



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI DERMATOLOGIA E VENEROLOGIA**

Direttore: Ch.mo Prof. Alaibac Mauro S.A.

**TESI DI LAUREA**

Intelligenza artificiale e melanoma: applicazione e valutazione di un algoritmo per  
l'identificazione automatica del bordo di lesioni melanocitarie

RELATORE: Prof. Alaibac Mauro S.A.

CORRELATORE: Dott. Scolaro Filippo

LAUREANDA: Francesca Forlani

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



*A tutte le persone che  
mi vogliono bene e mi  
sono state vicine*



# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Melanoma .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Eziologia.....	1
1.1.2 Epidemiologia .....	1
1.1.2.1 - Incidenza .....	1
1.1.2.2 - Mortalità .....	5
1.1.3 Fattori di rischio.....	7
1.1.3.1 Fototipi chiari .....	7
1.1.3.2 - Esposizione ultravioletta .....	8
1.1.3.3 - Familiarità .....	9
1.1.3.4 - Numero elevato di nevi e nevi displastici .....	10
1.1.4 Prevenzione .....	11
1.1.5 Stadiazione .....	13
1.1.5.1 - Categoria T .....	13
1.1.5.2 - Categoria N .....	14
1.1.5.3 - Categoria M .....	16
1.1.6 Terapia .....	18
1.1.6.1 - Resezione chirurgica .....	18
1.1.6.2 - Chemioterapia .....	18
1.1.6.3 - Terapie a bersaglio molecolare .....	18
1.1.6.4 - Immunoterapia .....	20
1.1.7 Prognosi .....	23
1.1.8 Costi economici .....	25
<b>1.2 Diagnosi di melanoma .....</b>	<b>26</b>
1.2.1 Algoritmi diagnostici per la diagnosi precoce di melanoma .....	26
1.2.1.1 - Sistema ABCDE .....	26
1.2.1.2 - <i>Glasgow 7-point Checklist</i> .....	27
1.2.2 Strumenti e tecnologie non invasive per la diagnosi .....	28
1.2.2.1 - Dermatoscopia .....	28
1.2.2.2 - Dermatoscopia digitale sequenziale (SDD) .....	29
1.2.2.3 - <i>Total body photography</i> (TBP) .....	29
1.2.2.4 - Microscopia confocale a riflettanza (RCM) .....	30
1.2.2.5 - Tomografia a coerenza ottica (OCT) .....	32
1.2.2.6 - LC-OCT .....	33

1.2.2.7	- <i>Adhesive patch biopsy</i> .....	33
1.2.2.8	- Spettroscopia di impedenza elettrica (EIS) .....	34
1.2.2.9	- <i>imaging</i> multispettrale .....	35
<b>1.3</b>	<b>Intelligenza artificiale</b> .....	<b>37</b>
1.3.1	Intelligenza artificiale in medicina .....	37
1.3.2	Esempi pratici di applicazione dell'IA in medicina .....	39
1.3.2.1	- Monitoraggio clinico mediante dispositivi portatili .....	40
1.3.2.2	- Supporto diagnostico .....	40
1.3.2.3	- Sviluppo di nuovi farmaci .....	41
1.3.2.4	- Medicina personalizzata tramite <i>chatbot</i> .....	42
1.3.3	Impiego dell'intelligenza artificiale in dermatologia .....	43
<b>2.</b>	<b>SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>49</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIALI E METODI</b> .....	<b>51</b>
3.1	Segmentazione manuale .....	52
3.2	Segmentazione automatica .....	53
3.3	<i>Intersection Over Union (IoU)</i> .....	53
<b>4.</b>	<b>RISULTATI</b> .....	<b>55</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSIONE</b> .....	<b>63</b>
5.1	Campione.....	63
5.2	<i>Intersection Over Union (IoU)</i> .....	64
5.2.1	Analisi dei valori di $IoU \leq 0,50$ .....	65
5.2.2	Analisi dei valori di $IoU \geq 0,81$ .....	71
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	<b>85</b>

## ABSTRACT

**Introduction:** The cutaneous melanoma represents a global healthcare challenge due to its high lethality and the increasing incidence observed in recent decades. The best strategy to increase patient survival is early diagnosis when melanoma is still confined to the superficial layers of the skin and survival chances are higher. To achieve early diagnosis, it is essential to establish a screening program consisting of regular dermatological checks for the entire population. In the context of such a comprehensive screening system, artificial intelligence can be a very useful tool, assisting clinicians through an initial assessment of clinical risk indices and automatically identifying suspicious lesions that require further diagnostic evaluation by a specialist.

**Study Objective:** In this study, the use of artificial intelligence in the analysis of the edges of suspicious lesions was investigated in order to assess the potential introduction of automated analysis systems in the early detection of melanomas.

**Materials and methods:** To achieve this purpose, we selected 65 patients from *Istituto Oncologico Veneto* (IOV) who presented suspicious melanoma lesions and were recommended for biopsy confirmation. Before undergoing the removal of the suspicious lesions for histological examination, these patients underwent a photogrammetry session, during which the body regions with the lesions were photographed from different angles, allowing the creation of a three-dimensional representation of the examined area. Subsequently, we extracted the "*crops*", image fragments containing only the suspicious lesion and a neighboring portion of skin, excluding any other skin lesions. For each "*crop*", we performed both manual and automatic segmentation of the borders, subsequently calculating the Intersection Over Union (IoU) index. This index measures how much the two segmentations correspond and is used to assess the accuracy of the automatic system, using the manual segmentation as a reference parameter. It includes values between 0 and 1, where, in this case, 1 represents the ideal situation in which the clinician's manual segmentation perfectly matches the automatic segmentation obtained from the artificial intelligence algorithm.

**Results:** In the examined patients' sample, we observed the presence of nine melanomas (eight of which were *in situ*), five non-melanoma skin tumors, thirty dysplasias (mostly low-grade), and forty-two benign lesions. 73.26% of IoU values were  $\geq 0.81$ , and only a small proportion of lesions had very low IoU values  $\leq 0.59$ , mainly due to artifacts not recognized by the automatic system.

**Conclusions:** Despite the limited sample size, overall, the IoU values seem promising, as most of them are close to unity. It is hoped that future research will consider additional parameters, such as color variations, symmetry, size, and changes over time, to more accurately evaluate suspicious melanoma lesions. The potential introduction of automatic classification systems as screening support could significantly reduce the number of late diagnoses of melanoma and further improve patient survival prospects.



## RIASSUNTO

**Introduzione:** Il melanoma cutaneo costituisce una sfida sanitaria di portata globale a causa della sua elevata letalità e dell'aumento della sua incidenza riscontrato negli ultimi decenni. La miglior strategia per aumentare la sopravvivenza dei pazienti è rappresentata da una diagnosi precoce quando il melanoma è ancora confinato agli strati superficiali della cute e le probabilità di sopravvivenza sono maggiori. Per effettuare una diagnosi precoce è essenziale allestire un programma di screening costituito da controlli dermatologici periodici per tutta la popolazione. Nel contesto di un così ampio sistema di screening l'intelligenza artificiale può rappresentare uno strumento assai utile, aiutando il clinico attraverso una prima valutazione di indici clinici di rischio ed individuando automaticamente lesioni sospette che richiedono un approfondimento diagnostico da parte dello specialista.

**Scopo dello studio:** In questo studio, si è indagato l'impiego dell'intelligenza artificiale nell'analisi dei bordi di lesioni sospette, per valutare una possibile introduzione di sistemi di analisi automatica nel riconoscimento precoce di melanomi.

**Materiali e metodi:** Per la realizzazione di questo studio, sono stati selezionati 65 pazienti dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) che presentavano lesioni sospette per melanoma e che avevano l'indicazione ad eseguire una biopsia per la conferma diagnostica attraverso l'esame istologico. Prima di essere sottoposti all'asportazione delle lesioni sospette per l'indagine anatomico-patologica, i suddetti pazienti hanno effettuato una seduta di fotogrammetria, in cui le regioni corporee dove erano presenti le lesioni sono state fotografate da diverse angolazioni, consentendo la creazione di una rappresentazione tridimensionale della zona in esame. Si è quindi proceduto all'estrapolazione dei *crop*, dei frammenti dell'immagine contenenti esclusivamente la lesione sospetta ed una limitrofa porzione di pelle, escludendo le eventuali altre lesioni cutanee presenti. Per ciascun *crop* abbiamo eseguito una segmentazione sia manuale che automatica dei bordi, calcolando successivamente l'indice di *Intersection Over Union* (IoU). Questo indice misura quanto le due segmentazioni corrispondono

ed è utilizzato per valutare l'accuratezza del sistema automatico, prendendo come parametro di riferimento la segmentazione manuale. Comprende valori tra 0 e 1 dove, in questo caso, 1 rappresenta la situazione ideale in cui la segmentazione manuale effettuata dal clinico coincide perfettamente con quella automatica ottenuta dall'algoritmo di intelligenza artificiale.

**Risultati:** Nel campione preso in esame, abbiamo potuto constatare la presenza di nove melanomi (di cui otto *in situ*), cinque tumori diversi dal melanoma, trenta displasie (principalmente di basso grado) e quarantadue lesioni benigne. Il 73,26% dei valori di IoU risultano essere  $\geq 0,81$  e solo una piccola quota di lesioni presenta valori di IoU molto bassi  $\leq 0,59$ , principalmente a causa di artefatti non riconosciuti dal sistema automatico.

**Conclusioni:** Pur tenendo presente la ridotta numerosità campionaria, nel complesso i valori di IoU sembrano essere promettenti, in quanto la maggior parte di essi risulta vicina all'unità. Si auspica che future ricerche possano considerare ulteriori parametri di interesse clinico, come variazioni di colore, simmetria, dimensioni e cambiamenti nel tempo, per valutare con maggiore precisione le lesioni sospette di melanoma.

La possibile introduzione di sistemi automatici di classificazione come supporto allo *screening* potrebbe significativamente ridurre il numero di diagnosi tardive di melanoma e migliorare ulteriormente le prospettive di sopravvivenza dei pazienti.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Melanoma

### 1.1.1 Eziologia

Il melanoma è stato per la prima volta descritto da Ippocrate nel V secolo a.C., ed il suo nome origina dalle parole greche *mélas* (“scuro”) e *ωμα* (“tumore”).<sup>1</sup>

È una neoplasia aggressiva che deriva dalla trasformazione maligna e dalla proliferazione incontrollata dei melanociti, cellule che originano dalla cresta neurale durante l’embriogenesi, la cui funzione principale è la produzione ed il successivo stoccaggio di un pigmento denominato melanina.

Questo pigmento è responsabile della variabilità di colore della pelle, degli occhi e dei capelli, ma soprattutto protegge l’organismo dall’esposizione solare.

I melanociti si localizzano prevalentemente nello strato più profondo dell’epidermide, detto strato basale, dove formano dei nidi da cui originano i nevi.

Tuttavia, i melanociti possono essere presenti anche in altri tessuti, quali i bulbi dei follicoli piliferi, gli occhi, la mucosa dell’orecchio e il sistema nervoso centrale, dove possono determinare la comparsa di melanomi extracutanei.

La maggior parte (circa il 70%) dei melanomi della pelle origina *de novo*, mentre il rimanente 30% si associa alla presenza di un nevo preesistente.<sup>2</sup>

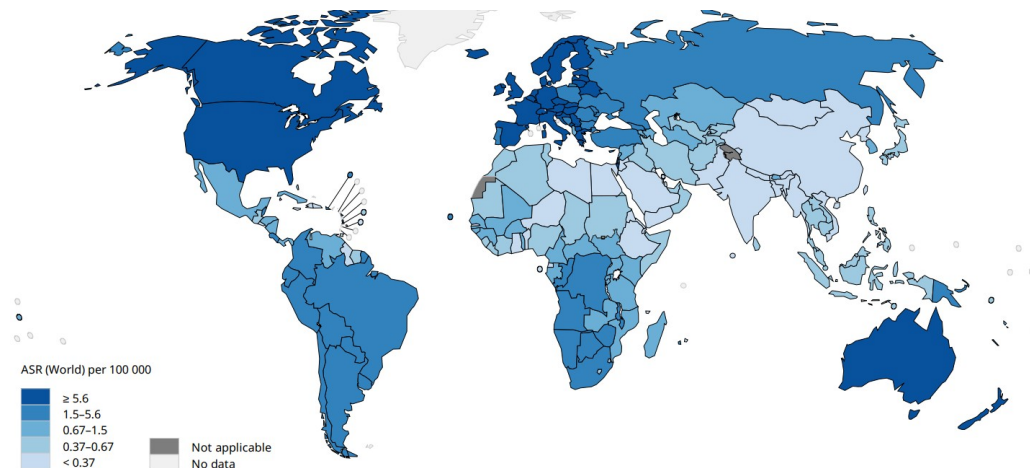
### 1.1.2 Epidemiologia

#### 1.1.2.1 - Incidenza

Esistono quindi sia forme di melanoma cutaneo che extracutaneo, ma la maggioranza (90% dei casi) è costituita da melanoma cutaneo.<sup>3</sup>

Il melanoma cutaneo è il diciassettesimo tumore nel mondo per incidenza,<sup>4</sup> con un’incidenza standardizzata per età stimata attorno a 3 casi su 100.000.

L'incidenza varia nelle diverse popolazioni, con picchi soprattutto in Australia e Nuova Zelanda (40 casi su 100.000 e 30 casi su 100.000 rispettivamente), seguite da Ovest-Europa (19 casi su 100.000) Nord-America (18 casi su 100.000) e Nord-Europa (17 casi su 100.000). L'incidenza più bassa si riscontra invece in Asia e Africa (meno di 0,5 casi su 100.000), ad eccezione dell'Africa del centro e del sud e dell'ovest asiatico.<sup>5</sup> – *Figura 1.*



*Figura 1- Mappa che mostra il tasso di incidenza per melanoma cutaneo nel mondo nel 2020 standardizzato per 100.000, considerando entrambi i sessi e tutte le età. Grafico ottenuto da GLOBOCAN.<sup>6</sup>*

Queste variazioni sono principalmente attribuite all'eterogeneità dei fattori di rischio, come l'esposizione ai raggi ultravioletti (UV) e caratteristiche fenotipiche geneticamente determinate.<sup>7</sup>

Nei paesi in cui predominano i fototipi chiari, l'incidenza del melanoma è aumentata progressivamente negli ultimi decenni,<sup>8</sup> ed il numero dei pazienti con melanoma continuerà ad aumentare in linea con il progressivo allungamento della sopravvivenza ed invecchiamento della popolazione.<sup>9</sup>

Secondo uno studio pubblicato recentemente da *JAMA Dermatology*, basato sui dati epidemiologici ottenuti da GLOBOCAN 2020, il numero di nuovi casi di melanoma cutaneo nel mondo nel 2040 potrebbe subire un incremento superiore al 50% rispetto ai casi registrati nel 2020 (325.000 persone, di cui 174.000 maschi).<sup>5</sup>

L'incidenza del melanoma dipende dall'area geografica e dal fototipo, ma rivestono un ruolo importante anche genere ed età. Prima dei 40 anni il melanoma è più frequente nelle femmine: si localizza prevalentemente a livello degli arti inferiori e si tratta prevalentemente di melanoma a diffusione superficiale. Superati i 40 anni

si ha un'inversione di tendenza ed i maschi sono più colpiti: le zone maggiormente coinvolte sono testa-collo e arti superiori ed il tipo di melanoma più frequente è la lentigo maligna melanoma.

In generale, i quattro sottotipi più frequenti di melanoma cutaneo sono:

- melanoma a diffusione superficiale;
- lentigo maligna melanoma;
- melanoma lentiginoso acrale;
- melanoma nodulare.

Il melanoma a diffusione superficiale è il principale sottotipo diagnosticato, rappresenta il 70% dei casi ed è prevalente nella fascia di età tra i 30 e i 50 anni. Si manifesta dapprima sotto forma di macula, evolvendo successivamente in una papula o nodulo con margini irregolari.

Tale andamento clinico corrisponde ad una prima fase di crescita orizzontale (detta anche intraepidermica o radiale) seguita da una seconda fase di crescita verticale.

Il melanoma può manifestarsi in qualunque parte del corpo, ma la sua localizzazione più frequente è sul tronco negli uomini e sulle arti inferiori nelle donne.<sup>10,11</sup>

Il melanoma nodulare è il secondo sottotipo per incidenza (15-30% dei casi) ed è caratterizzato da una maggiore aggressività rispetto al melanoma a diffusione superficiale. Questo sottotipo può comparire in qualunque punto della superficie cutanea; tuttavia, è più frequente a livello del tronco, della testa e del collo.

Presenta un ampio range di manifestazione: può presentarsi come un nodulo esofitico polipoide, come placca prominente con bordi irregolari o come nodulo a superficie liscia.

Questo sottotipo di melanoma comincia a svilupparsi con crescita verticale, molto aggressiva, accompagnata da una fase orizzontale scarsa o del tutto assente. Un aspetto caratteristico di questo melanoma è la prognosi infausta, legata alla rapidità con cui avviene l'infiltrazione e la diffusione metastatica.<sup>10,11</sup>

La lentigo maligna melanoma è al terzo posto per incidenza (5-15% dei casi) ed è più frequente trovarla sulla pelle fotoesposta e danneggiata dal sole delle persone anziane, principalmente su naso e guance.

Questo tipo di tumore si sviluppa su una precedente lesione, la lentigo maligna, un melanoma *in situ* che può avere un periodo di crescita orizzontale di diversi anni prima di diventare invasivo (a volte fino a dieci anni dopo).

Clinicamente, appare come una chiazza asimmetrica, piana, non palpabile e policromatica (dal marrone al nero).<sup>10,11</sup>

Infine, il quarto sottotipo è costituito dal melanoma lentiginoso acrale (2-8% dei casi). È più caratteristico nelle persone di colore e si manifesta principalmente sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi.<sup>11</sup>

Anche in questo sottotipo è generalmente rispettato un andamento bifasico come nel caso del melanoma superficiale. Appare inizialmente come un'atipica macula pigmentata da cui successivamente si sviluppa una placca rilevata o un nodulo.<sup>11</sup> Può avere anche una localizzazione ungueale (sottoungueale o periungueale), ma rappresenta una sottoclasse meno frequente dei melanomi acrali che si può trovare soprattutto tra i 50-70 anni di età.<sup>12</sup>

Il melanoma lentiginoso acrale ha una prognosi peggiore del melanoma superficiale, sia per una sua maggiore aggressività, sia perché più difficile da identificare, con conseguenti ritardi nella diagnosi.<sup>10</sup>

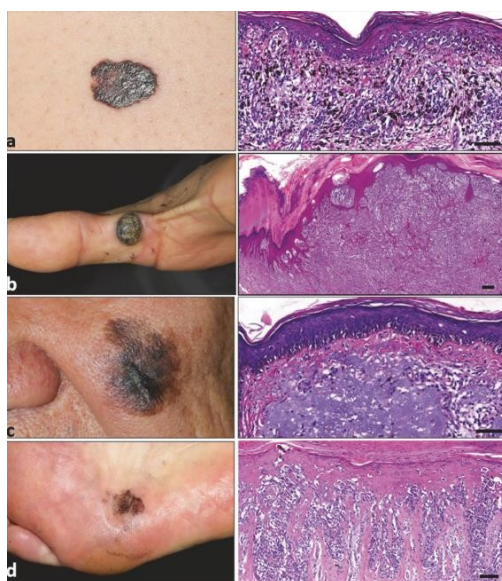


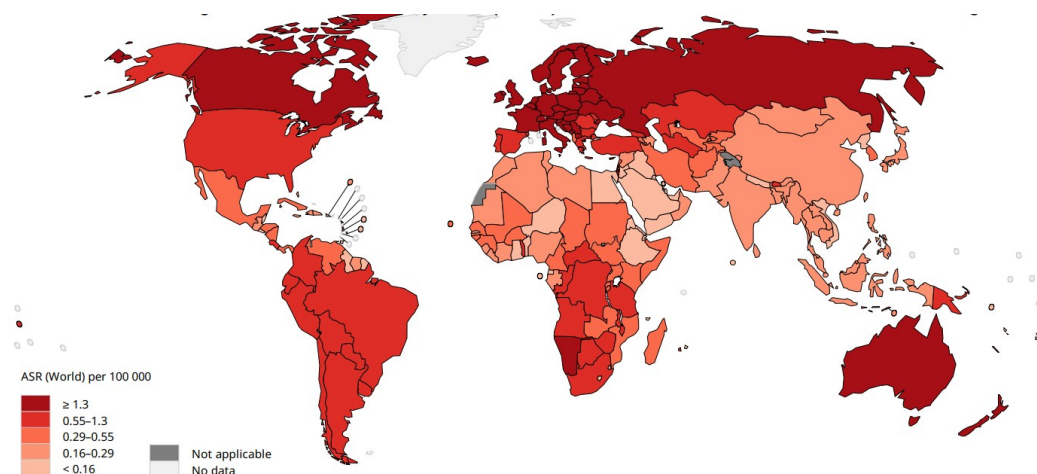
Figura 2- Immagini cliniche ed istologiche dei quattro sottotipi principali di melanoma: **a)** melanoma a diffusione superficiale; **b)** melanoma nodulare; **c)** lentigo maligna melanoma; **d)** melanoma lentiginoso acrale.<sup>13</sup>

### 1.1.2.2 - Mortalità

Il tasso di mortalità del melanoma, come quello di incidenza, risulta essere influenzato dai consueti fattori quali area geografica di provenienza, genere, stadio della malattia alla diagnosi ed età; risulta essere il ventiduesimo tumore nel mondo per mortalità <sup>4</sup> il più aggressivo tra i tumori della pelle. <sup>14</sup>

Come si può vedere dal grafico di *Figura 3*, la mortalità nel mondo per melanoma, standardizzata per sesso ed età, è più elevata in Australia, Nuova Zelanda, Europa, Nord dell'Asia e Canada. <sup>15</sup>

In termini assoluti, il maggior numero di morti per melanoma nel 2020 è stato registrato nel Centro ed Est dell'Europa (16,3%), seguito dal Nord-America (14,7%) ed Ovest-Europa (13%). In Oceania, nonostante l'elevata incidenza di melanoma nel mondo (5,9%), solo la metà dei casi (3,4%) ha contribuito alla mortalità globale. Un andamento opposto si è registrato invece in Asia (7,3% incidenza, 21% mortalità) e in Africa (2,1% incidenza, 4,7% mortalità). <sup>5</sup>



*Figura 3- Mappa che mostra il tasso di mortalità per melanoma cutaneo nel mondo nel 2020 standardizzato per 100.000, considerando entrambi i sessi e tutte le età. Grafico ottenuto da GLOBOCAN.<sup>15</sup>*

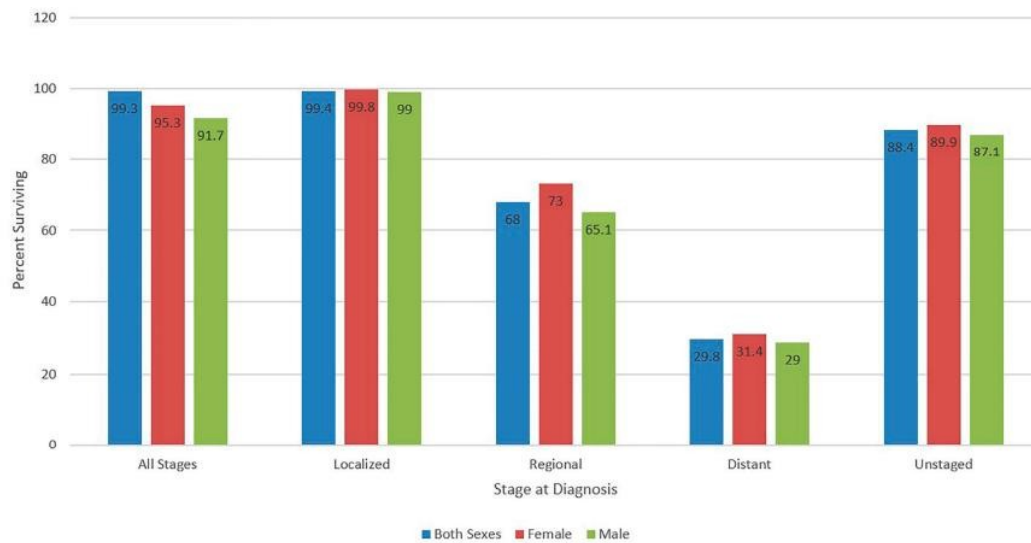
In termini numerici, nel 2020 nel mondo sono morte circa 57.000 persone per melanoma cutaneo e, di queste, 32.000 erano maschi. <sup>5</sup>

Come è facilmente intuibile, la sopravvivenza dopo la diagnosi di melanoma diminuisce all'aumentare dello stadio.

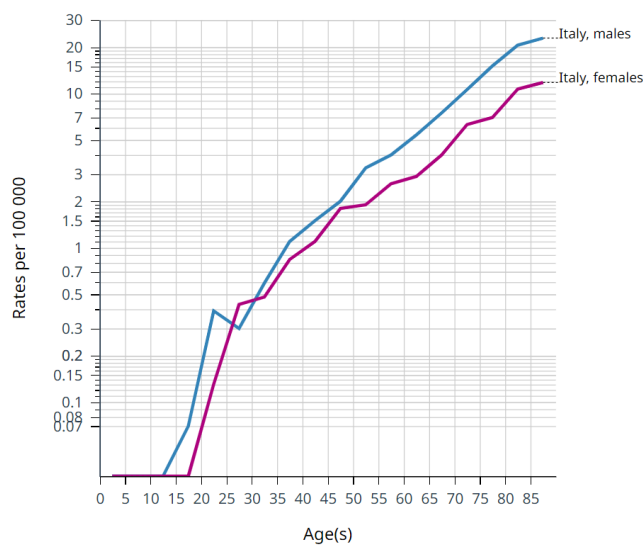
Per esempio, negli Stati Uniti, sono state calcolate le seguenti percentuali di sopravvivenza a cinque anni:

- 99,4% per i casi diagnosticati in stadio I o II (83% delle diagnosi);
- 68,0% per i casi diagnosticati in stadio III;
- 29,8% per i casi diagnosticati in stadio IV (4% delle diagnosi).

La differenza di mortalità per genere vede una maggior sopravvivenza nel genere femminile in tutti gli stadi (95,3% nelle femmine, 91,7% nei maschi, come osservabile nel grafico di *Figura 4*).<sup>16</sup>



*Figura 4- Tasso di sopravvivenza a 5 anni per melanoma cutaneo negli Stati Uniti valutato per stadio alla diagnosi (melanoma in situ, melanoma con diffusione regionale, melanoma metastatico) e sesso. Grafico ottenuto da SEER.*<sup>16</sup>



*Figura 5- Grafico che mostra il tasso di mortalità per melanoma cutaneo nel 2012 in Italia, distinto per sesso ed età. Grafico ottenuto da GLOBOCAN.*<sup>15</sup>



La sopravvivenza per melanoma diminuisce inoltre all'aumentare dell'età.

Nel 2020, considerando i morti nel mondo per melanoma cutaneo, l'88% aveva più di 50 anni.<sup>5</sup>

Come si può vedere dal grafico di *Figura 5*, in Italia nel 2012, il tasso di mortalità standardizzato per 100.000 era praticamente nullo nella fascia di età 15-19 anni e molto alto nelle fasce di età più anziane. In particolare, sopra gli 85 anni la mortalità standardizzata nel sesso maschile è stata di 22,9 su 100.000, mentre nel sesso femminile era di circa la metà.<sup>15</sup>







### 1.1.3 Fattori di rischio

Sono stati identificati diversi fattori di rischio per l'insorgenza del melanoma cutaneo, sia di tipo genetico che ambientale.

#### 1.1.3.1 Fototipi chiari

Nella *Tabella 1* è illustrata la classificazione dei fototipi secondo Fitzpatrick.

*Tabella 1-- Classificazione di Fitzpatrick*

	Fototipo	Azione del sole sulla pelle	Caratteristiche pigmentose
I		si scottano facilmente, non si abbronzano mai, si arrossano	soggetti con lentiggini, capelli rossi, di etnia celtica
II		si scottano facilmente, si abbronzano poco	biondi
III		si scottano moderatamente, si abbronzano progressivamente	bruni
IV		si scottano poco, si abbronzano sempre bene	latini
V		si scottano raramente, sono sempre abbronzati	arabi, asiatici
VI		si scottano molto raramente, sono molto pigmentati	neri

La pigmentazione della pelle ha un ruolo indiscutibile nella suscettibilità alla trasformazione in senso neoplastico.

Il fototipo dipende da diversi polimorfismi del gene *MC1R*, recettore sulla superficie dei melanociti che induce la produzione di melanina. Questo pigmento protegge la cute dal danno solare indotto dai raggi UV ed è per questo motivo che i fototipi chiari, soprattutto il fototipo I e II, producendo una minor quantità di melanina, hanno un maggior rischio di sviluppare neoplasie della pelle.<sup>17</sup>

### **1.1.3.2 - Esposizione ultravioletta**

L'esposizione solare è la causa ambientale principale delle malattie della pelle. Secondo le stime di WHO (*World Health Organization*),<sup>14</sup> il numero di persone nel mondo che muoiono ogni anno a causa dell'eccessiva esposizione solare è circa 65.161.

Numerosi studi osservazionali hanno messo in evidenza l'esistenza di una correlazione tra insorgenza di melanoma e residenza in aree in cui l'esposizione ai raggi UV è più alta.

Lo spettro UV è costituito da:

- UVA: hanno una lunghezza d'onda compresa tra 315 e 400 nm. Sono a bassa energia ma raggiungono gli strati più profondi della pelle, penetrando all'interno del derma. Costituiscono il 95% dei raggi UV che raggiungono la superficie terrestre.
- UVB: hanno una lunghezza d'onda compresa tra 280 e 315 nm e sono ad alta energia. Rappresentano il 5% dei raggi UV che raggiungono la superficie terrestre. Sono assorbiti dai cheratinociti dello strato corneo e possono determinare rossori e scottature.
- UVC, hanno una lunghezza d'onda tra 100 e 280 nm. Non raggiungono la superficie terrestre perché totalmente assorbiti dall'atmosfera.<sup>18</sup>

Gli UVB e gli UVA, avendo una diversa penetranza e assorbimento, possiedono differenti proprietà mutagene che contribuiscono all'insorgenza del melanoma. Gli UVB possono determinare un danno diretto al DNA, melanina-indipendente, con formazione di dimeri di ciclobutene pirimidina (CPDs) e fotoprodotti di 6-4 pirimidina-pirimidone (6-4 PPs). Questi ultimi sono rimossi efficientemente dai

sistemi di riparazione del DNA, mentre i CPDs più frequentemente lasciano mutazioni durature. Gli UVA sono tradizionalmente considerati meno mutageni rispetto agli UVB. Tuttavia, possono contribuire indirettamente alla generazione del danno mediante la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che danneggiano il DNA attraverso rotture a singolo e doppio filamento, ossidazione di purine e pirimidine ed inattivazione delle proteine di riparazione del DNA. <sup>8</sup>

Basse dosi di UVA e UVB possono inoltre ridurre l'immunosorveglianza mediata dalle cellule di Langerhans e dendritiche, compromettendo il meccanismo di presentazione dell'antigene mediato dalle cellule T e l'attivazione delle cellule NK nei confronti delle cellule tumorali. <sup>16</sup>

Studi retrospettivi indicano come l'esposizione solare di tipo intermittente sia quella maggiormente correlata allo sviluppo di melanoma cutaneo. Eventi dannosi a carico della cute, quali le ustioni solari derivanti dall'esposizione incontrollata ai raggi UV, rappresentano un primario e fondamentale fattore di rischio, soprattutto se avvengono in età infantile. <sup>19</sup>

Un'altra fonte di raggi UV sono le lampade solari autoabbronzanti e lettini solari. Negli ultimi anni numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo predisponente allo sviluppo del melanoma e di altri tumori cutanei, derivato dal loro utilizzo sempre più frequente. Il rischio aumenta in maniera direttamente proporzionale al numero di anni di esposizione, ore totali e numero di sedute, soprattutto nelle fasce di età più giovani al di sotto dei 35 anni.

I raggi ultravioletti e la loro emissione da parte di lampade artificiali sono stati classificati come agenti carcinogenetici <sup>20</sup> e in Italia è stata emessa una legge che proibisce l'utilizzo di lampade solari artificiali da parte dei minorenni, donne in gravidanza, persone con storia attuale e pregressa di tumori cutanei e soggetti che incorrono frequentemente in scottature della pelle dopo l'esposizione solare (fototipi chiari). <sup>21</sup>

### **1.1.3.3 - Familiarità**

Circa il 5-10% dei melanomi presentano una familiarità, in cui all'interno della stessa famiglia sono presenti due o più consanguinei affetti. <sup>22</sup>

Il rischio di sviluppare un melanoma familiare è correlato a varie alterazioni nei geni di suscettibilità, e le mutazioni possono essere a bassa o alta penetranza. Le principali mutazioni ad alta penetranza interessano i geni CDK4, XP e CDKN2A (quest'ultimo codifica per gli oncosoppressori p16 e p14 ed è responsabile della predisposizione al melanoma familiare nel 20% dei casi).

Per quanto riguarda le mutazioni a bassa penetranza, quella più rilevante risulta essere la variante del gene MC1R, di cui si è già precedentemente parlato.

Oltre a questa non vanno dimenticate le mutazioni associate ai geni MTF, BRCA2, Rb, SLC45A2, IRF4, ATM, CASP8, ASIP, TYR e TYRP1.<sup>23</sup>

Rispetto al melanoma non familiare, la cui insorgenza nella popolazione generale è solitamente tra i 50 e i 60 anni, il melanoma familiare tende ad esordire prima, in media tra i 30 e i 40 anni. Tuttavia, in alcune famiglie sono stati descritti soggetti ad esordio più precoce o tardivo.<sup>24</sup>

#### **1.1.3.4 - Numero elevato di nevi e nevi displastici**

La maggior parte degli esseri umani sviluppa dai 10 a 50 nevi cutanei, indipendentemente dal colore della pelle. La gran parte dei nevi sono lesioni benigne e soggette ad involuzione spontanea. Un elevato numero di nevi e/o di nevi di grandi dimensioni, tuttavia, costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo del melanoma. Studi epidemiologici hanno mostrato come soggetti con 100 o più nevi (di dimensioni comprese tra 2 e 5 mm) hanno un rischio tre volte superiore di melanoma rispetto ai soggetti con 25 lesioni nevice di simili dimensioni.

I nevi melanocitici iniziano a comparire nei primi anni di vita ed aumentano di numero nelle prime due decadi. Le lesioni nevice nascono come macchie discromiche di circa 2 mm. Dopo 2-4 anni, queste lesioni si ingrandiscono, raggiungendo 4-5 mm, realizzando nevi ovalari bruni, di colorito omogeneo, piani o lievemente rilevati ed a margini regolari. Nei dieci anni successivi, il nevo si solleva lievemente sul piano cutaneo ed il colorito diviene meno intenso. In una o due decadi, il nevo perde il profilo cupoliforme e la pigmentazione, appiattendosi sino a non essere più visibile. Il numero dei nevi tende a diminuire con l'età, anche se nei portatori di melanoma questa decrescita numerica è meno evidente.

Alcuni nevi acquisiti si discostano dalla storia naturale dei nevi (insorgenza, crescita e regressione) e non hanno l'attesa tendenza all'involuzione. Sono

caratterizzati da un disordine architetturale ed un'atipia citologica simili a quelli riscontrati nelle lesioni displastiche in altri organi, come ad esempio la cervice uterina o l'esofago e, per questo motivo, sono definiti "nevi displastici".<sup>25</sup>

I nevi displastici<sup>26</sup> sono stati per la prima volta descritti da Clark nel 1978, quando si accorse che nelle famiglie con multiple lesioni melanocitarie vi era un'augmentata incidenza di melanoma cutaneo. In onore delle prime famiglie osservate con queste lesioni, decise di chiamare questa sindrome con le iniziali dei loro cognomi e la definì "*BK mole syndrome*". Attualmente questa definizione è stata sostituita da quella di Lynch, "*sindrome da melanoma familiare con nevi multipli atipici*" (FAMMM) o "*sindrome del nevo displastico.*" La frequenza dei nevi displastici in pazienti che hanno avuto il melanoma è molto alta, pressappoco compresa tra 34% e 59%. È quindi importante che nei pazienti con nevi displastici sia adottato un attento monitoraggio e *follow-up*. Dal punto di vista clinico, un nevo displastico è spesso una lesione pigmentata di 5 mm o più di diametro, con bordi poco definiti ed irregolari e sfumature variabili di marrone. Può avere anche una tonalità rossastra, con sbiancamento durante la digitopressione. Presenta spesso una papula centrale, circondata da un anello maculare pigmentato, con un aspetto simile ad un uovo fritto.

I nevi displastici possono essere presenti in qualsiasi topografia, ma il busto è il sito più frequente per il loro sviluppo. Queste lesioni di solito compaiono durante la pubertà, tuttavia possono presentarsi anche in bambini in età prepuberale o negli adulti.

#### *1.1.4 Prevenzione*

La presenza di fattori di rischio ambientali e genetici correlati all'insorgenza di melanoma mette in primo piano la necessità di attuare un'adeguata prevenzione per limitare l'insorgenza di questo tumore nella popolazione.

La più importante raccomandazione è quella di proteggersi dalle radiazioni UV, principale fattore responsabile dell'insorgenza di melanoma.

Esponendosi al sole, è necessario mettere sempre un fotoprotettore topico adeguato al proprio fototipo, non fare esposizioni prolungate ed evitare le ore più calde (12:00-16:00) in cui si raggiunge il picco di UV.

Le lampade artificiali UV andrebbero evitate, soprattutto se tali presidi vengono utilizzati frequentemente ed in presenza di fattori di rischio.

Inoltre è fondamentale che ognuno autoesamini periodicamente la propria pelle, almeno ogni tre o quattro mesi, con maggiore attenzione nei soggetti più a rischio.

Lo scopo di un attento autocontrollo è rilevare precocemente eventuali cambiamenti o insorgenza di nuove lesioni pigmentate, che possano essere prontamente rimandate all'osservazione del dermatologo.<sup>27</sup>

Uno studio caso-controllo di Berwick *et al*<sup>28</sup> ha infatti evidenziato che l'autoesame periodico della pelle consente di evidenziare melanomi in stadio più precoce e di ridurre la mortalità per melanoma del 63%.

Secondo le linee guida italiane, la visita specialistica per il controllo delle lesioni pigmentate a rischio dovrebbe essere eseguita annualmente; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici è consigliata una valutazione semestrale.<sup>29</sup>

Esistono numerosi studi a supporto dello *screening* dermatologico specialistico nella diagnosi precoce di melanoma.<sup>30</sup>

Uno dei più grandi studi sistematici sullo *screening* dermatologico per identificare i tumori della pelle nella popolazione è stato eseguito in Germania, nel periodo compreso tra giugno 2003 e luglio 2004. In questo studio, denominato SCREEN,<sup>31</sup> sono stati arruolati 360.288 cittadini con età superiore ai venti anni di una regione del nord (Schleswig-Holstein). Dopo 5 anni, si è constatato che la mortalità per melanoma nella regione della Germania dove era stato applicato SCREEN era minore del 50% rispetto alle circostanti regioni; è stato inoltre riscontrato un incremento delle diagnosi di melanoma in stadio I del 12%.<sup>30</sup>

Sulla base di questi risultati incoraggianti, da luglio 2008 in Germania è stato reso disponibile gratuitamente lo *screening* della pelle per tutti i cittadini di età superiore a 35 anni.

### 1.1.5 Stadiazione

Il melanoma viene stadiato impiegando la classificazione TNM, come descritta dall'ultima revisione dell'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*,<sup>32</sup> 8<sup>a</sup> edizione, entrata in vigore da gennaio 2018.

#### 1.1.5.1 - Categoria T

La categoria T fa riferimento alle dimensioni del tumore primitivo. I fattori di maggiore importanza per la prognosi del paziente e che servono per la sottoclassificazione del criterio T sono l'indice di Breslow e la presenza di ulcerazione.

L'indice di Breslow viene impiegato per suddividere il parametro T in quattro categorie (T1, T2, T3, T4), ciascuna a sua volta suddivisa in "a" o "b" a seconda della presenza o meno di ulcerazione. Quando lo spessore di Breslow e l'ulcerazione non sono valutabili si indica Tx; quando non c'è evidenza di tumore primitivo (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) si indica T0 e, se si tratta di un melanoma *in situ*, ovvero un tumore che non ha ancora oltrepassato lo strato granuloso e che è ancora confinato negli strati più superficiali della pelle, si definisce Tis (vedasi *Tabella 2*). Come nelle precedenti edizioni, lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro più vicino: quindi, ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm sono refertati entrambi con spessore pari a 1,0 mm.

La suddivisione del parametro T1 in due sottocategorie è importante nella decisione di eseguire o meno la biopsia del linfonodo sentinella. Per lo stadio T1a, con spessore di Breslow minore di 0,8 mm e assenza di ulcerazione, la probabilità che ci siano metastasi al linfonodo sentinella è molto bassa (< 5%).

Nello stadio T1b, con spessore di Breslow maggiore di 0,8 mm ed ulcerazione oppure con spessore compreso tra 0,8 mm e 1,0 mm indipendentemente dall'ulcerazione, la probabilità che ci sia un interessamento del linfonodo sentinella è più alta (5-12%), per cui le linee guida raccomandano la biopsia del linfonodo sentinella a partire da questo sottogruppo di pazienti.

Tabella 2: Categoria T

Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
<b>Tx</b>	/	/
<b>T0</b>	/	/
<b>Tis</b>	/	/
<b>T1</b>	<b>T1 ≤ 1,0 mm</b>	
<b>T1a</b>	T1 < 0.8 mm	Assente
<b>T1b</b>	T1 < 0.8 mm	Presente
	0,8 mm < T1 < 1,0 mm	Assente/Presente
<b>T2</b>	<b>1,0 mm &lt; T2 &lt; 2,0 mm</b>	
<b>T2a</b>	1,0 mm < T2 < 2,0 mm	Assente
<b>T2b</b>	1,0 mm < T2 < 2,0 mm	Presente
<b>T3</b>	<b>2,0 mm &lt; T3 &lt; 4,0 mm</b>	
<b>T3a</b>	2,0 mm < T3 < 4,0 mm	Assente
<b>T3b</b>	2,0 mm < T3 < 4,0 mm	Presente
<b>T4</b>	<b>T4 &gt; 4,0 mm</b>	
<b>T4a</b>	T4 > 4.0 mm	Assente
<b>T4b</b>	T4 > 4.0 mm	Presente

Fare la biopsia del linfonodo sentinella è molto importante perché i pazienti con diffusione del melanoma ai linfonodi in prossimità della lesione hanno una sopravvivenza residua a 5 anni del 65%.<sup>32</sup>

### 1.1.5.2 - Categoria N

La categoria N indica se c'è stato o meno un coinvolgimento linfonodale regionale e/o l'eventuale presenza di metastasi in transito, satelliti o microsatelliti.

La sigla Nx informa che non è stato possibile individuare un coinvolgimento dei linfonodi regionali, mentre N0 che non c'è diffusione ai linfonodi regionali.

L'invasione dei linfonodi regionali è classificata in N1, N2 ed N3 a seconda del numero di linfonodi regionali coinvolti ed alla presenza di metastasi *in-transit*, satelliti e/o microsatellitosi.

Viene impiegato poi il suffisso "a" per indicare la presenza di linfonodi clinicamente occulti, individuati tramite biopsia del linfonodo sentinella, "b" per i linfonodi clinicamente evidenti all'esame obiettivo o tramite *imaging* e "c" se invece ci sono microsatellitosi, satelliti o metastasi in transito, assenti nelle altre due sottocategorie<sup>32</sup> (vedasi *Tabella 3*).



Tabella 3 - Categoria N

Categoria N	Numero di linfonodi positivi	Metastasi <i>in-transit</i> e/o microsatellitosi
<b>Nx</b>	/	/
<b>N0</b>	0	No
<b>N1</b>	<b>1 linfonodo coinvolto, oppure metastasi <i>in-transit</i>, satelliti, e/o microsatellitosi, in assenza di linfonodi regionali coinvolti</b>	
<b>N1a</b>	1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	Assenti
<b>N1b</b>	1 linfonodo clinicamente diagnosticato	Assenti
<b>N1c</b>	linfonodi regionali non coinvolti	Presenti
<b>N2</b>	<b>2-3 linfonodi coinvolti, oppure metastasi <i>in-transit</i>, satelliti e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto</b>	
<b>N2a</b>	2-3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	Assenti
<b>N2b</b>	2-3 linfonodi, di cui almeno 1 clinicamente diagnosticato	Assenti
<b>N2c</b>	1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	Presenti
<b>N3</b>	<b>4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi <i>in-transit</i>, satelliti e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionale coinvolti, oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi</b>	
<b>N3a</b>	4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	Assenti
<b>N3b</b>	4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Assenti
<b>N3c</b>	2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Presenti

Secondo la definizione fornita da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica),<sup>29</sup> per microsatellitosi si intende la presenza di una metastasi microscopica, diagnosticata istologicamente, cutanea e/o sottocutanea, adiacente o in profondità rispetto al melanoma primitivo. Essa deve essere in discontinuità rispetto al melanoma primitivo ed allo stesso tempo non separata da fibrosi o

cellularità infiammatoria, in quanto questi ultimi possono indicare la presenza di fenomeni di regressione.

Per quanto riguarda i satelliti, questi sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente, localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo.

Le metastasi *in-transit*, invece, sono metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza superiore a 2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali.

### 1.1.5.3 - Categoria M

Con la categoria M viene indicato se vi sono o meno metastasi a distanza. I pazienti classificati come M0 non hanno metastasi, quelli invece che le hanno vengono categorizzati con M1, suddivisi in M1a, b, c, d sulla base degli organi interessati.

Per ciascuna sottocategoria sono inoltre indicati i suffissi 0 e 1 a seconda che i livelli di LDH siano rispettivamente normali o elevati <sup>33</sup> (vedasi *Tabella 4*).

*Tabella 4-Categoria M*

Categoria M	Metastasi a distanza	LDH
<b>M0</b>	0	No
<b>M1</b>	<b>Evidenza di metastasi a distanza</b>	
<b>M1a</b>	Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
<b>M1a(0)</b>		Non elevato
<b>M1a(1)</b>		Elevato
<b>M1b</b>	Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
<b>M1b(0)</b>		Non elevato
<b>M1b(1)</b>		Elevato
<b>M1c</b>	Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
<b>M1c(0)</b>		Non elevato
<b>M1c(1)</b>		Elevato
<b>M1d</b>	Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
<b>M1d(0)</b>		Non elevato
<b>M1d(1)</b>		Elevato

Similmente alla stadiazione di altri tumori, anche la stadiazione del melanoma prevede la suddivisione in quattro stadi.

Gli stadi I e II comprendono forme di tumore primitivo localizzato, lo stadio III racchiude anche le forme di melanoma con metastasi locoregionali e lo stadio IV quelle con metastasi a distanza (Tabella 5).

Tabella 5 - Stadiazione clinica e patologica in riferimento alla VIII edizione dell'AJCC

Stadiazione clinica				Stadiazione patologica			
<b>Stadio 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadio IA</b>	T1a	N0	M0	<b>Stadio IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T1b	..	..	<b>Stadio IB</b>	T1b	..	..
	T2a	..	..		T2a	..	..
<b>Stadio IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>Stadio IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	..	..		T3a	..	..
<b>Stadio IIB</b>	T3b	..	..	<b>Stadio IIB</b>	T3b	..	..
	T4a	..	..		T4a	..	..
<b>Stadio IIC</b>	T4b	..	..	<b>Stadio IIC</b>	T4b	..	..
<b>Stadio III</b>	Ogni T	≥ N1	M0	<b>Stadio IIIA</b>	T1-2a	N1a	M0
	..	..	..		T1-2a	N2a	..
	..	..	..	<b>Stadio IIIB</b>	T0	N1b-c	..
	..	..	..		T1-2a	N1b-c	..
	..	..	..		T1-2a	N2b	..
	..	..	..		T2b-3a	N1a-2b	..
	..	..	..	<b>Stadio IIIC</b>	T0	N2b-c	..
	..	..	..		T0	N3b-c	..
	..	..	..		T1a-T3a	N2c-3c	..
	..	..	..		T3b-T4a	Ogni N	..
	..	..	..		T4b	N1a-2c	..
	..	..	..		<b>Stadio IIID</b>	T4b	N3a-c
<b>Stadio IV</b>	Ogni T	Ogni N	M1	<b>Stadio IV</b>	Ogni T	Ogni N	M1

## 1.1.6 Terapia

### 1.1.6.1 - Resezione chirurgica

La rimozione chirurgica del tumore e del tessuto circostante è il trattamento per la forma di melanoma localizzato. Nei pazienti le cui lesioni tumorali sono più spesse di 0,8 mm, oppure più sottili ma ulcerate (dallo stadio pT1b in poi), bisogna fare la biopsia del linfonodo sentinella.<sup>34</sup> Se il linfonodo sentinella risultasse essere intaccato, potrebbe essere necessario fare la dissezione linfonodale completa nell'area coinvolta.

In alcuni casi, i tumori metastatici possono essere rimossi chirurgicamente, ma non si avrà una completa guarigione, con altri trattamenti che saranno pertanto necessari.<sup>35</sup>

### 1.1.6.2 - Chemioterapia

Nelle forme metastatiche di melanoma, oltre alla resezione chirurgica, è fondamentale eseguire una terapia di tipo farmacologico.

Il primo ed unico farmaco chemioterapico ad essere stato approvato dal FDA per il trattamento del melanoma è stato la Dacarbazina nel 1975. Da allora, nessun altro chemioterapico sviluppato è risultato essere più efficace o meno tossico. Con la Dacarbazina, la sopravvivenza media dei pazienti con metastasi varia dai 5 agli 11 mesi, con il 27% dei pazienti vivi a 1 anno.<sup>36</sup>

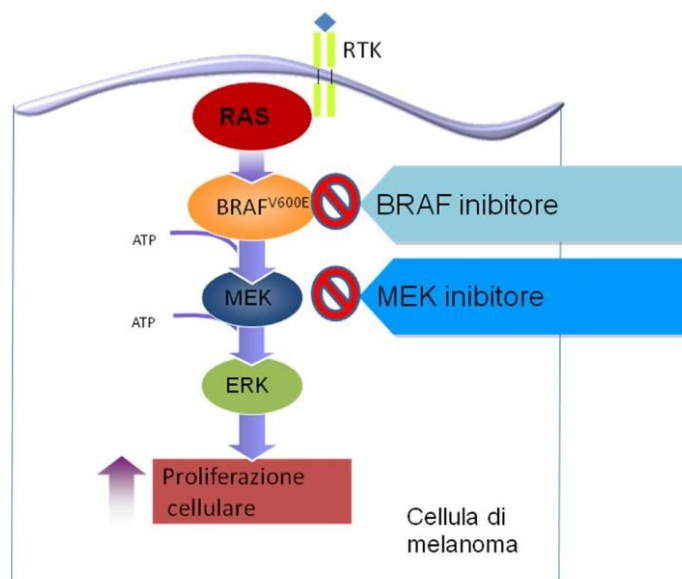
Fino a non molto tempo fa, la chemioterapia era l'unico trattamento disponibile; attualmente, grazie all'avvento delle terapie a bersaglio molecolare ed all'immunoterapia, la chemioterapia è sempre meno utilizzata.<sup>34</sup>

### 1.1.6.3 - Terapie a bersaglio molecolare

Nella carcinogenesi e sviluppo del melanoma sono state identificate diverse mutazioni geniche. I geni in questione sono coinvolti in numerosi *pathway* molecolari, tra cui quello di MAPK, AKT e p53.<sup>13</sup>

Il MAPK (*mitogen-activate protein kinase*) *pathway* è quello maggiormente interessato. Questa via di segnalazione cellulare vede impegnati diversi geni (RAS-BRAF-MEK-ERK); nel melanoma, grazie a delle specifiche mutazioni, tale via viene iperattivata, consentendo la proliferazione delle cellule tumorali.

Come si può osservare dalla *Figura 6*, il *primum movens* nell'attivazione del MAPK pathway è rappresentato dal legame di un ligando con il suo recettore tirosin-chinasi a monte della cascata di segnalazione intracellulare. Questo conduce ad una autofosforilazione del recettore stesso ed all'interazione con la proteina RAS, che viene di conseguenza attivata. RAS va quindi a fosforilare BRAF che a sua volta lega e fosforila MEK, per culminare a valle con la fosforilazione di ERK. ERK trasloca nel nucleo, fosforila specifici fattori di trascrizione e questi attivano l'espressione genica.<sup>37</sup>



*Figura 6- MAPK pathway e meccanismo di azione di BRAF e MEK inibitori.*<sup>37</sup>

La proteina BRAF è una serina-treonina chinasi e riveste un ruolo di notevole importanza nell'insorgenza del melanoma. La mutazione principale identificata nel 2002 grazie al sequenziamento genico è BRAF V600E, così chiamata poiché vede la sostituzione di una valina con acido glutammico nel codone 600. Esistono anche altre mutazioni di BRAF (quali BRAF V600K, V600D e V600R); tuttavia, BRAF V600E è in assoluto la più frequente (è presente in circa il 50% dei casi di melanoma).<sup>13</sup>

Una decina di anni fa, sono stati approvati dall'FDA degli inibitori di BRAF V600: nel 2011 è entrato in commercio Vemurafenib, seguito nel 2013 da Dabrafenib e nel 2018 da Encorafenib. Questi farmaci hanno riscontrato un buon tasso di risposta nei pazienti, consentendo anche in alcuni casi la completa regressione del tumore.

Paragonato alla Dacarbazina, il primo farmaco a bersaglio molecolare Vemurafenib ha dimostrato avere un tasso di risposta e sopravvivenza globale molto maggiori (rispettivamente tasso di risposta del 48% vs 5% e *overall survival* di 13,3 mesi vs 5,3 mesi).<sup>13</sup>

Esistono però delle problematiche<sup>13</sup> associate ai BRAF-inibitori:

1. lo sviluppo di resistenze: circa il 20% dei pazienti con BRAF mutato non risponde alle terapie con BRAF-inibitori. Chi risponde, sviluppa resistenze entro 6-12 mesi;
2. gli effetti collaterali: nel 15-30% dei pazienti si sviluppano cheratoacantomi e carcinomi squamocellulari.

Per ridurre l'insorgenza di resistenze ed effetti collaterali sono stati sviluppati dei nuovi farmaci, i MEK inibitori (Trametinib, Cobimetinib e Binimetinib, approvati dal FDA nel 2013, 2015 e 2018 rispettivamente) che vanno a bloccare la stessa via, ma più a valle rispetto a BRAF, agendo su MEK<sup>13</sup>.

Ad oggi, nel trattamento del melanoma metastatico, la terapia di riferimento per i melanomi con mutazione BRAF V600 è rappresentata dalla combinazione di BRAF- e MEK-inibitori

Ci sono tre possibili trattamenti di combinazione:

- Vemurafenib + Cobimetinib
- Dabrafenib + Trametinib
- Encorafenib + Binimetinib

Grazie alla combinazione delle due diverse tipologie di inibitori è possibile ottenere un elevato tasso di risposta ed aumentare la sopravvivenza libera da malattia.

La scelta di una combinazione piuttosto che un'altra è tarata in base alla modalità ed ai tempi di somministrazione, alla conservazione delle compresse ed al profilo degli effetti collaterali. Essenziale è la discussione e la condivisione della scelta con ogni paziente in modo da massimizzare l'aderenza terapeutica ed i risultati clinici.<sup>38</sup>

#### **1.1.6.4 - Immunoterapia**

Il melanoma è uno dei tumori col più alto tasso di mutazioni. Grazie alla sua intrinseca natura mutagena, può sviluppare rapidamente meccanismi per evadere la risposta immunitaria. Sono state osservate diverse strategie di difesa attuate dalle cellule tumorali. Esse possono:<sup>35</sup>

- ridurre l'espressione di proteine MHC di classe I sulla superficie;
- secernere molecole che inibiscono il sistema immunitario, come TGF- $\beta$  e PGE2;
- manipolare i *checkpoint* immunitari per evadere il riconoscimento e la distruzione da parte delle cellule immunitarie.

Una delle prime terapie immunoterapiche sviluppate per il trattamento del melanoma metastatico, approvata nel 1998 dal FDA,<sup>13</sup> si basava sull'utilizzo di IL-2, una citochina in grado di stimolare la differenziazione e l'espansione dei linfociti T. A causa della sua elevata tossicità, questa terapia venne in seguito superata da trattamenti meno tossici e più efficaci.<sup>35</sup>

Attualmente il miglior trattamento per il melanoma metastatico sono gli inibitori del *checkpoint* immunitario, anticorpi monoclonali che favoriscono l'immunità antitumorale bloccando gli inibitori dell'attivazione e funzionamento delle cellule T, facilitando le azioni difensive contro il tumore.

Nel melanoma, questi farmaci sono gli inibitori di CTLA-4, PD-1 e PD-L1/2.

Come si può osservare nella *Figura 7*, queste molecole sono dei recettori cellulari: CTLA-4 è espresso su cellule T attivate e la sua funzione primaria è quella di down-regolare l'estensione dell'attivazione dei linfociti T, contrastando il segnale costimolatorio erogato da CD28. La terapia con anticorpi che si legano a CTLA-4 consente di bloccare il suo segnale immunosoppressivo, facendo sì che le cellule T attivate possano continuare a proliferare, produrre citochine ed esercitare le loro funzioni effettrici citotossiche nel microambiente tumorale.

PD-1 è un altro recettore espresso dai linfociti T; il suo ruolo principale è quello di limitare l'attività delle cellule T nei tessuti periferici durante una risposta immunitaria cellulo-mediata o infiammatoria. Per fare ciò, PD-1 necessita del legame col proprio ligando, ovvero PD-L1. Le cellule tumorali possono esprimere questo ligando e rendere di conseguenza i linfociti T (in particolare le CTL e le cellule NK) incapaci di uccidere. La presenza di anticorpi anti PD-1 o anti PD-L1 blocca questo meccanismo e consente la stimolazione della risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali.<sup>39</sup>

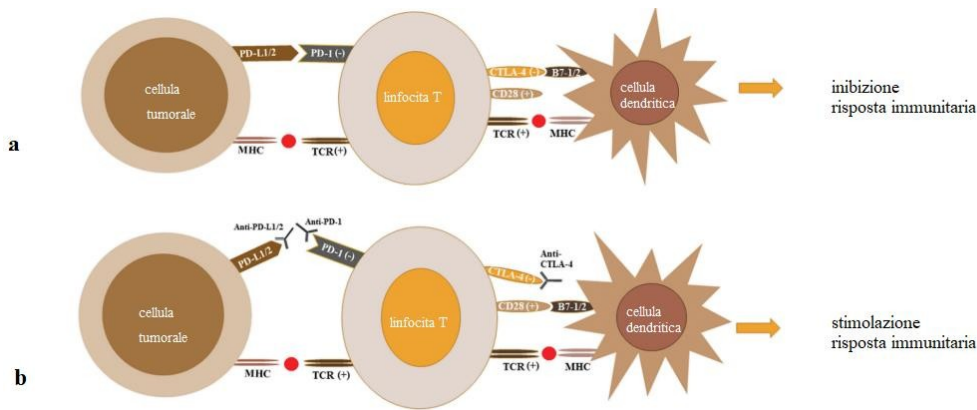


Figura 7- Regolazione della risposta cellulare T-mediata con CTLA-4 e PD-1 **a)** Inibizione della risposta immunitaria in assenza di inibitori del checkpoint immunitario **b)** Stimolazione della risposta immunitaria in presenza di inibitori del checkpoint immunitario.<sup>39</sup>

Il primo inibitore del *checkpoint* immunitario ad entrare nella pratica clinica è stato Ipilimumab, anticorpo anti-CTLA-4 approvato nel 2011 dal FDA.<sup>40</sup>

Il trattamento con questo farmaco ha permesso una sopravvivenza superiore a 10 anni nel 20% dei casi, a fronte della mediana di sopravvivenza inferiore all'anno nei pazienti con melanoma in quarto stadio. A partire dal 2014 sono stati approvati per il trattamento del melanoma in stadio avanzato anche gli anticorpi anti-PD-1, Pembrolizumab e Nivolumab. In particolare, i pazienti che rispondono a Pembrolizumab sono circa il 37-38%, con una sopravvivenza ad un anno del 74%. Per quanto riguarda Nivolumab, invece, la percentuale di risposta è attorno al 40%, con una sopravvivenza ad un anno del 73%. La combinazione di Ipilimumab e Nivolumab ha incrementato la percentuale di risposta a 57%, con una sopravvivenza libera da malattia di undici mesi e mezzo.<sup>41</sup>

Nel 2020, inoltre, è stato approvato il farmaco anti-PD-L1 Atezolizumab, impiegato in associazione a Cobimetinibe Vemurafenib nei pazienti con la mutazione di BRAF V600 non resecabili o nel melanoma metastatico.<sup>42</sup>

Gli inibitori del *checkpoint* immunitario hanno quindi rappresentato una vera e propria rivoluzione in oncologia medica. Il loro utilizzo, tuttavia, può causare effetti collaterali anche molto severi in seguito all'attivazione delle cellule T contro i tessuti, in particolare pelle, sistema gastrointestinale e ghiandole endocrine. Riconoscere e gestire questi effetti collaterali è importante e, per quanto la tossicità possa essere in parte controllata dai corticosteroidi, in alcuni pazienti le complicanze della terapia non sono tollerate e vi è la necessità di interrompere il trattamento.



Inoltre, alcuni pazienti non rispondono proprio a queste terapie o, se lo fanno, - sviluppano in poco tempo delle resistenze.<sup>35</sup>

Considerato l'elevato costo e gli effetti collaterali di questi farmaci, c'è grande interesse nell'individuare *biomarkers* che possano predire se un paziente risponderà o meno. Allo stesso tempo, la ricerca di nuove terapie *target* continua ad essere un aspetto di fondamentale importanza, così che un giorno la cura possa diventare personalizzata per ciascun paziente.

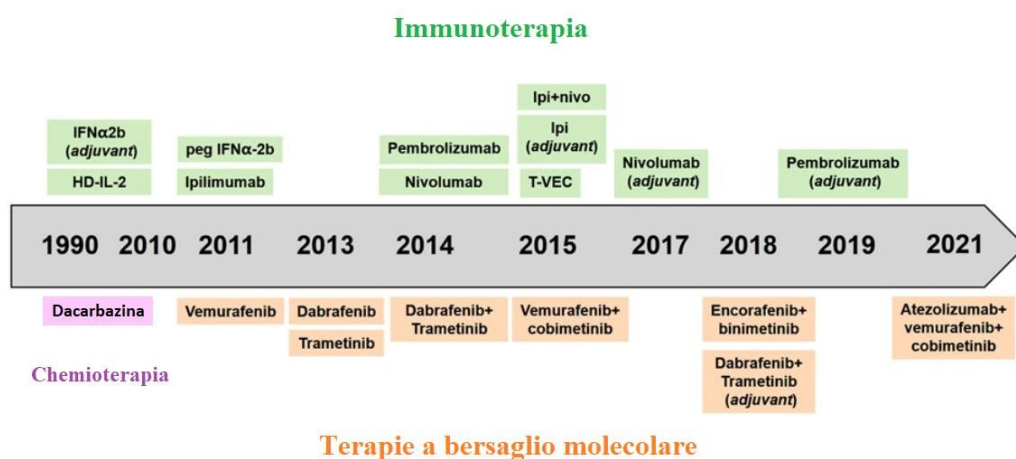


Figura 8- Timeline di chemioterapia, terapie a bersaglio molecolare e farmaci immunoterapici approvati dal FDA per il trattamento del melanoma metastatico.<sup>13</sup>

### 1.1.7 Prognosi

Per aiutare il clinico a stabilire la prognosi dopo aver fatto diagnosi di melanoma, l'anatomo-patologo deve sempre indicare una serie di fattori prognostici: istotipo, fase di crescita, livello di Clark, ulcerazione, indice mitotico, linfociti infiltranti il tumore (TILs), regressione, microsatellitosi, invasione linfovaskolare e soprattutto spessore di Breslow.<sup>32</sup>

Di questi, sicuramente lo spessore di Breslow rappresenta il fattore più importante: lo spessore di Breslow misura la profondità raggiunta dal tumore (considerando la sua penetrazione in mm) a partire dallo strato più esterno dell'epidermide fino al punto più profondo all'interno del derma. Ha rimpiazzato il livello di Clark (che descrive quanto il tumore sia penetrato in profondità considerando i vari strati della cute) in quanto metodo più accurato e predittivo ai fini della prognosi (Figura 9). **9Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**

Lesioni inferiori ad 1 mm di spessore hanno una prognosi molto buona (tasso di sopravvivenza a cinque anni maggiore del 90%), che peggiora notevolmente quando lo spessore supera i 2 mm.

Altri fattori correlati ad una cattiva prognosi sono l'età più avanzata, il sesso maschile e la localizzazione del melanoma a livello del tronco, della testa e del collo rispetto agli arti.<sup>43</sup>

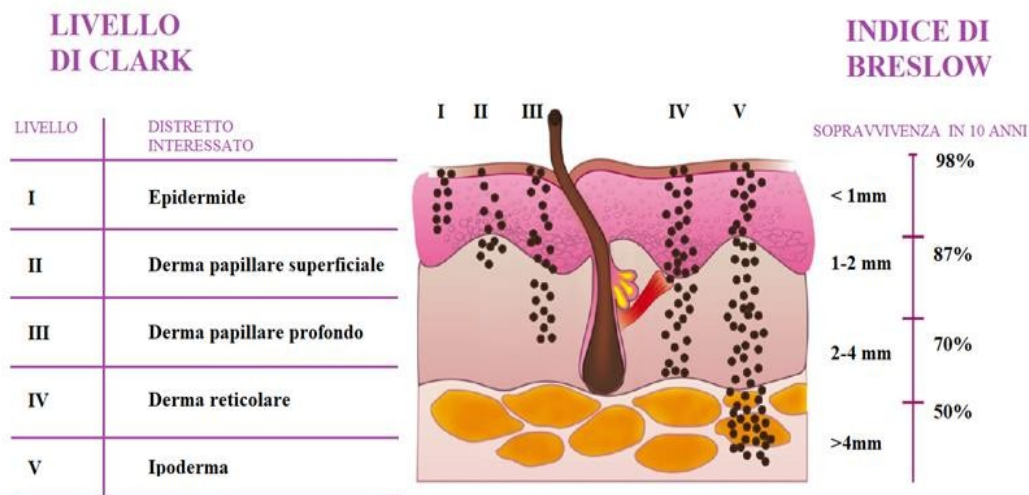


Figura 9 - Livello di Clark e Spessore di Breslow. Più spesso è il tumore, maggiore è la probabilità che abbia metastatizzato o che si sia diffuso ai linfonodi regionali o a distanza.

La stadiazione del melanoma è importante perché consente di suddividere i pazienti in gruppi prognostici, nell'ottica di selezionare per ciascuno la terapia corretta.

Recentemente, è stato dimostrato che l'immunoterapia e la terapia a bersaglio molecolare, quando impiegate in adiuvante in terzo stadio del melanoma, sono associate ad un miglioramento del 50 % nella sopravvivenza libera da recidiva.

Se la diagnosi di melanoma avviene negli stadi precoci, impostare tempestivamente la giusta terapia consente di ottenere un'ottima prognosi, con una sopravvivenza a 10 anni del 98% per lo stadio T1a.

Vent'anni fa non esistevano efficaci terapie sistemiche per i pazienti in stadio avanzato, che quindi avevano una sopravvivenza ad un anno del 25%.

Grazie ad una migliore comprensione delle basi molecolari del melanoma e dei mezzi di regolazione del sistema immunitario, nel 2019 sono stati riportati tassi di sopravvivenza ad 1 anno di circa il 75% nei pazienti con melanoma in stadio IV trattati con terapie a bersaglio molecolare o immunoterapia.

Esistono anche *marker* molecolari che potrebbero essere impiegati nel definire la prognosi; attualmente sono oggetto di ricerca e non vengono ancora utilizzati nella pratica clinica. <sup>44</sup>

### *1.1.8 Costi economici*

La spesa economica associata al melanoma cutaneo è sempre più in crescita, a causa di un aumento dell'incidenza della malattia, delle diagnosi più frequenti, all'incremento dei tassi di sopravvivenza ed ai relativi costi dell'assistenza ai pazienti. <sup>45</sup>

Uno studio pubblicato da Buja *et al*<sup>45</sup> dell'Università di Padova, nel 2018, ha stimato i costi diretti del melanoma considerando lo stadio di malattia, fase della diagnosi e trattamento, mettendo in luce come il costo annuo medio dell'intero percorso terapeutico di un paziente con melanoma vari da 149 € per un paziente con malattia in stadio 0, a 66.950 € per uno in stadio IV.

I costi si innalzano in maniera direttamente proporzionale allo stadio: già dallo stadio 0 allo stadio Ia si passa da 149 € a 1.837 €, principalmente in seguito alle spese chirurgiche ospedaliere.

Negli stadi successivi i costi aumentano per la necessità di *follow-up* più seriati, di ulteriori esami per la stadiazione e di terapie molto costose per i pazienti inoperabili.

## 1.2 Diagnosi di melanoma

Per diagnosticare la presenza di un melanoma, normalmente, il dermatologo si avvale da un lato dell'anamnesi (storia pregressa di melanoma, familiarità, presenza di fattori di rischio, *etc...*), dall'altro dell'esame obiettivo, ispezionando la pelle del paziente ed osservando con il dermatoscopio le lesioni sospette.

Se lo specialista sospetta che si tratti di un melanoma, è necessario eseguire una biopsia asportando il nevo sospetto, ove possibile interamente, con margini di tessuto sano di 1-2 mm.

Il materiale biotico prelevato viene inviato all'anatomo-patologo per l'esame istologico ed immunohistochimico, che provvederà a confermare o ad escludere la presenza di melanoma e, nel primo caso, a stabilire la stadiazione patologica pTNM con una serie di caratteristiche che possono aiutare a stabilire la prognosi.<sup>29</sup>

Esami di *imaging*, come RX torace, TC, PET e RM vengono inoltre indicati per individuare un'eventuale metastatizzazione del tumore.<sup>46</sup>

### 1.2.1 Algoritmi diagnostici per la diagnosi precoce di melanoma

Fare diagnosi di melanoma negli stadi iniziali è molto importante per i pazienti: l'asportazione precoce della lesione, infatti, è la migliore terapia per il melanoma e spesso consente una completa guarigione.

Prima del 1980, la maggior parte delle diagnosi di melanoma avveniva in fase avanzata perché il tumore era individuato solamente quando era di grandi dimensioni ed ulcerato.

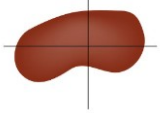




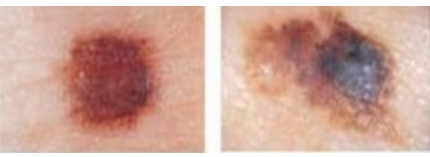
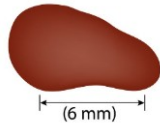

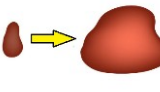

#### 1.2.1.1 - Sistema ABCDE

A partire dal 1985, riconosciuta la necessità di identificare precocemente questo tumore per ridurre il tasso di mortalità dei pazienti, i membri della *New York University School of Medicine* idearono un acronimo facilmente memorizzabile, denominato ABCD. Grazie a questo semplice algoritmo diagnostico, i medici, ma soprattutto i pazienti, possono facilmente riconoscere le caratteristiche dei nevi sospetti per melanoma, che potevano prima essere confusi per lesioni pigmentate benigne.

Ciascuna lettera del sistema ABCD corrisponde ad una caratteristica macroscopica osservata (vedasi *Tabella 6*). La lettera E è stata aggiunta successivamente allo

schema originale, perché si è capito che anche l'evoluzione delle lesioni gioca un ruolo importante nella diagnosi, soprattutto per quelle lesioni che rimangono molto piccole anche negli stadi avanzati, come succede frequentemente nel melanoma nodulare.<sup>47</sup>

Tabella 6 - Regola ABCDE. Nelle immagini, a sinistra nevi non sospetti, a destra melanomi.

<b>A</b>		<b>Asimmetria:</b> <i>i nevi sono simmetrici mentre il melanoma è asimmetrico</i>	
<b>B</b>		<b>Bordi irregolari:</b> <i>i bordi di un nevo sono regolari, quelli di un melanoma sono frastagliati</i>	
<b>C</b>		<b>Colore disomogeneo:</b> <i>i nevi hanno un colore unico ed uniforme, mentre il melanoma può avere più colori</i>	
<b>D</b>		<b>Diametro &gt; 6 mm:</b> <i>i nevi crescono fino ad un diametro di 6 mm. I melanomi di solito sono superiori ai 6 mm.</i>	
<b>E</b>		<b>Evoluzione:</b> <i>la rapida crescita di un qualunque nevo o macchia pigmentata deve far sospettare un melanoma</i>	

### 1.2.1.2 - Glasgow 7-point Checklist

Sempre negli Anni '80, venne sviluppato il *Glasgow 7-point Checklist* (7PCL), un altro algoritmo per migliorare la diagnosi precoce di melanoma. L'ultima versione del *Glasgow 7-point Checklist* considera 3 criteri maggiori e 4 minori (vedasi Tabella 7). A ciascun criterio maggiore è attribuito un punteggio di due e ad un

criterio minore un punteggio di uno. Secondo questo *score* una lesione è sospetta per melanoma ed è necessario un approfondimento medico se lo *score* è maggiore o uguale a 3.

Tabella 7- Glasgow 7-point Checklist

	Caratteristiche cliniche	Punteggio
Criteri maggiori	<i>Cambio di dimensioni</i>	2 punti ciascuno
	<i>Forma irregolare</i>	
	<i>Colore irregolare</i>	
Criteri minori	<i>Diametro &gt; 7 mm</i>	1 punto ciascuno
	<i>Infiammazione</i>	
	<i>Stilicidio</i>	
	<i>Cambiamento di sensazione</i>	

### 1.2.2 Strumenti e tecnologie non invasive per la diagnosi

Dagli anni '90 in poi, la diagnosi clinica di melanoma ha cominciato ad essere coadiuvata da nuove tecnologie non invasive, che hanno permesso di spingersi dove ad occhio nudo non si può arrivare.

#### 1.2.2.1 - Dermatoscopia

La dermatoscopia (detta anche epiluminescenza) è oggi diventata di fondamentale importanza nella pratica clinica nel sospetto di lesioni cutanee maligne e quindi nella diagnosi precoce di melanoma.<sup>48</sup>

I suoi vantaggi sono diversi:

- è una metodica non invasiva e di semplice utilizzo;
- il dermatoscopio è portatile, quindi è molto comodo da usare;
- consente l'osservazione dettagliata di una lesione cutanea pigmentata grazie ad una particolare illuminazione (luce incidente) e ad un sistema ottico di ingrandimento (da 10 a 20 volte);
- riduce il numero di asportazioni chirurgiche inutili se la lesione non sembra avere caratteristiche di malignità.

Ci sono diversi algoritmi per la diagnosi di melanoma al dermatoscopio che consentono di valutare l'eventuale malignità di una lesione sulla base del punteggio ottenuto. I più conosciuti sono *Seven point check list*, ABCD dermoscopico, *Menzies scoring method* e CASH.

### 1.2.2.2 - Dermatoscopia digitale sequenziale (SDD)

La dermatoscopia digitale sequenziale (SDD), detta anche videodermatoscopia digitale computerizzata, permette l'acquisizione e l'archiviazione digitale dermatoscopica delle lesioni cutanee. È un'indagine di II livello che viene eseguita quando lo specialista dermatologo ritiene indicata la registrazione di immagini di lesioni da tenere "sotto controllo".<sup>49</sup>

Presenta dei vantaggi in più rispetto alla dermatoscopia:

- consente di salvare le immagini delle lesioni su un *database*, facendo una mappatura delle loro relative localizzazioni nelle varie sedi corporee;
- consente di acquisire immagini ad alta risoluzione con diversi ingrandimenti;
- permette un confronto diretto, oggettivo, controllo dopo controllo, di tutte le lesioni nevice considerate a rischio, per evidenziare modifiche anche minime che possono essere segno di sviluppo di tumore.

Un impiego corretto della dermatoscopia digitale consente di aumentare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanomi difficili e di ridurre il numero di escissioni inutili.<sup>50</sup> Tuttavia, il ricorso a tale metodica deve essere limitato a casi selezionati, laddove il clinico abbia valutato che il beneficio derivato al paziente dall'evitare una biopsia escissionale sia superiore al rischio di lasciare in sede un possibile melanoma. Anche la possibilità che il paziente non si presenti al controllo successivo deve essere tenuta in adeguata considerazione.<sup>29</sup>

### 1.2.2.3 - Total body photography (TBP)

Un altro approccio molto utile nello *screening* di lesioni atipiche e *follow-up* nel tempo è la *total body photography*. Lo scopo di questa metodica consiste nel documentare, attraverso una serie di fotografie del corpo, tutte le lesioni melanocitarie presenti sottoforma di immagini 2D. Le foto ottenute possono essere archiviate informaticamente, stampate o memorizzate tramite *app* e possono essere fornite al paziente per poterle confrontare in futuro.<sup>51</sup>

I vantaggi di questa tecnica sono:

- le lesioni melanocitarie possono essere confrontate in un secondo momento tramite un *software* che, attraverso confronto automatico delle immagini acquisite in visite successive, informa se ci sono stati cambiamenti di forma, colore o un aumento di dimensioni. Grazie a questa segnalazione, il dermatologo può effettuare una valutazione clinica e dermatoscopica selettiva e stabilire se le modificazioni evidenziate dal sistema sono significative o meno;
- viene monitorata tutta la superficie corporea, per cui tramite confronto delle immagini scattate a distanza nel tempo, si può vedere se si sono sviluppate nuove lesioni.

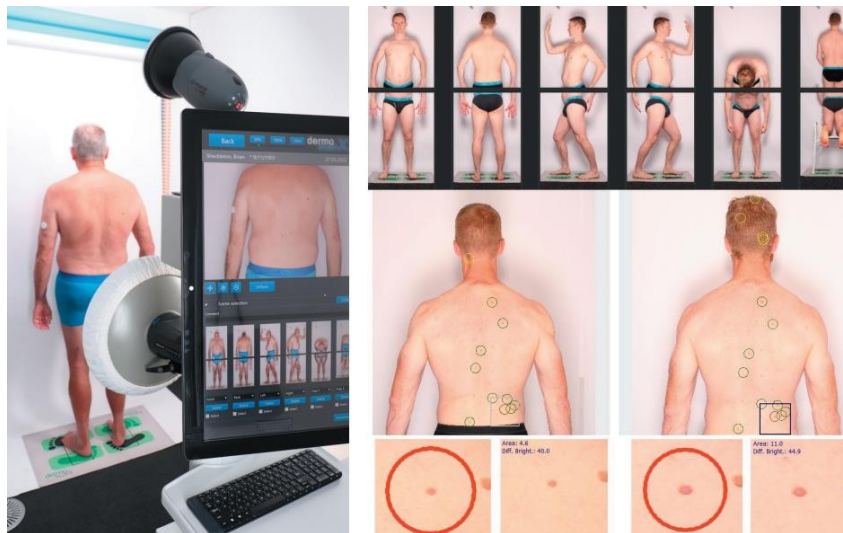


Figura 10 - Esempio di paziente sottoposto a 2D-TBP. Le due immagini cerchiata in basso mostrano come la stessa lesione è cambiata a distanza di tempo.

La TBP dovrebbe essere combinata alla SDD per garantire una più intensa sorveglianza nei pazienti con numerosi nevi, maggiormente a rischio per lo sviluppo di melanoma.<sup>29,52</sup>

#### 1.2.2.4 - Microscopia confocale a riflettanza (RCM)

La microscopia confocale *in vivo* è una tecnica per immagini recentemente introdotta in dermatologia ed attualmente disponibile in pochi centri specializzati in Italia.

Utilizza una sorgente luminosa a bassa potenza (laser a diodi con lunghezza d'onda di 830 nm) che analizza la lesione cutanea e produce immagini in bianco e nero su



strati orizzontali, sfruttando il contrasto dato dalla diversa riflettanza dei componenti tissutali e della melanina.<sup>53</sup>

La capacità di penetrazione spaziale di questa metodica di *imaging* si estende fino al derma papillare, a 250  $\mu\text{m}$  di profondità.

I vantaggi di questa tecnica diagnostica sono:

- non è invasiva e non necessita di alcun mezzo di contrasto;
- consente di analizzare la pelle a livello cellulare, quasi come in un esame istologico, ma con biopsie cutanee “virtuali”. Questa metodica, infatti, è anche definita biopsia ottica virtuale,<sup>29</sup> e garantisce che una serie di lesioni sospette alla dermatoscopia possano essere salvate dall’asportazione chirurgica, andando a trattare specificamente solo quelle con potenziale di malignità.

Un *trial* clinico randomizzato italiano pubblicato su *Jama Dermatology* nel 2022<sup>54</sup> ha mostrato infatti che in mani esperte si può ridurre il numero di asportazioni di lesioni benigne di quasi il 50%, con un rischio estremamente basso (1,8%) di non diagnosticare un melanoma.

Numerose evidenze sembrano suggerire come la microscopia confocale sia più sensibile e specifica rispetto alla dermatoscopia. La microscopia confocale potrebbe quindi avere un ruolo importante nella valutazione di lesioni difficili da diagnosticare a livello clinico e dermatoscopico, soprattutto quelle presenti a livello del volto.<sup>29</sup>

Il dispositivo di RCM disponibile in commercio si chiama *Vivascope* e ne esistono due tipologie, *Vivascope 1500* e *Vivascope 3000*. Questo dispositivo consente di ottenere sezioni trasversali di lesioni con 8 mm di diametro, dall’epidermide fino al derma papillare.<sup>55</sup>

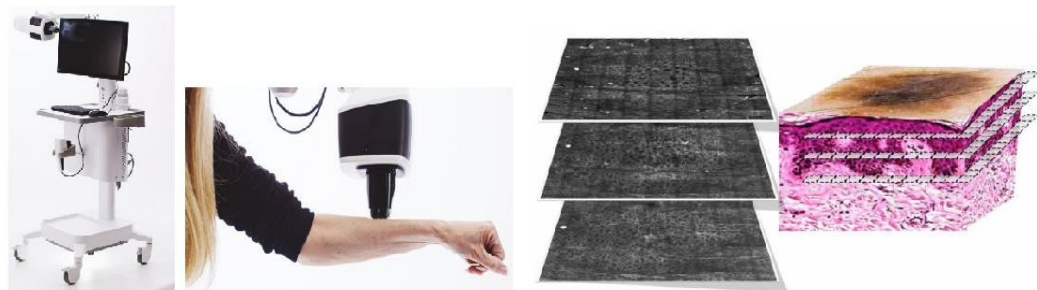


Figura 11 - Vivascope 1500.

Ci sono però dei limiti all'impiego attuale nella pratica clinica della RCM: *in primis* l'elevato costo (attorno ai 90.000 \$) che potrebbe disincentivare il suo impiego nella pratica clinica, <sup>56</sup> in secondo luogo la necessità di mesi affinché il medico possa acquisire le adeguate competenze per interpretare le immagini ottenute con l'RCM e di conseguenza fare diagnosi.

#### **1.2.2.5 -Tomografia a coerenza ottica (OCT)**

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una tecnica di *imaging* non invasiva che impiega una sorgente laser a infrarossi e, mediante l'analisi del *backscattering* generato dalla riflessione di fotoni, consente di ottenere delle immagini di valenza clinica. Viene impiegata principalmente in oftalmologia, mentre in dermatologia è ancora una tecnica emergente. È usata prevalentemente per visualizzare altre tipologie di tumori della pelle, <sup>57</sup> ma con grande potenzialità di applicabilità anche per la diagnosi di melanoma cutaneo. <sup>58</sup>

Ci sono tre tipi principali di OCT: <sup>58</sup>

- tomografia a coerenza ottica convenzionale (OCT convenzionale): può mostrare l'architettura delle strutture ma senza una chiara visualizzazione cellulare, con una penetrazione da 0,5 a 1,5 mm di profondità, con risoluzione compresa tra 3 e 15  $\mu\text{m}$ ;
- tomografia a coerenza ottica ad alta definizione (HD-OCT): è un'implementazione dell'OCT convenzionale con miglior capacità diagnostica perché raggiunge risoluzioni comprese tra 1 e 3  $\mu\text{m}$ , in grado di fornire una certa visualizzazione cellulare con una profondità di penetrazione simile alla tecnica convenzionale;
- tomografia ottica computerizzata (SV-OCT): è un'ulteriore variante dell'OCT che permette di indagare la microvascolarizzazione cutanea, consentendo di differenziare la normale vascolarizzazione presente nei nevi benigni e quella dei melanomi maligni, contraddistinti dalla neovascolarizzazione.

### 1.2.2.6 - LC-OCT

LC-OCT (*Line-field confocal optical coherence tomography*) è una nuova metodica di diagnosi non invasiva che è in grado di coniugare i vantaggi derivanti dall'OCT e dall'RCM.

LC-OCT consente di ottenere simultaneamente immagini orizzontali e verticali delle lesioni, raggiungendo una profondità pari a quella della OCT convenzionale ma con una risoluzione cellulare maggiore, simile a quella ottenuta con RCM.<sup>57,59</sup>

Il dispositivo di LC-OCT consente di ottenere immagini in tempo reale, in maniera indolore per il paziente e completamente non invasiva, tanto da poter essere usato anche nelle donne in gravidanza e nei bambini.<sup>57</sup>

Al momento, LC-OCT non è ancora entrata appieno nella pratica clinica ed è oggetto di ricerca. Pochissimi centri in Italia sono dotati di un dispositivo di LC-OCT, tra cui l'UOC di Dermatologia del Policlinico Universitario Gemelli di Roma.

### 1.2.2.7 - Adhesive patch biopsy

La metodica di *adhesive patch biopsy* (denominata anche *tape stripping*) richiede l'applicazione di un apposito substrato adesivo ad una lesione cutanea sospetta.

Tramite rimozione mediante strappo, si possono raccogliere le cellule dello strato corneo per poi esaminarle. Questa tecnica può anche essere ripetuta diverse volte sulla stessa lesione, e consente di individuare la presenza di specifici *marker* a RNA che nel melanoma maligno sono *down-regolati*.

Il vantaggio di questa metodica è che può ridurre la necessità di dover ricorrere ad una vera biopsia con escissione del nevo sospetto, riducendo i costi sanitari associati alla procedura ed evitando il relativo esito cicatriziale.



Figura 12- Adhesive patch biopsy. Fonte: *Melanoma in clinical practice*.<sup>55</sup>

Lo svantaggio di questa tecnica è che il cerotto adesivo non può essere utilizzato sulle mucose, sui palmi delle mani, sulle piante dei piedi, sulle unghie, in presenza di sanguinamento o di essudazione sierosa, perché in queste zone non vi è una buona aderenza.<sup>60</sup>

#### 1.2.2.8 - Spettroscopia di impedenza elettrica (EIS)

La spettroscopia di impedenza elettrica (EIS),<sup>55</sup> in dermatologia, misura l'impedenza elettrica del circuito generato da un elettrodo monouso a contatto con la pelle del paziente, per distinguere nevi comuni dalle lesioni melanocitarie maligne.

Viene comunemente utilizzato un dispositivo portatile, chiamato *Nevisense* (vedasi *Figura 13*). Lo strumento è costituito da un apposito elettrodo con molteplici piccoli aghi che penetrano in maniera indolore attraverso lo strato corneo, e da un'unità per la misura e l'analisi dati.

A seguito dell'applicazione di un voltaggio, si misura l'impedenza elettrica del sistema, ovvero la grandezza fisica correlata alla resistenza al passaggio del flusso di corrente in un circuito; grazie ad un algoritmo, sullo schermo viene visualizzato un numero compreso tra uno e dieci.

Le lesioni con valori compresi tra quattro e dieci sono quelle correlate ad un grado di atipia istologica più elevato che giustificano il ricorso alla biopsia.



*Figura 13- Nevisense, display ed elettrodo.*

La sensibilità di *Nevisense* nell'identificare pazienti con melanoma è molto alta (attorno al 97%), ma la specificità è limitata (solo 34%), per cui questo dispositivo è utilizzato principalmente per differenziare le lesioni che sono già state individuate

come sospette maligne. Infatti, si è notato che quando *Nevisense* viene impiegato per analizzare lesioni già ritenute sospette sulla base della morfologia, la specificità aumenta al 59%.

Molto probabilmente, si assisterebbe ad un incremento della specificità nella diagnosi di melanoma se EIS venisse combinato ad altre tecnologie, quali dermatoscopia, TBP, e SDD.

#### **1.2.2.9 - *Imaging* multispettrale**

L'*imaging* multispettrale <sup>61</sup> è una tecnica di indagine ottica non invasiva che consente di estrarre informazioni da una serie di immagini digitali acquisite in diverse regioni dello spettro elettromagnetico.

*MelaFind* è un dispositivo non invasivo portatile approvato da FDA nel 2011 per la diagnosi precoce di melanoma. Esso consiste in uno *scanner* in grado di acquisire dieci immagini digitali multispettrali della lesione in bande della luce visibile e del vicino infrarosso (430-950 nm), penetrando fino a circa 2,5 mm sotto la superficie della pelle. Le lesioni sono identificate attraverso la diversa riflettanza della luce rispetto alla cute circostante; le immagini sono analizzate in base alla presenza e distribuzione di specifiche caratteristiche dermatoscopiche.

Tramite sistemi di analisi automatica, *MelaFind* è in grado di determinare l'architettura morfologica delle lesioni e di aiutare il clinico attraverso uno *score* a decidere se debbano essere biopsiate o solo monitorate.

La sensibilità di *MelaFind* è molto alta, del 98,2%, ma la sua specificità è ancora molto bassa (circa 9,9%).

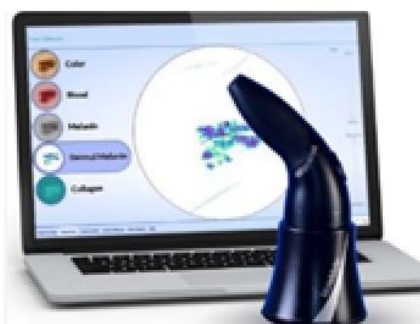
Un altro dispositivo di *imaging* multispettrale è *SIAscope*. Questo dispositivo portatile esamina la pelle impiegando lunghezze d'onda comprese tra 400 e 1000 nm. Consente di ottenere una serie di immagini che vengono poi analizzate da un algoritmo in grado di stabilire la composizione, la concentrazione, la quantità, la distribuzione e la posizione di cromofori (eumelanina, emoglobina, collagene, *etc...*) nel derma papillare, per individuare l'architettura microscopica delle lesioni. Si ottiene quindi, anche in questo caso, uno *score* che suddivide le lesioni in alto e basso rischio.

Diversi autori hanno riscontrato valori di sensibilità e specificità di *SIAscope* non concordanti, giungendo anche a diverse conclusioni circa l'utilità di questo

strumento per i dermatologi o per medici non specialisti nel differenziare lesioni benigne da quelle maligne.



**a.**



**b.**

*Figura 14 - a. MelaFind; b. SIAscope*

## 1.3 Intelligenza artificiale

Citando le parole di Marco Somalvico (1941-2002), uno dei massimi esperti italiani di intelligenza artificiale che fu anche professore ordinario in questo ambito presso il Politecnico di Milano, l'intelligenza artificiale (IA) “è quella disciplina, appartenente all'informatica, che studia i fondamenti teorici, le metodologie e le tecniche che permettono di progettare sistemi hardware e sistemi di programmi software capaci di fornire all'elaboratore elettronico delle prestazioni che, a un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana.”<sup>62</sup>

Lo scopo dell'intelligenza artificiale è quello di consentire la risoluzione automatica di problemi in vari ambiti di interesse umano. Non utilizza sistemi completamente scissi dal controllo e dal pensiero dell'uomo, ma ci sono aspetti che rimangono di prerogativa esclusivamente umana, come la rappresentazione del problema e/o la capacità di confronto della soluzione ottenuta con l'esigenza da soddisfare.

L'uomo, infatti, deve fornire alla macchina o una serie di dati, e/o dei primi algoritmi (detti algoritmi inferenziali), attraverso i quali istruisce la macchina in merito al suo scopo; il sistema, poi, genererà autonomamente ulteriori algoritmi atti alla formulazione della risposta desiderata.

Gli algoritmi costruiti dalla macchina possono essere eseguiti dalla macchina stessa (es. giochi, controllo autonomo di automobili o impianti complessi, programmazione automatica, ecc.), oppure forniti all'uomo tramite *output*, come nel caso dei sistemi esperti. I sistemi esperti sono dei programmi che cercano di riprodurre le prestazioni di una o più persone esperte in un determinato campo di attività, tra cui anche la medicina.<sup>63</sup>

### 1.3.1 Intelligenza artificiale in medicina

In medicina, i sistemi basati sull'intelligenza artificiale si sono inizialmente sviluppati come sistemi esperti, ossia *software* di supporto diagnostico-decisionale costituiti da un motore inferenziale ed un'interfaccia per l'utente; sono generalmente idonei per ambiti molto circoscritti poiché è richiesta una conoscenza approfondita e dettagliata del problema.

L'evoluzione dei sistemi esperti sono i cosiddetti sistemi di *Pattern Recognition*,<sup>64</sup> ossia programmi di riconoscimento di schemi o modelli comuni all'interno di una serie di dati diagnostici, in grado di correlare tali schemi con una situazione di presenza o assenza di patologia, o con una specifica caratteristica di una lesione.

Tali sistemi sono basati sul concetto di apprendimento, ovvero sulla capacità della macchina di imparare, correggendo gli errori ed allenandosi, per poter poi svolgere autonomamente un compito o un'attività anche partendo da dati complessi.

Questi sistemi di *Pattern Recognition* possono essere basati sulle reti neurali profonde (*Deep learning*), o su modelli matematici convenzionali (*Machine Learning*).

Nel caso di utilizzo di un approccio a reti neurali profonde, il *software* cerca di emulare il nostro sistema nervoso tramite la costruzione di reti neurali artificiali ed una capacità computazionale importante.

Il *Machine Learning* lavora tramite algoritmi matematici, che consentono ai computer di "imparare" dai dati e migliorare le loro prestazioni nel tempo senza essere esplicitamente programmati per compiti specifici.

Esistono tre tipologie di *Machine Learning*:

- *Supervised Learning*:<sup>65,66</sup> sono impiegati algoritmi di classificazione e predizione che, sulla base di esempi forniti al sistema da un operatore, vengono allenati a produrre ipotesi per l'ottenimento dell'*output* desiderato.
- *Unsupervised Learning*:<sup>65,66</sup> vengono impiegati degli algoritmi che processano enormi quantità di dati senza che sia stato predefinito un determinato *output*; servono per una prima analisi dei dati e per la scrematura delle informazioni.

Spesso, queste due categorie di *Machine Learning* vengono impiegate sinergicamente, in modo che gli *output* ottenuti senza supervisione possano essere filtrati e valutati secondo classi di interesse dagli algoritmi ottenuti tramite modelli supervisionati dall'uomo.<sup>67</sup>

Nell'ambito della ricerca medica, queste tecniche sono molto utilizzate in biologia molecolare, dove consentono di scoprire nuovi bersagli terapeutici attraverso lo studio delle interazioni proteiche o permettono di individuare mutazioni del DNA e polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) che possono essere associati a malattie genetiche.<sup>66</sup>



- *reinforcement learning*:<sup>68</sup> questa branca non si affida ad un *set* di dati statici come le due precedenti categorie, ma opera in un ambiente dinamico e apprende dalle esperienze raccolte. Queste ultime vengono immagazzinate durante l'addestramento tramite interazioni di tipo “*trial-and-error*” (eseguite per tentativi ed errori) tra l'ambiente ed un *software*.

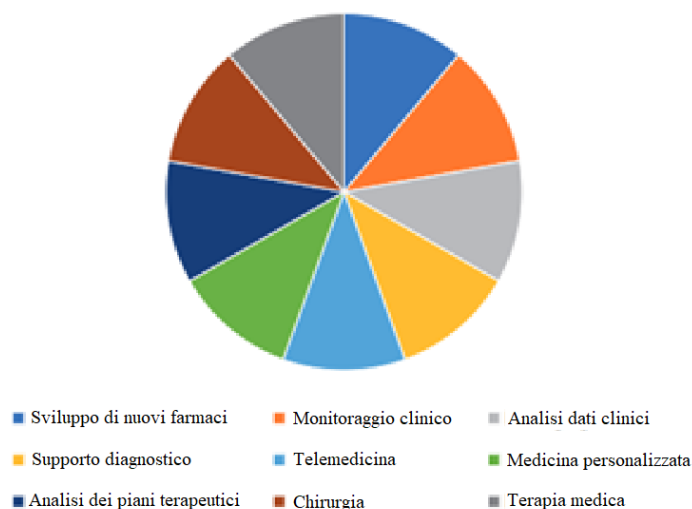
L'impiego del *Machine Learning* in medicina consiste prevalentemente nell'utilizzo di *supervised learning*: gli *input* che vengono forniti al sistema comprendono sia variabili quantitative (come, ad esempio, i dati di laboratorio) sia qualitative (testi, immagini cliniche, radiologiche, istologiche ecc). L'*output* può essere dicotomico (presenza o assenza di una determinata malattia) o quantitativo (*score* predittivi o indici clinici).<sup>67</sup>

### 1.3.2 Esempi pratici di applicazione dell'IA in medicina

Esistono innumerevoli settori in cui l'intelligenza artificiale può essere applicata in ambito medico, come si può vedere dal grafico di *Figura 15*.<sup>69</sup>

Negli ultimi anni, il numero di studi in materia sono aumentati esponenzialmente, passando da circa duecento articoli pubblicati su PubMed nel 2005 a più di dodicimila nel 2019.<sup>70</sup>

Essendo impensabile trattare in maniera esaustiva ogni ambito di applicazione, si è scelto di esporre solo alcuni esempi ritenuti più rappresentativi.



*Figura 15- Applicazioni dell'IA in ambito sanitario.*

### 1.3.2.1 - Monitoraggio clinico mediante dispositivi portatili

Un esempio molto comune di utilizzo medico dell'intelligenza artificiale è rappresentato dal monitoraggio clinico tramite dispositivi portatili. Tramite questi dispositivi associabili al proprio *smartphone*, il *software* basato sull'intelligenza artificiale permette di rilevare in tempo reale cambiamenti nello stato di salute e di avvisare i medici in caso di anomalie. <sup>71</sup>

Uno dei primi utilizzi dell'intelligenza artificiale in questo senso è avvenuto in cardiologia nel 2012 con l'avvento di *Kardia*. Tramite questo elettrocardiografo a singola derivazione, delle dimensioni di una carta di credito, è possibile misurare il ritmo cardiaco semplicemente posizionando le dita per trenta secondi su un sensore. Il tracciato elettrocardiografico viene visualizzato sul proprio *smartphone* e se ci sono aritmie come la fibrillazione atriale vengono segnalate dall'intelligenza artificiale. <sup>70</sup>

Anche Apple ha messo in commercio, nel 2018, *Apple Watch 4*, tramite cui è possibile registrare il proprio ECG e riscontrare eventuali anomalie del ritmo cardiaco grazie ad un sistema di intelligenza artificiale integrato nell'orologio.

Un ulteriore esempio di impiego dell'intelligenza artificiale sotto forma di dispositivo medico portatile è presente in neurologia, dove offre un valido aiuto ai pazienti con crisi epilettiche. Nel 2018, è stato approvato infatti dall'FDA un dispositivo dotato di elettrodi elettrodermici chiamato *Embrace*, progettato dall'azienda Empatica per monitorare le crisi epilettiche e fornire avvisi tempestivi ai pazienti o ai loro *caregiver*.

### 1.3.2.2 – Supporto diagnostico

Un altro settore di impiego dell'IA è la radiologia, dove può essere applicata all'*imaging* per aiutare il radiologo nell'identificazione delle patologie.

*Transpara* è un *software* sviluppato da ScreenPoint Medical che utilizza l'intelligenza artificiale per interpretare le mammografie ed individuare i casi di tumore al seno. <sup>72</sup>

Proprio quest'anno, è stato pubblicato su *Lancet Oncology* uno studio svedese randomizzato controllato (MASAI), <sup>73</sup> con l'obiettivo di valutare la sicurezza dell'impiego dell'IA nell'interpretazione delle mammografie delle pazienti sottoposte a *screening*. Le pazienti reclutate, 80.033 donne svedesi di età compresa

tra 40 e 80 anni, nel periodo di tempo da aprile 2021 a luglio 2022, sono state divise randomicamente in un gruppo con doppia lettura della mammografia da parte di due radiologi e in un gruppo con lettura da parte di un solo radiologo e successivo controllo da parte dell'IA (utilizzando *Transpara*).

Dai risultati dello studio, sembra che l'intelligenza artificiale possa essere considerata un mezzo sicuro nella valutazione mammografica, col vantaggio di poter ridurre di circa la metà l'attuale carico di lavoro dei radiologi e di aumentare il numero di tumori identificati del 20% rispetto allo *screening* con revisione da parte di un secondo radiologo.

### **1.3.2.3 - Sviluppo di nuovi farmaci**

Negli ultimi anni, si è assistito ad un incremento sostanziale nella digitalizzazione dei dati nel settore farmaceutico, rendendo necessario impiegare l'intelligenza artificiale per poter gestire ed analizzare al meglio grandi quantità di informazioni e risolvere problematiche cliniche complesse.<sup>74</sup>

Numerose aziende farmaceutiche hanno infatti effettuato investimenti ed avviato collaborazioni con aziende di intelligenza artificiale con l'obiettivo di sviluppare strumenti sanitari migliori (*Figura 16*).

Le tecnologie che incorporano l'IA possono essere applicate in modo ubiquitario in varie fasi dello sviluppo farmaceutico, come l'identificazione dei bersagli farmacologici, la progettazione di nuovi farmaci, la ricerca di nuovi potenziali utilizzi di farmaci già esistenti in altre malattie o condizioni, l'aggregazione e l'analisi delle informazioni biomediche o il perfezionamento del processo decisionale per la recluta dei pazienti nei *trial* clinici<sup>75</sup>.

In termini clinici ed economici, l'introduzione dell'intelligenza artificiale ha portato ad enormi vantaggi, riducendo le tempistiche di scoperta ed approvazione da parte del FDA di nuovi farmaci, che normalmente richiedono almeno 12 anni di tempo con una spesa sanitaria complessiva di 2.6 miliardi di dollari.<sup>76</sup>

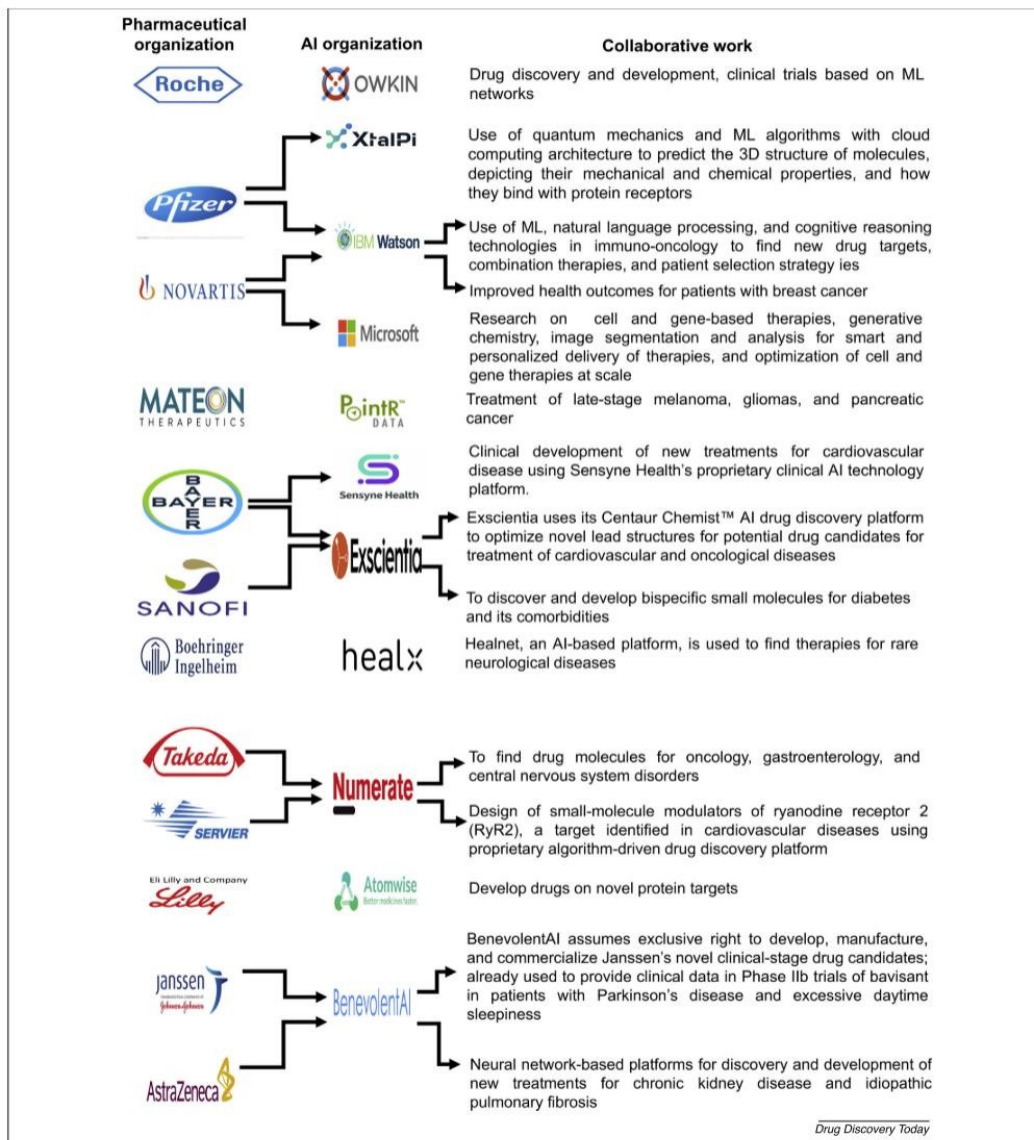


Figura 16- Principali aziende farmaceutiche e loro collaborazioni con aziende di intelligenza artificiale che operano in campi tra cui l'oncologia, le malattie cardiovascolari e i disturbi del sistema nervoso centrale. Immagine ottenuta da National Institute of Pharmaceutical Education and Research-Ahmedabad.<sup>74</sup>

#### 1.3.2.4 – Medicina personalizzata tramite *chatbot*

Con il termine *chatbot* si fa riferimento a programmi informatici progettati per simulare una conversazione umana ed interagire con gli utenti tramite testo o, in alcuni casi, tramite voce.<sup>77</sup>

Possono essere utilizzati per vari scopi, come rispondere a domande comuni, fornire assistenza e persino intrattenere gli utenti; esistono diversi esempi di applicazioni di questo tipo come *Apple Siri*, *Microsoft Cortana*, *Amazon Alexa*, *Google Assistant* e *IBM Watson*.<sup>78</sup>

In medicina, esistono alcune tipologie di *chatbot* che sono pensate per interagire con gli utenti al fine di fornire assistenza medica, rispondere a domande sulla salute, offrire consigli medici preliminari e persino svolgere attività diagnostiche di base. Esempi di alcuni *medical chatbot* sono *Your.MD*, *Babylon Health* e *Florence*.<sup>77</sup> *Babylon Health* è un'applicazione per *smartphone* convenzionata col sistema sanitario, impiegata nel Regno Unito per fornire servizi sanitari ai pazienti che consente di effettuare un colloquio a distanza tra medico e paziente, registrando in maniera automatizzata le informazioni inerenti ai sintomi riferiti dall'assistito. Queste vengono inserite nella cartella clinica digitale ed elaborate da un *software* di intelligenza artificiale per proporre diverse opzioni diagnostiche o suggerimenti per il medico durante l'anamnesi. L'app *Babylon Health*, inoltre, è dotata di un *Symptom Checker Chatbot*, un sistema di consulenza automatizzata capace di interloquire con paziente e, sulla base dei sintomi, fornire una preliminare valutazione del suo stato di salute, che può essere seguita da una successiva valutazione clinica con indirizzamento del paziente al medico di medicina generale della rete *Babylon*.<sup>79</sup>

### 1.3.3 Impiego dell'intelligenza artificiale in dermatologia

L'applicazione dell'IA nella diagnosi e nel trattamento delle malattie cutanee sta emergendo come un campo di ricerca in rapida crescita, che potrebbe in futuro portare a progressi significativi in merito ad accuratezza, velocità ed efficacia delle valutazioni dermatologiche.<sup>80</sup>

Negli ultimi anni, diversi studi hanno impiegato le reti neurali convoluzionali (CNN), una classe di algoritmi facente parte del *deep learning* specializzata nel riconoscimento delle immagini, per cercare di classificare le lesioni cutanee associate a diverse patologie, tra cui melanoma, cancro della pelle non melanoma (NMSC), psoriasi, dermatite atopica, onicomicosi e rosacea.<sup>81</sup>

Nell'ambito delle dermatosi infiammatorie, l'applicazione delle reti neurali non ha avuto molto successo, a differenza delle lesioni pigmentate, sulle quali si possono trovare interessanti e promettenti studi.<sup>82</sup>

L'approccio di addestramento delle reti neurali coinvolge l'esposizione del sistema informatico ad un insieme di immagini rappresentative di casi dermatologici diversi, quali tumori della pelle maligni, benigni e nevi. Questo processo mira a consentire alla macchina di apprendere in autonomia per formulare diagnosi. L'efficacia dell' algoritmo diagnostico risulta direttamente proporzionale alla quantità di immagini utilizzate per addestrare il sistema, in quanto un numero maggiore di immagini contribuisce ad incrementare l'accuratezza dell'*output* ottenuto.<sup>55</sup>

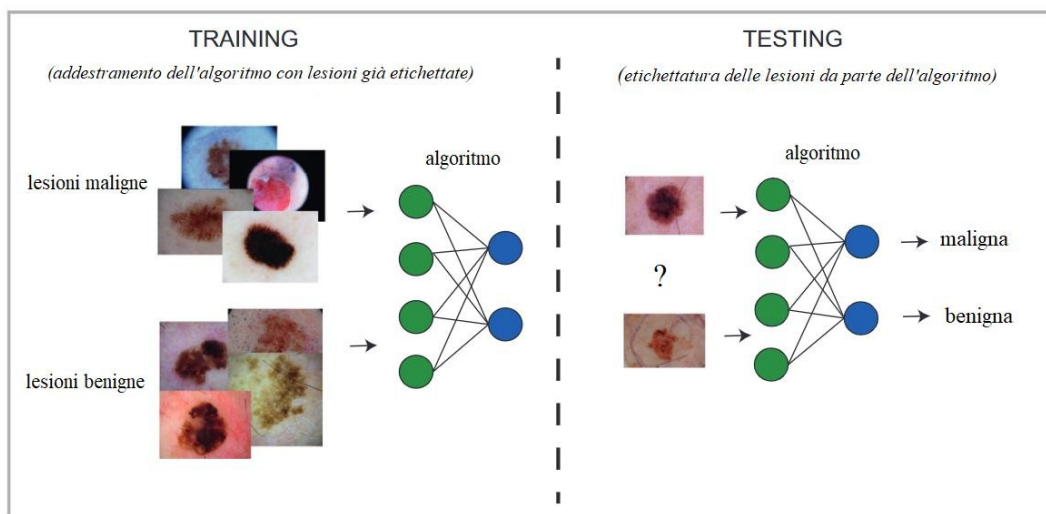
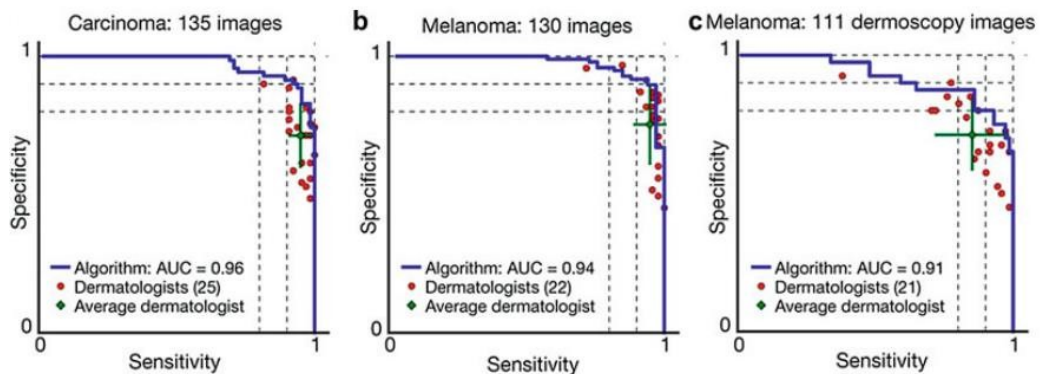


Figura 17- Procedura per poter impiegare un algoritmo in dermatologia nel modello supervisionato di Machine Learning. Prima di poter essere impiegato nella classificazione delle lesioni (testing) l'algoritmo deve essere allenato (training) attraverso una serie di immagini già etichettate.<sup>82</sup>

Uno dei primi studi che ha comparato la *performance* delle reti neurali convoluzionali nel distinguere lesioni benigne da quelle maligne rispetto al dermatologo è stato pubblicato su Nature nel 2017.

Esteva *et al*<sup>83</sup>, autori di questo lavoro, hanno valutato la capacità delle reti neurali CNN (previo allenamento delle stesse utilizzando un database provvisto di 127.463 immagini cliniche e dermatoscopiche) nel discriminare i carcinomi cutanei cheratinocitari dalle cheratosi seborroiche ed i nevi benigni dal melanoma su un totale di 1.942 immagini. Per effettuare questo studio, immagini cliniche e dermatoscopiche di lesioni melanocitarie e cheratinocitiche sono state mostrate all'algoritmo ed a più di 20 dermatologi, chiedendo loro di classificarle in maligne o benigne. La prestazione delle reti neurali convoluzionali (esaminata sulla base dell'esito biotico delle lesioni esaminate) in entrambi i compiti si è rilevata molto

efficace, con livelli di accuratezza superiori a quelli della maggior parte dei dermatologi, valutata considerando le rispettive curve ROC (*Figura 18*). In particolare, l'AUC (*Area Under the Curve*), che calcola l'area sotto la curva ROC e riflette la capacità del modello di differenziare tra le classi positive e negative, ha registrato un valore di 0,96 per le reti CNN utilizzate. Questo valore, tendente ad 1, denota una certa abilità delle reti CNN nel discriminare tra le diverse classi. <sup>82</sup>



*Figura 18- Curve ROC tratte dagli studi di Esteva et al.<sup>83</sup>. Si sono considerate tre categorie di rilevazione: carcinoma da immagini cliniche (135 casi totali), melanoma da immagini cliniche (130 casi totali) e melanoma da immagini di dermatoscopia (111 casi totali). Le curve ROC comparative dei dermatologi sono rappresentate come punti (in rosso). Si può notare come le curve ROC (in blu) generate dall' algoritmo si posizionino costantemente sopra i punti; ciò implica che la sensibilità e specificità, (e quindi l'accuratezza) dei dermatologi, in media, è risultata essere inferiore rispetto a quella del modello in studio.*

Sebbene certi studi evidenzino una superiorità delle reti neurali rispetto ai dermatologi in termini di efficienza, è essenziale considerare la presenza di *bias* che potrebbero influenzare la validità dei risultati, determinando un possibile svantaggio per i clinici rispetto agli algoritmi. Spesso, infatti, le reti neurali vengono addestrate e testate utilizzando set di dati simili tra loro, creando una presunta superiorità rispetto ai clinici che potrebbe non rispecchiare la reale capacità delle reti neurali nel mantenere lo stesso livello di prestazioni su nuovi dati. <sup>82</sup>

Questo concetto è evidenziato nello studio condotto da Navarrete-Dechent *et al.* <sup>84</sup>, nel quale un algoritmo addestrato utilizzando un database con un'alta proporzione di pazienti asiatici non ha ottenuto prestazioni altrettanto brillanti su immagini di pazienti caucasici.

Inoltre, la maggioranza delle lesioni cutanee sono benigne e, grazie all'elevata sensibilità clinica, non richiedono comunemente una biopsia. <sup>85</sup> Se i *database* includono solamente immagini con una diagnosi istopatologica, si ha una

significativa sottorappresentazione delle lesioni cutanee più comuni riscontrate nella pratica clinica. Questo può portare ad una ridotta accuratezza diagnostica dei sistemi di intelligenza artificiale in contesti clinici, nonostante le loro buone prestazioni in situazioni sperimentali.<sup>86</sup>

Un ulteriore problema è rappresentato dalla completa assenza di molte diagnosi all'interno dei *database* di immagini. Nonostante il campo della dermatologia abbia identificato oltre 3.000 diverse patologie in letteratura,<sup>87</sup> la maggior parte dei *database* di immagini attualmente esistenti comprende solo dalle 2 a 14 entità.

Questa discrepanza tra il numero limitato di condizioni presenti nei *database* utilizzati per addestrare gli algoritmi di intelligenza artificiale e la vasta gamma di condizioni esistenti nella pratica clinica potrebbe nuovamente compromettere le prestazioni di tali algoritmi quando applicati in un contesto reale.<sup>88</sup>

Bisogna inoltre tenere conto della scarsità di immagini attualmente disponibili per l'addestramento degli algoritmi, sia per questioni legate alla privacy dei pazienti stessi, sia per la natura privata di molti *database*.<sup>86</sup>

Un ulteriore aspetto da esaminare è la reale possibilità che una macchina possa rimpiazzare la figura del dermatologo. Affinché un algoritmo possa veramente "sostituire" un esperto medico, dovrebbe essere in grado di eguagliare il protocollo diagnostico attualmente utilizzato per valutare le lesioni cutanee di un paziente. Come illustrato nei paragrafi 1.1.3 e 1.2, per la valutazione di una lesione è insufficiente la sola analisi di un'immagine macroscopica o dermatoscopica della lesione, ma bisogna considerare anche la storia clinica del paziente, l'esame obiettivo complessivo e, soprattutto, i risultati istologici che rappresentano il punto di riferimento diagnostico più affidabile.<sup>86</sup>

In mancanza di studi che tengono in considerazione tali aspetti, non è possibile comparare gli algoritmi di intelligenza artificiale allo standard diagnostico attualmente offerto ai pazienti tramite consulto e visita medica.<sup>82</sup>

Nonostante ciò, sul mercato sono disponibili diverse applicazioni mobili per smartphone (come *SkinVision*) che impiegano l'intelligenza artificiale per catalogare e classificare immagini delle lesioni cutanee.

Se da un lato le applicazioni per l'analisi delle lesioni cutanee rappresentano un'area di grande interesse con notevole potenziale di sviluppo tecnologico, dall'altro lato



l'elevato numero di falsi negativi associato al rischio di sottodiagnosticare i casi di melanoma attualmente non giustificano il loro impiego nella pratica clinica.<sup>55</sup>

Tuttavia, se perfezionate, nel panorama futuro queste *app* finalizzate alla diagnosi precoce di melanoma potrebbero apportare numerosi benefici.

In particolare, la loro ampia accessibilità favorita dalla diffusione crescente dei dispositivi mobili potrebbe consentire di incorporarle nello *screening* del melanoma, offrendo la possibilità ad individui che non possiedono risorse economiche per consultare direttamente un dermatologo di valutare il rischio di malignità di una lesione, richiedendo una consultazione specialistica solo nel caso di lesioni sospette.<sup>55,86</sup>

Queste *app* potrebbero inoltre rappresentare un importante supporto alla telemedicina.<sup>89</sup> Attualmente, il supporto telematico al paziente in merito a patologie dermatologiche si limita all'utilizzo di videoconferenze tra medico e paziente e/o all'impiego di applicazioni che consentono di immagazzinare ed inviare immagini al clinico.<sup>90</sup>

Introducendo l'intelligenza artificiale nelle *app* per smartphone, similmente a come avviene tramite *Babylon Health*, (Paragrafo 1.3.2.4) potrebbe essere consentito un monitoraggio automatico delle lesioni cutanee nel tempo che permetta di evidenziare e segnalare eventuali cambiamenti meritevoli di attenzione medica.<sup>91</sup>

Tramite l'abbondante set di immagini raccolto attraverso queste applicazioni si potrebbero altresì stimolare ulteriori ricerche per un continuo perfezionamento del processo con beneficio al paziente, al clinico e alla ricerca sull'intelligenza artificiale.<sup>86</sup>



## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Fare diagnosi precoce di melanoma è fondamentale per consentire la riduzione della mortalità ed aumentare le probabilità di successo del trattamento. L'aumento del numero dei casi, tuttavia, ha reso sempre più difficile per il Sistema Sanitario Nazionale riuscire a garantire *screening* periodici a tutta la popolazione, aumentando, di conseguenza, il numero di pazienti che alla diagnosi presentano la malattia in stadio avanzato.

Per fronteggiare questa problematica, negli ultimi anni si è fatta strada l'idea di impiegare l'intelligenza artificiale nell'analisi delle lesioni cutanee sospette, utilizzando algoritmi capaci di studiare e distinguere autonomamente le lesioni della pelle, sfruttando la presenza di diverse caratteristiche morfologiche per consentirne la classificazione.

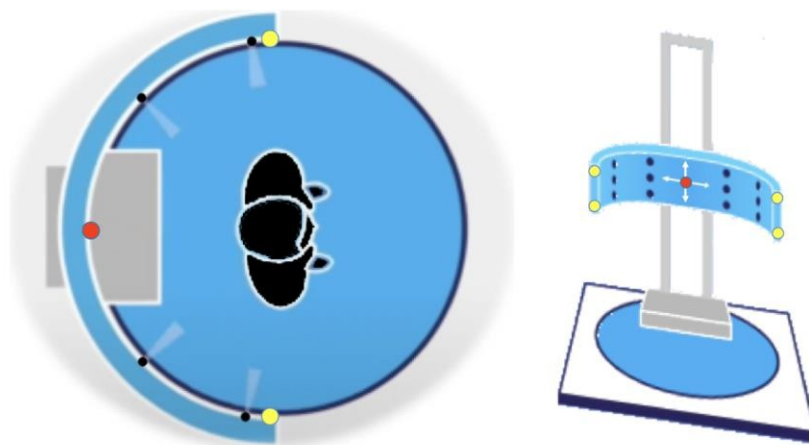
Nel nostro studio, realizzato in collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione di Padova, per testare un eventuale impiego futuro dell'intelligenza artificiale in ambito dermatologico, si è analizzata la capacità di un algoritmo di effettuare la segmentazione automatica di lesioni cutanee sospette per melanoma, aprendo la strada a nuove prospettive nel panorama della ricerca e della pratica medica.



### 3. MATERIALI E METODI

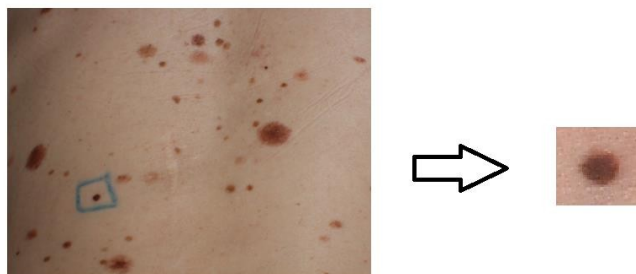
Nel periodo di tempo compreso tra maggio 2022 e gennaio 2023, sono stati selezionati 65 pazienti afferenti all' istituto Oncologico Veneto (IOV) di Padova con lesioni sospette della cute tali da giustificare una biopsia. Ognuno di loro ha espresso il proprio consenso informato in merito allo scopo, i metodi e le implicazioni dello studio, previa approvazione del Comitato Etico.

Prima di effettuare la biopsia, ogni paziente è stato sottoposto a fotogrammetria delle lesioni sospette, tramite cui sono state ottenute dodici immagini delle regioni corporee in cui erano presenti le lesioni sospette. Utilizzando un prototipo formato da una struttura verticale con un braccio orizzontale mobile dotato di dodici macchine fotografiche e quattro luci led polarizzate (Nikon D3500), sono state fotografate le lesioni da diverse angolazioni consentendone una ricostruzione in tre dimensioni. Per evitare che movimenti impercettibili del paziente potessero influenzare l'acquisizione delle immagini, tutte le macchine fotografiche hanno scattato foto contemporaneamente. La *Figura 19* mostra un'illustrazione della fotogrammetria impiegata presso l'Università degli Studi di Padova.



*Figura 19 – Rappresentazione schematica del prototipo utilizzato per la fotogrammetria. I puntini neri corrispondono alle macchine fotografiche, i puntini gialli alle luci led polarizzate.*

Una volta ottenute tramite fotogrammetria le immagini, queste sono state elaborate dal Dipartimento di Ingegneria di Padova ottenendo dei *crop*, ovvero dei frammenti dell'immagine originale comprendenti solamente le lesioni di interesse e la porzione limitrofa di cute (*Figura 20*).



*Figura 20- Dall'immagine macroscopica al crop della lesione*

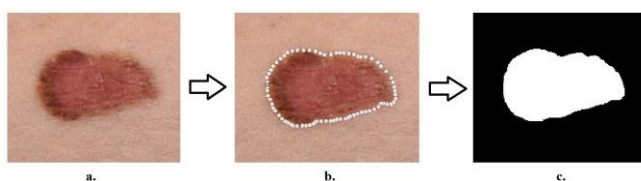
Su ciascun *crop* è stata in seguito eseguita la segmentazione dei bordi: manuale (eseguita dal clinico) e automatica (eseguita da un algoritmo di intelligenza artificiale che si è voluto testare).

### 3.1 Segmentazione manuale

Per eseguire la segmentazione manuale dei bordi è stato impiegato un programma di grafica denominato GIMP 2.10.

Il perimetro di ogni lesione è stato evidenziato utilizzando lo strumento “tracciati” che non limita la selezione ad un semplice collegamento rettilineo tra i punti, ma consente di applicare il raggio di curvatura desiderato per delimitare con maggior precisione anche le porzioni di lesione con bordi curvilinei.

L'area interna al perimetro così delimitato è stata distinta applicando il colore bianco, mentre l'area esterna (di cute) è stata saturata fino a renderla completamente nera ottenendo la cosiddetta *maschera* della lesione. Questo ha permesso di ottenere il massimo contrasto tra la lesione e la cute, evidenziando al meglio il bordo dei nevi, parametro principale oggetto di indagine (*Figura 21*).



*Figura 21- a. crop della lesione; b. segmentazione manuale; c. maschera. Le immagini studiate sono in formato png.*

### 3.2 Segmentazione automatica

Per eseguire la segmentazione automatica dei bordi, è stato necessario dividere ciascuna immagine ottenuta con fotogrammetria in quattro canali: i tre canali dello spazio colore *RGB* (*Red, Green, Blue*) e il canale *S* (*Saturation*) dello spazio colore *HSV* (*Hue, Saturation, Value*).

Attraverso ciascuno di questi canali, dopo opportuno stiramento, è stato possibile classificare le immagini secondo una scala di grigi, con valori compresi tra 0 e 255. Per convenzione, 0 corrisponde al valore dei *pixel* neri, 255 al valore dei *pixel* bianchi ed i valori compresi tra i due estremi ai *pixel* grigi.

Una volta ottenute le immagini nei quattro canali in scala di grigi, si è proceduto al filtraggio dell'immagine per rimuovere il rumore di fondo e gli artefatti presenti (come peluria o pori della pelle).

A questo punto si è selezionata l'immagine con il miglior contrasto nella scala di grigi e applicando un approccio di segmentazione automatica chiamato metodo di Otsu si è ottenuta la maschera, in cui la lesione è rappresentata da *pixel* bianchi e la cute circostante da *pixel* neri.

### 3.3 Intersection Over Union (IoU)

Una volta effettuate la segmentazione manuale e automatica, si è proceduto a calcolare l'*Intersection Over Union* (IoU) tra la maschera della lesione ottenuta manualmente dal clinico e la maschera ottenuta attraverso l'algoritmo.

L'*Intersection Over Union*, indice statistico comunemente usato in contesti di segmentazione e rilevamento oggetti nel campo dell'intelligenza artificiale, misura la similarità tra due insiemi attraverso la frazione dell'area in comune rispetto all'area totale occupata dagli insiemi (*Figura 22*).



Figura 22- Intersection over Union (IoU)

I valori di IoU sono compresi tra 0 e 1, dove, in questo caso, 1 rappresenta la situazione ideale in cui la segmentazione manuale effettuata dal clinico coincide perfettamente con quella automatica ottenuta dall'algorithmo di intelligenza artificiale.



## 4. RISULTATI

Una volta ottenuti i valori di *Intersection Over Union* (IoU) per ciascuna lesione, si è proceduto alla compilazione della *Tabella 8*, dove ad ogni codice del *crop* (*Cn*) sono stati associati il codice alfanumerico identificativo di ciascun paziente, l'esito dell'esame istologico condotto sulla lesione asportata, la sua localizzazione sulla superficie corporea ed alcune informazioni anamnestiche di base (sesso, età e storia pregressa di melanoma).

*Tabella 8 – Risultati.*

<i>Crop</i>	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia pregressa di melanoma	IoU
<i>C1</i>	AA7464_1	melanoma in situ	paravertebrale	F	49	SI	0,77
<i>C2</i>	AM7587_1	nevo	addominale	F	51	SI	0,92
<i>C3</i>	AR4679_1	displasia basso grado	lombare dx	F	42	SI	0,92
<i>C4</i>	AS3133_1	basalioma	coscia dx	M	52	SI	0,67
<i>C5</i>	BD0523_1	nevo	interscapolare	F	47	SI	0,90
<i>C6</i>	BD0523_2	displasia basso grado	ipogastrica	F	47	SI	0,90
<i>C7</i>	BD0523_3	nevo	ascellare posteriore sx	F	47	SI	0,63
<i>C8</i>	BB5774_1	nevo	sovracaveare dx	F	49	NO	0,90
<i>C9</i>	BF7408_1	displasia basso grado	scapola sx	M	38	SI	0,83
<i>C10</i>	BF7408_2	displasia basso grado	lombare dx	M	38	SI	0,94
<i>C11</i>	BF7773_1	displasia basso grado	pettorale sx	M	39	SI	0,83
<i>C12</i>	BG3890_1	displasia basso grado	dorsale sx	F	41	NO	0,89
<i>C13</i>	BG3890_2	nevo	lombare dx	F	41	NO	0,06
<i>C14</i>	BL4580_1	displasia basso grado	sovrascapolare dx	F	44	NO	0,78
<i>C15</i>	BL4580_2	nevo	interscapolare	F	44	NO	0,84
<i>C16</i>	BL4580_3	nevo	braccio dx	F	44	NO	0,85
<i>C17</i>	BM7337_1	nevo	lombare dx	F	64	SI	0,62
<i>C18</i>	BP6803_1	melanoma in situ	fianco anteriore sx	M	80	SI	0,83
<i>C19</i>	CA2404_1	melanoma in situ	coscia dx	M	62	SI	0,90
<i>C20</i>	CC9991_1	displasia basso grado	coscia sx	F	50	SI	0,89

<b>Crop</b>	<b>Codice paziente</b>	<b>Esito istologico</b>	<b>Localizzazione</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Storia progressa di melanoma</b>	<b>IoU</b>
C21	CP9730_1	displasia basso grado	pettorale sx	M	79	SI	0,83
C22	DG2067_1	nevo	paravertebrale sx	F	71	NO	0,78
C23	DG2067_2	nevo	gluteo sx	F	71	NO	0,86
C24	DM4336_1	displasia basso grado	fianco anteriore sx	M	61	SI	0,03
C25	DM6040_1	displasia basso e focale alto grado	addominale	F	54	NO	0,90
C26	FE0992_1	nevo	trapezio dx	F	37	SI	0,91
C27	FF2478_1	nevo	malleolo dx	M	48	SI	0,93
C28	FI2652_1	iperplasia linfoide reattiva	giugulo	F	38	SI	0,88
C29	FM4343_1	nevo	scapolare sx	F	44	NO	0,79
C30	FM4343_2	nevo	gluteo sx	F	44	NO	0,82
C31	GA6140_1	nevo	paravertebrale dx	F	28	NO	0,82
C32	GD8850_1	nevo	piede dx	M	57	SI	0,05
C33	GV5919_1	displasia basso grado	sottoscapolare dx	F	39	SI	0,75
C34	GV5919_2	nevo	fianco posteriore dx	F	39	SI	0,82
C35	LE7526_1	nevo	spalla sx	F	34	SI	0,88
C36	LE7526_2	iperplasia lentiginosa dei melanociti	polpaccio dx	F	34	SI	0,85
C37	LR4405_1	basalioma	sottoscapolare sx	M	60	SI	0,5
C38	MC6675_1	displasia basso grado	dorsale dx	F	32	NO	0,87
C39	MD0603_1	displasia basso e focale alto grado	sottoclaveare sx	F	81	NO	0,92
C40	ME1925_1	angioma	coscia posteriore dx	M	54	SI	0,87
C41	MM5598_1	cheratosi seborroica	braccio dx	F	54	NO	0,82
C42	MM5598_2	displasia basso grado	mammaria sx	F	54	NO	0,86
C43	MS9166_1	nevo	braccio sx	M	77	SI	0,84
C44	NS9778_1	cheratosi seborroica	lombare sx	F	52	NO	0,92
C45	PC7366_1	displasia basso e focale alto grado	fianco posteriore dx	F	45	NO	0,86
C46	PD2721_1	melanoma in situ	interscapolare	F	71	SI	0,84
C47	PG8944_1	melanoma in situ	lombare sx	M	82	SI	0,81

<b>Crop</b>	<b>Codice paziente</b>	<b>Esito istologico</b>	<b>Localizzazione</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Storia progressa di melanoma</b>	<b>IoU</b>
C48	PI7242_1	displasia basso grado	sottoscapolare sx	M	57	SI	0,92
C49	PI7242_2	displasia basso grado	paravertebrale	M	57	SI	0,75
C50	PL9103_1	displasia basso grado	addome dx	M	68	SI	0,89
C51	PV5984_1	displasia basso grado	mammaria sx	F	50	SI	0,82
C52	PV5984_2	displasia basso grado	sovraombelicale	F	50	SI	0,87
C53	QF7493_1	melanoma in situ	spalla sx	M	76	SI	0,94
C54	RC9297_1	nevo	gluteo dx	F	44	SI	0,86
C55	RH6636_1	displasia basso grado	lombare sx	M	46	SI	0,91
C56	RH6636_2	melanoma in situ	fianco posteriore dx	M	46	SI	0,83
C57	RH6636_3	nevo	polpaccio sx	M	46	SI	0,88
C58	RH6636_4	nevo	braccio anteriore sx	M	46	SI	0,88
C59	RS0369_1	displasia basso grado	ipogastrio	F	53	SI	0,87
C60	RS0369_2	displasia basso grado	fianco posteriore sx	F	53	SI	0,79
C61	SD0383_1	displasia basso grado	fianco posteriore sx	M	49	SI	0,86
C62	SD1486_1	basalioma	epigastrio	M	41	SI	0,92
C63	SG5557_1	nevo	braccio mediale sx	M	61	SI	0,75
C64	SM7025_1	nevo	coscia dx	M	56	NO	0,87
C65	SM1391_1	nevo	epigastrio	M	51	NO	0,91
C66	SN2163_1	nevo	pre-auricolare dx	M	48	SI	0,68
C67	TA6178_1	nevo	piede dx	F	57	NO	0,90
C68	TE1728_1	nevo	scapola dx	F	41	SI	0,91
C69	TG3216_1	mollusco contagioso	addome inferiore sx	M	56	SI	0,64
C70	TG9344_1	displasia basso grado	lombare dx	F	37	NO	0,82
C71	TG9344_2	nevo	interscapolare	F	37	NO	0,88
C72	TG9663_1	tumore di Spitz atipico	coscia dx	F	53	SI	0,92
C73	TM4343_1	cheratosi seborroica	dorsale	M	77	NO	0,85
C74	TN8488_1	basalioma	tempia sx	M	34	SI	0,75
C75	VE9233_1	displasia basso grado	scapola dx	M	61	SI	0,77

<b>Crop</b>	<b>Codice paziente</b>	<b>Esito istologico</b>	<b>Localizzazione</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Storia pregressa di melanoma</b>	<b>IoU</b>
C76	VM6180_1	nevo	ipocondrio sx	M	57	NO	0,80
C77	VM6180_2	nevo	pettorale sx	M	57	NO	0,83
C78	ZA7431_1	nevo	solco mammario sx	M	53	SI	0,88
C79	ZD9331_1	displasia basso grado	sottocostale dx	M	63	SI	0,76
C80	ZL6427_1	displasia basso grado	scapolare sx	F	57	SI	0,88
C81	ZM5638_1	nevo	scapolare sx	M	60	SI	0,88
C82	ZM6508_1	melanoma in situ	interscapolare	M	67	SI	0,14
C83	ZM6508_2	nevo	avambraccio dx	M	67	SI	0,77
C84	ZR1190_1	displasia basso grado	sottoscapolare sx	F	57	SI	0,91
C85	ZR1190_2	nevo	gluteo sx	F	57	SI	0,82
C86	ZS1744_1	melanoma invasivo	avambraccio sx	F	47	NO	0,86

*Legenda di Tabella 8*

<b>Codice paziente</b> <input type="checkbox"/> Pazienti con più di una lesione sospetta	<b>Età</b> <input type="checkbox"/> ≤ 40 anni <input type="checkbox"/> Tra 41 e 50 anni <input type="checkbox"/> Tra 51 e 60 anni <input type="checkbox"/> Tra 61 e 70 anni <input type="checkbox"/> > 70 anni
<b>Esito istologico</b> <input type="checkbox"/> Nevi e altre lesioni benigne <input type="checkbox"/> Displasie <input type="checkbox"/> Basaliomi e tumore di Spitz <input type="checkbox"/> Melanomi	<b>Storia pregressa di melanoma</b> <input type="checkbox"/> Senza storia di melanoma <input type="checkbox"/> Con storia di melanoma
<b>Localizzazione</b> <input type="checkbox"/> Arti <input type="checkbox"/> Testa <input type="checkbox"/> Tronco anteriore <input type="checkbox"/> Tronco posteriore	<b>IoU</b> <input type="checkbox"/> ≥ 0,81 <input type="checkbox"/> Tra 0,60 e 0,80 <input type="checkbox"/> ≤ 0,59
<b>Sesso</b> <input type="checkbox"/> Maschi <input type="checkbox"/> Femmine	

Dai dati mostrati in *Tabella 8* si può notare come, dei 65 pazienti con lesioni sospette arruolati:

- 33 sono di sesso femminile;
- 46 hanno una storia pregressa di melanoma;
- 17 hanno più di una lesione sospetta e dieci di questi hanno una storia pregressa di melanoma
- il range di età è compreso tra 28 e 82 anni, con una media attorno ai 52 anni;

In totale vi sono:

- 44 lesioni sospette a livello del dorso, 22 a livello della superficie anteriore del tronco, 18 a livello degli arti e 2 a livello del volto.

L'esito istologico delle 86 lesioni ha evidenziato la presenza di:

- 42 lesioni benigne (35 nevi; tre cheratosi seborroiche, un angioma, un mollusco contagioso, un'iperplasia linfoide reattiva ed un'iperplasia lentiginosa dei melanociti)
- 30 displasie (27 di basso grado, tre di basso e focale alto grado);
- 5 tumori diversi dal melanoma (quattro basaliomi, un tumore di Spitz atipico);
- 9 melanomi (di cui otto *in situ*).

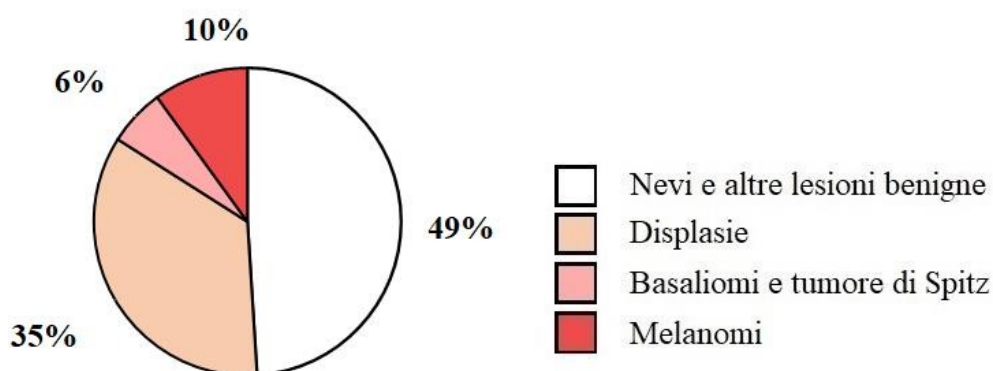
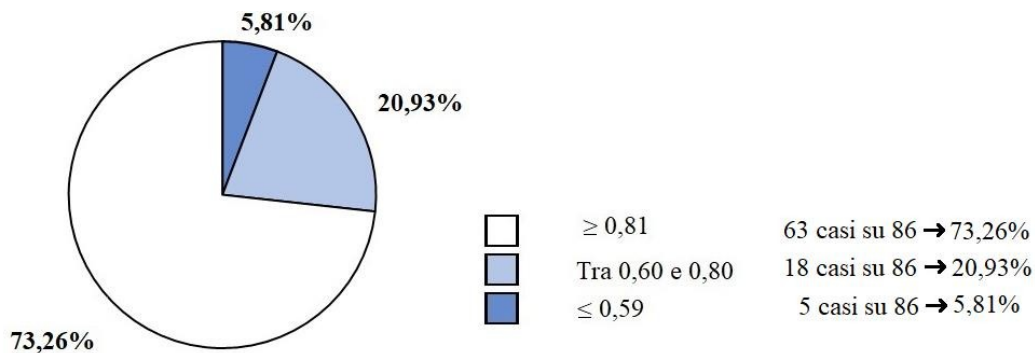


Figura 23- Distribuzione percentuale suddivisa per quattro macrocategorie di esito istologico.

I valori di IoU ottenuti sono risultati essere compresi tra 0,03 e 0,94. La media dei valori di *IoU* è di:

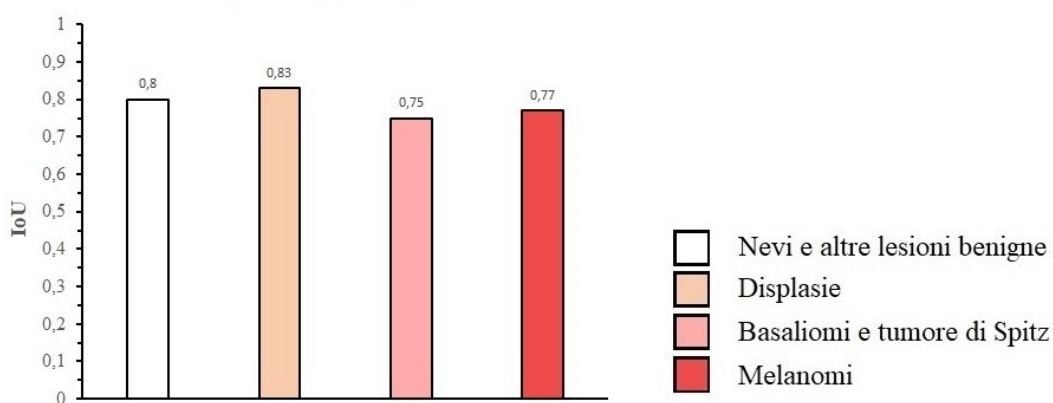
- 0,80 considerando tutte le lesioni;
- 0,84 escludendo quelle con valori di *IoU*  $\leq 0,59$ ;
- 0,77 considerando le lesioni corrispondenti a melanomi;

In *Figura 24* si può osservare la distribuzione percentuale dei valori di IoU suddivisi in tre categorie, dove si può notare che la maggioranza dei valori di IoU è  $\geq 0,81$ .



*Figura 24-Distribuzione dei valori di IoU, valori in percentuale.*

Per ciascuna delle seguenti categorie (*istologia, localizzazione, sesso*) la media dei valori di IoU è rappresentata nei grafici sottostanti (*Figura 25, Figura 26, Figura 27*).



*Figura 25-Media dei valori di IoU per esito istologico*

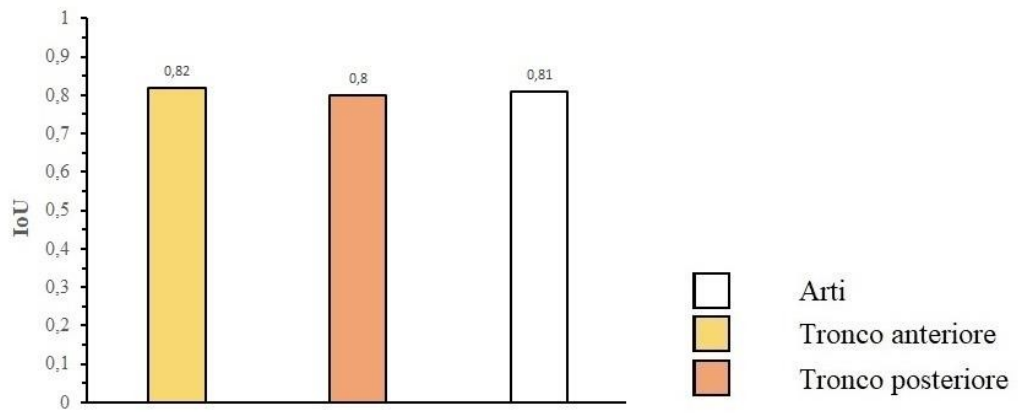


Figura 26-Media dei valori di IoU per localizzazione

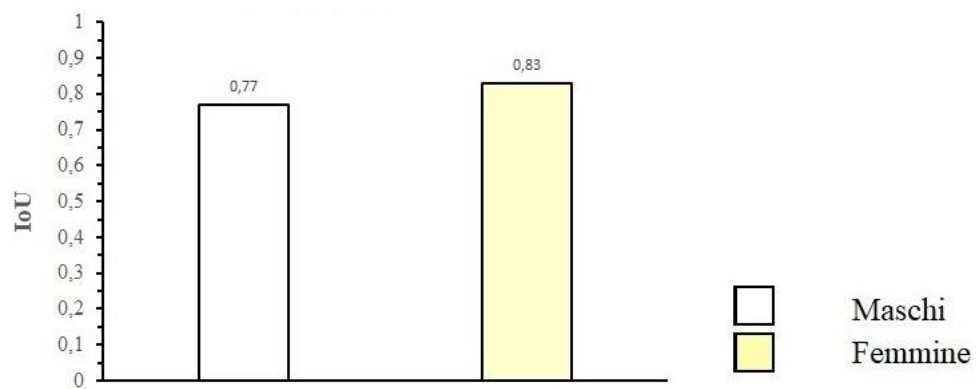


Figura 27-Media dei valori di IoU per sesso

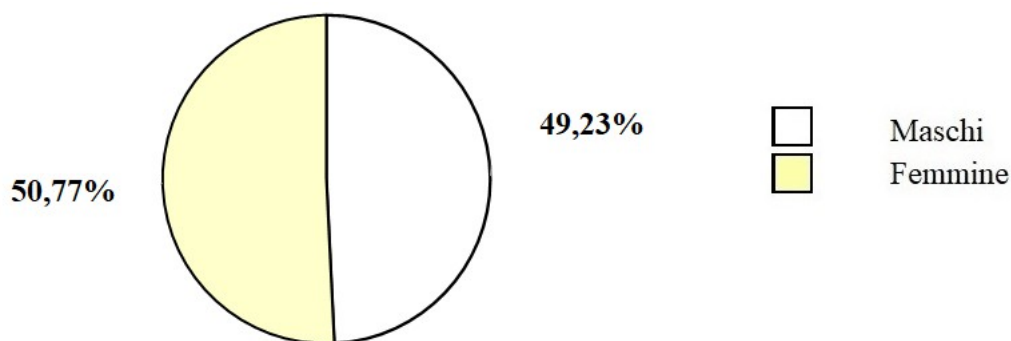




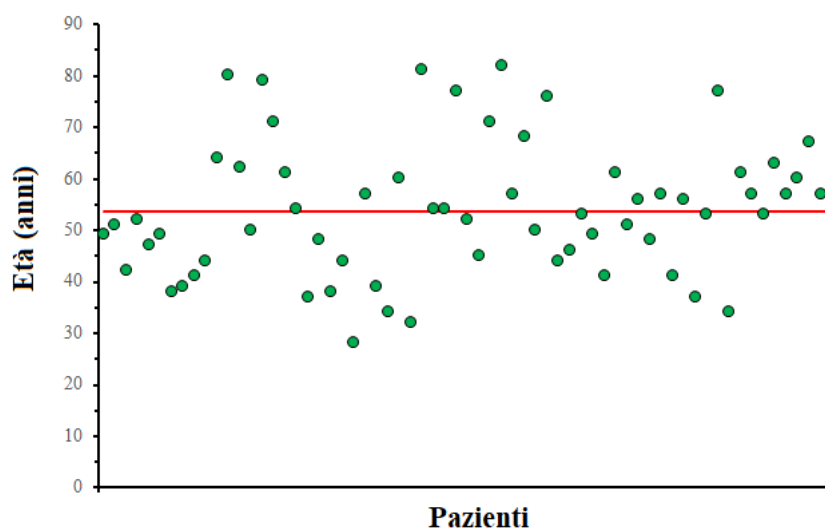
## 5. DISCUSSIONE

### 5.1 Campione

Il campione del nostro studio presenta una omogenea distribuzione per sesso (*Figura 28*) ma non per età (come osservabile in *Figura 29*) in quanto è possibile notare una sottorappresentazione di pazienti giovani al di sotto dei 30 anni; ciò all'apparenza non dovrebbe rappresentare un *bias* importante, dal momento che l'incidenza del melanoma al di sotto di questa fascia di età è molto bassa (< 3% secondo uno studio riportato da *Jama Dermatology* che ha considerato i casi di melanoma nella popolazione statunitense nel 2015).<sup>92</sup>



*Figura 28- Distribuzione dei pazienti per sesso*



*Figura 29- Distribuzione dei pazienti per età*

Inoltre, essendo stati selezionati pazienti afferenti allo IOV, risulta coerente che la maggior parte (70,77 %) avesse una storia pregressa di melanoma; a conferma che ciò rappresenta uno dei principali fattori di rischio, sui nove melanomi totali riscontrati, otto di questi erano di pazienti che avevano già avuto questo tumore in precedenza.

## **5.2 Intersection Over Union (IoU)**

Alla luce dei risultati ottenuti per IoU, è emerso che l'algoritmo esegue la maggior parte delle segmentazioni con buone prestazioni, con una media di IoU pari a 0,80; tale valore, tendente ad uno, indica una buona corrispondenza tra la segmentazione automatica e quella effettuata dal clinico.

Come illustrato in *Figura 25*, *Figura 26* e *Figura 27* in cui è rappresentata la media di IoU calcolata per ciascuna delle categorie elencate nella *Tabella 8*, non emergono discordanze significative nella segmentazione tra le diverse sottocategorie ed i valori di IoU risultano pressoché uniformi.

L'uniformità di valori di IoU risulta essere molto interessante soprattutto per quanto concerne la diversa localizzazione delle lesioni, in quanto ciò presupporrebbe che l'algoritmo possa essere applicabile a tutto il corpo (*total body photography*); sarà comunque riportato un caso limite riscontrato (*paragrafo 5.2.1*).

In generale, è possibile dedurre che in nessuna delle categorie analizzate ci siano degli elementi che influiscano particolarmente sulla buona riuscita della segmentazione automatica. D'altra parte, la presenza di valori di IoU molto più bassi rispetto alla media ha reso necessario approfondire il motivo di tale discrepanza, considerando meglio ciascuna immagine delle suddette lesioni per indagarne le cause. Si è scelto quindi di considerare nello specifico tutte le lesioni con  $\text{IoU} \leq 0,50$ .

### 5.2.1 Analisi dei valori di $IoU \leq 0,50$

#### Causa n° 1: tatuaggio

Crop	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia pregressa di melanoma	IoU
C13	BG3890_2	nevo	lombare dx	F	41	NO	0,06

Il *crop* C13 mostra un indice di sovrapposizione (IoU) pari a 0,06. Analizzando le maschere del *crop* (sia quella realizzata manualmente che quella generata automaticamente), emerge una ben apprezzabile differenza di forma e dimensione (Figura 30).



Figura 30- Maschere del *crop* C13. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica

Effettuando un confronto attento tra le immagini del *crop* e la documentazione fotografica acquisita sia in ambito dermatoscopico che macroscopico (come illustrato nella Figura 31), è emerso che la maschera realizzata automaticamente dall'algoritmo si discosta notevolmente dalla forma della lesione e la ragione alla base della segmentazione inaccurata è da attribuirsi alla presenza di un tatuaggio, le cui sfumature non sono state riconosciute come parte integrante della lesione dall'algoritmo.

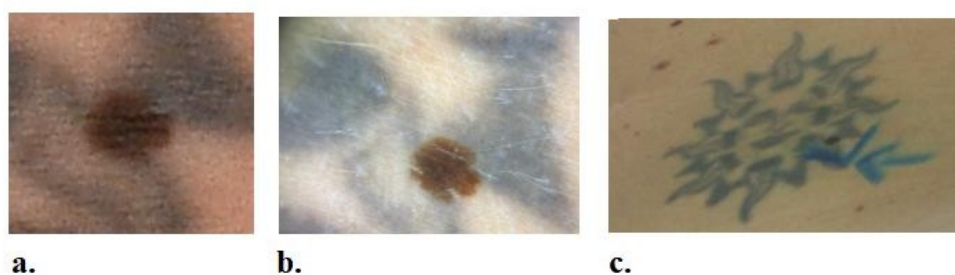
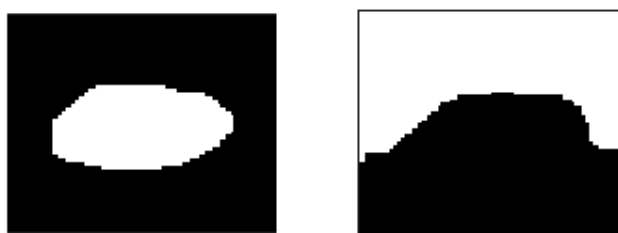


Figura 31- Immagini della lesione: **a.** *crop*; **b.** immagine dermatoscopica (DermLite DL4); **c.** immagine macroscopica che mostra la presenza di un tatuaggio a livello della lesione.

**Causa n°2: scarsa qualità dell'immagine**

<i>Crop</i>	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia progressa di melanoma	IoU
C24	DM4336_1	displasia basso grado	fianco anteriore sx	M	61	SI	0,03



*Figura 32- Maschere del crop C24. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica*

Anche in questo caso sono stati confrontati l'immagine ottenuta dal crop, un'immagine macroscopica e una dermatoscopica della lesione e sembra plausibile che la differenza tra le due maschere ottenute sia attribuibile ad una scarsa qualità dell'immagine dalla quale è stato ricavato il crop. In particolare, una parte dell'immagine risulta in ombra e l'algoritmo per la segmentazione automatica ha interpretato questa porzione più scura come parte della lesione, portando così ad un'errata segmentazione dei bordi.



**a.**

**b.**

**c.**

*Figura 33- Immagini della lesione: a. crop; b. immagine dermatoscopica (DermLite DL4); c. immagine macroscopica.*

**Causa n°3:** regione del corpo con pieghe e curvature

<i>Crop</i>	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia pregressa di melanoma	IoU
C32	GD8850_1	Nevo	piede dx	M	57	SI	0,05

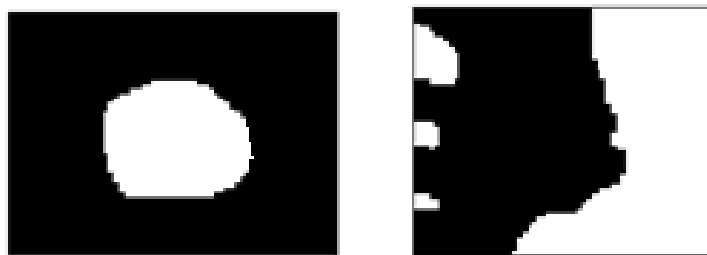


Figura 34- Maschere del crop C32. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica.

Indagando per individuare la causa dell'errata segmentazione automatica, abbiamo esaminato ulteriori immagini della lesione a nostra disposizione.

La spiegazione è emersa dalla posizione della lesione stessa, situata sulla pianta del piede, dove la presenza di superfici rugose ha ostacolato una corretta acquisizione delle immagini di fotogrammetria, influenzando negativamente la qualità complessiva dell'immagine (Figura 35).



Figura 35- Immagini della lesione: **a.** crop; **b.** immagine dermatoscopica (Dermlite DL4); **c.** immagine macroscopica.

#### Causa n° 4: area di pigmentazione disomogenea

Crop	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia progressa di melanoma	IoU
C82	ZM6508_1	melanoma in situ	interscapolare	M	67	SI	0,14



Figura 36 - Maschere del crop C82. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica.

Anche in questo caso, per cercare di identificare l'origine della segmentazione automatica inaccurata, sono state esaminate ulteriori immagini della lesione a nostra disposizione (Figura 37).

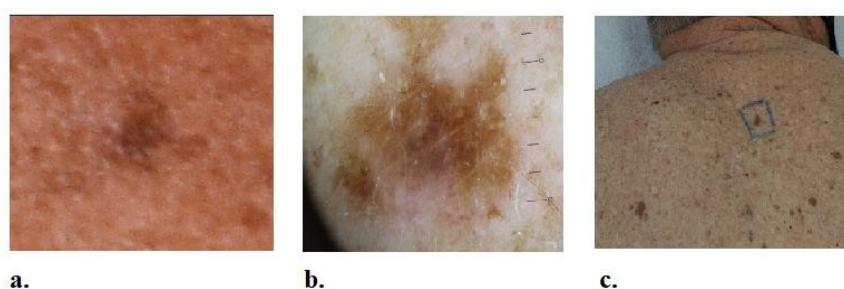


Figura 37- Immagini della lesione: a. crop; b. immagine dermatoscopica (Dermlite DL4); c. immagine macroscopica.

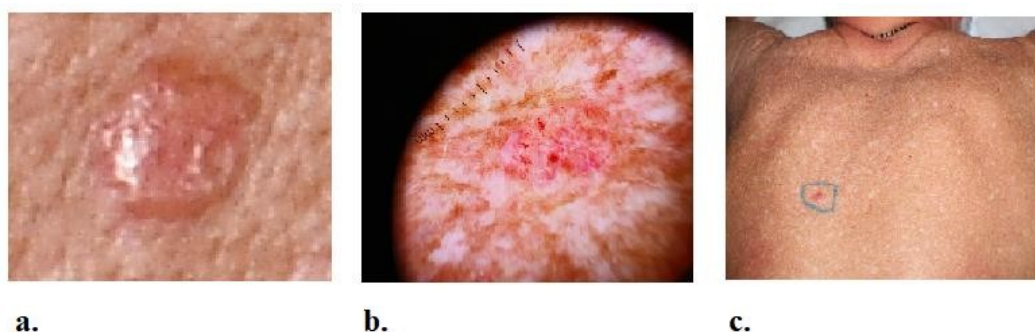
Nel caso della lesione qui considerata, verosimilmente la scarsa qualità della maschera prodotta dall'algoritmo di segmentazione automatica dei bordi è legata all'intenso fotodanneggiamento dell'area di cute della lesione. A causa della scarsa omogeneità di pigmentazione della cute circostante probabilmente è venuto a mancare il contrasto necessario all'algoritmo per delimitare con precisione i bordi della lesione.

**Causa n° 5: lesione non pigmentata**

<b>Crop</b>	<b>Codice paziente</b>	<b>Esito istologico</b>	<b>Localizzazione</b>	<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Storia pregressa di melanoma</b>	<b>IoU</b>
C37	LR4405_1	basalioma	sottoscapolare sx	M	60	SI	0,5



*Figura 38- Maschere del crop C37. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica.*



*Figura 39- Immagini della lesione: a. crop; b. immagine dermoscopia (Dermlite DL4); c. immagine macroscopica.*

La segmentazione manuale del clinico risulta essere molto accurata, a differenza di quella automatica. Dall'analisi dell'immagine dermoscopia (Figura 39b.) è possibile notare la presenza di teleangiectasie all'interno dell'area interessata, tipicamente presenti nel basalioma, la cui diagnosi è confermata istologicamente. Questa lesione, che si presenta con una tonalità rosa ed una notevole assenza di pigmentazione, rappresenta una sfida per i sistemi di intelligenza artificiale, in quanto il contrasto con la normale tonalità della pelle circostante è minimo. Tuttavia, come si può notare da *Figura 40*, la media dei valori di IoU per le lesioni pigmentate (IoU = 0,8) non differisce particolarmente rispetto alla media dei valori di IoU delle lesioni non pigmentate (IoU = 0,74). Questo risultato potrebbe essere dovuto ad una diversa numerosità dei gruppi analizzati.

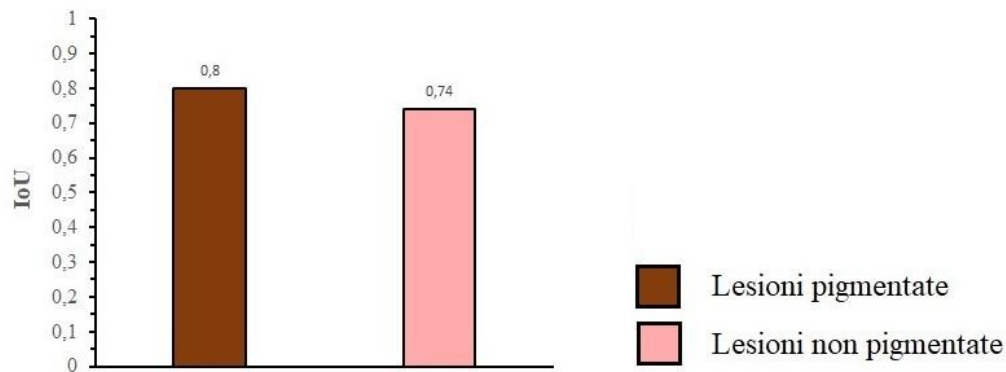


Figura 40-Media dei valori di IoU per lesioni pigmentate e non pigmentate (basaliomi e iperplasia linfoide reattiva)

Un'ulteriore ragione per cui la segmentazione automatica risulta essere peggiore rispetto a quella manuale potrebbe essere attribuita alla presenza di fotodanneggiamento cutaneo (*Figura 39c.*), il quale non viene interpretato come un artefatto dall'algoritmo di intelligenza artificiale, ma considerato parte integrante della lesione in esame.

Dopo aver considerato alcuni casi limite del nostro studio, si procede a riportare alcuni esempi significativi di lesioni con  $\text{IoU} \geq 0,81$  che, come illustrato in *Figura 24*, rappresentano più del 73% dei casi.



## 5.2.2 Analisi dei valori di $IoU \geq 0,81$

### Caso 1: $IoU = 0,83$

<i>Crop</i>	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia pregressa di melanoma	IoU
C21	CP9730_1	displasia basso grado	pettorale sx	M	79	SI	0,83



Figura 41-Maschere del crop C21. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica.

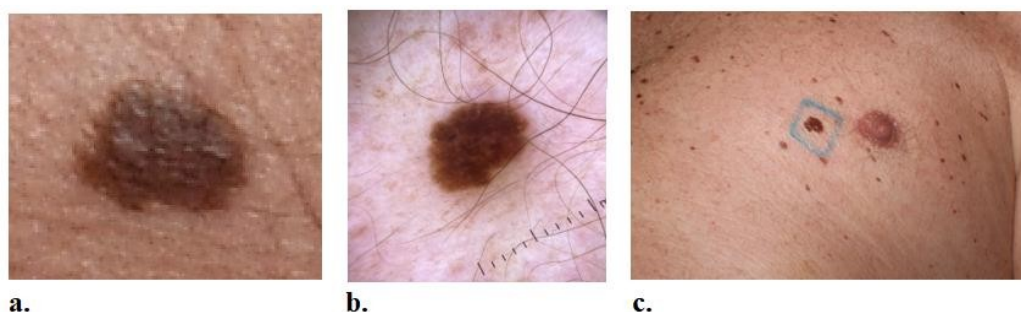


Figura 42-Immagini della lesione: **a.** crop; **b.** immagine dermoscopia (Dermlite DL4); **c.** immagine macroscopica.

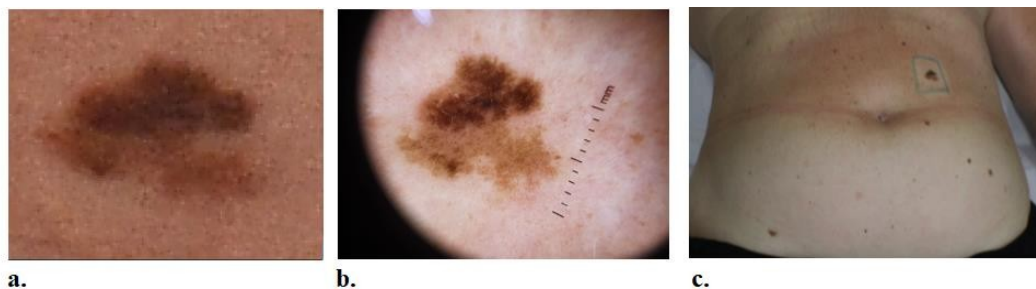
Come si può osservare dalle immagini di *Figura 41* e *Figura 42*, entrambe le segmentazioni risultano molto simili alle dimensioni originali della lesione, nonostante la presenza di peli nettamente visibili all'immagine dermoscopia (*Figura 42b.*), che vengono appositamente filtrati dal sistema.

**Caso 2: IoU = 0,90**

<i>Crop</i>	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia progressa di melanoma	IoU
C25	DM6040_1	displasia basso e focale alto grado	addominale	F	54	NO	0,90



*Figura 43-Maschere del crop C25. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica.*



*Figura 44-Immagine della lesione: a. crop; b. immagine dermatoscopica (Dermlite DL4); c. immagine macroscopica.*

Osservando le immagini di *Figura 44* rappresentanti un nevo con displasia di basso e focale alto grado è possibile notare una variazione cromatica all'interno della lesione, che risulta divisa a metà in una regione scura ed in una più chiara. Nonostante la disomogeneità di colore, l'algoritmo è stato in grado di riconoscere la lesione come un'unica entità, e questo rappresenta un risultato incoraggiante in quanto uno dei parametri di valutazione di lesioni sospette del sistema ABCDE (*paragrafo 1.2.1.1*) è rappresentato proprio da variazioni di colore.

### Caso 3: IoU = 0,94

<i>Crop</i>	Codice paziente	Esito istologico	Localizzazione	Sesso	Età	Storia pregressa di melanoma	IoU
C53	QF7493_1	melanoma in situ	spalla sx	M	76	SI	0,94



Figura 45-Maschere del crop C53. A sinistra, maschera ottenuta da segmentazione manuale; a destra, maschera ottenuta tramite segmentazione automatica.

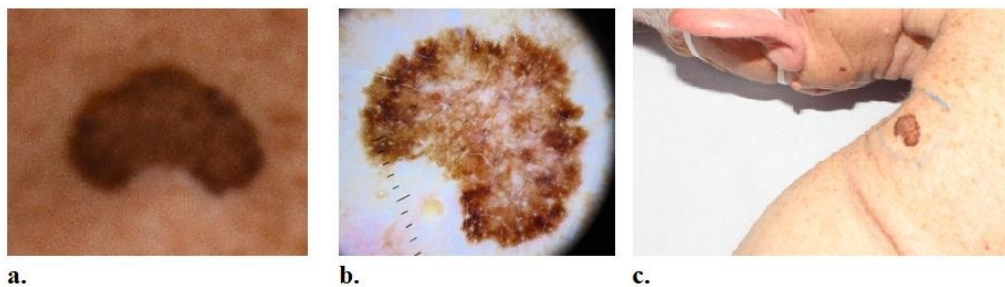


Figura 46-Immagini della lesione: a. crop; b. immagine dermatoscopica (Dermlite DL4); c. immagine macroscopica.

Per concludere l'analisi delle lesioni che hanno ottenuto un considerevole indice IoU, viene presentato un esempio paradigmatico (Figura 45 e Figura 46), nel quale è stato registrato il valore più elevato all'interno del nostro studio, raggiungendo un indice di IoU pari a 0,94. Si tratta di un melanoma in situ e presenta diverse caratteristiche distintive secondo il sistema ABCDE, come contorni irregolari, variazioni cromatiche evidenti e dimensioni notevoli. L'ottenimento di un valore di IoU che si avvicina quasi all'unità alimenta l'ottimismo riguardo alla prospettiva di impiegare in futuro l'intelligenza artificiale per la segmentazione automatizzata di lesioni sospette. Tuttavia, è importante tenere in considerazione alcune limitazioni dello studio, tra cui la relativamente scarsa numerosità campionaria e la prevalenza di fototipi chiari nel campione. Sarebbe dunque auspicabile condurre ulteriori ricerche coinvolgendo campioni più ampi e con una maggiore variabilità del fototipo.

Non si può inoltre trascurare l'importanza di continuare a potenziare i sistemi di intelligenza artificiale nel campo del riconoscimento delle immagini. Questo obiettivo può essere conseguito sia migliorando le tecniche di acquisizione delle immagini, per ottenere una definizione delle lesioni più precisa, sia perfezionando la capacità degli algoritmi di discriminare tra le lesioni e il resto della pelle, eliminando così i possibili fattori di confondimento menzionati in precedenza.

Si auspica che prossimamente vengano messi a punto sistemi di analisi automatica di ulteriori parametri di classificazione di lesioni sospette per melanoma (quali le variazioni cromatiche, la simmetria delle lesioni, le loro dimensioni e l'evoluzione temporale delle stesse, come indicato dal sistema ABCD) in modo da riuscire a derivare degli indici clinici che possano essere forniti al medico per una valutazione del rischio.

È in programma l'esecuzione di uno studio sull'identificazione tramite algoritmo del cosiddetto “*ugly duckling sign*”, ovvero del nevo con caratteristiche macroscopiche che lo rendono più “brutto” e diverso dagli altri e per questo più a rischio di malignità. Un altro progetto che si vuole prossimamente realizzare consiste nell'utilizzo della fotogrammetria per l'acquisizione in due tempi di immagini delle lesioni pigmentate sulla schiena dei pazienti, con l'obiettivo di identificare precocemente eventuali evoluzioni.

Le prospettive future potrebbero contemplare l'integrazione dell'intelligenza artificiale nel campo dermatologico non come surrogato del medico, figura insostituibile in virtù del bagaglio di conoscenza acquisito e della competenza maturata sul campo, bensì come ausilio, finalizzato a consentire uno *screening* preliminare a chi, per ragioni economiche o logistiche, non ha la possibilità di essere visitato o per chi non riesce ad essere valutato in tempi rapidi a causa delle lunghe liste d'attesa. L'impiego di un sistema automatizzato nell'analisi delle lesioni pigmentate potrebbe inoltre rappresentare un notevole vantaggio nei pazienti con tanti nevi, consentendo di individuare rapidamente lesioni sospette che rischiano di passare inosservate durante una visita dermatologica tradizionale.

Un simile approccio potrebbe contribuire a ridurre il numero di diagnosi tardive di melanoma, con conseguente aumento effettivo delle probabilità di sopravvivenza per i pazienti interessati.

## **6. CONCLUSIONI**

Il presente studio ha prodotto risultati incoraggianti sull'impiego della segmentazione automatica nella delimitazione di lesioni cutanee. Si auspica che in futuro vengano eseguiti nuovi ulteriori approfonditi studi per migliorare l'efficienza dell'algoritmo nell'identificare i bordi delle lesioni cutanee, superando i limiti evidenziati dal nostro studio.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Rebecca, V. W., Sondak, V. K. & Smalley, K. S. M. A brief history of melanoma: From mummies to mutations. *Melanoma Research* vol. 22 114–122 Preprint at <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e328351fa4d> (2012).
2. Dessinioti, C., Geller, A. C. & Stratigos, A. J. A review of nevus-associated melanoma: What is the evidence? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 36 1927–1936 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jdv.18453> (2022).
3. Chang, A. E., Karnell, L. H. & Menck, H. R. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer* **83**, 1664–1678 (1998).
4. WHO- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf> ( Access: July 2023).
5. Arnold, M. *et al.* Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol* **158**, 495–503 (2022).
6. GLOBOCAN- [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=16&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=0&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=16&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D) ( Access: July 2023).
7. Dimitriou, F. *et al.* The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Current Oncology Reports* vol. 20 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0732-8> (2018).
8. Alani, R. M. & Sahni, D. *Melanoma in Clinical Practice*.
9. Whiteman, D. C., Green, A. C. & Olsen, C. M. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. doi:10.1016/j.jid.2016.01.035.

10. Superficial spreading melanoma. (2012) doi:10.1136/bmj.e2319.
11. Lopes, J., Rodrigues, C. M. P., Gaspar, M. M. & Reis, C. P. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers14194652> (2022).
12. Haneke, E. Ungual melanoma – controversies in diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* **25**, 510–524 (2012).
13. Guo, W., Wang, H. & Li, C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00827-6> (2021).
14. Raimondi, S., Suppa, M. & Gandini, S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol* **100**, 250–258 (2020).
15. GLOBOCAN-  
[https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age\\_specific?populations=38000&sexes=1\\_2&cancers=12&types=1&multiple\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=38000&sexes=1_2&cancers=12&types=1&multiple_populations=1) ( Access: July 2023).
16. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P. & Barsouk, A. Epidemiology of Melanoma. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3390/medsci9040063> (2021).
17. Conforti, C. & Zalaudek, I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept* 2021161S (2021) doi:10.5826/dpc.11s1a161s.
18. Darrell S. Rigel MD a, E. G. R. b, A. C. R. b. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. in 114–116 (1999).
19. Berwick, M. & Chen, Y.-T. A BRIEF ORIGINAL CONTRIBUTION: Reliability of Reported Sunburn History in a Case-Control Study of Cutaneous Malignant Melanoma. *Am J Epidemiol* **141**, 1033–1037 (1995).
20. El Ghissassi, F. *et al.* Special Report: Policy A review of human carcinogens- Part D: radiation. (2009) doi:10.1016/S1470-2045(09)70213-X.
21. Decreto Ministeriale, 12 Maggio 2011, n. 110 pubblicato su: “Gazzetta Ufficiale” no. 163 del 15 Luglio 2011.
22. Soura, E., Eliades, P. J., Shannon, K., Stratigos, A. J. & Tsao, H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *Journal of the American Academy*



of *Dermatology* vol. 74 395–407 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.038> (2016).

23. Toussi, A., Mans, N., Welborn, J. & Kiuru, M. Germline mutations predisposing to melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology* vol. 47 606–616 Preprint at <https://doi.org/10.1111/cup.13689> (2020).
24. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=IT&Expert=618](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=618).
25. David S. Strayer, E. R. J. E. S. and A. L. S. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. (2015).
26. Silva, J. H., de Sá, B. C., de Ávila, A. L. R., Landman, G. & Neto, J. P. D. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: Identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics* vol. 66 493–499 Preprint at <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000300023> (2011).
27. Berruti, V., Colucci, R. & Senesi, C. *La Prevenzione Dermatologica IL MELANOMA CUTANEO*.
28. Berwick, M., Begg, C. B., Fine, J. A., Roush, G. C. & Barnhill, R. L. *ARTICLES Screening for Cutaneous Melanoma by Skin Self-Examination*. <https://academic.oup.com/jnci/article/88/1/17/904660>.
29. *Linee guida MELANOMA Edizione 2021*.
30. Curiel-Lewandrowski, C., Chen, S. C. & Swetter, S. M. Screening and prevention measures for melanoma: Is there a survival advantage? *Curr Oncol Rep* **14**, 458–467 (2012).
31. Geller, A. C. *et al.* A nationwide population-based skin cancer screening in Germany: Proceedings of the first meeting of the International Task Force on Skin Cancer Screening and Prevention (September 24 and 25, 2009). *Cancer Epidemiol* **34**, 355–358 (2010).
32. Gershenwald, J. E. & Scolyer, R. A. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Annals of Surgical Oncology* vol. 25 2105–2110 Preprint at <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7> (2018).
33. Scolyer, R. A., Rawson, R. V., Gershenwald, J. E., Ferguson, P. M. & Prieto, V. G. Melanoma pathology reporting and staging. *Modern Pathology* **33**, 15–24 (2020).
34. Lee, C., Collichio, F., Ollila, D. & Moschos, S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol* **31**, 141–147 (2013).

35. Davis, L. E., Shalin, S. C. & Tackett, A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology and Therapy* vol. 20 1366–1379 Preprint at <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032> (2019).
36. Davis, L. E., Shalin, S. C. & Tackett, A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology and Therapy* vol. 20 1366–1379 Preprint at <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032> (2019).
37. Riccardo Marconcini e Marco Palla. Il paziente con melanoma mutato oppure negativo per mutazioni nel gene BRAF: quali differenze?
38. Depenni, R. *Combinazioni di trattamento nel melanoma metastatico BRAF mutato*.
39. Giannatempo, P. SPECIALITIES CORNER: Oncologia L'immunoterapia in oncologia. doi:10.1158/1078.
40. Weber, J. Immunotherapy for melanoma. *Curr Opin Oncol* **23**, 163–169 (2011).
41. Byrne, E. H. & Fisher, D. E. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer* vol. 123 2143–2153 Preprint at <https://doi.org/10.1002/cncr.30444> (2017).
42. FDA. FDA approves atezolizumab for BRAF V600 unresectable or metastatic melanoma.
43. Reginelli, A. *et al.* A Preliminary Study for Quantitative Assessment with HFUS (High-Frequency Ultrasound) of Nodular Skin Melanoma Breslow Thickness in Adults Before Surgery: Interdisciplinary Team Experience. *Curr Radiopharm* **13**, 48–55 (2019).
44. Scolyer, R. A., Rawson, R. V., Gershenwald, J. E., Ferguson, P. M. & Prieto, V. G. Melanoma pathology reporting and staging. *Modern Pathology* **33**, 15–24 (2020).
45. Buja, A. *et al.* Estimation of direct melanoma-related costs by disease stage and by phase of diagnosis and treatment according to clinical guidelines. *Acta Derm Venereol* **98**, 218–224 (2018).
46. Melanoma cutaneo- <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/melanoma-cutaneo> ( Access: July 2023).
47. Rigel, D. S., Russak, J. & Friedman, R. The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin* **60**, 301–316 (2010).

48. Ring, C., Cox, N. & Lee, J. B. Dermatoscopy. *Clin Dermatol* **39**, 635–642 (2021).
49. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):331-6.
50. Salerni, G. *et al.* Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: A study on behalf of the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 27 805–814 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jdv.12032> (2013).
51. Melanoma Institute Australia. *Total Body Photography Patient information*.
52. Hornung, A. *et al.* The Value of Total Body Photography for the Early Detection of Melanoma: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, 1726 (2021).
53. Policlinico universitario Gemelli- <https://www.policlinicogemelli.it/news-eventi/diagnosi-allavanguardia-per-le-patologie-cutanee-con-lesame-al-microscopio-confocale/> ( Access: July 2023).
54. Pellacani, G. *et al.* Effect of Reflectance Confocal Microscopy for Suspect Lesions on Diagnostic Accuracy in Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* **158**, 754–761 (2022).
55. Alani, R. M. & Sahni, D. *Melanoma in Clinical Practice*.
56. March, J., Hand, M. & Grossman, D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 72 929–941 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1138> (2015).
57. Ruini, C., Schuh, S., Sattler, E. & Welzel, J. Line-field confocal optical coherence tomography—Practical applications in dermatology and comparison with established imaging methods. *Skin Research and Technology* **27**, 340–352 (2021).
58. Rajabi-Estarabadi, A. *et al.* Optical coherence tomography imaging of melanoma skin cancer. doi:10.1007/s10103-018-2696-1.
59. Schuh, S. *et al.* Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography: A New Tool for the Differentiation between Nevi and Melanomas? *Cancers (Basel)* **14**, (2022).

60. Thomsen, I. M. N., Heerfordt, I. M., Karmisholt, K. E. & Mogensen, M. Detection of cutaneous malignant melanoma by tape stripping of pigmented skin lesions – A systematic review. *Skin Research and Technology* vol. 29 Preprint at <https://doi.org/10.1111/srt.13286> (2023).
61. Heibel, H. D., Hooley, L. & Cockerell, C. J. A Review of Noninvasive Techniques for Skin Cancer Detection in Dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology* vol. 21 513–524 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00517-z> (2020).
62. Marco Somalvico. Intelligenza artificiale. *Enciclopedia Treccani* (1992).
63. Somalvico, M., Amigoni, F. & Schiaffonati, V. *INTELLIGENZA ARTIFICIALE*.
64. De Nunzio, G. *Fisica, Matematica e Medicina Machine Learning: principi di funzionamento e applicazioni in Medicina*.
65. F.Y, O. *et al.* Supervised Machine Learning Algorithms: Classification and Comparison. *International Journal of Computer Trends and Technology* **48**, 128–138 (2017).
66. Hamet, P. & Tremblay, J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism* **69**, S36–S40 (2017).
67. Rashidi, H. H., Tran, N., Albahra, S. & Dang, L. T. Machine learning in health care and laboratory medicine: General overview of supervised learning and Auto-ML. *International Journal of Laboratory Hematology* vol. 43 15–22 Preprint at <https://doi.org/10.1111/ijlh.13537> (2021).
68. MathWorks. Che cos'è il Reinforcement Learning?
69. Amisha, Malik, P., Pathania, M. & Rathaur, V. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care* **8**, 2328 (2019).
70. Meskó, B. & Görög, M. A short guide for medical professionals in the era of artificial intelligence. *npj Digital Medicine* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00333-z> (2020).
71. Briganti, G. & Le Moine, O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med (Lausanne)* **7**, (2020).
72. Rodríguez-Ruiz, A. *et al.* Detection of breast cancer with mammography: Effect of an artificial intelligence support system. *Radiology* **290**, 305–314 (2019).

73. Lång, K. *et al.* *Articles Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study.* *www.thelancet.com/oncology* vol. 24 <https://screenpoint-medical.com> (2023).
74. Paul, D. *et al.* Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today* vol. 26 80–93 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010> (2021).
75. Mak, K. K. & Pichika, M. R. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discovery Today* vol. 24 773–780 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.014> (2019).
76. Khan, S. R., Al Rijjal, D., Piro, A. & Wheeler, M. B. Integration of AI and traditional medicine in drug discovery. *Drug Discovery Today* vol. 26 982–992 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.008> (2021).
77. Devi, K. S., students, U. & Professor, A. *A Self-Diagnosis Medical Chatbot Using Artificial Intelligence.* *Journal of Web Development and Web Designing* vol. 3 (2018).
78. *Artificial Intelligence Applications and Innovations.* vol. 584 (Springer International Publishing, 2020).
79. Malva, A. & Zurlo, V. *Medicina Pratica Babylon Health: il servizio anglosassone di Medicina Generale privato basato su app.* *Rivista Società Italiana di Medicina Generale* n. 5 • vol. 26 [www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/](http://www.hammersmithfulhamccg.nhs.uk/) (2019).
80. Li, Z. *et al.* Artificial Intelligence in Dermatology Image Analysis: Current Developments and Future Trends. *Journal of Clinical Medicine* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm11226826> (2022).
81. Chan Vidhatha Reddy Bridget Myers Quinn Thibodeaux Nicholas Brownstone Wilson Liao, S. & Ther, D. Machine Learning in Dermatology: Current Applications, Opportunities, and Limitations. [doi:10.6084/m9.figshare.12006789](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12006789).
82. Du-Harpur, X., Watt, F. M., Luscombe, N. M. & Lynch, M. D. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *British Journal of*

- Dermatology* vol. 183 423–430 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjd.18880> (2020).
83. Esteva, A. *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* **542**, 115–118 (2017).
  84. Navarrete-Dechent, C. *et al.* Automated Dermatological Diagnosis: Hype or Reality? *Journal of Investigative Dermatology* **138**, 2277–2279 (2018).
  85. Corbo, M. D., Vender, R. & Wismer, J. Comparison of dermatologists' and nondermatologists' diagnostic accuracy for malignant melanoma. *J Cutan Med Surg* **16**, 272–280 (2012).
  86. Curiel-Lewandrowski, C. *et al.* Artificial Intelligence Approach in Melanoma. in *Melanoma* 599–628 (Springer New York, 2019). doi:10.1007/978-1-4614-7147-9\_43.
  87. Lim, H. W. *et al.* The burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol* **76**, 958-972.e2 (2017).
  88. Tschandl, P., Argenziano, G., Razmara, M. & Yap, J. Diagnostic accuracy of content-based dermatoscopic image retrieval with deep classification features. *British Journal of Dermatology* **181**, 155–165 (2019).
  89. Navarrete-Dechent, C. Teledermatology and Artificial Intelligence. *Iproceedings* **8**, e36894 (2022).
  90. Pala, P., Bergler-Czop, B. S. & Gwiżdż, J. M. Teledermatology: idea, benefits and risks of modern age – a systematic review based on melanoma. *Postepy Dermatologii i Alergologii* vol. 37 159–167 Preprint at <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94834> (2020).
  91. Chuchu, N. *et al.* Smartphone applications for triaging adults with skin lesions that are suspicious for melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2018 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013192> (2018).
  92. Paulson, K. G. *et al.* Age-Specific Incidence of Melanoma in the United States. *JAMA Dermatol* **156**, 57–64 (2020).

## 8. RINGRAZIAMENTI

Alla mia famiglia, in particolare a Marty, mamma e papà, ma anche nonni, zii e cugini. Grazie per essermi stati sempre vicini, supportandomi e sopportandomi nei momenti di difficoltà. Non sarei arrivata a questo traguardo senza di voi. Vi voglio un bene immenso.

A Luca, che con amore e spensieratezza mi hai sempre sostenuta e che hai reso migliori le mie giornate. Sei entrato nella mia vita un caldo pomeriggio d'estate, quasi per una coincidenza astrale di eventi. A poco a poco, hai trovato spazio nel mio cuore, tanto da diventare una certezza, la luce del mio porto sicuro. Grazie amore, te ne sarò sempre grata.

Alle mie amiche storiche, che mi hanno fatto capire l'importanza dell'amicizia vera, quella che anche a chilometri di distanza non si spegne mai, con le quali immergersi in nuove avventure è sempre un'emozione. Grazie per esserci sempre state e per esserci sempre, Giulia, Matilde, Bianca, Livia, Sara e Tea.

Grazie anche alle nuove amicizie di Padova, dal gruppo dell'università alle persone conosciute per altre vie. Grazie Luke Skywalker di Mantova per esserti avventurato come me in una città lontana e per la pazienza dimostrata nell'aver condiviso un muro di cartongesso ed una finestra, oltre che per tutte le risate che ci siamo fatti in questi anni. Grazie Chiara, Irene e Ilaria per avermi fatto scoprire meglio una branca della scienza molto affine alla mia e soprattutto per aver condiviso con me e Luca dei momenti di qualità, con tisane o amari alla liquirizia, torte cheesecake dal sapore sopraffino e formaggi sardi invidiabili da qualunque regione.

Grazie "Francesche del magic trio" per aver partecipato con me a serate danzanti, ballando e cantando a squarciagola; grazie Anna per avermi fatto conoscere la tua città, la bellissima Bassano del Grappa e per le piacevoli giornate a base di divertimento e giochi da tavolo. Grazie a tutte le ragazze del gruppo sushi per questi lunghi sei anni condivisi sui libri, a farci forza e coraggio a vicenda, sostentandoci con del buon cibo, Aperol Spritz, Hugo, caffè e tante chiacchierate.

Vorrei ringraziare anche il mio relatore, il Professore Alaibac Mauro, che durante le proprie lezioni universitarie mi ha trasmesso passione e dedizione per la dermatologia, che mi ha colpito ancor più in ambulatorio, dove ho potuto ammirare la sua umanità e disponibilità nei confronti del paziente.

Vorrei ringraziare anche Filippo, Christian e Chiara per avermi affiancato in questo ultimo periodo e per la gentilezza dimostrata nei miei confronti.

Per concludere vorrei ringraziare me stessa, perché, nonostante le insicurezze e le difficoltà riscontrate durante questo percorso, ho saputo andare avanti e credere sempre in me, dimostrando che nessun sogno è impossibile se lo si desidera davvero.