumab ha un tasso di risposta del 37-38% nei pazienti con melanoma metastatico e una sopravvivenza globale del 74% a 12 mesi. Il trattamento con nivolumab ha mostrato un tasso di risposta del 40% con un tasso di sopravvivenza globale a 12 mesi del 73% [79]. Sebbene gli inibitori del checkpoint siano farmaci promettenti gli effetti collaterali possono essere gravi in quanto sono coinvolti i meccanismi che promuovono la tolleranza delle cellule self. Gli effetti collaterali sono tipicamente condizioni infiammatorie immuno mediate della pelle, del sistema gastrointestinale e degli organi endocrini, tra cui enterocolite, epatite, dermatite ed endocrinopatie come ipopituitarismo e ipotiroidismo [79].

1.8.4 Target therapy: melanoma BRAF mutato

BRAF è un importante enzima che controlla la proliferazione cellulare. In particolare, BRAF è una serin/treonin protein-chinasi appartenente alla famiglia delle proteine RAF che partecipano alla cascata di traduzione del segnale RAS-RAF-MEK-ERK, nota anche come Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway [80]. Questa cascata di attivazione di chinasi localizzate più a valle culmina con la fosforilazione di ERK la quale trasloca nel nucleo dove fosforila specifici fattori di trascrizione che, a loro volta, attivano l'espressione genica.

La cascata MAPK ha un ruolo importante in condizioni fisiologiche in quanto da avvio a processi di fosforilazione a cascata delle differenti chinasi che si conclude con la crescita cellulare e la differenziazione. Nelle cellule sane un meccanismo di feedback negativo impedisce l'attivazione persistente delle MAPK, mentre nelle cellule tumorali che presentano la mutazione del gene BRAF, il processo di attivazione delle MAPK è differente e una permanente attivazione della cascata che porta ad una proliferazione cellulare incontrollata. Circa il 50% dei melanomi presentano mutazioni attivanti BRAF di cui oltre il 90% sono localizzate nel codone 600, e tra queste, oltre il 90% è una mutazione di un singolo nucleotide che risulta nella sostituzione di un residuo di valina con uno di acido glutammico. La presenza della mutazione BRAF V600 permette di utilizzare farmaci diretti contro la proteina BRAF mutata e contro la proteina MEK, a valle della cascata, causando una interruzione della proliferazione delle cellule di melanoma. Questi farmaci si definiscono BRAF inibitori (BRAFi) e MEK inibitori (MEKi). Esistono attualmente 3 diverse combinazioni di BRAFi e MEKi: Vemurafenib e Cobimetinib, Dabrafenib e Trametinib, Encorafenib e Binimetinib.

CAPITOLO 2: INTELLIGENZA ARTIFICIALE (IA) E RETI NEURALI

2.1 Introduzione

L'idea di oggetti inanimati che prendono vita come esseri intelligenti è nell'immaginario dell'uomo da millenni. Gli antichi greci e gli ingegneri cinesi ed egiziani costruivano automi, ovvero macchine in grado di operare in modo autonomo. Il termine deriva dal greco *automatos*, ovvero "che agisce di propria volontà". Nell'antica Grecia gli automi erano creati come giocattoli volti ad intrattenere, oppure idoli religiosi per impressionare i fedeli. Il più antico automa con sembianze umane sopravvissuto fino ai giorni nostri è datato III secolo a.C. ed è conosciuto come servo automatico di Philon, progettato da un anonimo ingegnere e scrittore di Bisanzio con la funzione di versare il vino.

Gli albori dell'intelligenza artificiale moderna possono essere ricondotti ai tentativi dei filosofi classici di descrivere il pensiero umano come un sistema simbolico, ma il campo dell'IA non fu fondato formalmente fino al 1956, in una conferenza al Dartmouth College, ad Hannover, dove fu coniato il termine *"intelligenza artificiale"*.

Lo scienziato cognitivo del MIT Marvin Minsky e altri che hanno partecipato alla conferenza erano estremamente ottimisti sul futuro dell'IA: *"Entro una generazione il problema della creazione dell'intelligenza artificiale sarà sostanzialmente risolto"*, ha affermato Minsky nel libro *"AI: The Tumultuous Search for Artificial Intelligence"* (Basic Books, 1994). Tuttavia ottenere un essere artificiale intelligente non è così semplice. Dopo alcuni risultati deludenti, i finanziamenti governativi e l'interesse per il settore sono diminuiti, tanto che il periodo dal 1974 al 1980 divenne poi noto come *"l'inverno IA"*. L'interesse per l'ambito è ripreso nel 1997, quando Deep Blue di IBM è diventato il primo computer a battere, in un match ufficiale, il grande maestro russo Garry Kasparov, al tempo campione mondiale di scacchi in carica.

Nel 2011, il sistema Watson di IBM ha vinto nel quiz televisivo *"Jeopardy!"* battendo i campioni in carica Brad Rutter e Ken Jennings, mentre il programma parlante *"chatbot"* Eugene Goostman ha catturato i titoli dei giornali per aver indotto i giudici a pensare che fosse un vero essere umano in pelle e ossa, superando così il test di Turing, una competizione sviluppata dal matematico, scienziato e informatico britannico Alan Turing nel 1950 come un metodo per valutare se una macchina è intelligente. Il risultato è comunque stato controverso, dato che solo un terzo dei giudici è stato ingannato. Molti esperti ora credono che il test di Turing non sia un buon banco di prova per l'intelligenza artificiale, perché guarda solo al comportamento esterno,

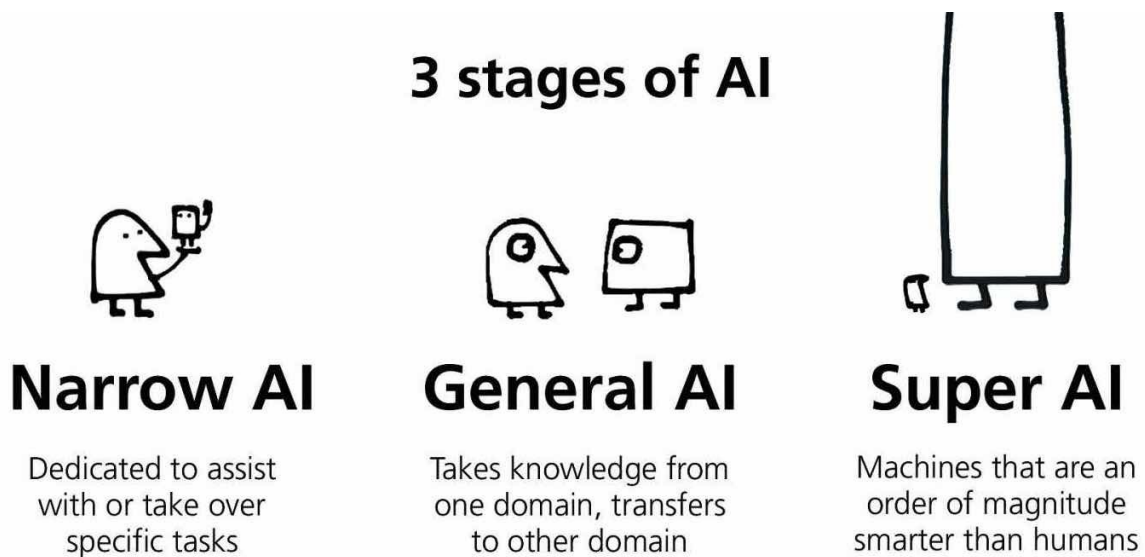
ed effettivamente il campo dell'intelligenza artificiale è diventato molto più ampio della semplice capacità della macchina di ingannare il proprio interlocutore in un colloquio.

Il termine stesso "*intelligenza*" ha numerose definizioni che sono cambiate nel tempo. In senso lato, l'IA è l'intelligenza dimostrata dalle macchine che imitano le funzioni cognitive associate all'intelligenza dell'uomo e degli animali come l'apprendimento di capacità discriminatorie degli stimoli o la messa in atto di strategie, anche in ambienti complessi e incerti, finalizzate al raggiungimento di uno specifico scopo. I sistemi di intelligenza artificiale operano per lo più in ambienti virtuali come i mercati azionari, ma possono operare anche nel mondo reale, come nelle auto a guida autonoma.

Le capacità delle moderne macchine classificate come intelligenti includono:

- [1] la comprensione efficace del linguaggio umano
- [2] la competizione ai massimi livelli nei giochi di strategia (come gli scacchi e il Go)
- [3] ottime performance nel riconoscimento di immagini (riconoscimento facciale)
- [4] una discreta capacità di guida dell'automobile

Innumerevoli sono le applicazioni specifiche nei campi più disparati che comprendono il funzionamento degli algoritmi dei motori di ricerca, la creazione di nuovi farmaci, i filtri anti spam delle caselle e-mail, protesi corporee controllate "con il pensiero" attraverso elettrodi applicati sul capo, l'ottimizzazione dei consumi energetici industriali, la creazione di "deep fake", ovvero dei filmati falsi, indistinguibili dal reale, dove attraverso una complessa manipolazione delle immagini e dell'audio, altereghi di personaggi famosi pronunciano discorsi creati ad hoc.



Nonostante i notevoli progressi recenti, tutti i sistemi di IA che esistono oggi sono considerati IA stretta (detta anche IA debole) perché la loro gamma di abilità e di ambienti in cui possono operare è piuttosto ristretta e le capacità apprese non sono generalizzabili e dunque trasferibili a domini diversi. Ad esempio, dei sistemi di analisi visiva “*computer vision*” all'avanguardia e completamente addestrati, come quelli utilizzati nelle auto a guida autonoma per vedere i segnali stradali, i pedoni e le altre auto sulla strada, sarebbero completamente incapaci di riconoscere qualsiasi oggetto per il quale non siano stati esplicitamente addestrati o che differisca leggermente dagli oggetti utilizzati nell'addestramento. Inoltre è assente nella macchina qualsiasi consapevolezza del significato dei simboli con i quali impara ad operare.

Per intelligenza artificiale generale (AGI) si definisce una intelligenza artificiale forte, che può pensare e funzionare proprio come gli esseri umani. Questo presuppone la padronanza di compiti non soltanto percettivi, come la visione e l'elaborazione del linguaggio, ma anche capacità cognitive, come l'elaborazione, la comprensione contestuale, il pensiero critico e un approccio più generalizzato nel suo insieme. L'intelligenza artificiale generale è ancora una realtà lontana, poiché le conoscenze necessarie per costruirla non sono ad oggi disponibili. Molti sostengono che le reti neurali siano un modo affidabile per creare i precursori di quella che può essere chiamata intelligenza artificiale generale, ma la realtà è che il funzionamento dell'intelligenza umana stessa è ancora per molti aspetti sconosciuto.

Sebbene stiamo iniziando a decodificare il funzionamento interno del nostro cervello, siamo ancora molto lontani dal capire cosa significhi "intelligenza". Parte integrante della sfida è la necessità di definire cosa sia la "coscienza" e come questa funzioni, in quanto una IAG deve essere cosciente, in qualche modo "animata". Altra caratteristica chiave di una IAG è il trasferimento dell'apprendimento, che indica l'applicazione delle conoscenze apprese in un dominio ad un altro. Questa è una importante capacità degli esseri umani. Ad esempio, l'abilità di andare in bicicletta viene applicata alla guida di una motocicletta. Inoltre sarebbe auspicabile l'acquisizione del buon senso e della collaborazione, importanti caratteristiche umane. A causa della natura stretta dell'IA degli algoritmi odierni, risulta difficile raggiungere una collaborazione affidabile e il buon senso resta una realtà lontana. E' necessario che una vera intelligenza artificiale generale sia dotata di tali caratteristiche per garantire una collaborazione non solo con altre macchine ma anche con gli esseri umani.

La super intelligenza artificiale (IAS) è un termine usato per denotare un'intelligenza artificiale che supera di gran lunga la cognizione umana. Questa è una delle teorie sull'intelligenza artificiale più lontane dalla realtà, ma è generalmente considerata un ragionevole epilogo della creazione di un'intelligenza artificiale di tipo generale. Un consenso comune tra gli operatori del settore è che IAS deriverà dalla crescita esponenziale degli algoritmi di IA, definita anche come *"Intelligence Explosion"*. Ciò potrebbe avvenire grazie all'auto-miglioramento ricorsivo, ovvero la capacità di un sistema di intelligenza artificiale di apprendere da sé stesso, che permetterebbe un rapido aumento delle capacità dell'algoritmo. Al cervello umano sono necessari diversi anni per un perfetto apprendimento di un compito complesso, come imparare una lingua od eseguire un intervento chirurgico, tempo necessario per creare le giuste connessioni neuronali e mettere in atto tutte le relative modifiche sinaptiche. Se l'intelligenza artificiale fosse in grado di modificare sé stessa, questa potrebbe in millesimi di secondo apportare delle *"modifiche sinaptiche"* alla propria struttura, dunque potrebbe in frazioni di secondo acquisire abilità che l'uomo riesce a padroneggiare solo dopo molti anni di addestramento.

2.3 Costruire l'intelligenza artificiale

Come accennato nell'introduzione, la nascita del campo dell'IA viene fatta risalire a una conferenza al Dartmouth College nell'estate del 1956, dove un gruppo di ricercatori di diversi settori si riunì, piuttosto ottimisticamente, per costruire macchine intelligenti. Il loro approccio, noto come AI simbolica, richiedeva ai ricercatori di creare i propri programmi inserendo manualmente "simboli" leggibili dall'uomo e le regole per manipolarli e metterli in relazione.

L'approccio simbolico presenta grandi limiti che ne hanno ristretto l'applicabilità nel mondo reale. Un grande scoglio è che il programmatore deve inserire manualmente tutti i simboli e le regole che compongono il sistema, una sfida spesso impossibile quando si ha a che fare con la complessità del mondo reale. Ad esempio, le posizioni possibili nel gioco degli scacchi sono rappresentate dal "numero di Shannon", che corrisponde a 10 moltiplicato 123 volte per sé stesso, un numero incredibilmente grande, molto più grande anche del numero di atomi all'interno dell'intero universo. Provare a programmare manualmente un sistema IA simbolico per giocare a scacchi, che in una certa posizione sulla scacchiera, esegua una determinata mossa sarebbe letteralmente impossibile. Un altro problema è che i programmatori spesso non sanno in anticipo quali siano i simboli, le regole e le relazioni più significative all'interno del sistema, né come definirli nel linguaggio di programmazione.

Poiché si è dimostrato estremamente difficile o in alcuni casi impossibile programmare i sistemi di intelligenza artificiale inserendo manualmente simboli e regole logiche, l'approccio che si è dimostrato migliore, responsabile di quasi tutti i recenti progressi nel campo dell'intelligenza artificiale, è diventato quello di utilizzare l'apprendimento automatico. L'apprendimento automatico "*machine learning*" (ML) comprende un insieme di tecniche statistiche che consentono ai sistemi di apprendere direttamente dai dati, con un intervento umano minimo o nullo per guidare l'apprendimento. Ad esempio se lo scopo del programmatore è avere un programma che sia in grado di riconoscere un gatto, con l'approccio simbolico dovrebbe definire manualmente le caratteristiche di un gatto con simboli e regole. Usando il machine learning, invece, dovrebbe mostrare al sistema molti esempi, dell'ordine delle migliaia, di gatti e lasciare che l'algoritmo impari da solo quali caratteristiche, come bordi, contorni, trame e colori, consentono di riconoscere con successo i gatti.

Le tecniche e le architetture dei sistemi in ML (come le reti neurali artificiali, spiegate di seguito) sono state teorizzate da decenni, dunque i recenti progressi nel campo sono principalmente attribuibili all'esponenziale aumento nella potenza di calcolo e all'accesso a enormi quantità di dati, l'avvento dei "*big data*".

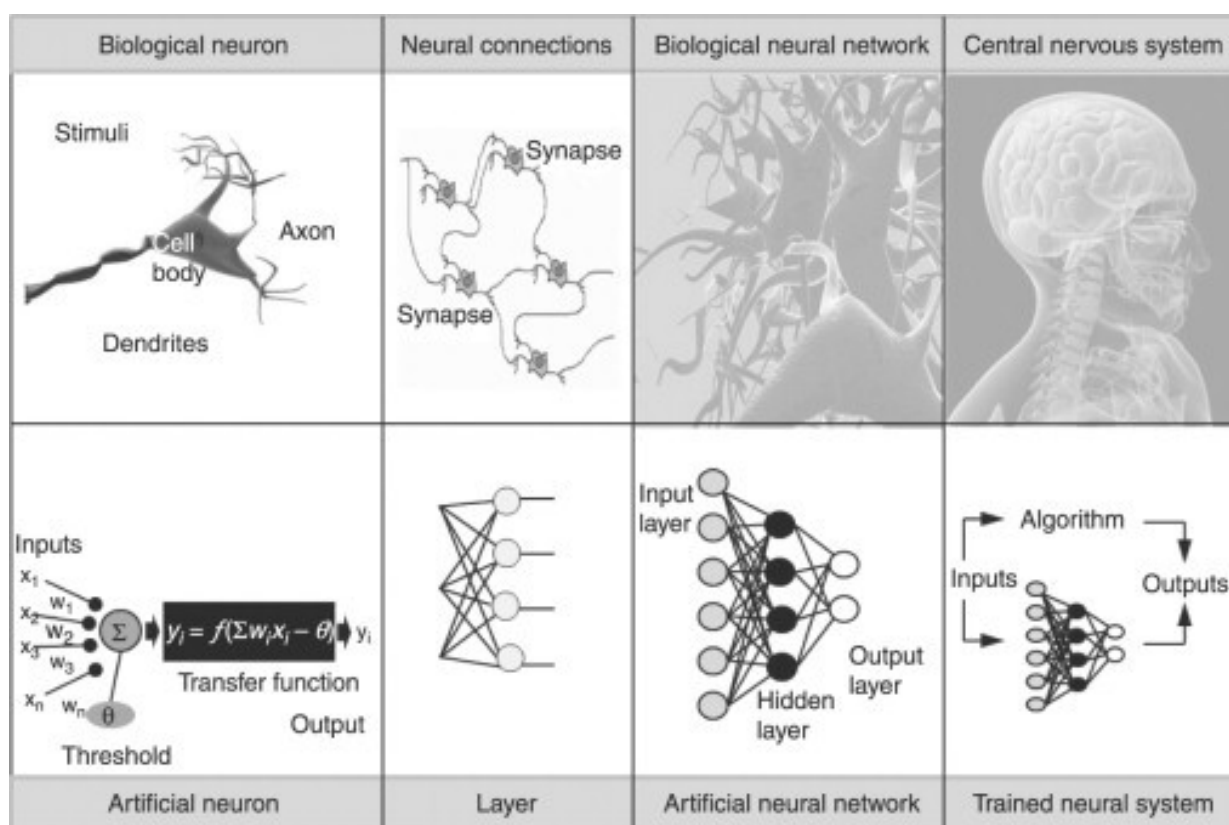
L'apprendimento tramite machine learning è spesso suddiviso in tre aree distinte:

- 1 Apprendimento supervisionato: Il sistema apprende da grandi set di dati a cui è stata assegnata manualmente una classificazione, ovvero una etichetta "*label*". L'esempio del gatto sopra riportato, che prevedeva la visualizzazione di migliaia di immagini di gatti da parte del sistema, richiederebbe che tutte le immagini fossero etichettate come "*gatto*" oppure come "*non gatto*" affinché si possa parlare di apprendimento supervisionato.
- 2 Apprendimento senza supervisione: si tratta di trovare modelli e strutture nei dati quando non esiste una classificazione pre esistente. Il sistema di IA stesso ha il compito di trovare delle caratteristiche in comune, quindi delle regolarità nei dati in ingresso e classificare questi ultimi in vari gruppi detti "*cluster*". Sarà poi compito del ricercatore dare significato ai vari cluster trovati dall'IA, questo approccio è usato spesso nella ricerca scientifica o nell'analisi del comportamento degli utenti online.
- 3 Apprendimento per rinforzo "*reinforcement learning*" (RL): in questo caso vengono apprese quali sono le azioni migliori che massimizzano una qualche misura di "ricompensa" attraverso interazioni per tentativi ed errori con l'ambiente. I sistemi RL vengono spesso definiti "agenti", perché imparano ad agire in modo ottimale in ambienti diversi. I sistemi AlphaGo e AlphaZero sviluppati da DeepMind, una società controllata da Google, sono un esempio di agenti addestrati tramite il RL che hanno imparato rispettivamente il gioco del Go e quello degli scacchi. Per imparare il sistema ha giocato a partite simulate contro sé stesso, e ha imparato, completamente da zero, quali mosse è meglio eseguire date determinate posizioni sulla scacchiera, basandosi sull'esito finale della partita (segnale di ricompensa). Questo approccio ha permesso di generare algoritmi così forti da battere non soltanto qualsiasi giocatore umano, ma anche tutti i programmi pre esistenti. Ci sono solide prove che il cervello umano impieghi una sorta di RL, nel quale il neurotrasmettitore dopamina svolge un ruolo chiave nel sistema della ricompensa.

In questa tesi sperimentale verrà fatto uso dell'apprendimento supervisionato, dunque la trattazione dei successivi capitoli è relativa a questa branca del machine learning.

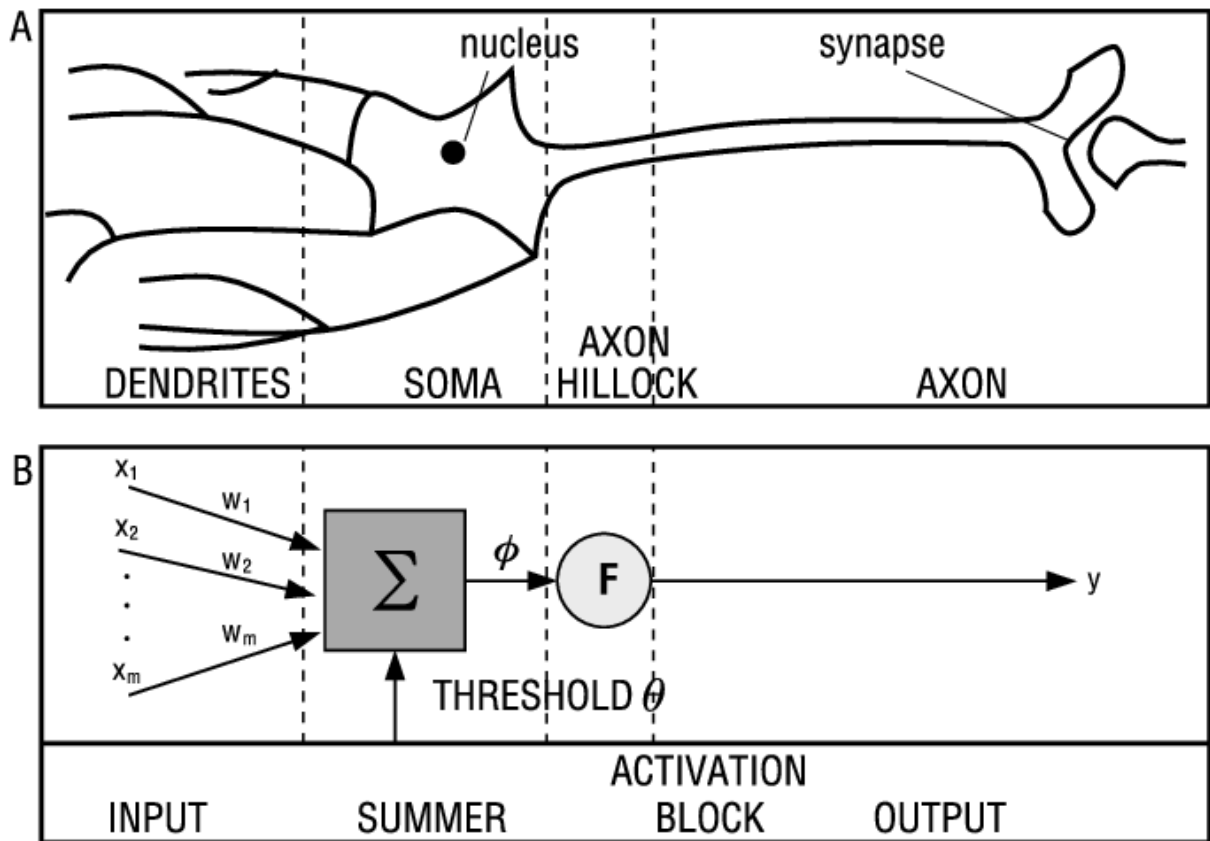
2.4 Reti neurali artificiali

Le reti neurali artificiali (ANN) sono una branca dell'intelligenza artificiale in cui sia il nome che la struttura prendono ispirazione dal cervello. Il cervello umano contiene miliardi di neuroni che agiscono come interruttori organici. I neuroni sono disposti su vari strati e interconnessi a formare una struttura complessa chiamata rete neurale. L'output di un singolo neurone dipende dagli input di migliaia di neuroni interconnessi. Nell'uomo parte dell'apprendimento presuppone l'attivazione ripetuta e sincrona di alcune connessioni neurali, e questa ripetizione, così come la stimolazione ad alta frequenza, rafforza le connessioni coinvolte [81]. Nella figura sottostante sono riassunte le similitudini strutturali e di funzionamento tra la realtà biologica e quella artificiale, sia nei singoli componenti che nella architettura complessiva.



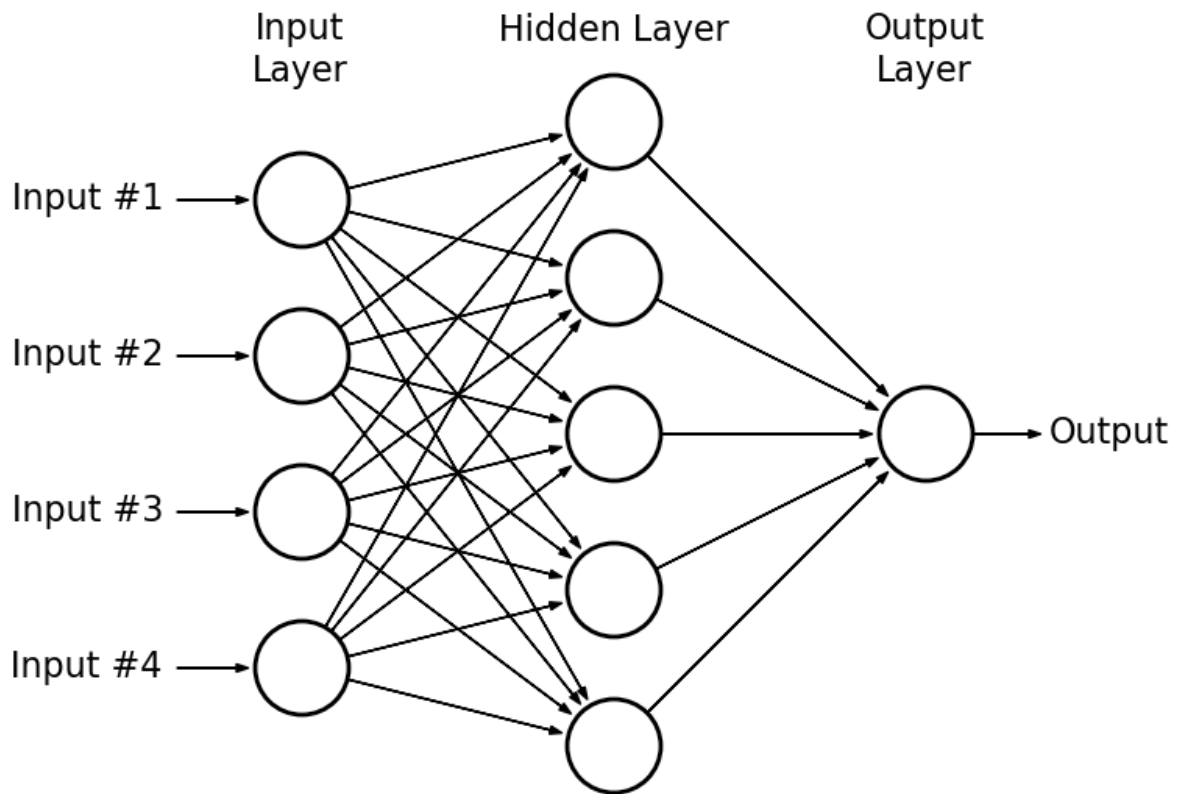
Va specificato che la struttura del cervello biologico è molto più complessa e meno omogenea di quanto lo siano le reti neurali artificiali oggi utilizzate. Pertanto vengono riprodotti solo gli schemi e i componenti principali, e non c'è vera corrispondenza anatomica e funzionale tra le reti neurali artificiali e biologiche.

Le unità funzionali della rete neurale, i neuroni artificiali, anche detti nodi della rete, sono stati modellati per la prima volta nel 1943 da McCulloch e Pitts, che hanno modellato un neurone come un interruttore che riceve input da altri neuroni e, a seconda del totale ponderato in ingresso, viene attivato o resta inattivo [82].



Le caratteristiche della rete neurale sono determinate dal numero di strati, il numero di neuroni per ogni strato, da come i neuroni dei vari strati sono interconnessi e dalla funzione di attivazione scelta, che andrà a determinare la soglia di attivazione del singolo neurone.

L'architettura più usata, che verrà utilizzata anche in questa tesi è *"fully connected"*, una configurazione in cui tutti i nodi di uno strato *"layer"*, sono connessi con i nodi dello strato successivo.



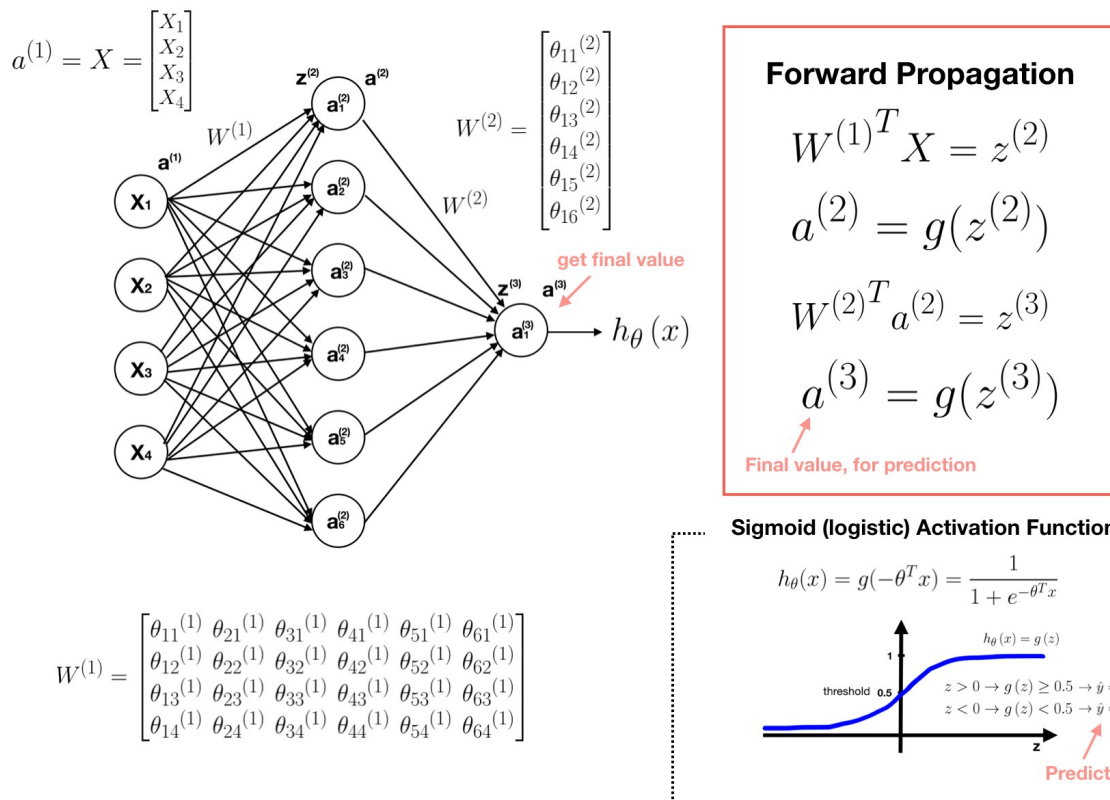
Il primo strato, chiamato *"input layer"*, rappresenta i parametri in ingresso, della rete neurale, che possono essere, nel caso delle immagini, i singoli pixel dell'immagine, oppure parametri significativi più complessi *"features"* che il programmatore ritiene opportuni.

Gli strati successivi della rete vengono chiamati *"hidden layers"*, degli strati nascosti, che assumono, nel corso dell'addestramento, valori ai quali spesso è difficile attribuire un significato. Sono delle rappresentazioni interne alla rete, derivanti da combinazioni dei valori di attivazione assunti dai singoli nodi degli strati precedenti.

L'ultimo strato della rete è lo strato dell'output, lo strato che rappresenta la decisione assunta dalla rete neurale in merito al particolare caso in questione.

Il cervello biologico, nel normale processo decisionale, scarta la maggior parte delle informazioni disponibili perché non rilevanti per la situazione concreta che è preposto ad affrontare. Allo stesso modo in una rete neurale addestrata ogni nodo ha un *"peso"* diverso nel

processo decisionale, così come diversa è l'importanza delle singole caratteristiche da valutare per prendere la decisione giusta.



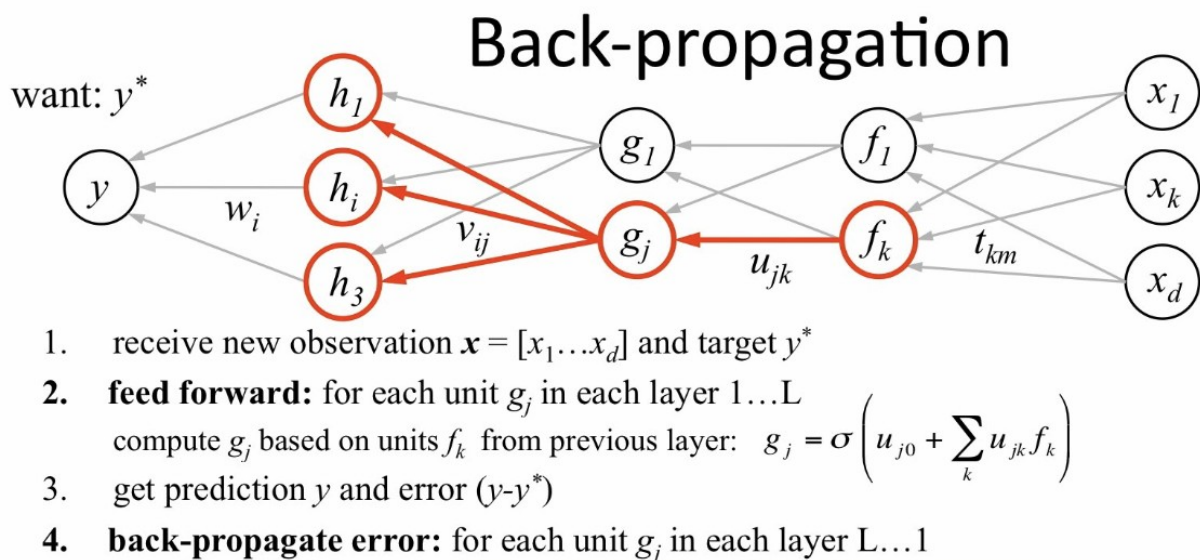
La propagazione delle informazioni che percorrono i vari strati della rete ad iniziare dallo stato degli input, fino a quello degli output si chiama “forward propagation” e può essere modellizzata usando gli strumenti dell'algebra lineare.

Possiamo rappresentare con un vettore lo stato dei nodi e con una matrice tutte le connessioni che collegano lo strato in questione a quello successivo. Ogni elemento della matrice rappresenta il “peso” che contraddistingue il collegamento tra due nodi di strati adiacenti. Questo simbolismo oltre ad essere comodo e ordinato, è molto efficiente dal punto di vista computazionale.

Ad esempio nella figura sopra riportata si evince che il primo nodo del secondo strato a_1 subisce l'influenza di tutti i nodi dello strato precedente $x_1, \dots, x_4$ nella misura riportata nella prima colonna della matrice $W^{(1)}$. Il risultato di questa moltiplicazione sarà poi l'argomento della funzione di attivazione, ed il risultato di questo ultimo calcolo determinerà l'attivazione o meno del neurone a_1 . Questa computazione estesa in sequenza per ogni neurone di ogni strato, fino allo strato degli output, rappresenta il funzionamento della rete neurale.

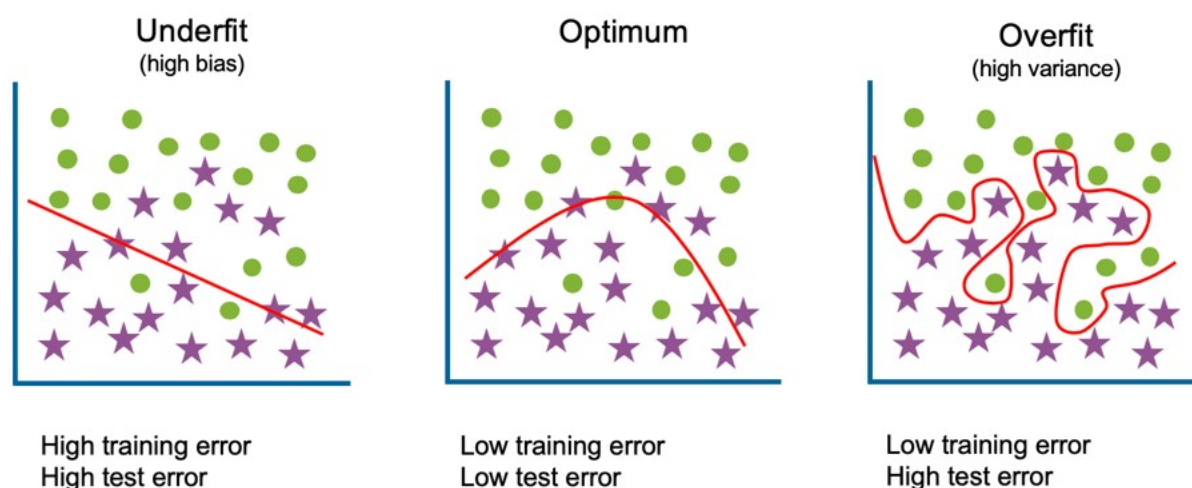
Così come per l'uomo è molto più difficile e dispendioso acquisire delle nuove abilità piuttosto che esercitarsi in attività familiari e apprese alla perfezione, anche per quanto riguarda le reti

neurali le elaborazioni sopra descritte sono molto facili e veloci da eseguire per un calcolatore. Questo perché il processo sopra descritto rappresenta soltanto la propagazione delle informazioni tra i vari strati, fino ad ottenere un output. La parte più difficile è che richiede una grande potenza computazionale è quella relativa all'addestramento della rete, che consiste nel selezionare i valori di ogni matrice che fanno funzionare al meglio la rete neurale, ovvero ne massimizzano la performance. A tal fine viene usato l'algoritmo di retropropagazione dell'errore "*backpropagation algorithm*" che consiste in una procedura ciclica di aggiornamento della matrice dei "pesi sinaptici" che attenua progressivamente, al termine di ogni ciclo, la discrepanza (o errore) fra il risultato noto "*labeled*" e risultato effettivo nel processare la serie dei dati in ingresso. Le interazioni si arrestano quando la procedura converge, ovvero quando la discrepanza scende al di sotto di un limite prefissato. Non può essere tuttavia garantito che questo avvenga in tutti i casi. Al termine della fase di apprendimento, la rete viene testata con dati diversi da quelli utilizzati per l'addestramento, utilizzando la matrice dei pesi sinaptici ottimizzata in precedenza.



L'obiettivo finale è avere una rete neurale che sia in grado di prendere decisioni o classificare correttamente nuovi dati, diversi da quelli usati nella fase di addestramento. Per questo motivo per prima cosa è importante che l'algoritmo impari a riconoscere tutte le caratteristiche significative nei dati usati in fase di allenamento, e classificare tali dati correttamente. D'altra parte si rivela spesso controproducente un apprendimento troppo efficace di tutte le caratteristiche presenti nei dati usati per l'addestramento. Questo accade perché anche insiemi di dati abbastanza grandi, contengono spesso delle caratteristiche in comune, che sono in realtà

casuali, e non apportano alcuna informazione utile da apprendere. In questo caso l'algoritmo "impara" qualcosa che in realtà è "rumore di fondo" e questo ostacola che sia svolto al meglio il compito che si vorrebbe insegnare all'algoritmo. Si tratta dei problemi di "*underfitting*" e "*overfitting*"



L'immagine sovrastante illustra il concetto in uno spazio bidimensionale. In caso di underfitting l'algoritmo agisce in maniera troppo grossolana, mentre nel caso di overfitting risulta intuitivo che seppure l'algoritmo non ha sbagliato a classificare nemmeno un caso dei dati di allenamento, questo non ha colto alla perfezione la regolarità dei dati perché troppo focalizzato al dettaglio di quei particolari dati di addestramento.

Molte scelte importanti nella struttura e nel funzionamento dell'algoritmo restano arbitrarie. Queste caratteristiche si chiamano "iperparametri" e riguardano il numero di nodi e di strati della rete, il tipo di funzione di attivazione, l'inizializzazione dei parametri della matrice, la normalizzazione dei dati di input, il numero di iterazioni in fase di addestramento, e molte altre. La scelta degli iperparametri migliori da utilizzare dipende dal caso specifico, pertanto addestrare una rete neurale, affinché funzioni bene e sia affidabile su nuovi dati, resta ad oggi un'arte.

2.5 Applicazioni in medicina

Ci sono molte possibilità di utilizzare l'intelligenza artificiale in medicina al fine di migliorare prestazioni, precisione ed efficienza. Questa tecnologia non intende sostituire il medico, ma ridurre il carico di lavoro e il sovraccarico, aiutare e ottimizzare il suo lavoro, ridurre i costi, rendere più facile, precoce e accurata la diagnosi. Tutto ciò si traduce in una migliore cura del paziente con riduzione di morbidità e mortalità.

Stime recenti valutano l'impatto economico dell'IA nel campo medico in cifre sbalorditive. I costi relativi alla sanità sono intorno al 10% o più per i prodotti interni lordi di molti paesi dell'UE [83]. La crescita del mercato dell'IA sanitaria è di circa il 40% annuo e si stima che, solo negli USA, le applicazioni della IA in Medicina possono far risparmiare 150 miliardi di dollari di costi sanitari annui entro il 2026 [84]. In previsione il mercato dei test genetici, raggiungerà 22 miliardi di dollari nel 2024. Attualmente sono disponibili circa 75.000 test genetici, molti dei quali sono test diretti al consumatore [85].

Un indubbio vantaggio dell'intelligenza artificiale è la capacità di elaborare enormi quantità di dati, e la capacità di riconoscere anche sottili regolarità che gli esseri umani non possono vedere. La radiologia è stata in prima linea in questa trasformazione, insieme ad alcuni rami della chirurgia con dispositivi di realtà aumentata e robot chirurgici. Altri campi includono specialità legate al riconoscimento di immagini (es. anatomia patologica, medicina di laboratorio, dermatologia, oftalmologia). Oltre a sistemi per la "diagnosi assistita da computer" si sono diffusi vari strumenti di assistenza online, come App e chatbot, sia per aree mediche specifiche che per il grande pubblico, con "assistenti sociali" per i pazienti ricoverati, in particolare bambini e anziani. Inoltre, i dispositivi indossabili e l'internet delle cose (IoT) consentono il monitoraggio in tempo reale delle informazioni fisiologiche, anche da remoto. Un'applicazione avveniristica consiste nell'integrare i dati medici e dei social media, per rivelare correlazioni cliniche da associare a interventi automatizzati, ad esempio per la prevenzione del suicidio.

In seguito verranno approfonditi con maggiore dettaglio i progressi ad oggi nei singoli campi:

2.5.1 Radiologia

La più ampia applicazione dell'IA è ad oggi nel campo della radiologia. Questo è dovuto in gran parte al notevole progresso nelle attività di riconoscimento delle immagini, e all'espansione esponenziale di dati digitali disponibili. Grande stimolo per gli investimenti nel campo è stato l'aumento del numero di esami radiologici eseguiti, il conseguente aumento del carico di lavoro per radiologi e una carenza di esperti qualificati. Poiché i radiologi devono prendere decisioni e fare affidamento sulla loro percezione visiva, è spesso si verificano errori a seguito di carichi di lavoro così drammatici [86]. Più gruppi hanno sviluppato algoritmi per consentire una diagnosi più rapida e migliorare la visualizzazione delle patologie [87, 88]. Una piattaforma che evidenzia il sanguinamento intracranico, sviluppata da MaxQ-AI Ltd ha ottenuto la certificazione CE. Questa start-up israeliana ha sviluppato uno strumento di supporto decisionale che opera in tempo reale in scenari medici acuti [89, 90]. Vengono elaborate scansioni TC e rilevato l'eventuale sanguinamento intracranico che viene evidenziato al radiologo [91]. Allo

stesso modo, Viz.ai Inc, una società di Stanford, ha sviluppato in collaborazione con l'università di San Francisco, un programma che mira a ridurre il tempo che intercorre tra la diagnosi il trattamento una volta eseguita la scansione TC. Questa piattaforma approvata dalla FDA [92] può rilevare occlusione dei vasi cerebrali che sono causa di ictus ischemico [93]. Il sistema analizza le immagini e quando c'è un sospetto di occlusione di una arteria cerebrale, il caso viene inviato immediatamente al radiologo e al neurologo bypassando il normale flusso di lavoro.

Un'altra start-up, Zebra Medical Vision Ltd. (Shefayim, Israele) è operativa in 50 ospedali a livello globale e ha analizzato più di un milione di scansioni di pazienti [94]. Le funzionalità attuali includono rilevamento automatico di patologie epatiche, polmonari, cardiovascolari e ossee. Ad esempio, il rilevamento automatico di fratture vertebrali viene eseguito utilizzando una serie di algoritmi applicati su scansioni TC del torace e dell'addome. Altri algoritmi rilevano l'osteoporosi e calcolano la densità minerale ossea in maniera simile al punteggio DEXA (Dual Energy X-ray Assorbimetria) [95]. L'uso dell'IA per la diagnosi è stato dimostrato essere migliore delle prestazioni umane in alcune aree come la ricerca delle metastasi nei linfonodi e il rilevamento di noduli maligni alla mammografia [87, 96].

Nell'epidemia attualmente in atto la TC è stata parte integrante della valutazione iniziale dei pazienti con peggioramento dello stato respiratorio o infezione da SARS-CoV-2 confermata in più centri a Wuhan, in Cina, così come nel nord Italia. Gli algoritmi basati sull'intelligenza artificiale possono identificare le scansioni TC con polmonite associata a SARS-CoV-2, nonché distinguere le polmoniti non correlate a SARS-CoV-2 con elevata specificità in diverse popolazioni di pazienti. Una serie di algoritmi basati sulle reti neurali, addestrati per identificare le modificazioni nella pleura parietale e nel parenchima polmonare in corso di polmonite da SARS-CoV-2 possono raggiungere una precisione fino al 90,8% [97].

A causa del rapido aumento del numero di casi nuovi e sospetti di SARS-CoV-2, potrebbe essere possibile un ruolo di primo piano per approcci che facciano uso di intelligenza artificiale per la valutazione dell'imaging. Un altro risultato di rilievo è stato ottenuto dall'istituto di ricerca Damo Academy, di proprietà del gigante cinese dell'e-commerce Alibaba, che ha sviluppato un algoritmo di intelligenza artificiale in grado di rilevare l'infezione da coronavirus con una precisione fino al 96% [98]. L'algoritmo è stato utilizzato per la prima volta nell'ospedale di recente costruzione Qiboshan a Zhengzhou, nella provincia di Henan. Per metterlo alla prova sono stati analizzati i dati di 5.000 persone con un risultato positivo del tampone, impiegando per l'intero processo soltanto 20 secondi.

2.5.2 Medicina Interna

Come accennato nell'introduzione nel 2011, il sistema informatico di IBM Watson ha battuto i due giocatori con il punteggio più alto gioco televisivo "Jeopardy!". A seguito di questo successo, IBM ha intrapreso la sfida di adattare questa tecnologia, che rientra del più ampio progetto Deep QA, verso la medicina [99]. L'utilità di questo algoritmo era dettata dagli elevati tassi di errore medico [100, 101], così come il costo elevato e la bassa efficienza dell'area internistica. L'obiettivo era raccogliere informazioni, organizzarle e fornire poi consigli per migliorare la gestione clinica il processo decisionale, integrando la medicina basata sull'evidenza (studi randomizzati controllati), le linee guida e la cartella clinica elettronica. Un esempio è il caso dell'iperparatiroidismo, una condizione significativamente sotto-diagnosticata con solo il 50% dei pazienti indirizzati per l'intervento chirurgico necessario [102]. Somnay et al. in uno studio retrospettivo multicentrico, hanno rilevato che l'IA identificata correttamente il 97% dei casi. La diagnosi era basata sull'accesso a cartelle cliniche elettroniche dei pazienti che includevano età, sesso e livelli di calcio, fosfato, PTH, vitamina D e creatinina. Questo studio suggerisce che l'implementazione dell'IA nelle cartelle cliniche elettroniche può migliorare la diagnosi del paziente e con essa la terapia e gli esiti nel lungo periodo. Nonostante i successi in alcuni ambiti, il processo decisionale clinico di sistemi di supporto come Watson sono ancora nella fase iniziale degli studi clinici e vanno perfezionati. Migliorie necessarie sono la trasparenza del processo decisionale in modo che l'utente possa capire su cosa sia fondata la raccomandazione, inoltre, è importante ricordare che questi sistemi sono progettati per supportare e non per sostituire i medici.

2.5.3 Cardiologia

L'applicazione dell'IA si traduce in una più rapida interpretazione e diagnosi in molte aree della cardiologia. La lettura dell'elettrocardiogramma viene interpretata automaticamente, mentre nell'ecocardiografia con modalità 3D il programma fornisce automaticamente misurazioni della funzione cardiaca. Applicati all'imaging SPECT e alla TC gli algoritmi possono determinare automaticamente la perfusione cardiaca e la calcificazione dei vasi coronarici. La risonanza magnetica cardiaca può eseguire la segmentazione automatica e misurare la perfusione e il sangue flusso [103]. L'integrazione dell'IA nella cartella clinica elettronica è stata dimostrata essere efficace nella riduzione della mortalità tramite diagnosi precoce dell'insufficienza cardiaca. Ciò è dovuto alla capacità dell'IA di eseguire una valutazione longitudinale molto più estesa dei dati e quindi determinare significativi fattori predittivi per l'insufficienza cardiaca [104].

2.5.4 Gastroenterologia

Spesso la diagnosi e il trattamento in gastroenterologia si basano su immagini endoscopiche dello stomaco, del piccolo intestino e del colon. La diagnosi precoce dei tumori è un fattore chiave per la cura del paziente e i regimi di screening sono applicati in tutto il mondo. Per migliorare il rilevamento dei tumori è stato sviluppato un sistema basato sull'intelligenza artificiale [105]. Il sistema CAdE (sistema di diagnosi assistita da computer) avverte l'endoscopista nel caso compaiono immagini sospette sullo schermo evidenziando l'area dell'anomalia. Il CAdE ha dimostrato di avere un tasso di rilevamento del 94% dei polipi del colon [106]. Questo studio fornisce una buona prova della capacità delle piattaforme basate sull'intelligenza artificiale di fornire diagnosi accurate e veloci, permettendo all'occorrenza di assistere gli endoscopisti meno esperti.

2.5.5 Oftalmologia

La retinopatia diabetica (RD) colpisce il 38% dei 400 milioni di persone nel mondo che soffrono di diabete. Questa condizione colpisce i piccoli vasi sanguigni della retina e può causare emorragia o distacco di retina, con conseguente riduzione della vista, fino alla cecità [107,108]. L'American Academy of Ophthalmology raccomanda lo screening, tramite esame del fondo oculare, di questa enorme popolazione di pazienti per diagnosticare la RD nella sua fase iniziale [109]. L'IA si è dimostrata essere efficace per una diagnosi precoce della retinopatia diabetica, tanto che negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha accettato che la valutazione del fondo oculare, al fine di rilevare la retinopatia diabetica, non necessiti più della firma del medico. Il medico scatta una foto del fondo, ma è l'algoritmo che giudica se la retinopatia è presente.

2.5.6 Chirurgia

L'informatica è già entrata in sala operatoria sotto forma di chirurgia robotica assistita, la tecnologia oggi disponibile aumenta già le capacità del chirurgo sia visive (telecamere 3D, visione agli infrarossi) che meccaniche (articolazione intuitiva dello strumento, eliminazione del tremore e ridimensionamento del movimento). L'intelligenza artificiale può essere applicata in sala operatoria in molte forme: supporto per l'anestesia [110], miglioramento del flusso di lavoro della sala operatoria e della sicurezza del paziente.

2.5.7 Anatomia Patologica

Nella rilevazione del cancro ai polmoni, gli algoritmi di intelligenza artificiale hanno dimostrato di essere più efficaci del personale medico meno esperto. In uno studio, utilizzando 2186 vetrini di adenocarcinoma polmonare e carcinoma a cellule squamose colorati con ematossilina-eosina per istopatologia, Yu et al. hanno dimostrato la validità di utilizzo dell'IA nella diagnosi patologica [111].

2.5.8 Farmacologia

La tecnologia dell'intelligenza artificiale è utilizzata per migliorare il processo di sviluppo di nuovi farmaci. Lo sviluppo di farmaci è un processo notoriamente costoso e lungo. Quasi il 62% delle nuove molecole chimiche coinvolte negli studi clinici di fase IIb e III non raggiunge la commercializzazione. Le tecnologie che incorporano l'intelligenza artificiale sono diventate strumenti versatili che possono essere applicati nelle varie fasi dello sviluppo di farmaci, come l'identificazione dei bersagli farmacologici, la progettazione di nuovi farmaci, il miglioramento dell'efficienza. Secondo gli specialisti, l'IA sarà anche sempre più utilizzata nel processo di ricerca e sviluppo di farmaci. Fino a poco tempo fa, ci volevano dai 3 ai 5 anni per definire se una particolare molecola meritava ulteriori ricerche. Oggi, grazie all'utilizzo di intelligenza artificiale, chimica predittiva e modellazione in silico, questa fase dura dai 12 ai 18 mesi [112].

2.6 Applicazioni in dermatologia

Per molte patologie di interesse dermatologico, il lavoro dello specialista consiste nel classificare le lesioni cutanee che osserva. D'altra parte collezionare immagini di lesioni cutanee è piuttosto agevole e non comporta alcun fastidio per il paziente. Per questo l'IA, in particolare il campo della "*computer vision*" è particolarmente adatto ad essere applicato in questa branca della medicina. Numerosi sono i tentativi di sfruttare questa tecnologia per applicazioni dermatologiche. In un recente sondaggio internazionale condotto su 1.271 dermatologi, l'85,1% degli intervistati era consapevole dell'IA come tecnologia emergente nel proprio campo, ma solo il 23,8% aveva una conoscenza buona o eccellente sull'argomento [113]. Inoltre, il 77,3% concordava sul fatto che l'IA porterà un qualche miglioramento nelle cure dermatologiche e il 79,8% pensava che l'insegnamento della IA dovrebbe far parte della formazione medica. Ad oggi, esistono molte pubblicazioni su argomenti specifici dell'IA in dermatologia, e la stragrande maggioranza degli articoli pubblicati descrivono la progettazione di algoritmi basati sull'intelligenza artificiale in grado di eseguire attività correlate alla dermatologia. Gran parte di

questi studi sono pubblicati da ricercatori di ingegneria con pochi dermatologi come coautori, sebbene Zakhem et al. hanno evidenziato, nella loro review sugli algoritmi di screening del melanoma, che quando i dermatologi sono stati coinvolti nella progettazione dello studio, i dati raccolti erano significativamente più numerosi e rappresentativi di scenari clinici reali [114].

Uno studio interessante è stato condotto da Dreiseitl et al. [115]. Nel loro protocollo, i pazienti con lesioni pigmentate non ancora diagnosticate si sono presentati in clinica dermatologica e sono stati valutati separatamente da medici non esperti forniti di un dispositivo con IA e da dermatologi esperti. L'impostazione particolare era atta a riprodurre più fedelmente uno scenario di pratica clinica realistico.

2.6.1 Lesioni da pressione

Esiste un numero crescente di ricerche sulle ulcere, in particolare nei pazienti diabetici, atte a trovare metodi per migliorare la valutazione delle ferite utilizzando il riconoscimento delle immagini. Dhane et al. hanno dimostrato la capacità di un algoritmo di IA di segmentare l'area di ulcere mal definite con una sensibilità dell'87,3% e una specificità del 95,7% [116]. Mukerjee et al. hanno dimostrato la capacità di un'applicazione AI di classificare il tessuto di granulazione, e quello necrotico con un'accuratezza dell'87,61% [117]. Altri studi si sono concentrati su strumenti di calcolo del rischio, che sfruttano i dati nelle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti, per prevedere la loro tendenza a sviluppare ulcere da pressione in futuro [118].

2.6.2 Dermatosi infiammatorie

Esistono diversi articoli su algoritmi di IA per le dermatosi infiammatorie. La maggior parte di questi studi finora si è concentrata sul miglioramento dei metodi di classificazione della psoriasi. Un esempio rappresentativo è uno studio condotto da Shrivasta et al., che ha confrontato la capacità di diverse applicazioni di classificare la gravità delle lesioni della psoriasi. I sistemi descritti hanno raggiunto sensibilità medie comprese tra 93,81 e 99,76% e specificità medie comprese tra 97 e 99,99% [119]. Emam et al. hanno sviluppato un algoritmo per la psoriasi che oltre il riconoscimento delle immagini era capace di prevedere le risposte del paziente con psoriasi alla terapia con farmaci biologici utilizzando dati clinici raccolti durante la visita specialistica come il peso del paziente e l'età di insorgenza della psoriasi [120].

Oltre alla psoriasi, sono stati sviluppati algoritmi che classificano l'acne, il lichen planus, la pitiriasi lichenoidale e la dermatomiosite [121]. Seite et al. hanno sviluppato uno strumento di intelligenza artificiale per smartphone che classifica i tipi di lesioni dell'acne (comedonica, infiammatoria, post infiammatoria, ecc.) [122]. Huang et al. hanno sviluppato un classificatore

multi malattia in grado di analizzare 34 attributi (ad esempio, eritema, desquamazione, confini definiti, ecc.) e differenziare diverse malattie papulo-squamose come psoriasi, dermatite seborroica, lichen planus, pitiriasi e dermatite [123].

Sebbene la maggior parte dei lavori in letteratura si basi su immagini di cute, è stato sviluppato anche un algoritmo che sia capace di valutare le immagini ecografiche muscolari e discriminare tra muscoli normali e quelli affetti da dermatomiosite, polimiosite o miosite da corpi inclusi, con accuratezza tra il 76,2 e l'86,6% [124].

2.6.3 Lesioni melanocitarie della cute

Come ampiamente esposto nel primo capitolo, il melanoma è la patologia di interesse dermatologico di gran lunga più letale e, nella quale la diagnosi precoce è particolarmente importante. Non sorprende dunque che la maggior parte delle applicazioni dermatologiche dell'intelligenza artificiale sia rivolta ad algoritmi che classificano le lesioni melanocitarie della cute in benigne o potenzialmente maligne. A riprova dell'interesse crescente per questo argomento vi è il fatto che dal 2016 viene svolto ogni anno un concorso internazionale di intelligenza artificiale in ambito dermatoscopico [125]. Nell'ultima edizione l'algoritmo che si è aggiudicato il primo posto aveva un'area sotto la curva (AUC) di 0,87, che era superiore a quella dei dermatologi (0,74) e dei medici non specialisti (0,66) ($P < 0,001$ per tutti i confronti). La sensibilità complessiva era comparabile a quella dei dermatologi pari al 76,0%, ma l'algoritmo aveva una specificità superiore (85,0% contro 72,6%, $P = 0,001$).

Una review sistematica dei vari algoritmi per il riconoscimento fotografico di lesioni melanocitarie della cute è stata eseguita da Safran et al. che hanno esaminato 48 strumenti di screening per melanoma che fanno uso di intelligenza artificiale. Questa pubblicazione ha dimostrato una sensibilità media dell'87,60% e una specificità media dell'83,54% [126].

Uno dei risultati più importanti nel campo è stato pubblicato da Esteva et al. nel 2017 nella rivista Nature e riguarda un algoritmo capace di classificare una vasta gamma di lesioni cutanee con notevole accuratezza. Questo studio ha utilizzato una particolare architettura della rete neurale chiamata Google Inception V3, che era stata precedentemente addestrata su 1,28 milioni di immagini di oggetti generici. Usando il transfer learning, una tecnica che inizializza gli ultimi strati della rete neurale, ma preserva le capacità apprese dagli strati precedenti di cogliere caratteristiche di basso livello. Gli autori hanno addestrato l'algoritmo utilizzando 129.450 immagini dermoscopiche e cliniche precedentemente classificate. Questo è stato il primo algoritmo a mostrare un'accuratezza comparabile ai dermatologi sia nella classificazione del carcinoma a cellule squamose rispetto alla cheratosi seborroica che del melanoma maligno

rispetto ai nevi benigni. In un test preliminare delle performance la rete neurale ha raggiunto una precisione del 72,1% mentre i due dermatologi coinvolti hanno raggiunto rispettivamente il 65,56 e il 66% di accuratezza. Per la convalida definitiva l'algoritmo è stato testato, utilizzando solo immagini non utilizzate in fase di addestramento, di lesioni con diagnosi confermata istologicamente da biopsia. In questo ultimo test la rete neurale ha raggiunto un'AUC complessiva superiore al 91%, una performance comparabile alla media dei 21 dermatologi coinvolti nello studio [127].

È importante tenere a mente che l'accuratezza diagnostica del dermatologo medio è ben diversa da quella dei medici non specialisti. Gli autori di una review sistematica osservano che per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica del melanoma, la sensibilità per i dermatologi era dell'81-100% mentre quella per i medici non specialisti era del 42-100% [128].

Studi di Brinker e colleghi hanno dimostrato che le reti neurali possono mostrare sensibilità e specificità superiori nella classificazione del melanoma sia rispetto ai dermatologi specialisti che a quelli in formazione [129, 130]. In uno dei loro studi, questi ricercatori hanno utilizzato il transfer learning su una rete neurale CNN ResNet50 pre-addestrata e l'hanno addestrata con 4204 immagini di melanomi e nevi benigne comprovati da biopsia in rapporto 1:1. Hanno anche chiesto a 144 dermatologi (52 dermatologi specialisti e 92 specializzandi) di classificare 804 immagini dermoscopiche di lesioni con conferma istologica. La rete neurale addestrata ha raggiunto una maggiore sensibilità (82,3 contro 67,2%) e specificità (77,9 contro 62,2%) rispetto ai dermatologi specialisti e agli specializzandi. Sebbene questi risultati siano promettenti, sono state utilizzate le stesse immagini sia per l'addestramento che per la convalida, pertanto, non è chiaro se questi risultati siano generalizzabili ad altri insiemi di dati.

Sebbene la maggior parte di questi studi contrapponga algoritmi di intelligenza artificiale a dermatologi, un recente studio di Hekler et al. ha provato che la combinazione di intelligenza umana e artificiale realizza una migliore classificazione delle immagini rispetto ai soli dermatologi o alla sola classificazione da parte di una rete neurale. La precisione media è aumentata dell'1,36% quando i dermatologi hanno collaborato con l'IA [131]. Questi risultati non sono statisticamente significativi, ma rappresentano comunque un passo importante verso la ricerca del modo migliore per massimizzare la combinazione di intelligenza umana e artificiale. Altri studi hanno integrato ulteriori dati clinici, come i dati demografici dei pazienti (cioè età, sesso, ecc.) alle immagini delle lesioni e hanno dimostrato che un classificatore basato sia su dati clinici del paziente che sulle immagini dermoscopiche è più accurato di un classificatore basato soltanto sulle immagini dermoscopiche [132, 133]. Un altro studio ha combinato immagini dermoscopiche con immagini macroscopiche per aumentare l'accuratezza del classificatore

[134]. Quando diagnosticano lesioni cutanee, i medici in genere non ispezionano soltanto visivamente la pelle, ma tengono contemporaneamente conto di molti dati clinici rilevati con l'esame obiettivo e con l'anamnesi. L'uso di questi dati è promettente sia per creare algoritmi più accurati che per trovare quali siano i dati clinici più significativi.

È difficile convalidare i risultati di molti degli studi citati poiché i loro algoritmi non sono disponibili pubblicamente.

Altro aspetto importante di cui essere consapevoli è che gli algoritmi possono facilmente essere “confusi” da dettagli non rilevanti presenti nelle immagini dermatoscopiche. È stato notato infatti che artefatti come bolle d'aria, peli della pelle o le tacche del righello, interferiscono significativamente con il rilevamento automatico delle lesioni [135].

Un numero crescente di studi ha anche iniziato a classificare i tumori cutanei non melanocitici rispetto a lesioni benigne e pre-maligne [136]. Ad esempio, Spyridonos et al. hanno sviluppato un modello di IA in grado di differenziare tra cheratosi attinica e pelle normale con una specificità dell'89,8% e una sensibilità del 91,7% [137].

Complessivamente, la maggior parte della ricerca sull'IA in ambito dermatologico ha dimostrato la fattibilità tecnologica di una classificazione accurata, e ha portato prove a sostegno dell'utilità clinica di questi algoritmi. Ciò che resta da dimostrare è se tali strumenti possano essere implementati e utilizzati nella pratica clinica quotidiana.

2.6.4 Applicazioni per dispositivi mobili e monitoraggio domiciliare

Le applicazioni per dispositivi mobili combinate con gli algoritmi di intelligenza artificiale hanno un grande potenziale grazie alla loro portabilità e praticità. Lo screening del melanoma attraverso un'applicazione mobile potrebbe in definitiva aumentarne l'accessibilità, specialmente nelle aree più povere, con disponibilità limitata di dermatologi o in particolari condizioni geopolitiche, climatiche o storiche. Ad esempio attualmente il mondo deve affrontare la pandemia da SARS-CoV-2 e l'accesso alle cure mediche è diventato difficile. In questo scenario può essere apprezzata l'utilità di tecnologie che consentono lo screening tramite smartphone, dispositivi capillarmente diffusi anche tra le popolazioni meno abbienti.

Esistono attualmente due tipi di applicazioni mobili per lo screening del melanoma: tele-dermatologia e applicazioni per smartphone completamente automatizzate. Le applicazioni di tele-dermatologia inviano le immagini scattate dal paziente ad un dermatologo che farà la valutazione da remoto. Al contrario, le app automatizzate utilizzano un algoritmo incorporato per determinare la probabilità di malignità senza consultare il dermatologo. In uno studio italiano

viene illustrato come su 56 lesioni classificate da un app per dispositivi mobili come sospette, 14 (circa il 25%) sono state poi confermate dal dermatologo come lesioni da asportare. In un successivo sondaggio, il 70% dei pazienti ha affermato che non sarebbe andato da un dermatologo se non fosse stato per l'applicazione sullo smartphone [138]. Questo indica che tali tecnologie possono avere un impatto significativo nella sensibilizzazione della popolazione allo screening. È importante notare che questi strumenti non sostituiscono le visite periodiche dallo specialista, soprattutto perché ai pazienti possono sfuggire alcune lesioni chiave che invece il dermatologo nota a colpo d'occhio durante un esame completo della cute. Gli autori di una review sistematica del 2018 riferiscono che la sensibilità di queste applicazioni automatizzate può variare dal 7 all'87% e che generalmente vi è una mancanza di prove sulla sicurezza per l'utilizzo di queste applicazioni automatizzate per smartphone [139]. Più recentemente uno studio su un'applicazione per smartphone chiamata SkinVision ha riportato buoni risultati per un algoritmo addestrato su più di 130.000 immagini provenienti da più di 30.000 utenti. Questo algoritmo ha raggiunto una sensibilità dell'80% e una specificità del 78% [140].

La mancanza di regolamentazione di queste applicazioni e il potenziale di falsi negativi o positivi rendono, al momento, queste applicazioni non adeguate per un uso esclusivo da parte dei pazienti, mentre l'uso di queste applicazioni integrato con la consultazione medica potrebbe consentire ai pazienti di intraprendere più volentieri i programmi di screening.

2.7 Problematiche riscontrate

Dato che molti degli studi pubblicati indicano la superiorità degli algoritmi di apprendimento automatico rispetto ai dermatologi, vale la pena esplorare gli errori sistemici comunemente riscontrati in questi progetti.

2.7.1 Generalizzabilità

Uno dei principali limiti dell'IA è il fatto che le decisioni prese da queste tecnologie riflettono in definitiva i dati di input utilizzati per addestrare il sistema [141]. Questo implica che gli algoritmi possono essere utilizzati in modo affidabile solo nelle popolazioni per cui sono stati addestrati. Se le applicazioni vengono addestrate in una popolazione e testate in un'altra, i risultati non sono di regola generalizzabili perché soggetti a pregiudizi sistematici. Questa tendenza al bias sistematico ha numerose implicazioni per la dermatologia, dati i vari fattori demografici che influenzano la formulazione di una diagnosi come età, sesso, razza ed etnia per citarne alcuni. Vale anche la pena notare che i dati per l'addestramento vengono raccolti e

utilizzati in modo retrospettivo, ma le immagini acquisite per ognuna delle patologie potrebbero non essere rappresentative in termini di prevalenza delle patologie tipiche. Questo rende il materiale di addestramento dell'algoritmo diverso da quello offerto ai medici praticanti dalla reale casistica quotidiana.

2.7.2 Standardizzazione

Per l'ulteriore sviluppo, miglioramento degli algoritmi e la loro introduzione nella pratica clinica le immagini delle lesioni devono essere confrontabili. Dunque necessitano di criteri condivisi universalmente le modalità di acquisizione delle immagini come l'ingrandimento, la distanza e l'angolo ottimali ai quali va scattata la fotografia, la corretta illuminazione, lo strumento da utilizzare per acquisire le immagini.

L'intelligenza artificiale necessita di standardizzazione e ci sono numerosi aspetti non standardizzati in dermatologia a differenza di altre specialità come la radiologia [142].

2.7.3 Interpretabilità

Gli algoritmi di intelligenza artificiale vengono spesso aggiornati e addestrati con nuovi dati che cambiano i pesi delle matrici della rete senza intervento umano. Questo è il motivo per cui la tecnologia è stata spesso definita una "scatola nera" in quanto la logica dietro alle scelte effettuate non è accessibile [143]. Quando un dermatologo conduce una visita e arriva ad una diagnosi, questa può essere razionalizzata e spiegata sulla base delle prove cliniche esistenti, mentre decisioni prese dall'IA non possono essere interpretate in questo modo. Questa è una forte limitazione che rende incerto se la società e gli organismi di regolamentazione accetteranno l'uso diffuso degli algoritmi nella pratica clinica.

La normativa sulla protezione dei dati dell'Unione europea pone la "spiegabilità del processo decisionale degli algoritmi" come uno dei requisiti da soddisfare nell'ambito della trasparenza, che attualmente non è realizzabile [144].

La posizione legale degli algoritmi ha uno status incerto anche negli Stati Uniti, dove la Food and Drug Administration ha informato che le decisioni cliniche che fanno uso IA dovrebbero essere considerate guidate dall'IA, non fornite dall'IA, e che in ogni caso la responsabilità deve ricadere sul medico.

CAPITOLO 3: SCOPO DELLA TESI

Esaminati i lavori presenti in letteratura si è voluto, in collaborazione con la clinica di dermatologia degli ospedali riuniti di Ancona, creare un algoritmo per classificare le lesioni melanocitarie della cute presenti negli archivi della clinica. La rete neurale artificiale da noi costruita, dopo addestramento mediante i dati in ingresso sarà in grado di classificare le lesioni in benigne, sospette o maligne. Tali informazioni di ingresso, come evidenziato dai lavori citati, possono essere anche le fotografie stesse delle lesioni, così che la rete neurale sia “libera di imparare” le caratteristiche che distinguono le lesioni maligne da quelle benigne. Questo approccio richiederebbe però una capacità di elaborazione molto elevata e un numero di immagini necessarie all’addestramento dell’ordine delle decine o centinaia di migliaia [127]. L’approccio scelto in questa tesi per insegnare alla rete neurale a classificare le lesioni cutanee è di presentare alla rete neurale direttamente le caratteristiche morfologiche ricavate dalle immagini delle lesioni. In questo modo, le immagini delle lesioni vengono prima elaborate tramite un algoritmo creato appositamente per estrarre le caratteristiche (*features*) più significative quali asimmetria, irregolarità del bordo e dettagli riguardo alla pigmentazione.

In particolare, si è scelto di includere tra le caratteristiche da estrarre, i principi della regola ABCDE per la dermatoscopia descritta nel primo capitolo.

L’algoritmo per processare l’immagine è stato sviluppato in collaborazione con il dottore in ingegneria biomedica, Luigi Gabriel Troconis, ed è stato oggetto della sua tesi di laurea [145] e verrà brevemente descritto nelle sue componenti nella sezione materiali e metodi.

Nell’elaborazione dell’algoritmo si è usufruito anche dell’ambiente di programmazione di applicazioni presente in MATLAB.

CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI

4.1 Raccolta delle immagini

Questo studio ha utilizzato 336 immagini dermatoscopiche di lesioni cutanee, di cui 245 sono state scaricate dal dermatoscopio fisso del reparto modello *FotoFinder Medicam 800HD*, mentre le restanti 91 sono state fornite dalle raccolte private dei medici del reparto. In particolare, 22 sono state fornite dalla Dr.ssa Elisa Molinelli, 10 sono state fornite dal Dr. Valerio Brisigotti e 59 sono state fornite dal Dr. Tommaso Bianchelli, queste ultime acquisite con dermatoscopio portatile *Heine delta 30*.

In base al referto anatomopatologico (ove disponibile), oppure sulla base della valutazione specialistica dei medici del reparto, le immagini di tali lesioni sono state classificate in 4 gruppi:

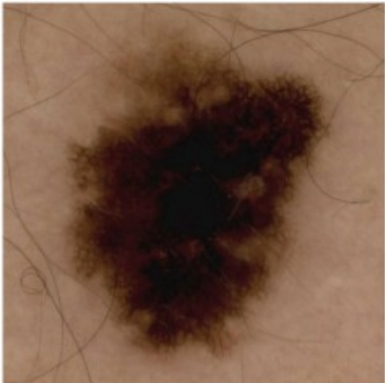
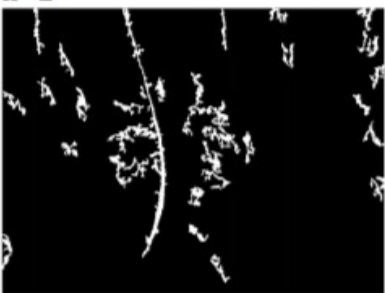
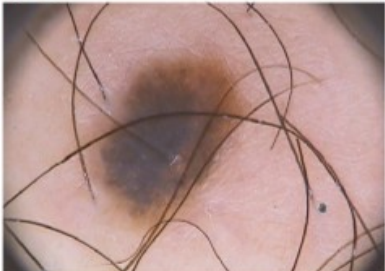
1. nevo sicuramente benigno (75 di 336)
2. nevo sospetto da osservare nel tempo, senza indicazione medica all'exeresi immediata (155 di 341)
3. nevo molto sospetto e quindi con indicazione ad exeresi e successivo esame istopatologico. La storia clinica di tali lesioni non è documentata, pertanto non si è conoscenza se le lesioni rappresentate nelle immagini siano state asportate o meno e se si siano rilevate benigne o melanomi all'esame istopatologico (55 di 341)
4. melanoma documentato al referto istopatologico (51 di 341)

Relativamente alla classe 3, queste lesioni avevano caratteristiche tali da indurre il dermatologo a richiedere indagini più approfondite, per cui rientrano in una classe di rischio maggiore della 2. Purtroppo sono consapevole che in questa classe ci possono essere o istopatologici negativi o qualche melanoma. Per cui questa è la classe più critica poiché dal punto di vista dell'addestramento di una rete neurale artificiale contiene dei dati incerti e quindi rumore.

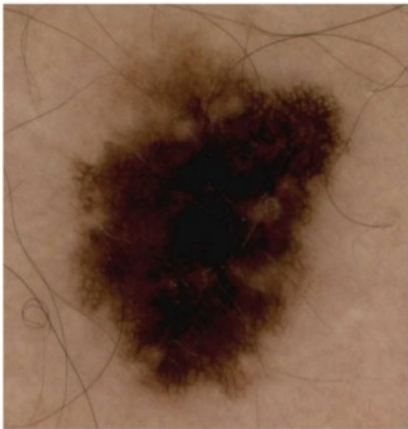
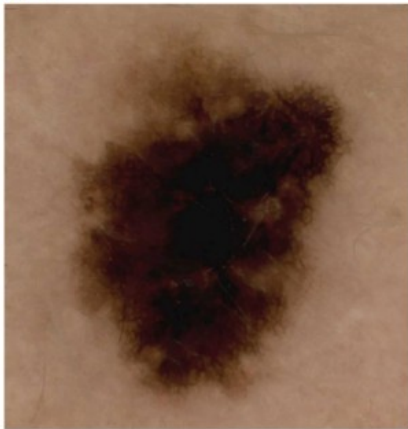
4.2 Elaborazione delle immagini ed estrazione delle caratteristiche

Come prima cosa le immagini vengono processate attraverso delle funzioni MATLAB che hanno lo scopo di eliminare il rumore di fondo ovvero togliere i peli cutanei dalla lesione, in quanto potrebbero fuorviare l'algoritmo di estrazione delle features.

Nella tabella che segue si può vedere il risultato delle elaborazioni per l'eliminazione del rumore. In particolare, mostriamo la capacità di indentificare i peli in modo automatico sia che essi siano di colore scuro che biondi.

Immagini esempio	Rilevamento elementi da rimuovere
n° 1 	n° 1 
n° 2 	n° 2 
n° 3 	n° 3 

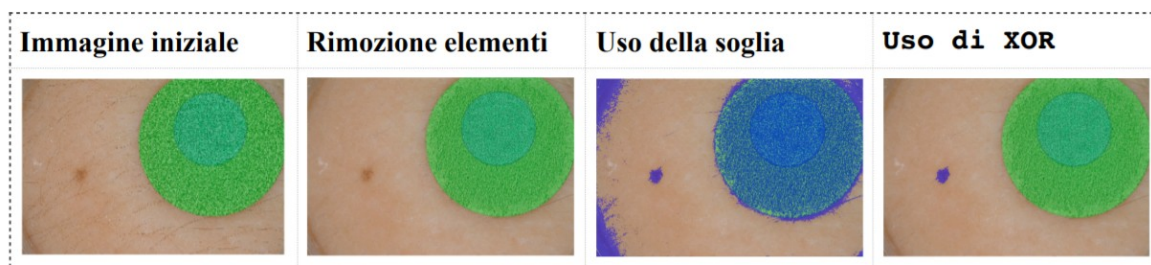
Le parti delle immagini relative ai peli rimossi vengono sostituite con dei pixel di colore simile ai pixel adiacenti a quelli precedentemente rimossi

Immagini in ingresso all'algoritmo	Immagine dopo il 'Pre-processing'
n° 1 	n° 1 
n° 2 	n° 2 
n° 3 	n° 3 

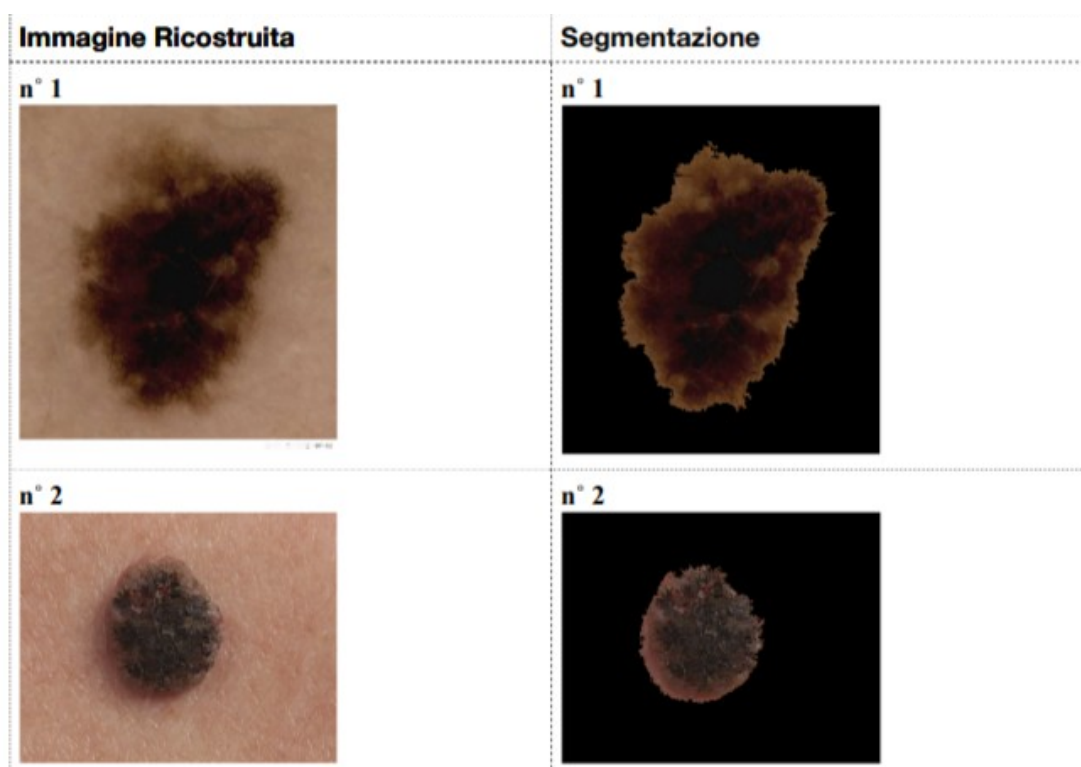
Si nota l'efficienza nella rimozione degli elementi disturbanti dalle foto inserite nell'algoritmo.

A seguito della rimozione dei peli si procede alla segmentazione dell'immagine, una tecnica atta ad isolare la lesione di interesse da tutti gli altri elementi di disturbo, cioè quelli esterni alla lesione, quali irregolarità della pelle circostante o i bordi dell'obiettivo del dermatoscopio utilizzato. Si è provato a rendere questo processo del tutto automatico, ma con scarsi risultati, dovuti al fatto che le immagini si presentano illuminate da diversi colori e intensità, oppure sono stati usati o meno liquidi interposti tra la cute e la lente del dermatoscopio.

Si è scelto di creare un'applicazione usufruendo l'ambiente di programmazione per applicazioni presente in MATLAB che permette all'operatore di selezionare i parametri migliori per l'identificazione dei contorni della lesione per ciascuna immagine. Per maggiori dettagli sulle funzioni dell'algoritmo si rimanda al riferimento [145].



Alla fine dei suddetti procedimenti si ottiene l'immagine segmentata:

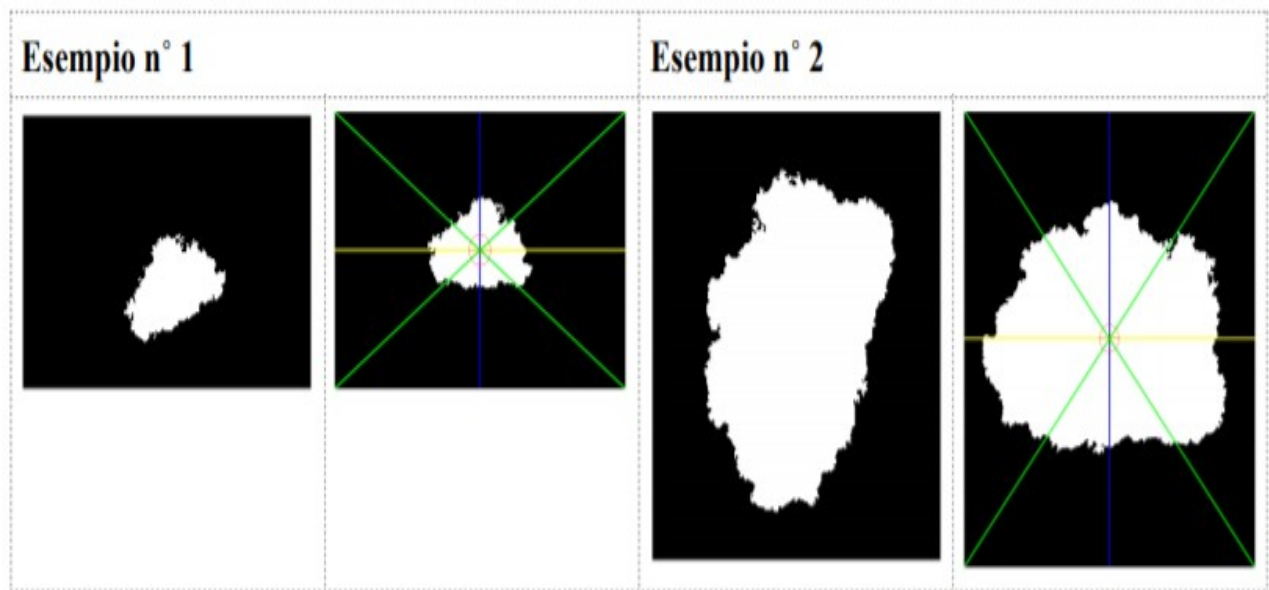


L'ultima fase di elaborazione dell'immagine prevede l'estrazione delle caratteristiche significative ai fini della classificazione della lesione.

Queste caratteristiche, tradotte in valori numerici, saranno ciò che andrà a “vedere” la rete neurale, ovvero le informazioni in base alle quali dovrà imparare a classificare le immagini nelle 4 categorie precedentemente definite.

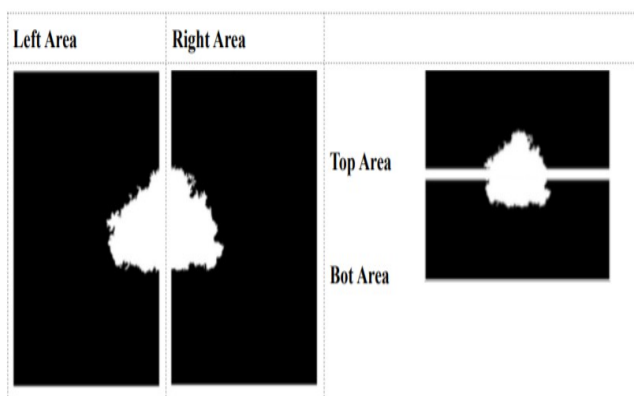
In totale verranno estratte 14 caratteristiche definiscono i 14 ingressi della rete neurale artificiale (IN_1, IN_2, ..., IN_14), di cui in breve si discuterà il significato, mentre per una trattazione più completa si rimanda alla tesi di laurea di Luigi Troconis [145].

Le prime 3 caratteristiche estratte sono relative all'assimetria. Per prima cosa vengono calcolati i centroidi, che sono le coordinate in pixel del centroide dell'immagine, e gli assi principali dell'immagine.

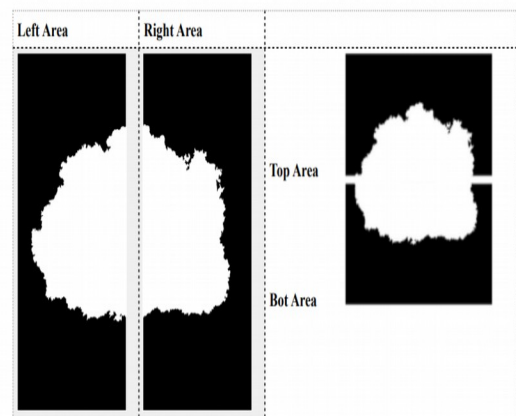


Così facendo si può facilmente suddividere l'immagine binaria della lesione sia rispetto all'asse orizzontale che rispetto all'asse verticale.

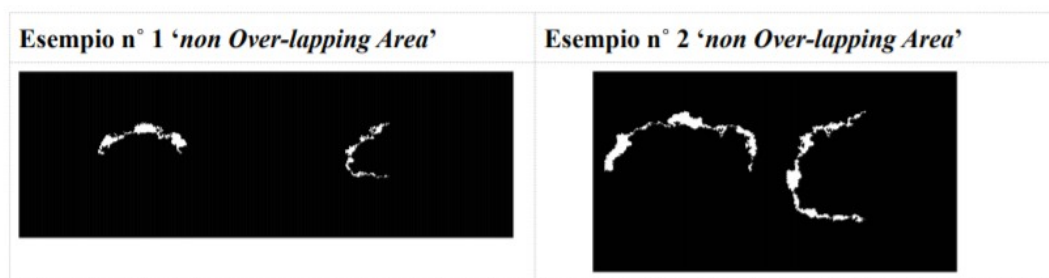
• Esempio n° 1



• Esempio n° 2



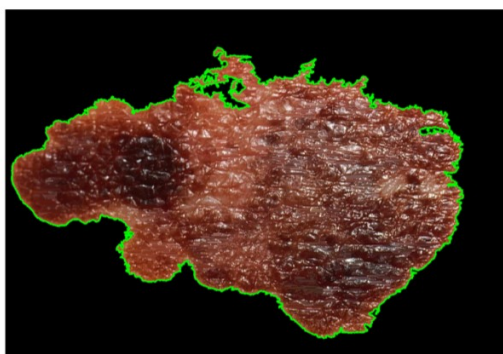
Le caratteristiche IN_1 e IN_2 riguardano la quantità di area non speculare rispetto agli assi verticale e orizzontale e quindi stima l'asimmetria dell'immagine nelle due direzioni principali.



La caratteristica IN_3 riassume le due asimmetrie calcolate precedentemente e adotta la formula $(Area_verticale_non_overlapping + Area_orizzontale_non_overlapping) / (2 * Area_ToT)$

Per la caratteristica IN_4 si è deciso di prendere in considerazione l'irregolarità del bordo e per ottenere ciò si è usufruito di una funzione che calcola la lunghezza del bordo dell'immagine. Ottenuto il bordo si procede in questo modo: si individua la distanza tra il bordo ed il centroide della lesione, che è una sorta di raggio la cui lunghezza varia con l'angolo. Quindi si fa ruotare il raggio di 360 gradi e via via si registrano le lunghezze. Da tale andamento viene calcolata la deviazione standard di 8 settori circolari.

Uso della funzione *'bwboundaries'*



Le caratteristiche IN_5, IN_6, IN_7, IN_8, IN_9, IN_10 prendono in considerazione il colore della lesione e fanno rispettivamente riferimento ai colori: nero, bianco, rosso, marrone chiaro, marrone scuro, blu grigio. In particolare viene calcolato il peso percentuale di ogni colore all'interno dell'immagine rispetto il numero totale dei pixel.

La caratteristica IN_11 esprime il numero di colori (tra i 6 precedenti) presenti in percentuale maggiore del 5% del totale dei pixel all'interno dell'immagine. Questo parametro può assumere valori da 1 a 6.

Le ultime tre caratteristiche, sempre relative ai colori Rosso, Verde e Blu, (IN_12, IN_13, IN_14) misurano la deviazione standard di ciascuno di questi colori nella lesione segmentata. Per calcolare queste caratteristiche viene usata una funzione MATLAB che calcola la deviazione standard degli elementi presenti in una matrice.

Un punto debole delle immagini di partenza riguarda il fatto che in esse non era presente una scala numerica relativa alla dimensione spaziale e questo rappresenta un problema poiché diversi dermatoscopi hanno ingrandimenti diversi. Per questo motivo non si è potuto estrarre dalle immagini dei parametri assoluti e questo ha anche limitato la confrontabilità delle immagini.

4.3 Struttura e addestramento della rete neurale artificiale

L'architettura della rete neurale artificiale utilizzata è “*fully connected*” a 3 strati, una configurazione in cui tutti i neuroni di uno strato sono collegati con ognuno dei neuroni dello strato successivo.

Il primo strato, lo strato degli ingressi “*input layer*”, è formato da 14 neuroni, come il numero delle caratteristiche che si è deciso utilizzare. Per il secondo strato “*hidden layer*” si sono fatti numerosi tentativi usando 20, 30, 40, 50 o 80 neuroni. Questa ultima caratteristica viene variata al fine di individuare il numero di nodi che fornisce le migliori prestazioni e ricade nell'ambito della selezione degli iperparametri.

L'ultimo strato “*output layer*” è composto da 1 neurone che rappresenta le decisioni dell'algoritmo.

Come funzioni di attivazione dei singoli neuroni si è scelta la funzione sigmoidea (tansig di matlab) nei primi due strati e la funzione lineare “purelin” nell'ultimo strato.

L'insieme dei dati disponibili veniva suddiviso, in maniera casuale, in tre gruppi:

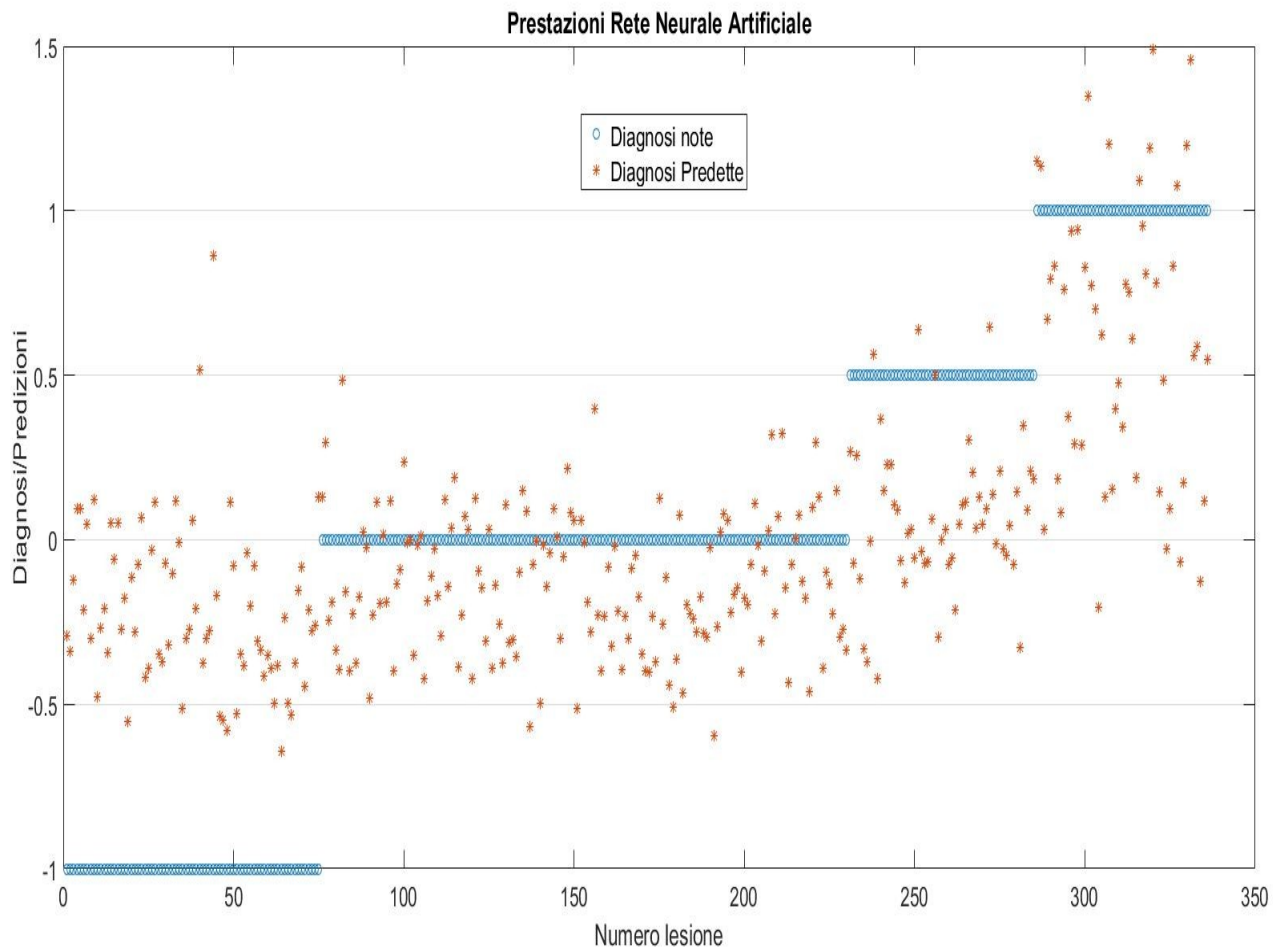
- il 70% veniva usato come “*training set*” per addestrare la rete neurale
- il 15% veniva usato come “*validation set*” per ottimizzare alcune scelte dell'algoritmo (ad esempio, decidere dopo quanti cicli interrompere l'addestramento)
- il 15% veniva usato come “*test set*” per testare l'algoritmo selezionato su nuovi dati e misurarne così le prestazioni.

L'addestramento avviene per cicli di apprendimento detti epoche. Un epoca è definita come il passaggio in avanti “*forward propagation*” e un passaggio all'indietro “*backpropagation*” di tutti gli esempi presenti nel set di addestramento

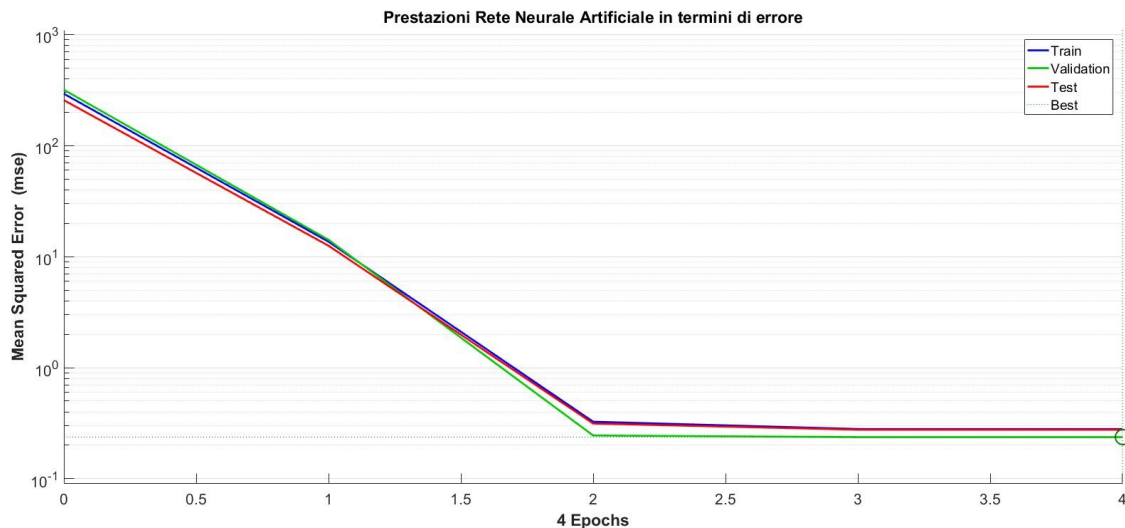
Per l'addestramento si sono scelte le funzioni “trainbr” (Bayesian regularization backpropagation) e “trainlm” (Levenberg-Marquardt backpropagation) fornite da MATLAB.

CAPITOLO 5: RISULTATI

La prima fase di addestramento è stata eseguita usando tutti i dati disponibili. Il numero di nodi ottimale individuato per il secondo strato è stato di 30. Nella figura che segue, si nota una certa concordanza tra i casi noti e quelli predetti dall'algoritmo, ma è interessante il fatto che i nevi della classe 1 (sicuramente benigni) vengono classificati alla pari della classe 2 (nevi sospetti da monitorare). Per quanto riguarda le classi 3 (nevo da togliere) e 4 (melanoma con conferma istologica) le previsioni sono un po' più accurate, ma con una notevole dispersione dei dati che comporta la presenza di falsi negativi nelle predizioni.

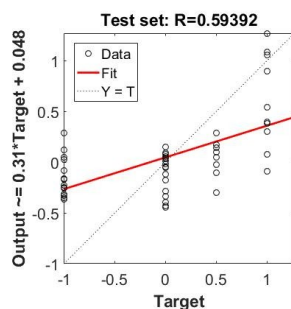
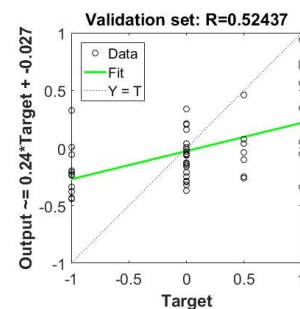
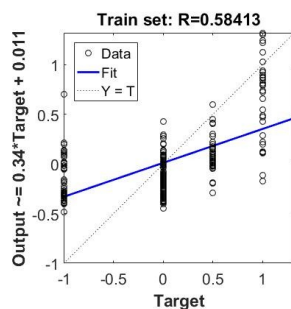


Nella figura successiva si possono apprezzare le prestazioni della rete neurale artificiale, in termini di errore quadratico medio, in funzione del numero dei cicli di apprendimento per il set di addestramento, validazione e test. In ordinate viene rappresentato l'errore quadratico medio mentre in ascisse il numero di epoche.

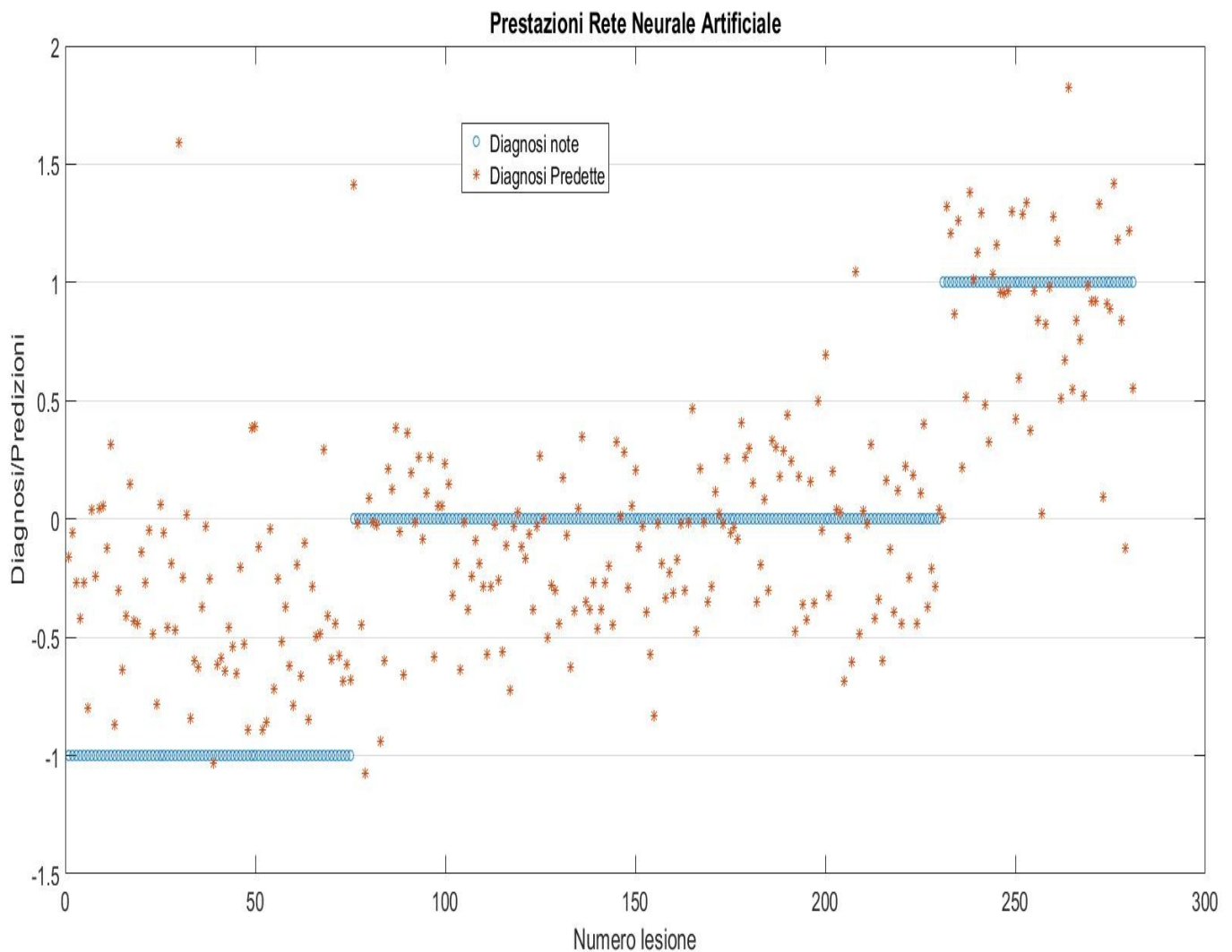


L'algoritmo interrompe il proprio apprendimento quando le prestazioni nel set di validazione non aumentano allo stesso modo come per il set di training. Questa interruzione viene eseguita per evitare un problema noto come overfitting, trattato nel capitolo 2. Questa differenza tra le tre curve sarà visibile in maniera più chiara quando verranno illustrati i successivi tentativi.

Il grafico di regressione sottostante rappresenta le prestazioni dell'algoritmo su train, validation e test set.

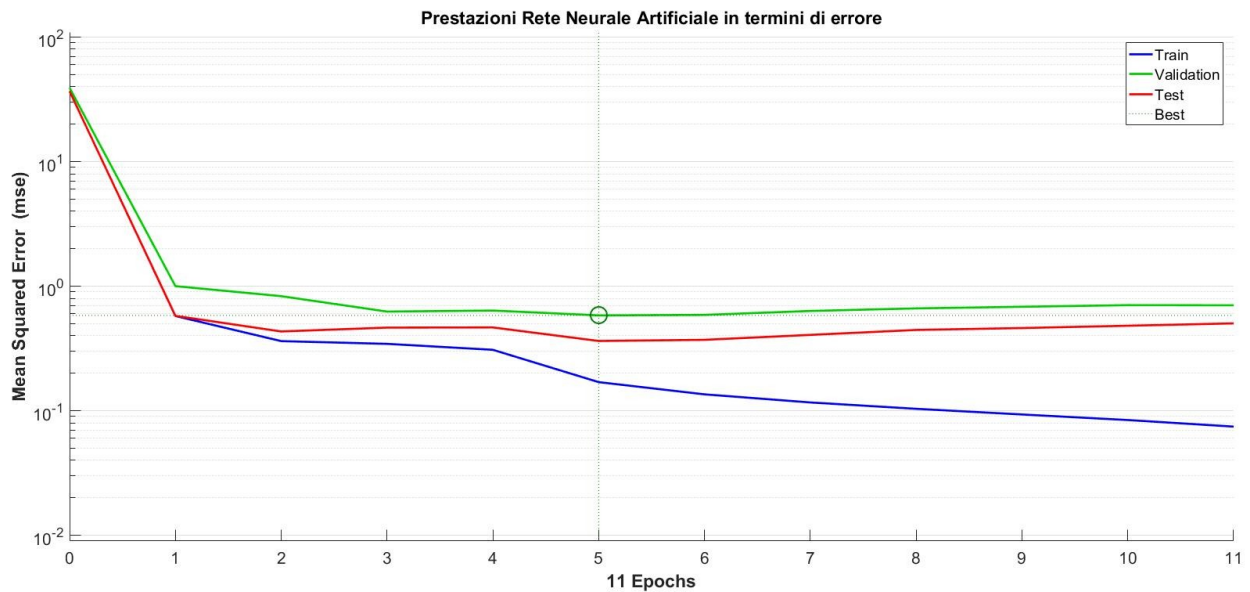


Dopo alcuni ragionamenti sulla qualità della classificazione dei dati di partenza, che verranno approfonditi nella discussione, si è provato ad eliminare del tutto le 55 immagini della classe 3 (nevo da togliere) e testare di nuovo l'algoritmo. Questa decisione era guidata dal sospetto che questa classe potesse essere soggetta ad una classificazione ambigua a monte e pertanto fosse dannosa ai fini dell'apprendimento. Questa volta il numero ottimale dei nodi per il secondo strato individuato è stato 40. In questo caso si assiste ad un miglioramento della classificazione, e ad una minore dispersione delle predizioni rispetto ai valori noti

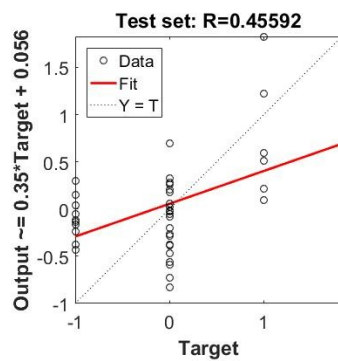
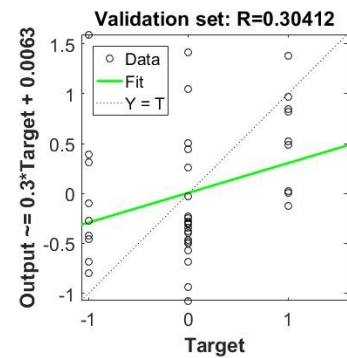
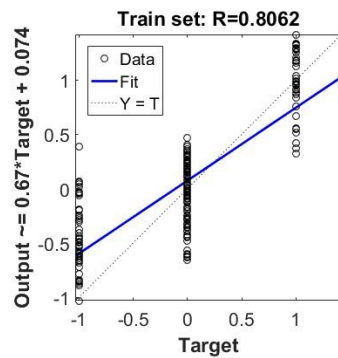


Nella figura sottostante si possono vedere le prestazioni della rete neurale artificiale in termini di errore quadratico medio, in funzione del numero dei cicli di apprendimento per il set di addestramento, validazione e test. Si può notare come all'aumentare dei cicli di apprendimento

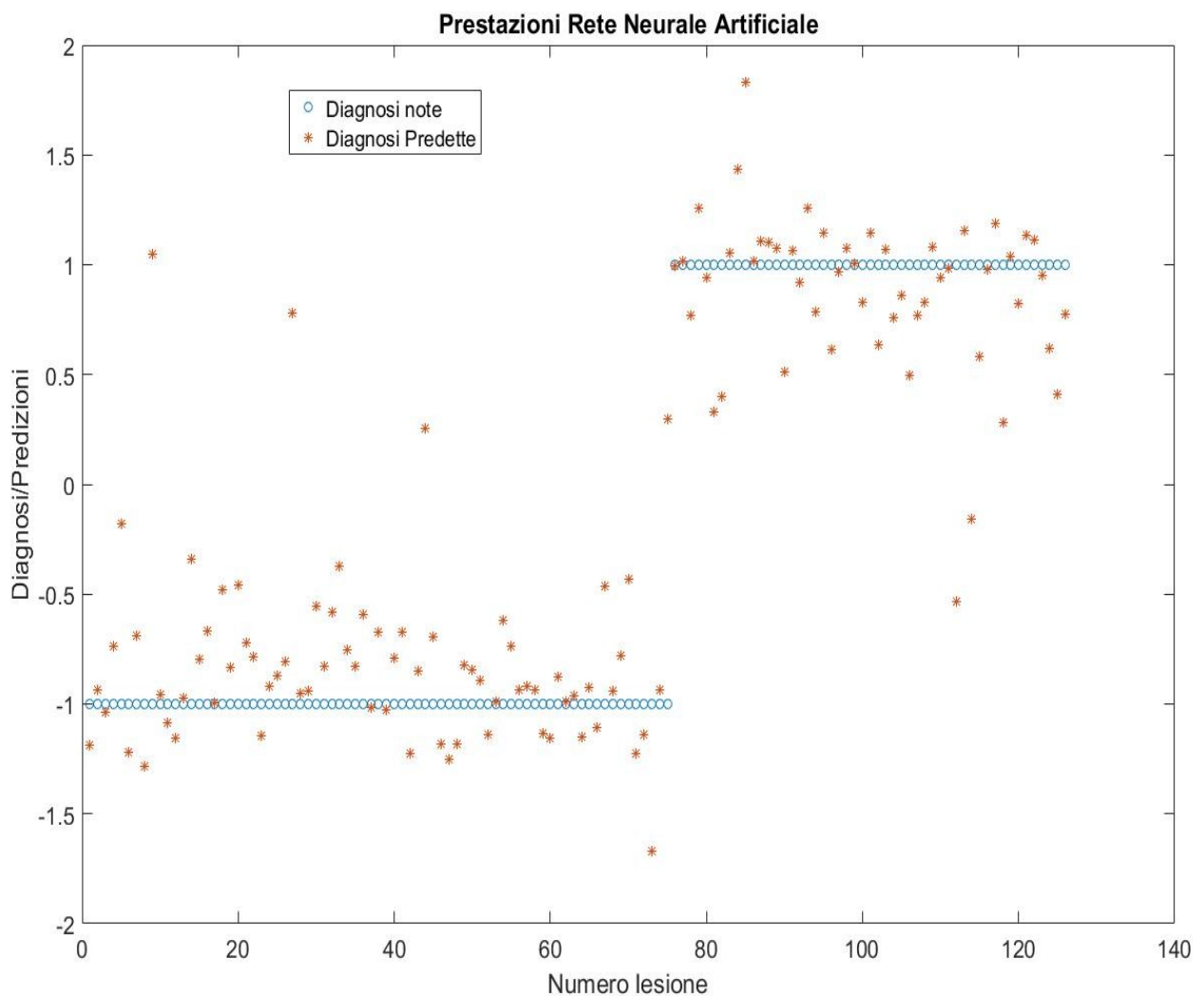
diminuisca costantemente l'errore quadratico medio sul train set, mentre l'errore di validation e test set non diminuiscono dall'epoca 5 in poi, pertanto l'addestramento viene interrotto in corrispondenza dell'epoca 5.



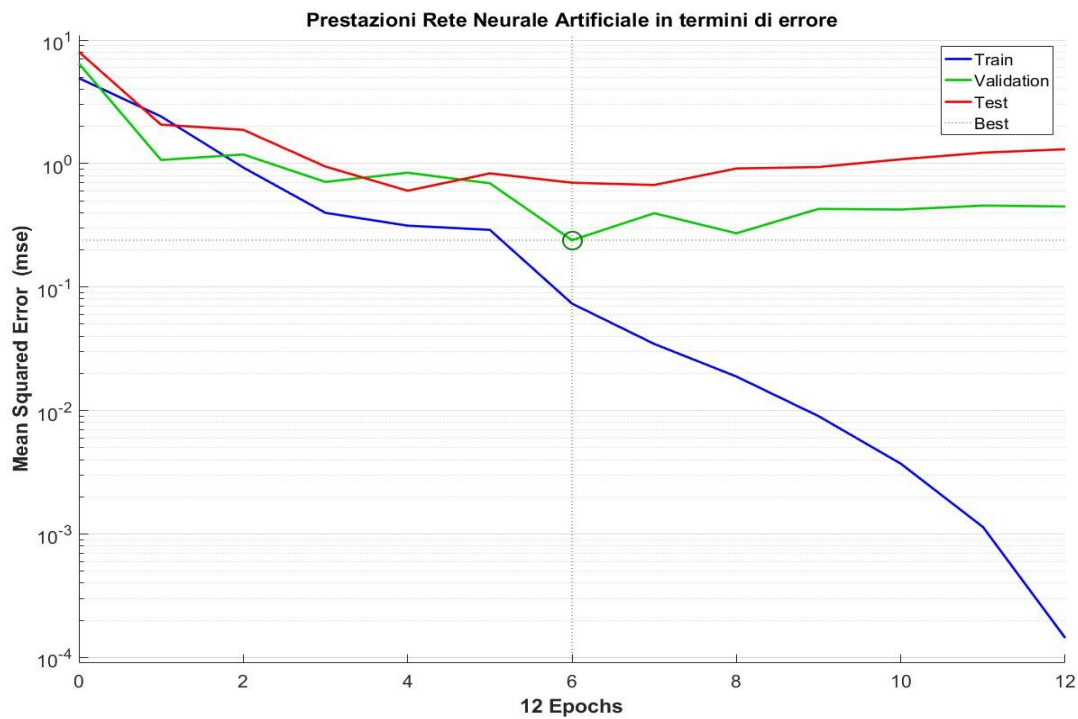
Le prestazioni sono migliorate rispetto al primo tentativo soltanto per quanto riguarda il training set, mentre sono peggiorate per il validation e test set



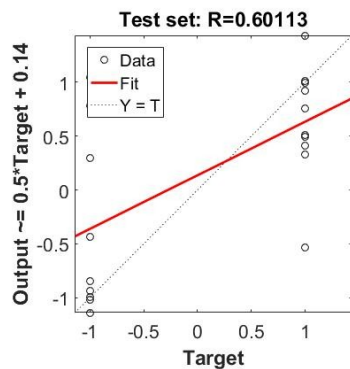
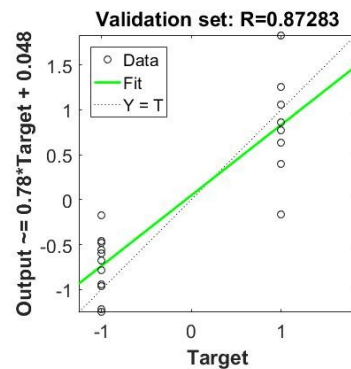
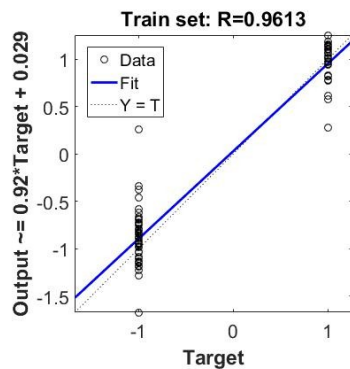
Si è deciso così di effettuare un terzo tentativo scartando tutti i dati che potrebbero presentare ambiguità di classificazione alla fonte ovvero si è deciso di escludere dall'esperimento le 155 immagini della categoria 2 (nevo sospetto) e le 55 immagini della categoria 3 (nevo da togliere). Il seguente tentativo impiega 20 neuroni per il secondo strato e i nodi implementano la funzione Matlab PURELIN.



Le prestazioni della rete sono nettamente migliori rispetto ai tentativi precedenti

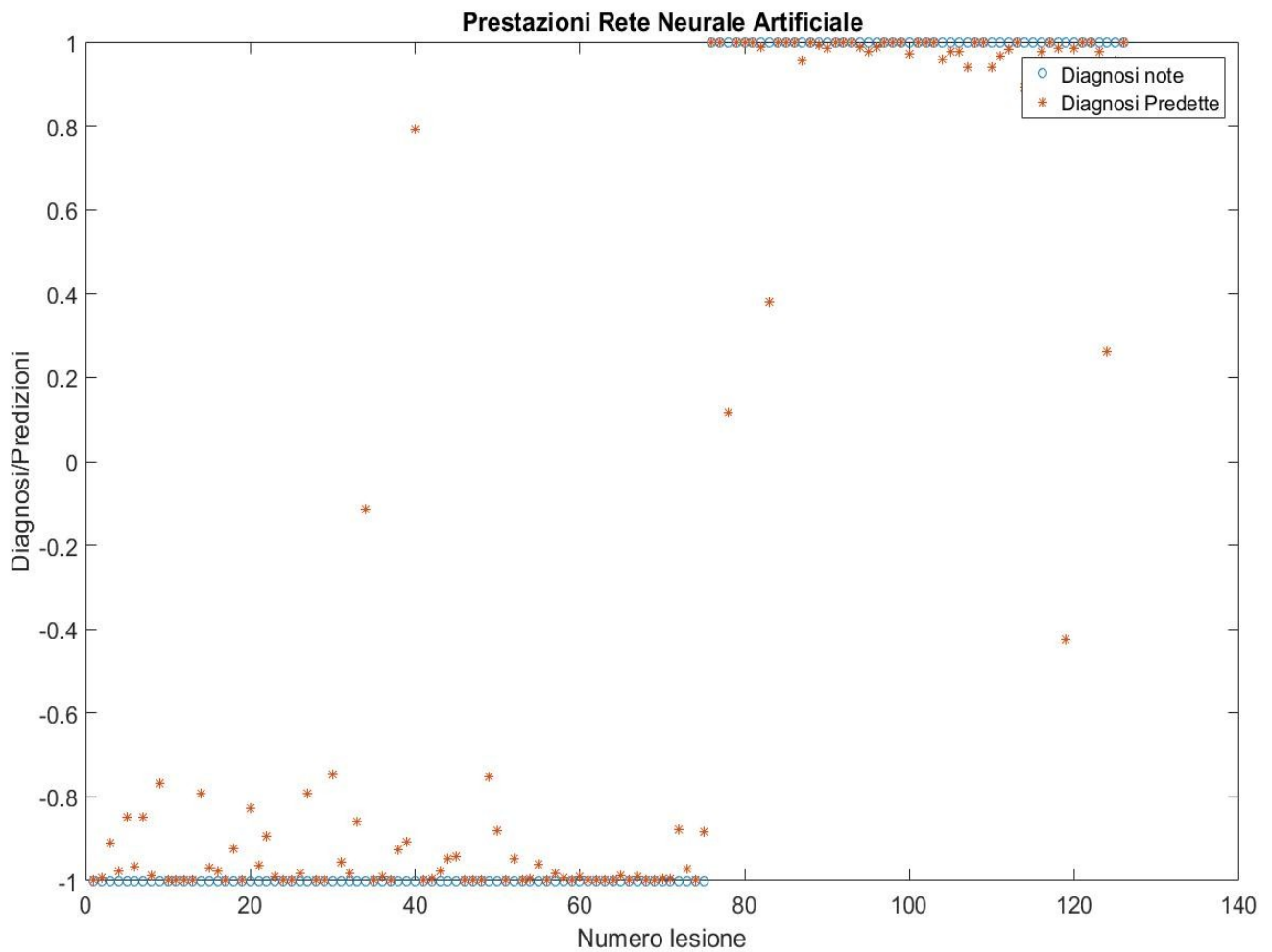


Migliori, rispetto ai tentativi precedenti, sono le prestazioni su train, validation e test set

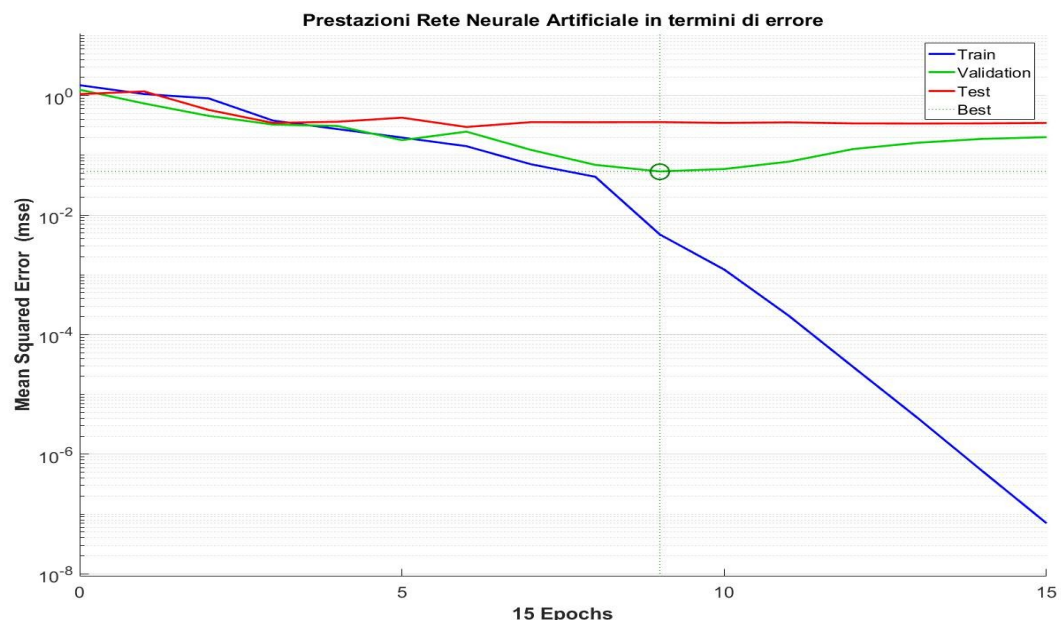


Preso atto del miglioramento della performance derivate dalla decisione di lavorare solo su dati di addestramento classificati in modo certo, si è deciso di intraprendere ulteriori tentativi su questo sottoinsieme dei dati raccolti.

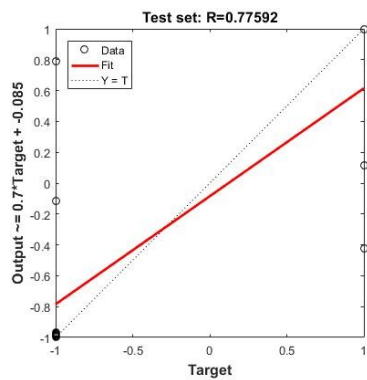
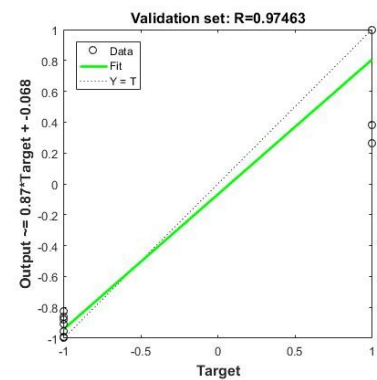
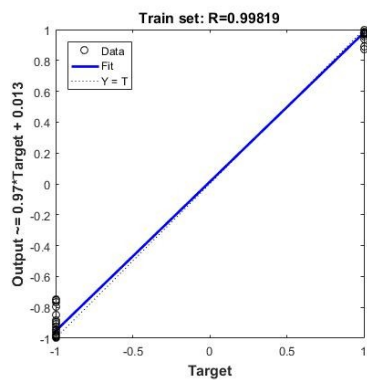
Nel caso sottostante la rete è stata addestrata con 80 nodi nel secondo strato e i nodi implementano la funzione Matlab TANSIG.



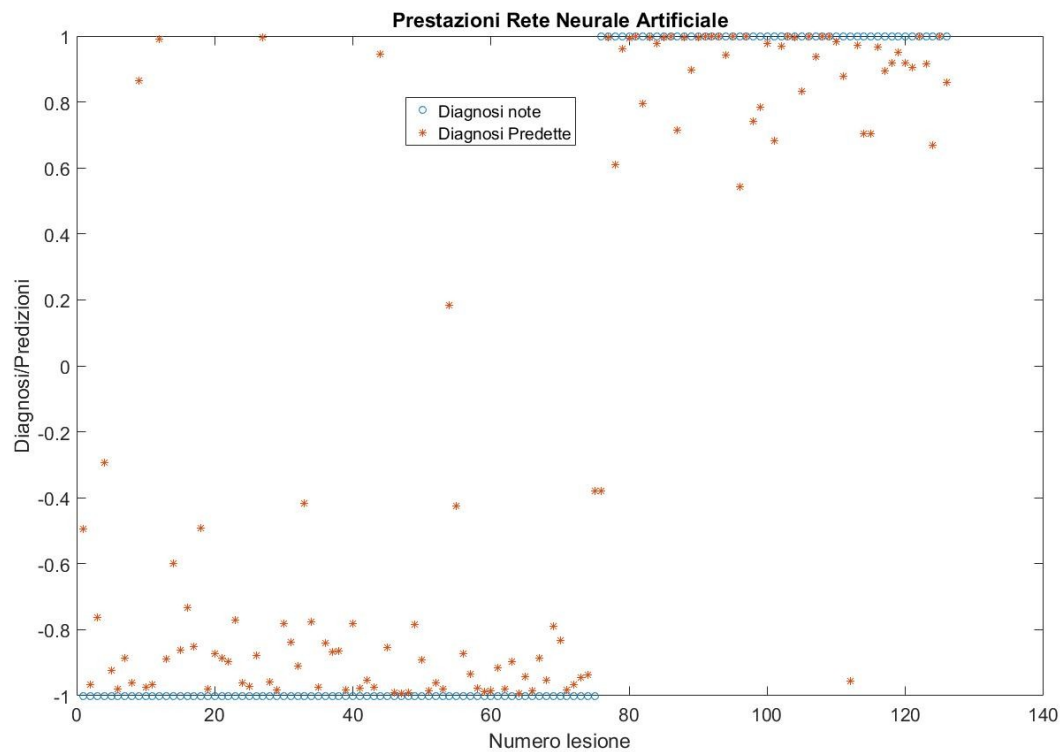
Le performance sono in leggero miglioramento.



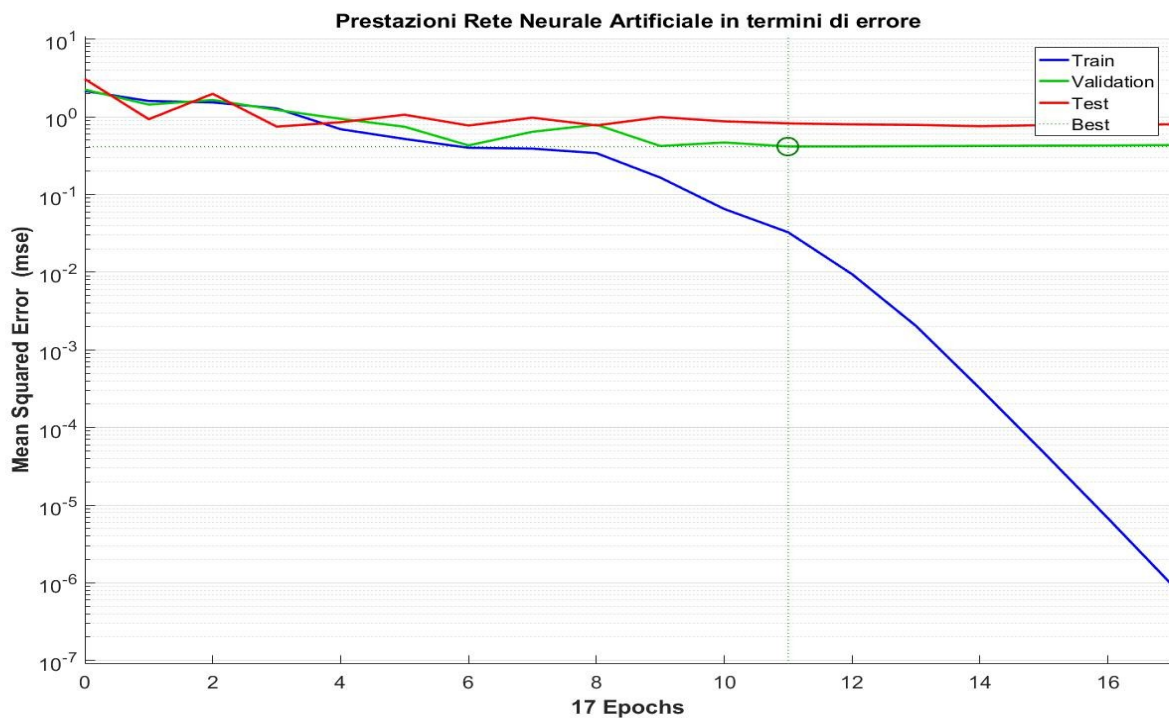
Questo si nota meglio nel grafico di regressione per training, validation e test set.



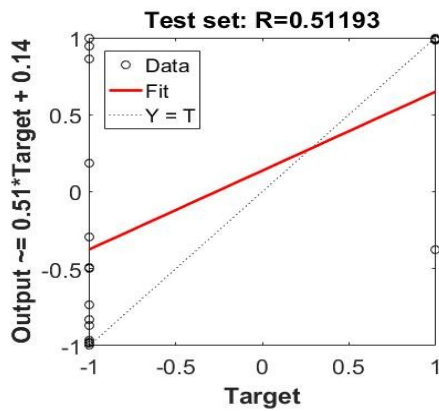
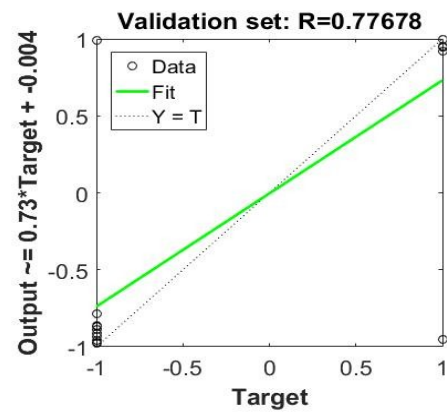
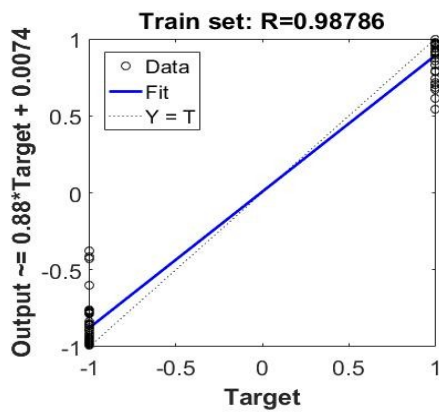
Un tentativo ulteriore è stato eseguito impostando a 40 nodi il secondo strato della rete neurale



Le performance in termini di errore medio dell'addestramento sono in linea con i precedenti tentativi



Dal grafico di regressione si può osservare un leggero peggioramento, in particolare sui test e validation set.



Tenendo conto di tutti i tentativi effettuati la rete neurale ha mostrato per quanto riguarda il test set una sensibilità del 75% e una specificità del 79%.

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE

La pelle, con una superficie di circa 2mq, è l'organo più esteso del corpo umano ed anche uno degli organi esplorabili più facilmente, con esami affatto invasivi che non recano alcun disagio al paziente. Si assiste negli ultimi decenni ad un progressivo e preoccupante aumento dei casi di cancro cutaneo, in particolare, del melanoma, che sebbene rappresenti il 4% circa dei tumori della cute, è uno dei tumori più maligni, aggressivi e letali. L'incidenza del melanoma sta aumentando ad un tasso elevato, ed il rischio di contrarre la malattia nel corso della vita è attualmente di una possibilità su 50. Se individuato nello stadio iniziale il melanoma ha un'ottima prognosi e questo rende screening uno molto importante, soprattutto per gli individui con un fototipo chiaro o con una storia familiare di melanoma. Le campagne di educazione della popolazione, così come quelle nei confronti dei medici non specialisti in dermatologia, non sono state efficaci a sufficienza da garantire in tutti i pazienti una diagnosi precoce, seppure questa è molto importante e cambia radicalmente la prognosi della malattia. Per una diagnosi precoce, oltre ad esaminare determinate caratteristiche ad occhio nudo, vi sono degli strumenti tecnologici di ausilio alla diagnosi come i dermatoscopi che permettono di osservare le lesioni a grande ingrandimento, con una adeguata illuminazione, e anche di salvare le immagini delle lesioni per monitorarle nel tempo. Sebbene di comprovata validità, questi strumenti non aumentano di molto l'accuratezza della diagnosi se non in mano a specialisti in dermatologia o comunque medici che abbiano fatto un lungo percorso di formazione in tale ambito.

Data l'estrema importanza dello screening per melanoma sarebbe utile produrre un sistema automatico esperto che aiuti a gestire in maniera più efficace il controllo dei nevi e possa eseguire una pre-selezione delle lesioni con la finalità di porre il sospetto clinico e indirizzare il paziente con la lesione "sospetta" verso il dermatologo per il percorso diagnostico. Questo è oggi possibile grazie all'intelligenza artificiale, una tecnologia costruita ispirandosi alla struttura e al funzionamento del cervello umano che, addestrata in maniera opportuna, può imparare compiti complessi. Questo sistema potrebbe riunire insieme le competenze dei più esperti dermatologi e anche imparare dai propri errori.

Esistono da anni vari tentativi di costruzione di algoritmi simili ma questi, seppur con risultati promettenti, non hanno ancora raggiunto le prestazioni desiderate nelle condizioni della reale pratica clinica quotidiana. Particolarmente indesiderati sono i falsi negativi che metterebbero a rischio la vita del paziente nel caso di un errore di classificazione della lesione.

Noi abbiamo utilizzato le immagini raccolte dalla clinica universitaria di dermatologia di Ancona. Purtroppo mi sono reso conto che sebbene gli archivi contengano molti dati, quelli realmente utilizzabili per i nostri scopi sono una piccola parte. Questo non ci ha permesso di avere un numero adeguato di casi per addestrare l'algoritmo e inoltre su una parte di questi dati c'erano delle incertezze ovvero del rumore. Spesso, le immagini di mio interesse, quelle della lesione fotografata nella sua interezza, non avevano caratteristiche quali un fuoco e una luminosità ottimali da permettere una buona discriminazione dei dettagli, mentre le immagini migliori erano a più alto ingrandimento perché di maggiore utilità per il dermatologo. Immagini che non includano i margini della lesione non sono utilizzabili dall'algoritmo perché non possono essere segmentate. Soltanto per il 15% circa dei referti anatomopatologici di melanoma disponibili è stato possibile associare le immagini delle corrispondenti lesioni.

Infatti capitava che fosse registrato che il tale paziente avesse avuto un melanoma ma ci fossero più immagini di nevi di quel paziente per cui non si potesse stabilire quali tra quelle corrispondesse al melanoma. Poteva anche capitare che nell'archivio ci fosse una sola immagine di lesione del paziente con melanoma, ma lo specialista mi assicurava che quell'immagine non era comunque quella relativa al melanoma. Per ovviare alla carenza di dati ho fatto richiesta alla Prof.ssa Offidani di approvare il ricorso all'uso delle immagini in dermatoscopia manuale. In questo modo il nostro set di dati è stato arricchito attingendo agli archivi privati degli specialisti del reparto, che avevano seguito la storia clinica di determinati pazienti ed erano certi sulla classificazione delle immagini che mi avrebbero fornito. Questo ha ampliato notevolmente i dati disponibili per allenare l'algoritmo, ma ha introdotto dell'ulteriore rumore in quanto è aumentata ancora la variabilità per quanto riguarda la luminosità, l'ingrandimento e la qualità delle singole immagini, perché scattate da vari medici con strumenti diversi, diverse fotocamere e modelli di dermatoscopio. Inoltre va rilevato che il dataset non è stato creato appositamente per lo scopo di addestrare una rete neurale artificiale, pertanto vi sono i presupposti per sospettare che le lesioni classificate come sicuramente benigne non siano rappresentative della reale casistica clinica. Questo perché si presuppone che in un contesto clinico di ambulatorio dermatologico, il medico non trovi di alcuna utilità fotografare una lesione che ritiene assolutamente benigna già alla semplice ispezione visiva. La mancanza di omogeneità dei dati, che come sopra illustrato sono stati acquisiti con diversi strumenti e ingrandimenti, non ha permesso inoltre di valutare la dimensione dei nevi, un parametro a forte correlazione positiva con la malignità della lesione.

Un'altra criticità del progetto è insita nella procedura di estrazione delle caratteristiche in quanto nel tempo a disposizione non si è riusciti a mettere a punto un metodo automatico per elaborare

le immagini iniziali delle lesioni al fine dell'estrazione delle caratteristiche. Questo ci costringeva ad elaborare manualmente ogni immagine, a seconda della luminosità, del colore della cute e della lesione. Tale difficoltà riscontrata è dovuta in parte alla natura non omogenea dei dati, ma anche alle difficoltà tecniche di programmazione connesse allo sviluppo di un tale programma informatico partendo da zero. Per creare programmi che estraggono caratteristiche dalle immagini sono spesso necessari anni di sviluppo da parte di gruppi di informatici esperti, pertanto ci si può ritenere ampiamente soddisfatti dei risultati da noi ottenuti in questo ambito.

Per quanto riguarda le prestazioni della rete neurale, come già evidenziato nella sezione risultati, si ritiene che le performance ottenute siano coerenti con le osservazioni sui dati di partenza sovraesposte. La rete neurale mostra un apprendimento non troppo robusto quando si utilizzano tutti i dati disponibili, mentre migliora le proprie performance nel momento in cui si elimina la parte dei dati che si ritiene più probabile essere affetta da una ambigua classificazione a monte. Un'altra interpretazione di questo migliore funzionamento dell'algoritmo nel caso specifico sovra descritto è che abbiamo selezionato delle categorie agli antipodi, ovvero nevi sicuramente benigni da una parte e melanomi con tanto di conferma istopatologica dall'altra. Questo è sicuramente vero, ma si potrebbe ribattere che in questo modo viene scartato il 62% dei dati disponibili, il che sarebbe un argomento a sfavore del migliore funzionamento effettivamente osservato. Non si è in grado di stabilire in maniera quantitativa se influisca di più sulle prestazioni il fatto di assegnare un compito di classificazione più facile all'algoritmo o quello di addestrarlo con meno della metà dei dati. Questo si potrebbe chiarire soltanto risolvendo prima i dubbi sovraesposti, relativi ai dati in nostro possesso. In ogni caso si ritiene che la categoria che contribuisce di più a "confondere" l'algoritmo è la 3 (nevi da asportare) in quanto è una categoria ambigua e temporanea per definizione. Le lesioni in essa contenute sono in ultima analisi sia melanomi in attesa di referto istopatologico che lesioni che si dimostreranno non maligne all'istologia. Inoltre l'indicazione medica all'exeresi di una lesione sospetta non trova spesso un parere concorde tra i vari specialisti.

Nonostante le criticità illustrate, che possono servire da guida per lavorare sul progetto e migliorare l'algoritmo ci si ritiene soddisfatti delle performance dell'algoritmo, soprattutto nelle ultime prove effettuate. La sensibilità e la specificità del nostro algoritmo è di poco inferiore alle prestazioni ottenute dai lavori di letteratura citati nel capitolo 2.

CAPITOLO 7: CONCLUSIONI

Sia i lavori presenti in letteratura che l'esperienza diretta maturata nell'elaborazione della presente tesi inducono a pensare che la medicina e in particolare la dermatologia siano un ambito valido di applicazione delle tecniche di intelligenza artificiale. Ritengo che un progetto di ricerca più strutturato con una raccolta di immagini più consistente, acquisite in modo omogeneo e associate all'istologico in modo univoco abbia grandi potenzialità per il futuro.

Inoltre usando una strumentazione migliore si potrebbero ottenere immagini ad alta definizione e maggiore ingrandimento che permettano di ottenere più caratteristiche valutabili dall'algoritmo. Un altro grande ramo della ricerca da sviluppare sarà l'elaborazione di nuove caratteristiche, che andranno accuratamente selezionate per capire quali siano quelle veramente utili alla diagnosi. Se si riuscisse ad ottenere un database dalle dimensioni importanti si potrebbero impiegare anche altri algoritmi di intelligenza artificiale ovvero architetture d'avanguardia nel campo della *"computer vision"*, ma che per funzionare a dovere necessitano di grandi moli di dati.

L'augurio è che un giorno si possa creare un sistema intelligente capillarmente diffuso in tutto il mondo veramente efficace nella classificazione delle neoplasie della cute, che il protocollo di acquisizione ed elaborazione delle immagini sia standardizzato in base a criteri universalmente riconosciuti. Uno strumento di questo tipo, che sia collegato ad un database open source accessibile a tutti gli specialisti permetterebbe di avere una grandissima quantità e qualità di dati. Un giorno, si spera non molto lontano, controllare una lesione cutanea sarà tanto semplice e accessibile a tutte le fasce di popolazione quanto lo è oggi misurare in maniera automatica la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Le possibilità tecnologiche attuali sono mature e sarebbe un peccato non cogliere questa sfida che, se vinta, permetterebbe di salvare migliaia di vite ogni anno.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Portale dell'Istituto Superiore di Sanità per i dati epidemiologici sul melanoma.
<https://www.epicentro.iss.it/melanoma>
- [2] Duncan LM: The classification of cutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 23: 501- 513, 2009.
- [3] MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM: Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 20:1-7, 2009.
- [4] Meyle KD, Guldberg P: Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet.* 4: 499-510, 2009.
- [5] Lasithiotakis K, Leiter U, KrügerMacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM: Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 20 (Suppl 6): vi1-7, 2010.
- [6] Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET: Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center: Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 3: 364-380, 2007.
- [7] Rigel DS: Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 4: 204-209, 2010.
- [8] Lasithiotakis K, Leiter U, KrügerMacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM: Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 20(Suppl 6): vi1-7, 2010.
- [9] Sera F, Gandini S, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 41: 45-60, 2015.
- [10] Elwood JM, Jopson J: Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 73: 198-203, 1997.
- [11] Elwood JM, Gallagher RP, Worth AJ, Wood WS, Pearson JC: Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst.* 78: 37-44, 1987.
- [12] International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer: The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer.* 120: 1116-1122, 2007.
- [13] Stern RS: The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 44: 755-761, 2001.
- [14] Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao: Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 139: 1620-1624, 2003.

- [15] Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH: Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 17: 459-468, 1987.
- [16] Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP, Bonerandi JJ: Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer.* 66: 387-395, 1990.
- [17] Halpern AC, Guerry D 4th., Elder DE, Clark WH Jr., Synnestvedt M, Norman S, Ayerle R: Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol.* 127: 995-999, 1991.
- [18] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 41: 28-44, 2005.
- [19] Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC: Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 113: 1968-1974, 2004.
- [20] Tannous ZS, Mihm MC Jr., Sober AJ, Duncan LM: Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 52: 197- 203, 2005.
- [21] Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol.* 137(11): 1493–1496, 2001.
- [22] Tsao H, Niendorf K: Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 51: 803- 808, 2004.
- [23] Veierød MB, Weiderpass E, Thörn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, Adami HO: A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst.* 95: 1530-1538, 2003.
- [24] Norris W. Case of fungoid disease. *Edinb Med Surg J.* 16: 562–565, 1820.
- [25] Lynch HT, Krush AJ: Hereditary and malignant melanoma: implications for early cancer detection. *Can Med Assoc J.* 99: 789–792, 1968.
- [26] Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. ‘The B-K mole syndrome’. *Arch Dermatol.* 114(5): 732–738, 1978.
- [27] Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, Clark WH Jr, Tucker MA, Dracopoli NC: Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet.* 8(1): 15– 21, 1994.
- [28] Gruis NA, van der Velden PA, Sandkuijl LA, Prins DE, Weaver-Feldhaus J, Kamb A, Bergman W, Frants RR: Homozygotes for CDKN2 (p16) germline mutation in Dutch familial melanoma kindreds. *Nat Genet.* 10(3): 351–353, 1995.

- [29] Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, Holly EA, Mack T, MacKie RM, Osterlind A, et al: Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*. 62(4): 377–381, 1995.
- [30] Eckerle Mize, Bishop DM, Resse E: Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2009.
- [31] Sargen MR, Kanetsky PA, Newton-Bishop J, Hayward NK, Mann GJ, Gruis NA, Tucker MA, Goldstein AM, Bianchi-Scarra G, Puig S, Elder DE: Histologic features of melanoma associated with CDKN2A genotype. *J Am Acad Dermatol*. 72(3): 496–507, 2015.
- [32] Hornbuckle J, Culjak G, Jarvis E, Gebiski V, Coates A, Mann G, Kefford R: Patterns of metastases in familial and non-familial melanoma. *Melanoma Res*. 13(1): 105–109, 2003.
- [33] Marzuka-Alcala A, Gabree MJ, Tsao H: Melanoma susceptibility genes and risk assessment. *Methods Mol Biol*. 1102: 381–393, 2014.
- [34] Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, Chompret A, Ghiorzo P, Gruis N, Hansson J, Harland M, Hayward N, Holland EA, Mann GJ, Mantelli M, Nancarrow D, Platz A, Tucker MA: Melanoma Genetics C. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 94(12): 894–903, 2002.
- [35] Cust AE, Harland M, Makalic E, Schmidt D, Dowty JG, Aitken JF, Agha-Hamilton C, Armstrong BK, Barrett JH, Chan M, Chang YM, Gascoyne J, Giles GG, Holland EA, Kefford RF, Kukalich K, Lowery J, Randerson-Moor JA, Schmid H, Taylor CF, Whitaker L, Hopper JL, Newton-Bishop JA, Mann GJ, Bishop DT, Jenkins MA: Melanoma risk for CDKN2A mutation carriers who are relatives of population-based case carriers in Australia and the UK. *J Med Genet*. 48(4): 266–272, 2011.
- [36] Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF, Azizi E, Bianchi-Scarra G, Bishop DT, Bressac-de Paillerets B, Bruno W, Calista D, Cannon Albright LA, Demenais F, Elder DE, Ghiorzo P, Gruis NA, Hansson J, Hogg D, Holland EA, Kanetsky PA, Kefford RF, Landi MT, Lang J, Leachman SA, Mackie RM, Magnusson V, Mann GJ, Niendorf K, Newton Soura et al.: Melanoma Genetics C. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res*. 66(20): 9818–9828, 2006.
- [37] Masback A, Olsson H, Westerdahl J, Sandberg T, Borg A, Jonsson N, Ingvar C: Clinical and histopathological features of malignant melanoma in germline CDKN2A mutation families. *Melanoma Res*. 12(6): 549–557, 2002.
- [38] FitzGerald MG, Harkin DP, Silva-Arrieta S, MacDonald DJ, Lucchina LC, Unsal H, O'Neill E, Koh J, Finkelstein DM, Isselbacher KJ, Sober AJ, Haber DA: Prevalence of germ-line

- mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: analysis of a clinic-based population. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93(16): 8541–8545, 1996.
- [39] Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, Hayward N, Dracopoli NC: Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet*. 12(1): 97–99, 1996.
 - [40] Soufir N, Avril MF, Chompret A, Demenais F, Bombled J, Spatz A, Stoppa-Lyonnet D, Benard J, Bressac-de Paillerets B: Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet*. 7(2): 209–216, 1998.
 - [41] Molven A, Grimstvedt MB, Steine SJ, Harland M, Avril MF, Hayward NK, Akslen LA: A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and CDK4 mutation. *Genes Chromosomes Cancer*. 44(1): 10–18, 2005.
 - [42] Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, Bachmann IM, Avril MF, Benfodda M, Catricala C, Dalle S, Duval-Modeste AB, Ghiorzo P, Grammatico P, Harland M, Hayward NK, Hu HH, Jouary T, Martin-Denavit T, Ozola A, Palmer JM, Pastorino L, Pjanova D, Soufir N, Steine SJ, Stratigos AJ, Thomas L, Tinat J, Tsao H, Veinalde R, Tucker MA, Bressac-de Paillerets B, Newton-Bishop JA, Goldstein AM, Akslen LA, Molven A: Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet*. 50(4): 264–270, 2013.
 - [43] Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D: Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer*. 126(2): 450–8, 2010.
 - [44] Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA: Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 49(4): 362–76, 2010.
 - [45] Kauffmann RM, Chen SL: Workup and staging of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 94(5): 963–72, 2014.
 - [46] Offidani A, Simonetti O, Bernardini ML, Alpagut A, Cellini A, Bossi G: General Practitioners' Accuracy in Diagnosing Skin Cancers. *Dermatology*. 205(2): 127-30, 2002. doi:10.1159/000063887.
 - [47] Bono A, Tolomio E, Trincone S, Bartoli C, Tomatis S, Carbone A, et al.: Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *British Journal of Dermatology*. 155(3): 570-3, 2006.
 - [48] Carli P, Giorgi V, Salvini C, Mannone F, Chiarugi A: The gold standard for photographing pigmented skin lesions for diagnostic purposes: contact versus distant imaging. *Skin Research & Technology*. 8(4): 255-9, 2002.
 - [49] Maley A, Rhodes AR: Cutaneous melanoma: preoperative tumor diameter in a general dermatology outpatient setting. *Dermatologic Surgery*. 40(4): 446-54, 2014.

- [50] Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al: The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 30(4): 551-9, 1994.
- [51] Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 56(5): 759-67, 2007.
- [52] Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, Giorgi V, Sammarco E, Delfino M: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Archives of Dermatology*. 134(12): 1563-70, 1998.
- [53] Gereli MC, Onsun N, Atilganoglu U, Demirkesen C: Comparison of two dermoscopic techniques in the diagnosis of clinically atypical pigmented skin lesions and melanoma: seven-point and three-point checklists. *International Journal of Dermatology*. 49(1):33-8, 2010.
- [54] Binder M, Piespoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, et al: Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 36(2 Pt 1): 197- 202, 1997.
- [55] Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M: Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncology*. 3(3): 159-65, 2002.
- [56] Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG: Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol*. 29: 370-381, 2002.
- [57] Gassenmaier M, Stec T, Keim U, Leiter U, Eigentler T.K, Metzler G, et al: Incidence and characteristics of thick second primary melanomas: a study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 33: 63-70, 2019.
- [58] Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Martin R.N, et al: .Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 7CD012806, 2019.
- [59] Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, Layfield LJ: Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 140: 635-642, 2013.
- [60] Oude Ophuis MC, Verhoef C, Grünhagen DJ, Siegel P, Schoengen A, Röwert-Huber J et al: Long-term results of ultrasound guided fine needle aspiration cytology in conjunction with

- sentinel node biopsy support step-wise approach in melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 43: 1509-1516, 2017.
- [61] Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 19: 3622-3634, 2001.
 - [62] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF et al: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 370: 599- 609, 2014.
 - [63] Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW et al: Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol.* 24: 2858-2865, 2006.
 - [64] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 27:6199, 2009.
 - [65] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al: Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 19:3635, 2001.
 - [66] Barth A, Wanek LA, Morton DL: Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *Journal of the American College of Surgeons.* 181:193, 1995.
 - [67] Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, et al: Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer.* 91:1148, 2001.
 - [68] Linee guida Melanoma AIOM edizione 2019
 - [69] Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's principles of internal medicine (25th ed.), 2015.
 - [70] Goldman-Cecil Medicine, 2vol-set, 25th edition.
 - [71] Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T: Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology.* 48(2): 177–187, 2016. doi:10.1016/j.pathol.2015.12.006.
 - [72] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale A-L, et al: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 500:415, 2013. doi:10.1038/nature12477.
 - [73] Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, Tucci M, Silvestris F: Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget.* 8(62): 106132– 106142, 2017. doi:10.18632/oncotarget.22190.

- [74] Schatton T, Schütte U, Frank NY, Zhan Q, Hoerning A, Robles SC, Zhou J, Hodi FS, Spagnoli GC, Murphy GF, et al: Modulation of T-cell activation by malignant melanoma initiating cells. *Cancer Res.* 70(2): 697–708, 2010. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1592.
- [75] Gorelik L, Flavell RA: Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor- β signaling in T cells. *Nat Med.* 7:1118–1122, 2001. doi:10.1038/nm1001-1118.
- [76] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM: Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 27(4): 450–461, 2015. doi:10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [77] Weber J: Immunotherapy for melanoma. *Curr Opin Oncol.* 23(2): 163–169, 2011. doi:10.1097/CCO.0b013e3283436e79.
- [78] Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, Levy CL, Rosenberg SA, Phan GQ: CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 18(7):2039–2047, 2012. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1823.
- [79] Sharma P, Allison JP: Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell.* 161(2):205–214, 2015. doi:10.1016/j.cell.2015.03.030.
- [80] Ghosh P, Lynda C: Genetics and genomics of melanoma. *Expert Review of Dermatology.* 4:2, 131- 143, 1995. doi: 10.1586/edm.09.2.
- [81] Nicoll RA: A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron.* 18;93(2): 281-290, 2017. doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.015. PMID: 28103477.
- [82] McCulloch WS, Pitts W: A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics.* 5: 115–133, 1943. <https://doi.org/10.1007/BF02478259>.
- [83] Healthcare expenditure statistics. Eurostats. 2019. https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Healthcare_expenditure_statistics (accessed Aug 1, 2019).
- [84] Collier M, Fu R, Yin L: Artificial Intelligence: Healthcare’s New Nervous System - Accenture Report. Accenture. 2017. https://www.accenture.com/_acnmedia/pdf-49/accenture-healthartificial-intelligence.pdf (accessed July 25, 2019).
- [85] Phillips KA, Deverka PA, Hooker GW, Douglas MP: Genetic Test Availability And Spending: Where Are We Now? Where Are We Going? *Health Affairs.* 37: 710–6, 2018.

- [86] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J: Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*. 18(8): 500–510, 2018. doi: 10.1038/s41568-018-0016-5.
- [87] Teare PFM, Benzaquen O, Toledano E, Elnekave E: Malignancy detection on mamography using dual deep convolutional neural networks and genetically discovered false color input enhancement. *J Digit Imaging*. 30: 499–505, 2017.
- [88] Bar A, Wolf L, Amitai O, et al: Compression fractures detection on CT. *Med Imaging*. 10134: 10134, 2017.
- [89] MaxQ-AI. Available from: <https://maxq.ai>.
- [90] Prevedello LM, Erdal B, Ryu JL, et al: Automated critical test findings identification and online notification system using artificial intelligence. *Radiology*. 285: 923–931, 2017.
- [91] Li YH, Zhang L, Hu QM, et al: Automatic subarachnoid space segmentation and hemorrhage detection in clinical head CT scans. *Int J CARS*. 7:507–516, 2012.
- [92] FDA permits marketing of clinical decision support software for alerting providers of a potential stroke in patients. United States Food and Drug Administration, February 2018.
- [93] Barreira CMA, Bouslama M, Lim J, et al: ALADIN study: automated large artery occlusion detection in stroke imaging study- a multi-center experience. *European Stroke J*. 3:75, 2018.
- [94] Zebra Medical Systems. Available from: <https://www.zebra-med.com/>.
- [95] Orna B, Amitai MS, Zebra Medical Vision; Amir Bar, MS, Eyal Toledano, Eldad Elnekave, MD: Zebra Medical Vision Computing DEXA Score from CT Using Deep Segmentation Networks Cascade. 2017
- [96] Bejnordi BE, Veta M, van Diest PJ, et al: Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastasis in women with breast cancer. *JAMA*. 318: 2199–2210, 2017.
- [97] Harmon SA, Sanford TH, Xu S et al: Artificial intelligence for the detection of COVID-19 pneumonia on chest CT using multinational datasets. *Nat Commun*. 11:4080,2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17971-2>.
- [98] Das D, Santosh KC, Pal U: Truncated inception net: COVID-19 outbreak screening using chest X- rays. *Phys Eng Sci Med*. 43(3):915-925, 2020. doi:10.1007/s13246-020-00888-x.
- [99] Ferrucci D, Levas A, Bagchi S, Watson et al: Beyond Jeopardy! Artificial Intelligence. 199– 200:93–105, 2012.
- [100] Kirch W, Schaffi C: Misdiagnosis at a University hospital in 4 medical eras. *Medicine*. 75:29– 40, 1996.
- [101] Shojania KG, Burton E, McDonald KM, et al: Changes in rates of autopsy detected diagnostic errors over time. *JAMA*. 289:2849–2856, 2003.
- [102] Somnay Y, Craven M, McCoy K, et al: Improving diagnostic recognition of primary hyperparathyroidism with machine learning. *Surgery*. 161: 1113–1121, 2017.

- [103] Slomka PJ, Dey D, Sitek A, et al: Cardiac imaging: working towards fully-automated machine analysis & interpretation. *Expert Rev Med Devices*. 14: 197–212, 2017.
- [104] Choi E, Schuetz A, Stewart WF, et al: Using recurrent neural network models for early detection of heart failure. *J Am Med Inform Assoc*. 24: 351–370, 2017.
- [105] Karkanis S, Magoulas G, Theofanous N: Image recognition and neuronal networks: intelligent systems for the improvement of imaging information. *Min Invas Ther Allied Technol*. 9:225–230, 2000.
- [106] Misawa M, Kudo SE, Mori Y, et al: Artificial intelligence-assisted polyp detection for colonoscopy initial experience. *Gastroenterology*. 154:2027–2029, 2018.
- [107] Organization WH. Global Report on Diabetes 2016. Available from: <http://www.who.int/diabetes/globalreport/en/>.
- [108] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al: Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 35:556–564, 2012.
- [109] Ophthalmology AA: Diabetic retinopathy, preferred practice pattern (PPP) San Francisco, CA2017. Available from: <http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP.aspx?sid/4ab789157-5312-4bbe-86ed-8d164ffa9567>.
- [110] Goudra BG, Singh PM, Chandrasekhara V. Sesasys VR: airway, oxygenation, and ventilation: anticipating and managing the challenges. *Dig Dis Sci*. 59:920–927, 2014.
- [111] Yu KH, Zhang C, Berry GJ, et al: Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun*. 7: 12474, 2016. doi:10.1038/ncomms12474.
- [112] Mak K, Pichika MR: Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discover Today*. 24(3): 773-780, 2019.
- [113] Polesie S, Gillstedt M, Kittler H, Lallas A, Tschandl P, Zalaudek I, et al: Attitudes towards artificial intelligence within dermatology: an international online survey. *Br J Dermatol*. 2020. doi:10.1111/bjd.18875.
- [114] Zakhem GA, Fakhoury JW, Motosko CC, Ho RS: Characterizing the role of dermatologists in developing AI for assessment of skin cancer: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020. doi:10.1016/j.jaad.2020.01.028.
- [115] Dreiseitl S, Binder M, Hable K, Kittler H. Computer versus human diagnosis of melanoma: evaluation of the feasibility of an automated diagnostic system in a prospective clinical trial. *Melan Res*. 19:180–4, 2009. doi:10.1097/CMR.0b013e32832a1e41.
- [116] Manohar Dhane D, Maity M, Mungle T, Bar C, Achar A, Kolekar M, et al: Fuzzy spectral clustering for automated delineation of chronic wound region using digital images. *Comp Biol Med*. 89: 551–60, 2017. doi:10.1016/j.combiomed.2017.04.004.

- [117] Mukherjee R, Manohar DD, Das DK, Achar A, Mitra A, Chakraborty C. Automated tissue classification framework for reproducible chronic wound assessment. *BioMed Res Int*. 2014. doi:10.1155/2014/851582.
- [118] Alderden J, Pepper GA, Wilson A, Whitney JD, Richardson S, Butcher R, et al: Predicting pressure injury in critical care patients: a machine-learning model. *Am J Crit Care*. 27: 461–8, 2018. doi:10.4037/ajcc2018525.
- [119] Shrivastava VK, Londhe ND, Sonawane RS, Suri JS.: A novel and robust Bayesian approach for segmentation of psoriasis lesions and its risk stratification. *Comp Methods Programs Biomed*. 150:9–22, 2017. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.07.011.
- [120] Emam SDA, Thomsen SF, Greiner R, Gniadecki R: Predicting the long-term outcomes of biologics in psoriasis patients using machine learning. *Br J Dermatol*. 2019. 10.1111/bjd.18741.
- [121] Begic Fazlic L, Avdagic K, Omanovic S: GA-ANFIS expert system prototype for prediction of dermatological diseases. *Studies Health Technol Inform*. 210:622–6, 2015. doi: 10.3233/978-1-61499-512-8-622.
- [122] Seite S, Khammari A, Benzaquen M, Moyal D, Dreno B: Development and accuracy of an artificial intelligence algorithm for acne grading from smartphone photographs. *Exp Dermatol*. 28:1252–7, 2019. doi:10.1111/exd.14022.
- [123] Huang ML, Hung YH, Lee WM, Li RK, Jiang BR. SVM-RFE based feature selection and Taguchi parameters optimization for multiclass SVM classifier. *Scient World J*. 795624, 2014. doi:10.1155/2014/795624.
- [124] Burlina P, Billings S, Joshi N, Albayda J: Automated diagnosis of myositis from muscle ultrasound: exploring the use of machine learning and deep learning methods. *PLoS ONE*. 2017. 12:e0184059. 10.1371/journal.pone.0184059
- [125] Marchetti MA, Liopyris K, Dusza SW, Codella NCF, Gutman DA, Helba B, et al: Computer algorithms show potential for improving dermatologists' accuracy to diagnose cutaneous melanoma: results of the international skin imaging collaboration 2017. *J Am Acad Dermatol*. 82:622–7, 2020. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.016.
- [126] Safran T, Viesel-Mathieu A, Corban J, Kanevsky A, Thibaudeau S, Kanevsky J: Machine learning and melanoma: the future of screening. *J Am Acad Dermatol*. 78:620–1, 2018. doi:10.1016/j.jaad.2017.09.055.
- [127] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S: Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2;542(7639):115-118, 2017. doi: 10.1038/nature21056. Epub 2017 Jan 25. Erratum in: *Nature*. 2017 Jun 28;546(7660):686. PMID: 28117445.

- [128] Chen SC, Bravata DM, Weil E, Olkin I: A comparison of dermatologists' and primary care physicians' accuracy in diagnosing melanoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 137:1627–1634, 2001.
- [129] Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, et al: Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. *Eur J Cancer.* 113:47–54, 2019.
- [130] Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, et al: Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer.* 119: 11–17, 2019.
- [131] Hekler A, Utikal JS, Enk AH, et al: Superior skin cancer classification by the combination of human and artificial intelligence. *Eur J Cancer.* 120: 114–121, 2019.
- [132] Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al: Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 29: 1836–1842, 2018.
- [133] Kharazmi P, Kalia S, Lui H, Wang ZJ, Lee TK: A feature fusion system for basal cell carcinoma detection through data-driven feature learning and patient profile. *Skin Res Technol.* 24: 256–264, 2018.
- [134] Yap J, Yolland W, Tschandl P: Multimodal skin lesion classification using deep learning. *Exp Dermatol.* 27: 1261–1267, 2018.
- [135] Okur E, Turkan M: A survey on automated melanoma detection. *Eng Appl Artif Intell.* 73:50– 67, 2018.
- [136] Han SS, Kim MS, Lim W, Park GH, Park I, Chang SE: Classification of the clinical images for benign and malignant cutaneous tumors using a deep learning algorithm. *J Invest Dermatol.* 138: 1529– 38, 2018. doi:10.1016/j.jid.2018.01.028.
- [137] Spyridonos P, Gaitanis G, Likas A, Bassukas ID: Automatic discrimination of actinic keratoses from clinical photographs. *Comput Biol Med.* 88:50–9, 2017. doi:10.1016/j.combiomed.2017.07.001.
- [138] Cazzaniga S, Castelli E, Di Landro A, et al: Mobile teledermatology for melanoma detection: assessment of the validity in the framework of a population-based skin cancer awareness campaign in northern Italy. *J Am Acad Dermatol.* 81:257–260, 2019.
- [139] Rat C, Hild S, Rault Sérandour J, et al: Use of smartphones for early detection of melanoma: systematic review. *J Med Internet Res.* 20:e135, 2018.
- [140] Udrea A, Mitra GD, Costea D, et al: Accuracy of a smartphone application for triage of skin lesions based on machine learning algorithms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 34:648–655, 2019.
- [141] Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, Lynch MD: What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *Br J Dermatol.* 2020. doi:10.1111/bjd.18880.

- [142] Narla A, Kuprel B, Sarin K, Novoa R, Ko J: Automated classification of skin lesions: from pixels to practice. *J Invest Dermatol.* 138: 2108–10, 2018. doi:10.1016/j.jid.2018.06.175.
- [143] Wang F, Kaushal R, Khullar D: Should health care demand interpretable artificial intelligence or accept black box medicine? *Ann Internal Med.* 2019. doi:10.7326/M19-2548.
- [144] Watson DS, Krutzinna J, Bruce IN *et al* Clinical applications of machine learning algorithms: beyond the black box. *BMJ* 2019; 364:l886.
- [145] UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE. FACOLTÀ DI INGEGNERIA. Corso di Laurea triennale in INGEGNERIA BIOMEDICA. Elaborazione di Immagini di Lesioni Cutanee per l'Estrazione di Caratteristiche Utili Alla Classificazione Automatica. A.A. 2019/2020 Relatore: Prof. Francesco Piva Tesi di Laurea di: Luigi Gabriel Troconis