



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**RETI NEURALI CONVOLUZIONALI IN DERMATOLOGIA:
DIAGNOSI, CLASSIFICAZIONE E SEGMENTAZIONE
DI LESIONI CUTANEE**

Relatore: Prof. MENEGHESSO GAUDENZIO

Laureando: PIVETTA FEDERICO

Correlatore: Dott. HASA ZYBER

Correlatore: Prof. SCARPA FABIO

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 22/09/2022

ABSTRACT

Le reti neurali convoluzionali (*'Convolutional Neural Network'*, CNN) sono una famiglia di algoritmi appartenenti ad un sottoinsieme dell'intelligenza artificiale: il deep learning. Negli ultimi anni questi algoritmi hanno portato ad ottimi risultati nel campo dell'imaging, quindi possono esser implementati, in ambito biomedico, per l'elaborazione e l'analisi di immagini dermatoscopiche.

In questa tesi verrà presentato lo stato dell'arte delle implementazioni delle CNNs in ambito dermatologico. In particolare, verranno presentati gli studi recenti che hanno ottenuto i migliori risultati nella diagnosi di melanoma, nella classificazione di lesioni cutanee e nella loro segmentazione. Verranno messi in luce sia gli aspetti positivi e gli applicativi possibili sia le problematiche e le limitazioni.

INDICE

<u>ABSTRACT</u>	3
<u>SOMMARIO</u>	9
<u>CAPITOLO 1: Dermatologia e lesioni cutanee pigmentate</u>	11
<u>1.A. Dermatologia, dermatoscopia, i suoi fini e i suoi strumenti diagnostici</u> ...	11
<u>1.B. Principali lesioni cutanee pigmentate</u>	14
<u>1.C. Melanoma</u>	23
<u>1.D. Tecniche diagnostiche</u>	26
<u>CAPITOLO 2: Reti neurali convoluzionali</u>	29
<u>2.A. Reti neurali convoluzionali: cosa sono, le loro caratteristiche e dove vengono utilizzate</u>	29
<u>2.B. Considerazioni relative alla loro applicazione al caso di melanoma</u>	33
<u>CAPITOLO 3: Stato dell'arte dell'applicazione delle CNN alla dermatologia</u>	35
<u>3.A. Diagnosi automatica di melanoma</u>	35
<u>3.B. Classificazione delle principali lesioni cutanee pigmentate</u>	41
<u>3.C. Segmentazione delle lesioni cutanee pigmentate</u>	45

<u>CAPITOLO 4: Criticità e possibili soluzioni</u>	49
<u>4.A. Artefatti nell'imaging dermatoscopico</u>	49
<u>4.B Necessità e problemi dei database dermatoscopici</u>	51
<u>CAPITOLO 5: Conclusioni</u>	53
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	57

SOMMARIO

La dermatologia è una branca della medicina che si occupa di studiare le patologie della cute e degli annessi cutanei. Questa scienza permette di diagnosticare precocemente, in maniera non invasiva, il melanoma. La diagnosi, effettuata tramite il dermatoscopio, mira ad evidenziare quelle che sono le caratteristiche morfologiche della lesione cutanea e, grazie all'esperienza dei dermatologi, a trarne una conclusione sulla sua natura. Questo processo, caratterizzato da una elevata empiricità della valutazione, ha dei valori di sensibilità e specificità molto variabili (60-99% [1]) e completamente dipendenti dall'esperienza del dermatologo. Si sta pensando, quindi, ad alcune soluzioni tecnologiche finalizzate all'aiuto diagnostico. L'attenzione accademica nei confronti della diagnosi del melanoma, dimostrata dall'elevato tasso di crescita del numero di articoli scientifici pubblicati a partire dal 2017 in questo ambito [2], si è focalizzata sull'utilizzo di algoritmi di deep learning.

Tra le diverse tipologie di algoritmi facenti parte del deep learning, quella che ha ottenuto i migliori risultati nell'imaging è la rete neurale convoluzionale. Di conseguenza, le CNNs possono essere implementate per analizzare immagini dermatoscopiche. L'obiettivo di questa tesi è presentare lo stato dell'arte dei metodi basati sulle reti neurali convoluzionali in dermatologia.

Il progetto è organizzato nel seguente modo: nei primi due capitoli verrà fornita una introduzione alla dermatologia e alle reti neurali convoluzionali. Per quanto riguarda la dermatologia verranno descritte alcune tra le lesioni cutanee di interesse, enunciandone le caratteristiche principali e le tecniche diagnostiche tradizionali. Invece, riguardo alle CNNs, si tratterà il principio di funzionamento della tecnica e si illustreranno i diversi layers che le compongono e i loro parametri caratteristici.

Successivamente verranno presentati alcuni algoritmi che hanno raggiunto i migliori risultati nella diagnosi, nella classificazione e nella segmentazione delle lesioni cutanee pigmentate di interesse.

Infine, si discuteranno le limitazioni e le criticità di queste tecnologie fornendone, ove presenti, delle soluzioni.

CAPITOLO 1: Dermatologia e lesioni cutanee pigmentate.

1.A. Cosa è la dermatologia, la dermatoscopia, quali sono i suoi fini e quali i suoi strumenti diagnostici.

La dermatologia è una branca della medicina che si occupa di patologie della cute e degli annessi cutanei [3].

Uno dei suoi scopi è quindi quello di valutare la possibile presenza di tumori cutanei maligni quali il melanoma, il carcinoma basocellulare e il carcinoma spinocellulare. La tecnica non invasiva di analisi visiva della cute è la dermatoscopia (o dermoscopia o epiluminescenza).

Lo strumento diagnostico più utilizzato è il dermatoscopio ottico a luce polarizzata (fig. 1.1, 1.2), un piccolo strumento manuale dotato di una sorgente transilluminante ed ottica ad ingrandimento variabile (per esempio: 10-16x). Prima di utilizzare tale strumento sulla sede del nevo sospetto si è soliti cospargere la cute con gel per ultrasuoni (in alternativa olio o acqua) in modo tale da garantire la riduzione della riflessione, della rifrazione e della diffrazione della luce consentendo la trasmissione omogenea del fascio di luce polarizzato dagli anelli emissivi dello strumento alla regione di interesse.

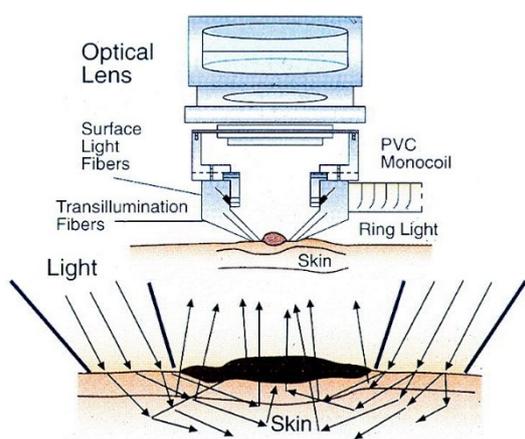


Fig. 1.1 Funzionamento schematico del dermatoscopio. Tratta da [4].



Fig. 1.2. Dermatoscopio Heine delta 30. Tratta da [34].

Grazie a questo strumento il medico può osservare caratteristiche morfologiche, cromatiche e strutturali della lesione. Come si discuterà nel prossimo paragrafo, queste peculiarità della lesione la caratterizzano completamente.

Il miglioramento dell'accuratezza della diagnosi con l'utilizzo del dermatoscopio è sostanziale ed è stata dimostrata da numerosi studi quali [5], [6], [7].

La tab. 1.1 sottostante, tratta da [1], riporta i risultati empirici ottenuti dai rispettivi studi:

First author and year of publication	Sample size (n)	Sensitivity		Specificity	
		Unaided eye	Dermatoscopy	Unaided eye	Dermatoscopy
Benelli 1999	401	67%	80%	79%	89%
Binder 1995	240	58%	68%	91%	91%
Binder 1997	100	73%	73%	70%	78%
Carli 1998	15	42%	75%	78%	89%
Cristofolini 1994	220	85%	88%	75%	79%
Dummer 1993	824	65%	96%	93%	98%
Krähn 1998	80	79%	90%	78%	93%
Lorentzen 1999	232	77%	82%	89%	94%
Nachbar 1994	172	84%	93%	84%	91%
Soyer 1995	159	94%	94%	82%	82%
Stanganelli 1998	20	55%	73%	79%	73%
Stanganelli 2000	3.329	67%	93%	99%	100%
Westerhoff 2000	100	63%	76%	54%	58%

Tab 1.1. Risultati diagnosi con e senza dermatoscopio.
Tratta da [1], pag. 15.

Grazie a questo strumento si possono osservare delle caratteristiche non visibili ad occhio umano, come si può facilmente intuire in fig. 1.3.

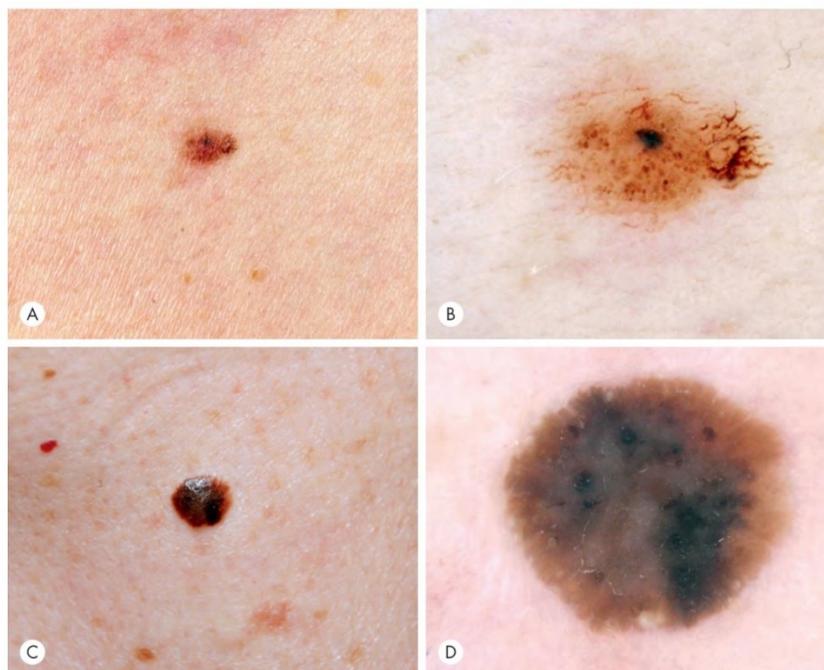


Fig. 1.3. A, B: nevo melanocitico rispettivamente ad occhio nudo e con dermatoscopio;
C, D: cheratosi seborroica rispettivamente ad occhio nudo e con dermatoscopio.

Tratta da [1], pag. 11.

È importante anche sottolineare il fatto che diversi dermatoscopi forniscono immagini diverse di una stessa lesione. Per esempio, nelle fig. 1.4, 1.5 si può osservare che in 1.4 immagine di destra, ottenuta da un dermatoscopio a luce polarizzata senza contatto si ha una miglior visualizzazione delle linee bianche e dei vasi in quanto, non essendoci contatto, non si ha distorsione della lesione. Mentre in 1.5 si può vedere come l'immagine di sinistra, ottenuta senza polarizzazione, garantisce una miglior resa cromatica della lesione.

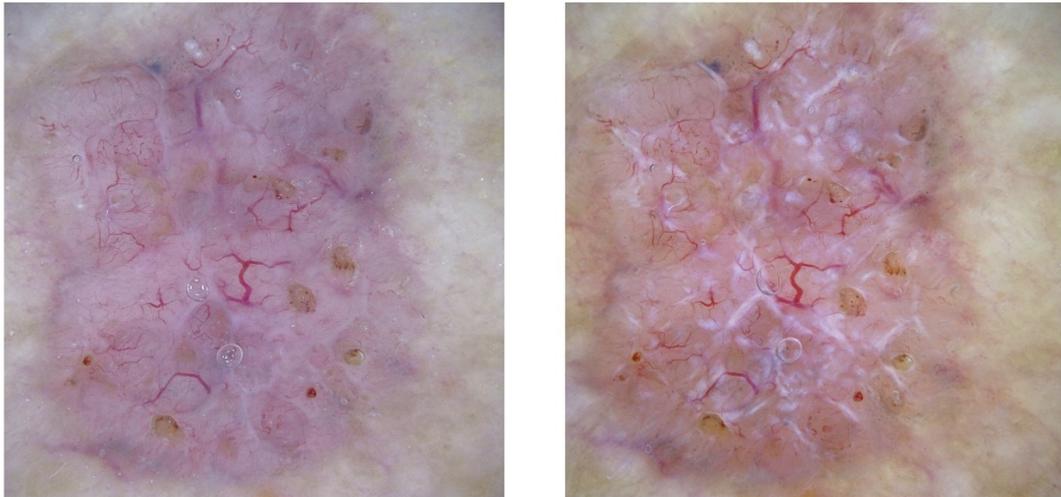


Fig.1.4. Esempio di carcinoma basocellulare.
Tratta da [8].

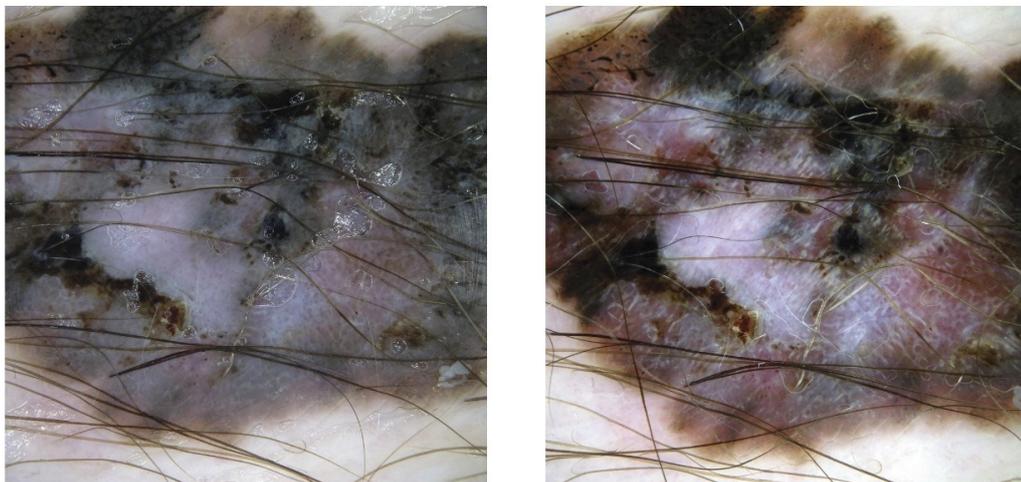


Fig. 1.5. Esempio di melanoma.
Tratta da [8].

Come per ogni altro sistema di imaging, il sistema considerato garantisce buoni risultati in determinati ambiti di utilizzo e con specifiche finalità ma, allo stesso tempo, induce degli artefatti nell'immagine finale. Ad oggi in commercio sono disponibili dermatoscopi che permettono, tramite la funzionalità 'toggle', di utilizzare alternativamente la luce polarizzata o

non polarizzata senza cambiare la lente di contatto. Dispositivi simili sono ad esempio i dermatoscopi HEINE delta 30 e Dermlite DL200 Hybrid.

1.B. Principali lesioni cutanee pigmentate.

A livello cutaneo possono essere presenti diverse tipologie di lesioni pigmentate di cui alcune benigne ed altre maligne. È molto importante saper estrarre le caratteristiche morfologiche tipiche di queste lesioni in modo tale da poterne diagnosticare, con elevata sensibilità e specificità, la loro natura. Riportando le informazioni contenute in [1] si definiranno in primis gli elementi basilari di descrizione di una lesione, i suoi possibili pattern e come questi possono essere disposti al suo interno. Successivamente si tratterà una generalizzazione della morfologia delle lesioni cutanee più comuni.

Gli elementi basilari, raffigurati in fig.1.6, sono: punti, zolle, cerchi, linee e pseudopodi . I punti sono oggetti talmente piccoli da non poterne definire una forma precisa, le zolle sono degli oggetti più grandi dei punti e per i quali è possibile circoscriverne un contorno, inoltre possono avere delle forme diverse l'una dall'altra. I cerchi sono degli oggetti elementari che presentano un contorno circolare, le linee sono degli elementi per i quali la lunghezza è sensibilmente maggiore della larghezza ed infine gli pseudopodi si possono definire come degli elementi basilari lineari con un terminale bulboso.

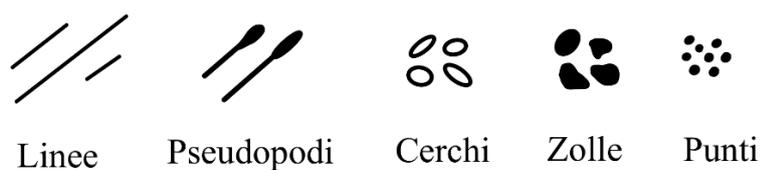


Fig. 1.6. Elementi atomici delle lesioni cutanee.

Singoli elementi di base ripetuti realizzano un pattern, nello specifico le linee si possono disporre in sei pattern principali rappresentati in fig. 1.7: reticolare (A), ramificato (B), angolato (C), parallelo (D), radiale (E) e curvilineo (F).



Fig. 1.7. Tipologie di pattern.
Tratta da [1], pag. 54.

Gli pseudopodi tendono ad agglomerarsi nelle zone periferiche di una lesione e spesso in concomitanza con altri pattern. Invece i cerchi, le zolle e i punti realizzano pattern che si caratterizzano in base alla densità dei cerchi come si può facilmente intuire in fig. 1.8 e fig. 1.9.

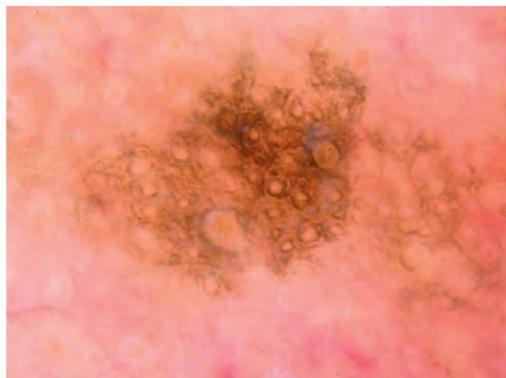


Fig. 1.8. Lesione cutanea pigmentata caratterizzata da un pattern a cerchi di densità variabile.
Tratta da [1], pag. 59.



Fig. 1.9. Lesione caratterizzata da zolle di color marrone, di forma poligonale e dense.
Tratta da [1], pag. 60.

Spesso si osservano pattern destrutturati, in fig. 1.10, in quanto si ha una mancanza di coerenza nella morfologia della lesione, cioè sono presenti elementi di base diversi, senza la predominanza di uno di questi e formano una lesione pigmentata in cui non si riconosce una forma precisa.

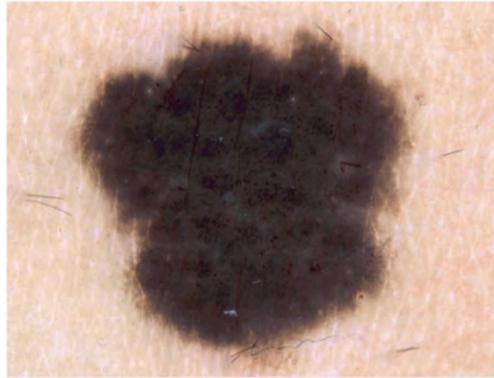


Fig. 1.10. Lesione con pattern destrutturato.
Tratta da [1], pag. 62.

In molte lesioni cutanee pigmentate si possono distinguere pattern diversi o combinazioni di questi. Per esempio, si può distinguere un pattern di linee reticolari sullo sfondo e dei punti a media densità nella parte centrale della lesione, si veda [1], pag. 64, fig. 3.19. In questo caso un parametro diagnostico importante è la simmetria della distribuzione degli elementi. Infatti, stimati gli assi di simmetria della lesione, si valuta se i diversi pattern sono sovrapponibili nelle due metà identificate.

L'ultimo elemento morfologico di importanza per questa trattazione è il colore della lesione. In lesioni diverse possono essere presenti un numero di colori diversi e con distribuzioni differenti, l'identificazione dei colori è un parametro importantissimo nella diagnosi di melanoma (vedi cap. 1.C). Infatti, spesso si cerca la presenza di una velatura blu-biancastra nelle lesioni di colore marrone. Per facilità di esposizione viene di seguito riportata in fig. 1.11 una caratterizzazione delle cromaticità delle lesioni.

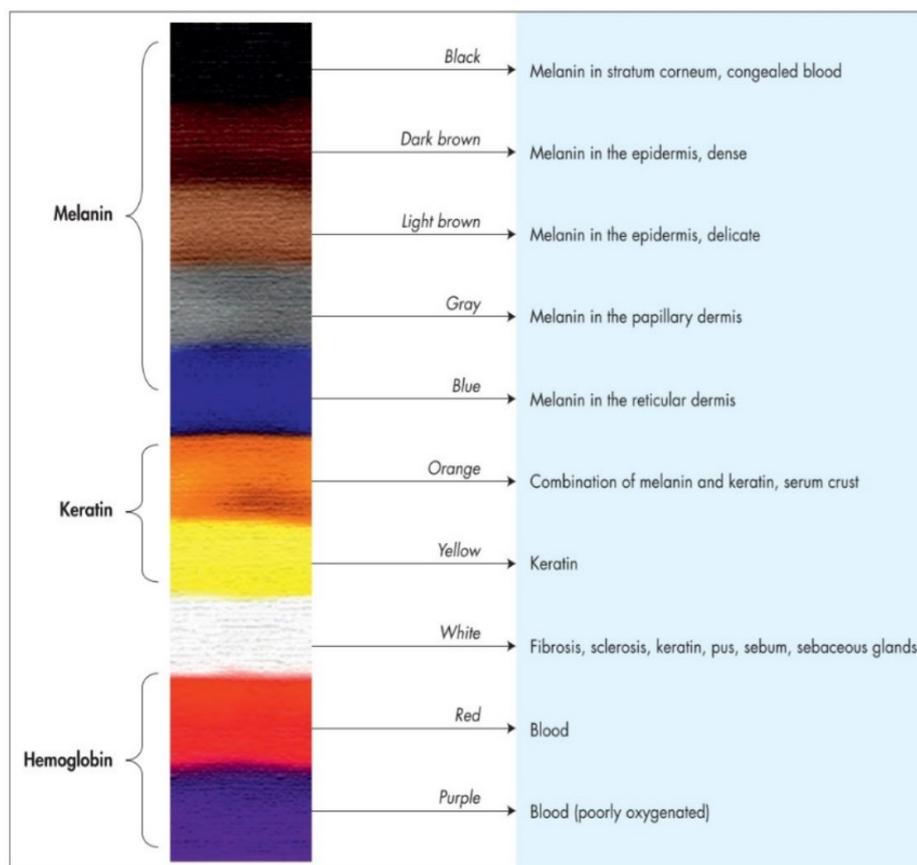


Fig. 1.11. Caratteristiche cromatiche della cute.

Tratta da [1], pag. 63.

Si analizzeranno di seguito le lesioni cutanee pigmentate più comuni. Per prime si discuteranno le lesioni melanocitiche, cioè quelle dovute ai melanociti: le cellule presenti nell'epidermide e responsabili della secrezione di melanina, un polimero comunemente contenuto nei peli e nel derma capace di assorbire radiazioni luminose visibili e raggi ultravioletti.

Il nevo di Clark (fig. 1.12), più comunemente chiamato con il termine “nevo” o “neo”, è una lesione cutanea pigmentata solitamente presente in più unità in ogni essere umano. La sua presenza è dovuta ad un'eccessiva produzione di melanina da parte dei melanociti in quella specifica sede. Generalmente presenta una colorazione marrone o con sfumature del marrone e può presentare in alcuni casi dell'iperpigmentazione al centro. Il pattern, generalmente reticolare o reticolare con zolle della stessa dimensione e/o punti, è simmetrico.



Fig. 1.12. Nevo di Clark, si noti la struttura reticolare e l'iper-pigmentazione centrale.
Tratta da [1], pag. 98.

Queste macule possono essere presenti sulla cute già dalla nascita o da pochi mesi dopo questa, in tal caso il nevo si definisce “congenito” (fig. 1.13). Diversamente dai precedenti, è più comune trovare la presenza di pattern a linee curve, pattern di cerchi e di zolle di colore arancione o bianco. Spesso al di sopra di nevi congeniti si può riscontrare la crescita di peli.



Fig. 1.13. Nevo congenito simmetrico caratterizzato da un pattern di zolle centrali e uno reticolare periferico.
Tratta da [1], pag. 103.

Raramente si può avere la combinazione di un nevo di colore blu con un nevo congenito, tale associazione si definisce come “nevo congenito combinato” (fig. 1.14) ed è caratterizzato da pattern simmetrici di tipo reticolare, a zolle o senza struttura e da una zona di colore blu senza struttura posta al centro della lesione.



Fig. 1.14. Nevo congenito combinato caratterizzato da pattern a zolle perifericamente e pattern senza forma di colore blu al centro.

Tratta da [1], pag. 105.

Le seguenti lesioni cutanee pigmentate di origine melanocitica di relativa bassa frequenza verranno tralasciate in questa trattazione: il nevo di Spitz, il nevo blu e il nevo ricorrente.

Il melanoma, invece, verrà approfondito nella sezione successiva.

Per quanto riguarda le lesioni pigmentate non melanocitiche si considerino: (i) l'emangioma, (ii) il carcinoma basocellulare (pigmentato), (iii) il carcinoma squamocellulare (pigmentato), (iv) la cheratosi seborroica, (v) il dermatofibroma, (vi) le lentiggini solari e (vii) le verruche virali.

- (i) Emangioma: lesione dovuta alla proliferazione delle cellule dell'endotelio dei vasi. È la lesione cutanea più facilmente riconoscibile tra tutte in quanto è sempre caratterizzata dalla presenza di zolle di colore variabile tra il rosso e il viola (fig. 1.15), eventualmente possono essere presenti altri pattern quali linee reticolari o altri colori più scuri dovuti a trombi vascolari causati da traumi esogeni.

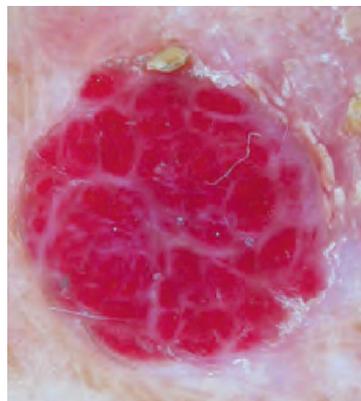


Fig. 1.15. Esempio di emangioma.

Tratta da [1], pag. 75.

Un caso particolare di emangioma è il granuloma piogenico che, oltre alle tipicità sopra elencate, presenta delle colorazioni tendenti al rosa con delle linee di separazione di colore chiaro e un sottile bordo esterno di color marrone chiaro.

- (ii) Carcinoma basocellulare (“*Basal Cell Carcinoma*”, BCC): è la forma più comune di carcinoma cutaneo (solo negli Stati Uniti ne sono stati diagnosticati circa 4 milioni nel 2019 [9]) pur trattandosi di un tumore maligno, nella maggior parte dei casi, può essere trattato con poche conseguenze ma, se lasciato crescere, può diventare invasivo ed espandersi in larghezza distruggendo altri tessuti. Generalmente il BCC pigmentato si presenta alla dermatoscopia con zolle di diversa forma e grandezza di color marrone e/o blu e/o grigio distribuite a pattern a linee radiali e a zone destrutturate.



Fig. 1.16. Esempio di BCC.
Tratta da [1], pag. 91.

- (iii) Carcinoma squamocellulare (“*Squamous Cell Carcinoma*”, SCC): è il secondo tumore maligno per incidenza, è dovuto ad una crescita anomala ed accelerata delle cellule squamose. È particolarmente invasivo in fase avanzata o metastatica e presenta una elevata morbilità e mortalità.

I sottotipi invasivi di SCC sono raramente pigmentati, invece la pigmentazione è frequente in alcuni sottotipi più superficiali quali il morbo di Bowen (SCC in situ) e in alcune lesioni che precedono l'SCC quali le cheratosi attiniche (*'Actinic Keratosis'*, AK).

- Le AK sono considerate lesioni precancerose e si presentano clinicamente come macule o chiazze ruvide e squamose che si formano sulla cute cronicamente foto-esposta.

Il sottotipo pigmentato di cheratosi attinica può presentare diversi pattern alla dermatoscopia.

Sono frequenti punti grigi e marroni disposti tra gli sbocchi follicolari a formare un pseudo-reticolo e linee angolate. Gli stessi criteri dermatoscopici si possono spesso trovare anche nelle lentigo solari o nei melanomi in situ rendendo di difficile la diagnosi differenziale con solo l'uso della dermatoscopia. Alcuni indizi specifici di cheratosi attinica sono le squame e il pattern a “zolla a 4 punti interni” chiamato anche rosetta, visibile solamente alla dermatoscopia a luce polarizzata.

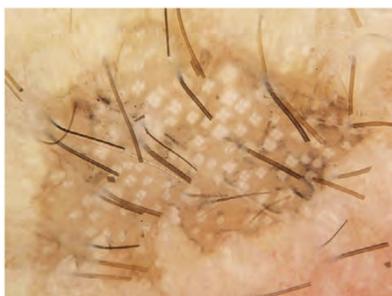


Fig. 1.17. Esempio di cheratosi attinica del volto pigmentata. Si possono osservare le “rosette” bianche (zolla a 4 punti interni) alla luce polarizzata. Tratta [1], pag. 94.

- Il carcinoma squamocellulare in situ, conosciuto anche come “morbo di Bowen”, è definito istologicamente con la presenza di cellule squamocellulari maligne che coinvolgono l'epidermide a tutto spessore. Fra i fattori di rischio ci sono l'esposizione solare eccessiva o condizioni di immunodepressione. Se non trattato può evolvere verso un SCC invasivo.

La variante pigmentata si presenta clinicamente come una o più chiazze o placche eritematose a margini ben definiti con grado variabile di pigmentazione marrone.

Dermatoscopicamente presenta vasi a punti, squame, croste, strutture biancastre e un pattern per lo più di color marrone e senza struttura con, in alcuni casi, una combinazione asimmetrica di punti grigio/marroni. Sono spesso presenti delle zone destrutturate di colore rosa/bianco/color pelle.

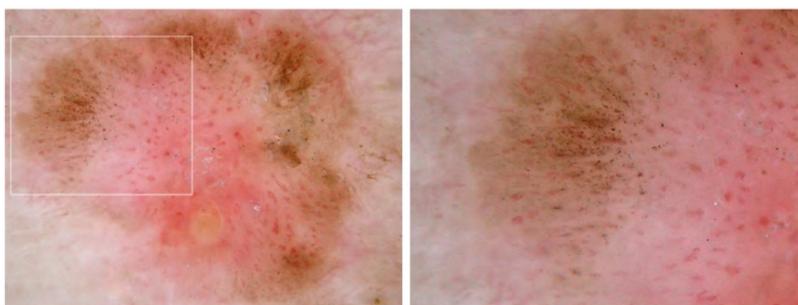


Fig. 1.18. Esempio di morbo di Bowen (SCC in situ) pigmentato. Tratta da [1], pag. 96.

- (iv) Cheratosi seborroica: è una formazione tumorale benigna spesso presente in soggetti in età avanzata. Si tratta di una lesione cutanea pigmentata che può assumere morfologie molto diverse tra loro per cui è difficile tracciare una generalizzazione precisa. Nella maggior parte dei casi presenta una colorazione marrone con tendenza all'arancione e talvolta al giallo ma può presentare anche colori come il blu e il bianco, specialmente per i punti o le zolle. Sono spesso presenti più pattern quali linee reticolari o curve, pattern di cerchi o zone senza struttura. Una caratteristica tipica è il bordo smerlato, come si vede nelle fig. 1.19 e 1.20 dove sono raffigurate due cheratosi seborroiche molto diverse tra loro.

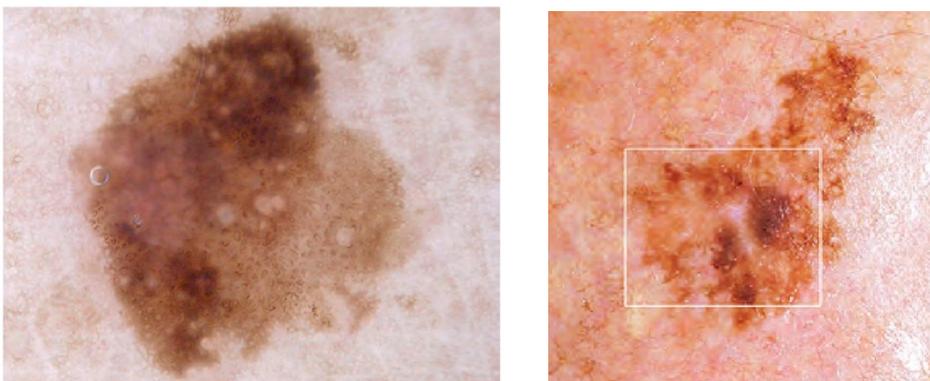


Fig. 1.19 e 1.20. Esempi di cheratosi seborroica.
Tratte da [1], pag. 83 e 85 rispettivamente.

- (v) Dermatofibroma: lesione tumorale benigna dovuta alla proliferazione anomala di fibroblasti dei tessuti connettivi. È caratterizzato da linee reticolari marroni perifericamente e strutture chiare centralmente, si manifesta solitamente negli arti.

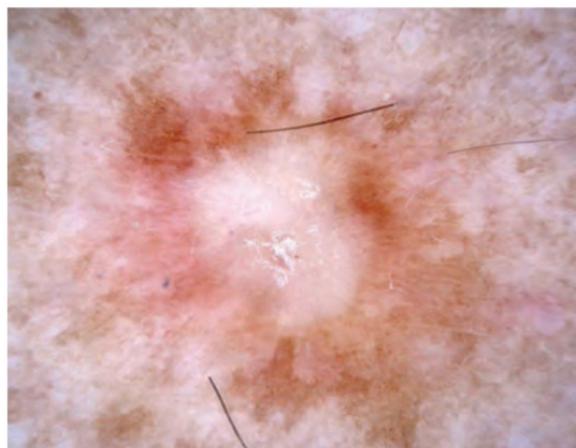


Fig. 1.21. Esempio di dermatofibroma.
Tratta da [1], pag. 87.

- (vi) Lentiggini solari: sono delle lesioni di color marrone-chiaro con pattern reticolare e/o a linee curve se localizzate nel tronco e senza struttura, reticolare o a linee curve se localizzate nel viso.
- (vii) Verruche di origine virale: lesioni pigmentate di origine virale (HPV-Papilloma virus) presentano spesso pattern di zolle di color giallo o bianco.

1.C. Melanoma.

Il melanoma è una neoplasia maligna la cui sede più frequente è la cute. È dovuto alla proliferazione anormale e alla trasformazione maligna dei melanociti, le cellule presenti nello strato basale dell'epidermide e responsabili della secrezione di melanina. Nonostante rappresenti solo il 4% dei tumori della cute, è quello più mortale (77%). Negli ultimi anni la sua incidenza è moltiplicata, infatti secondo le stime GLOBOCAN 2020 [10] nel 2020 si sono verificati 324.635 nuovi casi di melanoma con un numero di decessi pari a 57.043. I paesi con maggiore incidenza sono quelli dove si ha prevalenza di popolazione con pelle chiara, tra i quali Australia, Nuova Zelanda e i paesi dell'Europa del Nord. In fig. 1.22 viene raffigurata l'incidenza del melanoma nel mondo nel 2018 mentre in tab 1.2 si può vedere la sua incidenza nel corso del 2020.

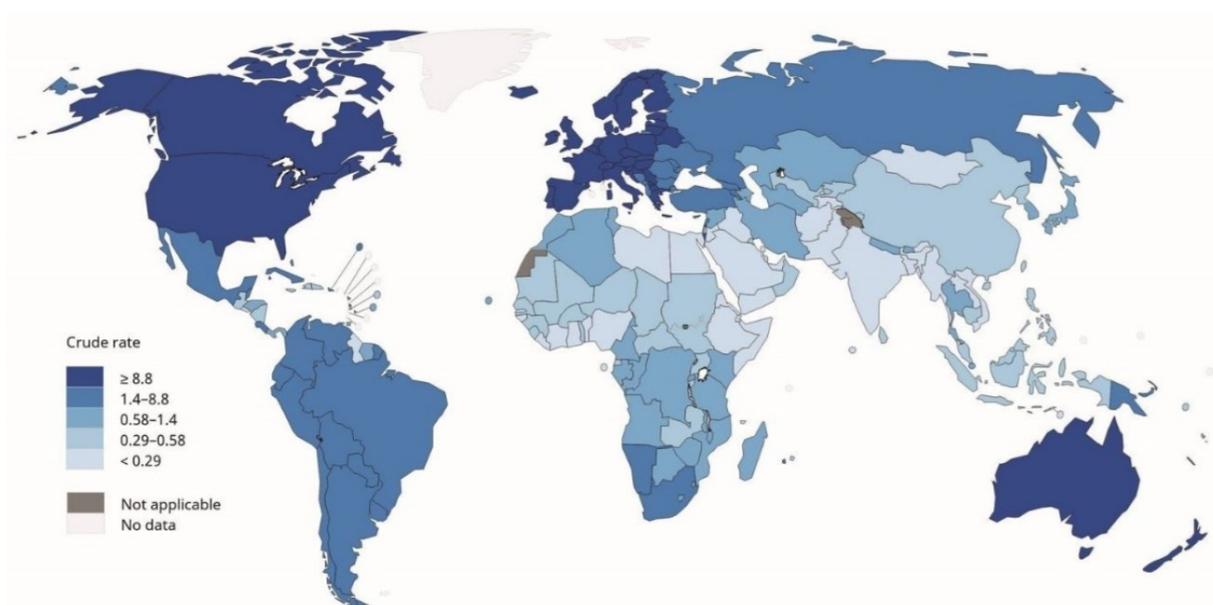


Fig. 1.22. Incidenza mondiale del melanoma nel 2018.
Tratta da [10].

Rank	Country	Number	ASR/100,000
	<i>World</i>	324,635	3.4
1	Australia	16,171	36.6
2	New Zealand	2,801	31.6
3	Denmark	2,886	29.7
4	The Netherlands	8,310	27.0
5	Norway	2,567	26.4
6	Sweden	4,266	23.3
7	Switzerland	3,357	21.6
8	Germany	31,468	20.5
9	Slovenia	735	19.7
10	Finland	2,090	19.5

Tab 1.2. Tassi di incidenza del melanoma nel 2020.
Tratta da [11].

La crescita del tasso di incidenza è dovuta principalmente ad un miglioramento delle tecnologie diagnostiche ed alla miglior prevenzione che viene fatta attualmente. Anche nell'ambito della ricerca scientifica si ha un maggior interesse per il melanoma, ciò è dimostrato dall'andamento esponenziale che ha il grafico in fig. 1.23 raffigurante il numero delle pubblicazioni scientifiche in PubMed con la parola chiave "melanoma" negli ultimi 40 anni:

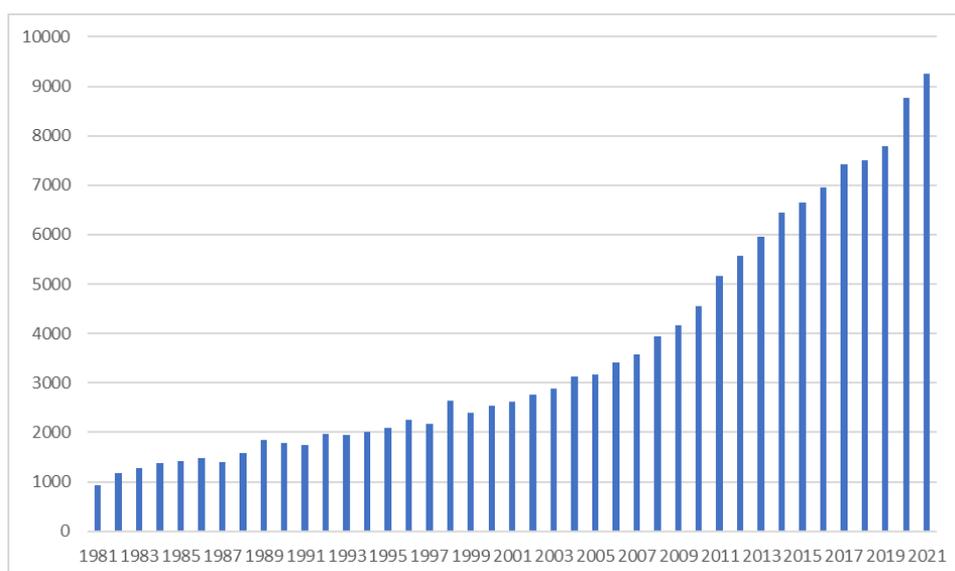


Fig. 1.23. Numero di pubblicazioni ogni due anni in PubMed con parola chiave 'melanoma'.
Tratta da [12].

Nel 50-60% dei casi il melanoma insorge ex novo, ovvero su cute sana; tuttavia, la lesione può anche avere origine da un nevo melanocitico preesistente sia congenito che acquisito. La patogenesi del tumore della pelle può essere ricondotta a diverse cause, ed è correlata a fattori di rischio come: fototipo basso, eccessiva esposizione solare con ustioni nell'infanzia, numero elevato di nevi melanocitici, storia familiare di melanoma ed età [13].

Solitamente viene effettuata una classificazione in quattro maggiori sottotipi clinico-patologici (o istogenetici): lentigo maligna-melanoma, melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare e melanoma acrale lentiginoso. Seguendo la descrizione morfologica di Kittler in [1], non consideriamo questa distinzione in sottotipi ma consideriamo un generico melanoma cutaneo pigmentato.

Con l'importante premessa che, diversamente dalle altre lesioni cutanee, nessun melanoma è uguale ad un altro elenchiamo le caratteristiche tipiche di questa patologia:

- 1) Zone destrutturate eccentriche di qualsiasi colore (tranne il colore della cute);
- 2) Presenza di cerchi, linee, zolle o punti di color grigio;
- 3) Presenza di punti o zolle di color nero nella periferia della macula;
- 4) Presenza in zona periferica di pseudopodi o linee radiali ma che non ne occupano la sua interezza;
- 5) Presenza di linee bianche;
- 6) Presenza di spesse linee bianche;
- 7) Presenza di vasi sanguigni polimorfi;
- 8) Presenza di linee parallele nei bordi;
- 9) Presenza di linee angolate (poligoni).

Per esempio, in fig. 1.24 si riconosce un melanoma caratterizzato da 3 pattern distinti con diversi colori: pattern blu con zone destrutturate eccentricamente e pattern a punti e zolle di color grigio.

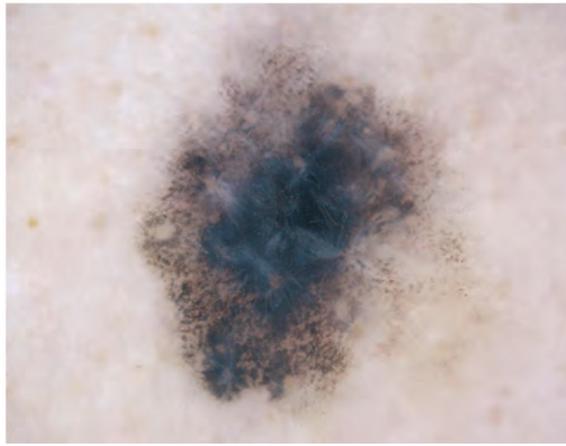


Fig. 1.24. Esempio di melanoma.
Tratta da [1], pag. 114.

Il melanoma è una lesione che presenta una ampia diversità in forma ed aspetto. La sua diagnosi, quindi, è spesso empirica: un melanoma viene diagnosticato correttamente perché se ne è visto uno simile; per questo motivo l'accuratezza del parere clinico dipende largamente dall'esperienza del dermatologo. Infine, va ricordato che, tramite la dermoscopia, non si può mai diagnosticare esattamente una lesione ma se ne può dare solo un parere, una stima. L'esatta natura della patologia si può ottenere solo tramite un esame istologico, cioè rimuovendo un campione della lesione e analizzandola.

1.D. Tecniche diagnostiche.

In questo paragrafo verranno illustrati tre metodi diagnostici per valutare la possibile malignità di una lesione cutanea pigmentata: (i) la regola ABCD di Stolz, (ii) la regola a 7 punti di Argenziano e (iii) il metodo di Menzie [1]. Come già detto, la dermatologia è una scienza empirica quindi, grazie alla loro esperienza, alcuni dermatologi (e.g. Stolz, Argenziano) hanno postulato i loro metodi pratici per fornire una valutazione riguardo la possibile malignità di una macchia cutanea. Inoltre, tali metodi verranno applicati al melanoma in fig. 1.25.

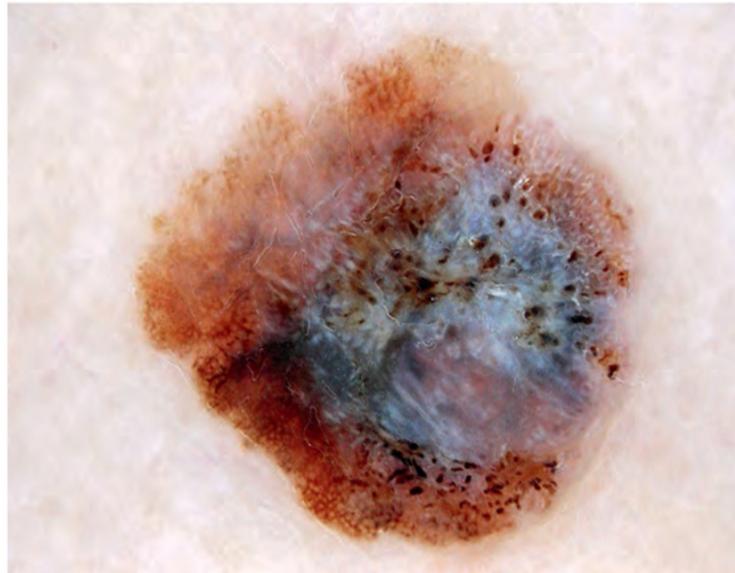


Fig. 1.25. Melanoma su cui si applicheranno le regole diagnostiche.
Tratta da [1], pag. 18.

(i) *Regola dell'ABCD di Stolz:*

Considerando una lesione melanocitica si valuta rispettivamente la sua asimmetria, i suoi bordi, il colore e le strutture dermoscopiche suggestive per melanoma [13] (globuli, punti, reti pigmentate). Diversamente dalla regola standard dell'ABCD la D non identifica il diametro della lesione ma è l'iniziale di '*Dermoscopic structures*'. Per ogni lettera viene assegnato un punteggio, se la somma dei punteggi supera 4.75 allora la lesione è un melanoma.

In fig. 1.25 si ha asimmetria in entrambi gli assi (2.6 punti), quattro interruzioni dei bordi (0.4 punti), quattro differenti colori: marrone chiaro, marrone scuro, blu-grigio, nero (2 punti) e quattro strutture dermoscopiche suggestive per melanoma: linee reticolari, zolle, punti e pattern senza struttura (2 punti) quindi si raggiunge un punteggio di $7 > 4.75$ che determina la diagnosi di melanoma.

(ii) *Regola a 7 punti di Argenziano:*

Considerando una lesione melanocitica si valutano 7 criteri: tre criteri maggiori e quattro criteri minori ai quali vengono assegnati rispettivamente due e un punto. Se la somma totale dei punteggi è maggiore-uguale a tre allora si diagnostica il melanoma.

Criteri principali: presenza di rete pigmentata atipica, di velatura blu-biancastra e/o di pattern vascolare atipico.

Criteri minori: presenza di striature irregolari, di globuli/punti irregolari, di macchie irregolari e di strutture pregresse.

Anche in questo caso la diagnosi della lesione in figura porta al melanoma in quanto sono soddisfatti i primi due criteri maggiori e il secondo criterio maggiore.

(iii) *Metodo di Menzie:*

Questo è un metodo che analizza una lesione a step: per prima cosa una lesione viene considerata benigna se è simmetrica e presenta un solo colore. Successivamente si giunge alla diagnosi di melanoma se è presente almeno una delle seguenti caratteristiche: velo blu-biancastro, punti multipli di color marrone, pseudopodi, striature radiali, depigmentazione cicatriziale, punti o globuli neri periferici, cinque o sei colori, punti multipli di color grigio-blu o una ampia area. Questo metodo diagnostico presenta una sensibilità del 92% e una specificità del 72%.

Applicandolo alla fig. 1.25 si può concludere facilmente che si tratta di melanoma.

CAPITOLO 2: Reti Neurali Convoluzionali.

In questo capitolo verranno presentate le reti neurali convoluzionali, i loro parametri fondamentali e si discuterà della loro applicazione alla dermatologia. A causa della complessità della tematica, la si discuterà ad un livello generale.

2.A. Reti neurali convoluzionali: cosa sono, le loro caratteristiche e dove vengono utilizzate.

Le reti neurali convoluzionali (CNNs) sono una tipologia di algoritmi di deep learning consistenti di una rete artificiale *feed-forward*, cioè che procede sempre in avanti, senza cicli, in cui la maggior parte dei filtri sono convoluzionali.

La struttura generale di una rete neurale è rappresentata in fig. 2.1: i singoli pallini sono i diversi neuroni della rete mentre le linee che li connettono sono rappresentati da operazioni matematiche debitamente pesate.

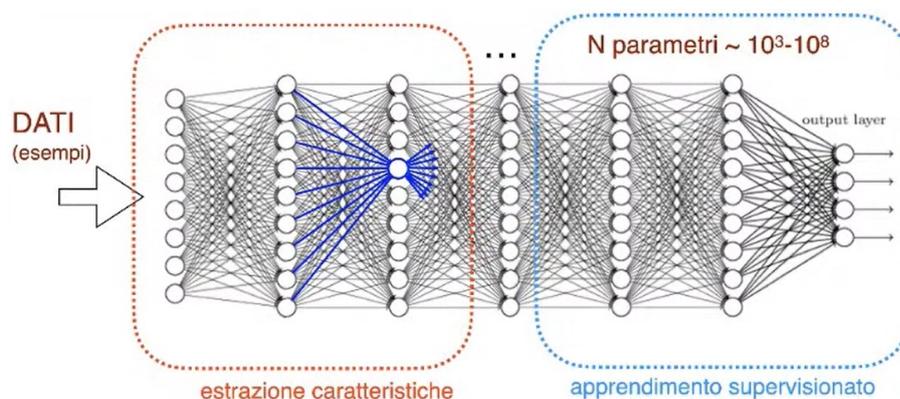


Fig. 2.1. Struttura generale di una rete neurale artificiale.

Tratta da [14].

Ogni neurone riceve la somma pesata dei neuroni precedenti e in base al valore matematico ottenuto genera un output che condiziona i layers successivi della rete attraverso una funzione di attivazione. La loro struttura è molto simile alla struttura del sistema nervoso e per questo motivo vengono chiamate reti neurali artificiali. Generalmente i primi livelli della rete sono dedicati alla estrazione delle caratteristiche mentre gli ultimi strati associano le caratteristiche estratte all'output desiderato; l'aspetto fondamentale e innovativo di questa tecnologia è che le

caratteristiche da estrarre non sono prefissate dal programmatore ma vengono imparate dalla rete stessa tramite l'allenamento su diversi esempi [14]. Le reti neurali convoluzionali sono supervisionate, cioè, a differenza dei modelli non supervisionati o rinforzati, nella fase di allenamento viene fornito l'output corrispondente all'input inviato (esempi di funzionamento). A livello concettuale la rete modifica i valori dei parametri (o pesi) di ogni neurone al fine di ridurre al minimo lo scarto tra l'output effettivo e l'output desiderato sui dati di *training*. Tale scarto può essere calcolato con diverse funzioni (per esempio la funzione di scarto di Jaccard). Tecnicamente, la fase di modifica dei parametri della rete a partire dagli output precedenti si chiama *backpropagation*. La variazione del valore dei parametri viene regolata da diversi parametri di progetto fissati: il fattore di apprendimento e il momento. Questi parametri di progetto servono per limitare la variazione dei pesi e ridurre le oscillazioni al fine di consentire alla rete un apprendimento efficace.

Al termine della fase di *training*, la rete viene validata nella fase di test tramite l'analisi statistica delle performance della rete in un set di dati mai trasmessi alla rete.

Le reti neurali convoluzionali sono delle reti neurali artificiali che presentano al loro interno dei layers convoluzionali, cioè che implementano l'operazione della convoluzione. Tale operazione, generalmente di piccola dimensione (per esempio, nel caso di immagini, la grandezza dei filtri quadrati è tipicamente al di sotto di 5x5) è un'operazione lineare che permette l'estrazione efficace di features nelle immagini.

Negli ultimi anni, in particolar modo a partire dal 2012, anno della pubblicazione di '*Multi column Deep Neural Networks for Image Classification*' di Ciresan et al., l'utilizzo delle CNNs è incrementato esponenzialmente, grazie anche alle migliori prestazioni computazionali delle GPU in quest'ambito. Per quanto riguarda l'elaborazione delle immagini e il riconoscimento di oggetti, le reti neurali convoluzionali garantiscono le migliori performance. Per esempio, nella competizione '*ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge*' (ILSVRC) [15], nella quale i gruppi di ricerca si sfidano realizzando algoritmi in grado di riconoscere oggetti all'interno di immagini, gli algoritmi basati sulle CNNs raggiungono i migliori risultati.

Anche a livello di imaging biomedico le reti neurali convoluzionali rappresentano l'avanguardia nel campo della ricerca in qualsiasi applicazione in quanto offrono delle ottime performance e facile adattabilità dei modelli. L'elevato interesse per le reti neurali convoluzionali per la diagnosi automatica è dimostrata dal numero di pubblicazioni su PubMed a partire dal 2010 con le parole chiavi '*CNN diagnosis*' visibili in fig. 2.2.

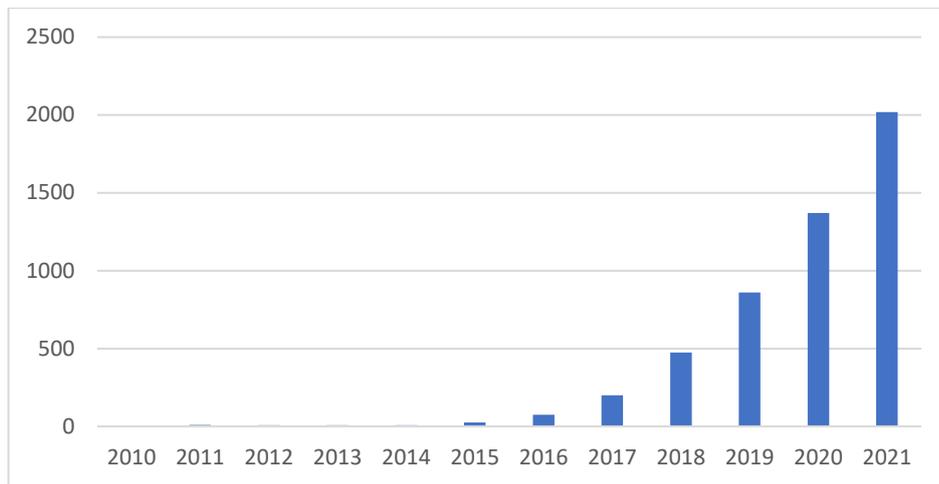


Fig. 2.2. Numero di pubblicazioni per anno in PubMed con parole chiave ‘CNN diagnosis’.
Tratta da [16].

Mantenendo un livello di trattazione generale, si descriveranno in seguito due tra gli errori più comuni di cui possono soffrire sia le reti deep sia gli algoritmi di machine learning e, successivamente, si discuteranno brevemente le caratteristiche dei layers più comuni.

Gli algoritmi di apprendimento automatico e di deep learning possono soffrire di due errori principali: l’overfitting e l’underfitting. Il primo può esser presente quando la rete viene addestrata con un dataset ristretto e specifico, in tal caso la rete non è in grado di performare su dati non provenienti dal database da cui sono stati tratti i dati per l’allenamento. Spesso si può verificare quando il numero di parametri del modello è eccessivamente elevato rispetto al numero di esempi forniti, in tal caso la sensibilità di variazione del modello è elevata. L’underfitting, invece, si può presentare quando la rete presenta un basso numero di parametri e quindi risulta eccessivamente poco complessa, in tal caso la fase di allenamento non porta sostanziali benefici e le prestazioni della rete non migliorano. Per prevenire questi fenomeni bisognerebbe allenare la rete con un dataset adeguato, in dimensioni e varietà, alle finalità del suo utilizzo e alle dimensioni della rete stessa.

Le reti convoluzionali presentano molti layers convoluzionali, cioè dei layers che realizzano l’operazione della convoluzione. Considerando una immagine $I(i, j)$ in input si definisce come *kernel* il filtro convoluzionale $K(i, j)$ mentre l’output $S(i, j)$ viene chiamato *feature map* [17] ed è ottenuto tramite la nota operazione della convoluzione su dati discreti:

$$S(i, j) = (I * K)(i, j) = \sum_m \sum_n I(m, n) K(i - m, j - n).$$

Nella realtà, spesso si adottano delle operazioni di convoluzione che differiscono leggermente dalla tradizionale ([17], cap. 9.5, pag. 348) ma la loro discussione esula dalle finalità di questa trattazione. Solitamente con layer convoluzionale si intende in realtà la composizione di più strati atomici (fig. 2.3): strato parametrizzato che realizza la convoluzione, strato non lineare (funzione di attivazione) e strato di pooling.

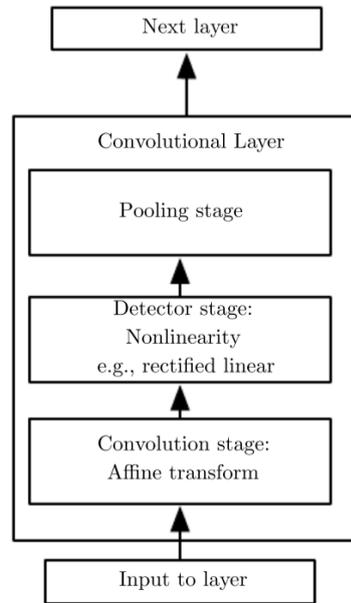


Fig. 2.3. Tipica composizione di uno strato convoluzionale.
Tratta da [17], pag. 342.

Lo strato di pooling sostituisce all'output un valore ottenuto dalla somma statistica tra il valore del singolo pixel in quel punto e il valore dei pixel vicini. Per esempio, la comune operazione *max pooling* riporta in output il massimo valore contenuto all'interno di un quadrato di pixel di lato fissato L . Qualsiasi sia l'operazione di pooling scelta, questa ha l'obiettivo di rendere il modello invariante rispetto a piccole traslazioni dell'input in modo tale che il layer sia sensibile alle caratteristiche estratte in sé e non alla loro posizione esatta nell'immagine. Inoltre, l'operazione di pooling permette di gestire la variazione dimensionale dell'immagine all'uscita dello strato convoluzionale.

Generalmente, nelle CNNs possono esser presenti degli altri layers tipici: *Leaky ReLU* e *batch normalization*.

Il primo, abbreviazione di '*Leaky Rectified Linear Unit*', è una semplice funzione di attivazione, caratterizzata da un fattore fissato a , che, ricevendo la somma pesata dei nodi del layer precedente, ne esegue la somma algebrica dopo averne trasformati gli input tramite la formula seguente [18]:

$$\text{Leaky ReLU} = \begin{cases} x \cdot a & \text{se } x < 0 \\ x & \text{se } x > 0 \end{cases}$$

Altre funzioni di attivazione tipiche sono la *ReLU* (abbreviazione di *Rectified Linear Unit*) nella quale il valore di a è pari a 0, cioè gli ingressi negativi vengono azzerati e la *GELU* (abbreviazione di *Gaussian Error Linear Unit*) in cui gli ingressi negativi vengono scalati in base a una distribuzione di tipo gaussiano.

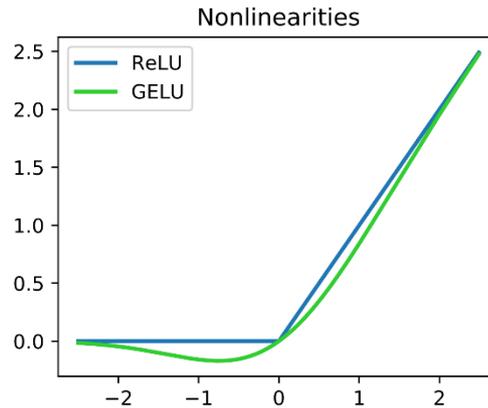


Fig. 2.4. Funzioni di attivazione *ReLU* e *GELU*.
Tratta da [18].

Il layer *batch normalization* è necessario per velocizzare e regolarizzare la rete, riducendone i problemi di varianza interna. I loro effetti sono evidenti ma il loro effettivo funzionamento è ancora oggetto di discussione, per una trattazione completa ed esaustiva sul loro funzionamento si veda [19]–[21].

2.B. Considerazioni relative alla loro applicazione al caso di melanoma.

Le CNNs possono essere facilmente applicate al campo dermatologico. I modelli a rete neurale possono essere allenati ed utilizzati con immagini dermatoscopiche al fine di diagnosticare tumori cutanei e classificare e segmentare lesioni cutanee pigmentate. Nuove tecnologie e strumentazioni sono state progettate e realizzate per facilitare l'acquisizione di immagini dermatoscopiche utilizzando direttamente lo smartphone. Per esempio, l'azienda Heine Optotechnik GmbH, leader nella costruzione di dermatoscopi, ha realizzato dei supporti per smartphone (fig. 2.2) che permettono di acquisire delle immagini ad elevata risoluzione e, in

ottica di telemedicina, possono facilitare sia la diagnosi specialistica sia la ricerca e lo sviluppo di tecnologie automatiche.



Fig. 2.2. Dermatoscopio Heine iC1.
Tratta da [22].

Con l'utilizzo di queste tecnologie, lo sviluppo di una rete neurale che riesca a performare in situazioni dermatologiche diverse sarebbe in grado di portare evidenti benefici alla dermatologia odierna. Basti pensare alla predisposizione di uno strumento simile presente in ogni centro di medicina generale con lo sviluppo di un sito o una applicazione per l'analisi automatica delle lesioni cutanee; una soluzione di questo tipo riuscirebbe a ridurre di molto le visite dermatologiche specialistiche non necessarie, garantendo un miglior servizio ed assistenza per quelle necessarie.

Ad oggi reti neurali convoluzionali che riescano a gestire tutte le casistiche e che riescano a performare allo stesso modo su soggetti molto diversi tra loro, sono difficili da realizzare. Infatti, la rete mantiene le stesse prestazioni quando viene testata con immagini che sono tratte dallo stesso database con il quale è stata allenata, ma, nella maggior parte dei casi, non riesce a performare quando le viene data in input un'immagine di diversa origine perché può avere caratteristiche di acquisizione diverse oppure caratteristiche morfologiche della lesione molto differenti da quelle presenti nel dataset.

CAPITOLO 3: Stato dell'arte dell'applicazione delle reti neurali convoluzionali in dermatologia.

In questo capitolo verrà presentato lo stato dell'arte dell'utilizzo delle reti neurali convoluzionali nelle applicazioni dermatologiche. In particolare, verranno presentati i risultati migliori, ottenuti da algoritmi basati sulle CNNs, per quanto riguarda rispettivamente la diagnosi di malignità di una lesione, la classificazione delle principali lesioni cutanee pigmentate e la segmentazione di esse. È importante sottolineare il fatto che la diagnosi può essere vista come una generalizzazione della classificazione ma, in tal caso, si tende a fornire una percentuale che rappresenta la probabilità di malignità (cioè ad esempio un melanoma) della lesione considerata. Dal punto di vista applicativo, in brevi termini è di maggiore importanza la segmentazione in quanto, se la scelta medica fosse affidata all'algoritmo, un suo errore, benché minimo, non comprometterebbe la vita del paziente ma, guardando al futuro, è auspicabile che la algoritmi per la classificazione automatica verranno implementati nelle tecnologie cliniche.

3.A. Diagnosi automatica di melanoma.

Un recente progetto presentato da Acosta et al. [23] ha raggiunto i migliori risultati per quanto riguarda la diagnosi automatica di melanoma con un test set ottenuto dal database ISBI 2017. Invece, per quanto riguarda i benchmark sul database ISIC 2016 [24] i migliori risultati sono stati ottenuti con una rete neurale convoluzionale sviluppata da Kaur et al. e presentata in [25]. In questo paragrafo si descriveranno le metodologie adottate in questi due progetti.

Acosta et al. [23] hanno implementato un algoritmo, il cui schema generale è osservabile in fig. 3.1, composto da due parti: il primo step utilizza un filtro a CNN per generare delle mappe di probabilità di appartenenza di ciascun pixel dell'immagine alla ROI (*'Region Of Interest'*) e, successivamente, per tagliare l'immagine.

Nel secondo step hanno utilizzato il modello ResNet152, caratterizzato da più di 60 milioni di parametri, pre-allenato in ImagiNet e specializzato tramite transfert learning come descritto in fig. 3.2.

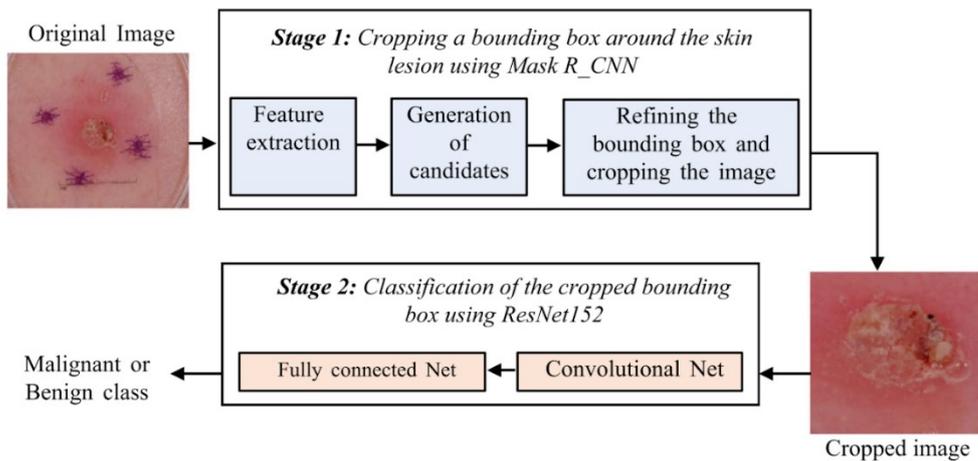


Fig. 3.1. Schema generale del metodo presentato.
Tratta da [23], pag. 3.

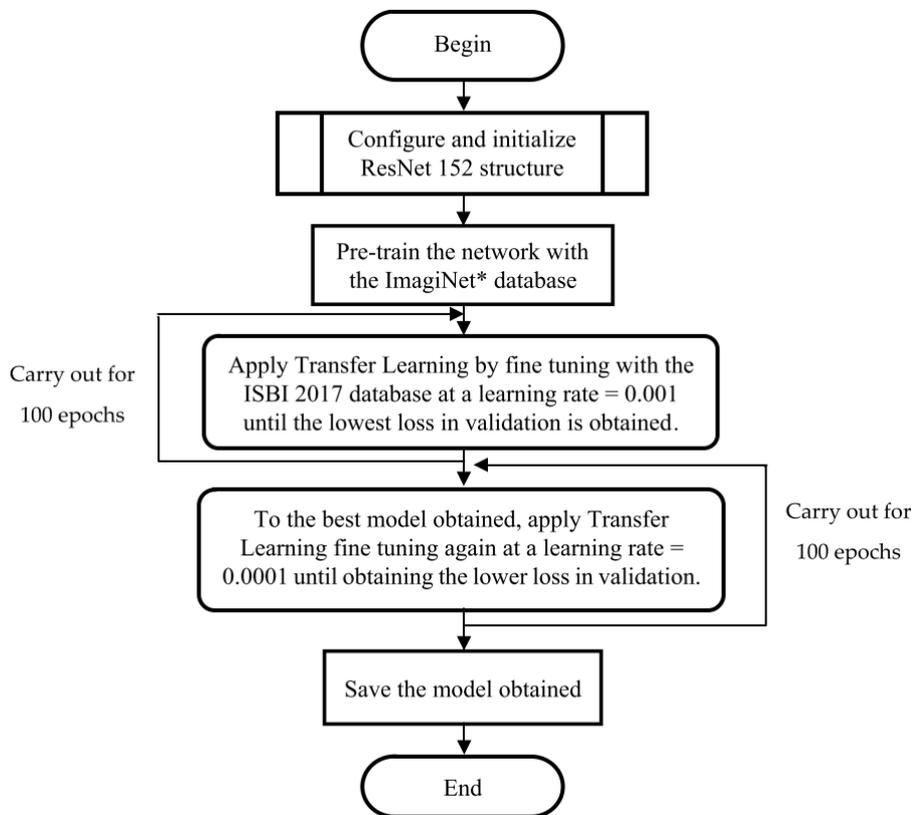


Fig. 3.2. Organizzazione dell'algorithm.
Tratta da [23], pag. 4.

In questo studio sono stati utilizzati diversi training set con la realizzazione di diversi modelli, i risultati di questi ultimi sono stati confrontati tra loro e se ne discuterà del più performante: eVida. Quest'ultimo è stato allenato con 1995 immagini tratte da ISIC 2017. Le immagini di lesioni maligne sono state aumentate del 90% tramite rotazione e flip verticale per prevenire e

ridurre l'overfitting della CNN, inoltre sono state inserite alcune immagini di lesioni maligne dal database PH2, ottenendo un rapporto fra il numero di lesioni benigne rispetto al numero di lesioni maligne pari a 0.256. In tab. 3.1 sottostante si possono vedere gli ottimi risultati ottenuti dall'algoritmo rispetto ad altri studi in un test effettuato utilizzando delle immagini tratte dal database ISBI 2017 challenge.

Organizzazione	ACC	AUC	SE	SP
eVida	0.904	0.872	0.820	0.925
RECOD Titans	0.872	0.874	0.547	0.950
Popleyi	0.858	0.870	0.427	0.963
Kazuhisa Matsunaga	0.828	0.868	0.735	0.851
Monty python	0.823	0.856	0.103	0.998
T D	0.845	0.836	0.350	0.965
Xulei Yang	0.830	0.830	0.436	0.925
Rafael Sousa	0.827	0.805	0.521	0.901
x j	0.843	0.804	0.376	0.957

Tab. 3.1. Risultati dei principali algoritmi nel database ISBI 2017. ACC indica l'accuratezza del metodo, AUC l'area al di sotto della curva sensitività/1-specificità, SE indica la sensitività mentre SP la specificità.
Dati tratti da [23], pag. 8.

In questa trattazione si è scelto di dedicare dello spazio allo studio [25] condotto da Kaur et al. Questo è il modello che ha raggiunto i migliori risultati per quanto riguarda la diagnosi automatica di melanoma per i database ISIC del 2016, 2017 e 2020. Il loro obiettivo è stato quello di implementare un algoritmo a reti neurali convoluzionali che fosse in grado di ricevere in input un'immagine dermatoscopica e, senza la necessità di una preelaborazione, fornire una diagnosi a basso costo computazione. I database sono stati utilizzati nel modo indicato dalle seguenti tabelle tab. 3.2, 3.3, 3.4.

Classes	Training Samples 70%	Augmented Training Samples	Validation Samples 10%	Test Samples 20%	Total Samples 100%
MEL	512	692	98	146	756
BEN	692	692	73	198	963
Total	1200	1384	171	344	1719

Tab. 3.2. Utilizzo del database ISIC 2016.
Tratta da [25], pag. 5.

Classes	Training Samples 70%	Augmented Training Samples	Validation Samples 10%	Test Samples 20%	Total Samples 100%
MEL	1214	1708	173	347	1732
BEN	1708	1708	244	488	2440
Total	2922	3416	417	835	4172

Tab. 3.3. Utilizzo del database ISIC 2017.
Tratta da [25], pag. 5.

Classes	Training Samples 70%	Augmented Training Samples	Validation Samples 10%	Test Samples 20%	Total Samples 100%
MEL	3479	3570	497	994	4970
BEN	3570	3570	510	1020	5100
Total	7049	7140	1007	2014	10070

Tab. 3.4. Utilizzo del database ISIC 2020.
Tratta da [25], pag. 5.

Per evitare la presenza di immagini simili tra loro si è calcolata la correlazione delle immagini nel seguente modo:

Date due immagini $I(x, y), I'(x, y)$ si definiscono due parametri $h1, h2$ come segue:

$$h1 = \text{mean}(\text{histogram}(I(x, y))) \quad h2 = \text{mean}(\text{histogram}(I'(x, y)))$$

La correlazione si calcolata tramite la seguente formula:

$$\text{Correlation} = \frac{\sum_x \sum_y (I(x, y) - h1)(I'(x, y) - h2)}{\sqrt{(\sum_x \sum_y (I(x, y) - h1)^2)(\sum_x \sum_y (I'(x, y) - h2)^2)}}$$

Infine, se tale parametro fosse stato maggiore di 0.99 allora si sarebbe mantenuta nel dataset una sola delle immagini I, I' .

Come si vede nelle tabelle di cui sopra, è stata effettuata una fase di aumento delle immagini nel training set, al fine di raggiungere lo stesso numero di immagini di lesioni benigne e maligne per ciascun database. Questa fase ha coinvolto le seguenti operazioni: rotazione casuale da -300° a $+300^\circ$, scala lungo x di un fattore 0.8 e lungo y di un fattore 1.0 e traslazione casuale da -5 a $+5$ pixel in entrambi gli assi.

A livello di preprocessing è stata effettuata solamente una normalizzazione delle dimensioni delle immagini: in input vengono accettate immagini con dimensioni variabili da 576x768 a 1024x1024 con tre canali colore rgb; per mantenerne il rapporto d'aspetto e per minimizzare il costo computazionale, sono state scalate a 128x128 utilizzando l'interpolazione bilineare.

Mentre, a livello di processing, la rete è rappresentata dal seguente schema.

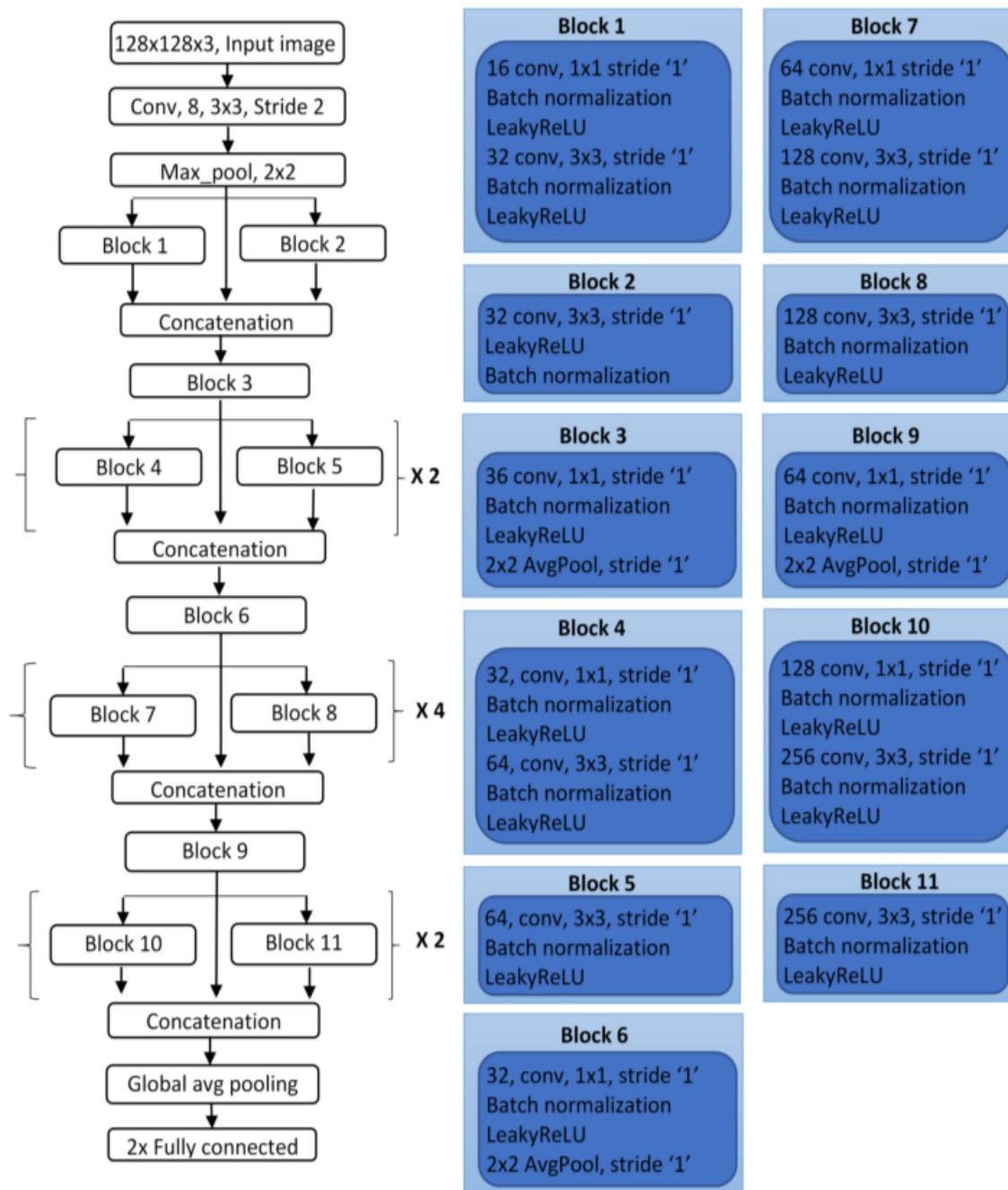


Fig. 3.5. Schema generale dell'algoritmo.

Tratta da [25], pag. 8.

Sono presenti 11 blocchi convoluzionali di diverse dimensioni e con diversi fattori di ripetizione.

I pesi dei layers vengono ottimizzati tramite *backpropagation* fissando il valore del parametro di apprendimento $\alpha = 0.001$ e un momento $\gamma = 0.99$ necessario per ridurre le oscillazioni dei parametri. L'ottimizzazione viene eseguita tramite il seguente algoritmo:

$$\theta_{i+1} = \theta_i - \alpha \nabla L(\theta_i) + \gamma(\theta_i + \theta_{i+1})$$

Dove $L(\theta)$ rappresenta la funzione di scarto entropica calcolata nel seguente modo:

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^N w_i T_{ij} \log(P_{ij})$$

Con w rappresentante il peso, P la predizione e T il target.

Lo strato *Leaky ReLU*, discusso in 2.A, è caratterizzato da un valore del fattore a pari a 0.3.

Di seguito, in tab. 3.5, vengono riportati i risultati ottenuti dal modello proposto e da altri algoritmi nei 3 dataset; inoltre, si può notare che il numero di parametri della rete è inferiore rispetto al numero noto dei parametri delle altre reti a dimostrare il basso costo computazionale dell'algoritmo proposto. I parametri ACC, PRE, REC, SP, F1-Score indicano rispettivamente accuratezza, precisione, sensibilità, specificità e un parametro calcolato tramite la seguente formula:

$$F1 - score = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$

Methods/Authors	Dataset	ACC%	PRE%	REC%	SPE%	F-Score%	Learnable Parameters (Millions)
Al-Masni, M. A. [47]	ISIC 2016	81.79	—	81.80	71.40	82.59	—
Zhang J. [48]		86.28	68.10	—	—	—	—
Tang P. [46]		86.30	72.80	32.00	99.70	—	—
Proposed model	ISIC 2017	81.41	81.88	81.30	80.83	81.05	3.32 M
Mahbod, A. [37]		87.70	—	87.26	82.18	—	256.7 M
Harangi, B. [38]		86.60	—	55.60	78.50	—	267.5 M
Li, Y. et al. [21]		85.70	72.9	49.00	96.10	—	—
Al-Masni, M. A. [47]		81.34	75.67	77.66	75.72	—	54.35 M
Iqbal, I. [23]		93.25	93.97	93.25	90.64	93.47	4.8M
Proposed Model	ISIC 2020	88.23	78.55	87.86	88.86	78.20	3.32 M
Kwasigroch, A. [49]		77.00	—	—	—	—	7.18 M
Proposed Model		90.42	90.48	90.39	90.39	90.41	3.32 M

Tab. 3.5. Risultati dei principali algoritmi.

Tratta da [25], pag. 12.

I risultati ottenuti sono rilevanti, infatti, questo metodo rappresenta l'avanguardia per quanto riguarda l'applicazione delle reti neurali convoluzionali alla diagnosi di melanoma a partire da un'immagine dermatoscopica.

3.B. Classificazione delle principali lesioni cutanee pigmentate.

La classificazione di lesioni cutanee pigmentate è un ambito di ricerca il cui interesse è aumentato esponenzialmente negli ultimi anni. Nel 2017 Esteva et al. pubblicarono [26]: una delle prime applicazioni delle reti neurali per la classificazione di immagini cliniche. L'obiettivo di questo studio fu comparare i risultati ottenuti dall'algorithm con i risultati ottenuti da 21 esperti attraverso due classificazioni binarie: cheratosi attiniche (carcinoma squamocellulare) contro cheratosi seborroiche e melanoma contro nevo benigno. Utilizzarono l'architettura GoogleNet Inception v3 (fig. 3.6) pre-allenata con circa 1.28 milioni di immagini e 1000 categorie, successivamente allenata utilizzando un database di 129.450 immagini cliniche provenienti dall'archivio dermatoscopico ISIC e dall'ospedale di Stanford, di cui 3374 dermatoscopiche. Di queste, 1942 furono utilizzate nella fase di test. Il coefficiente di apprendimento di ciascun layer della rete è stato fissato a 0.001 con un fattore di decadimento di 16 ogni 30 epoche. Le immagini fornite all'algorithm sono state tagliate ad una dimensione standard di 299x299 pixel, sono poi state ruotate randomicamente da 0° fino a 359° e hanno subito un flip verticale con un fattore di probabilità di 0.5.

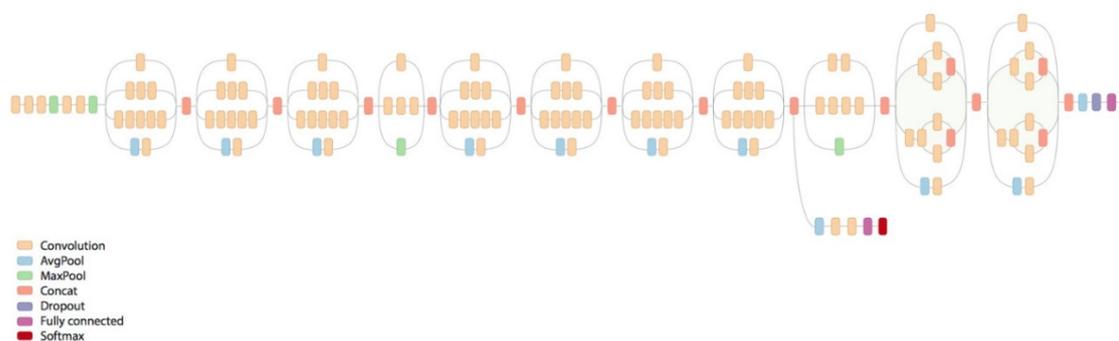


Fig. 3.6. Schema di funzionamento del metodo proposto.
Tratta da [27].

Esteva et al. in [26] realizzarono innanzitutto una classificazione delle lesioni cutanee più comuni in una struttura ad albero e, successivamente, ne validarono il funzionamento tramite

due classificazioni: la prima tra lesione benigna, lesione maligna e lesione non neoplastica e la seconda tra le nove classi che dipartono da queste ultime, si veda fig. 3.7.

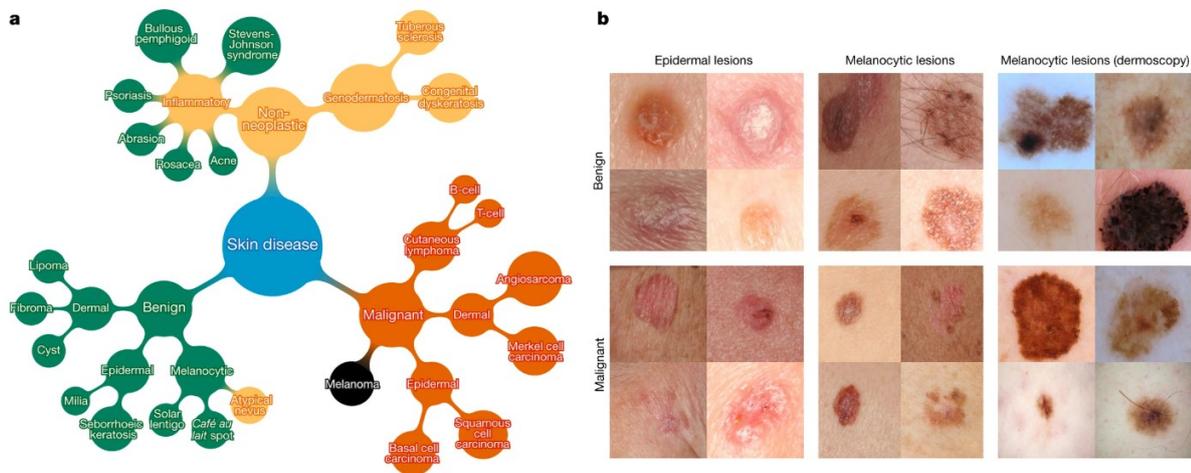


Fig. 3.7. Diagramma di classificazione del metodo.
Tratta da [26], pag. 17.

L'algoritmo determina la malignità di una lesione tramite un thresholding t : valutando la probabilità di appartenenza della lesione considerata ad una classe, la probabile malignità della lesione viene calcolata come somma delle probabilità delle classi considerate maligne. Se la somma supera il valore di soglia t , allora la lesione viene considerata maligna. Variando il valore del parametro t nell'intervallo $[0,1]$ si sono costruite le curve di sensibilità e specificità della CNN. Tali risultati sono stati messi a confronto con le risposte di almeno 21 dermatologi, i risultati sono visibili in fig. 3.8.

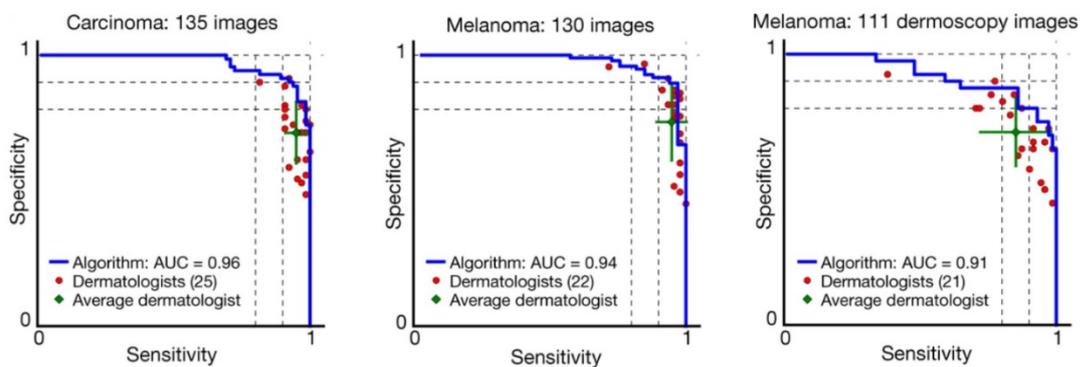


Fig. 3.8. In blu la curva della CNN, in rosso le performance dei singoli dermatologi e in verde il loro valor medio accompagnato dalla deviazione standard.

Tratta da [26], pag. 12.

In ciascuno dei tre casi la rete neurale ottiene dei risultati migliori rispetto alla media dei medici, ma è da sottolineare il fatto che ai medici è stata fornita la fotografia ed è stato chiesto loro una domanda non comune: se tale lesione fosse benigna o maligna.

L'anno successivo, nel 2018, fu pubblicato su Elsevier da Han et al. [28], uno studio in cui applicarono il modello di rete neurale convoluzionale ResNet-152 di Microsoft per determinare a quale delle seguenti 12 classi appartenesse un'immagine clinica: carcinoma basocellulare, carcinoma squamocellulare, carcinoma intraepiteliale, cheratosi attinica, cheratosi seborroica, melanoma, nevo melanocitico, lentiggine, granuloma piogenico, emangioma, dermatofibroma e verruca virale. La rete neurale è composta rispettivamente da un primo layer con filtro convoluzionale di dimensione 7x7 e un secondo pool-layer di dimensione 3x3, seguono poi 150 layers convoluzionali di dimensioni diverse. La CNN, pre-allenata da ImageNet, è stata allenata con un dataset di 19398 immagini proveniente dai dataset Asan, Edinburgh e MED-NOSE. Tali immagini sono state aumentate imponendone una rotazione di 90°, 180° e 270°. Il fattore di apprendimento è stato fissato a 0.0001 e sono state svolte solo 2 epoche in modo tale da prevenire l'overfitting. Nelle fig. 3.9 e 3.10 si possono osservare le curve della rete e di 16 dermatologi coreani (10 professori, in rosso e 6 clinici, in grigio) ottenuti dal test su 480 immagini scelte da 1276 e 1300 immagini provenienti rispettivamente dall'Asan ed Edinburgh dataset nelle 3 categorie più importanti: carcinoma basocellulare, carcinoma squamocellulare e melanoma. Mentre nella figura 3.11 si possono vedere i risultati ottenuti dall'algorithmo nelle 12 categorie.

Il primo contiene immagini di lesioni di soggetti asiatici mentre il secondo di soggetti di origine caucasica, di conseguenza le performance degli specialisti coreani sono calate di molto (si veda fig. 3.10). L'algorithmo invece fornisce dei buoni risultati in entrambi i dataset e in tutte le categorie considerate nello studio.

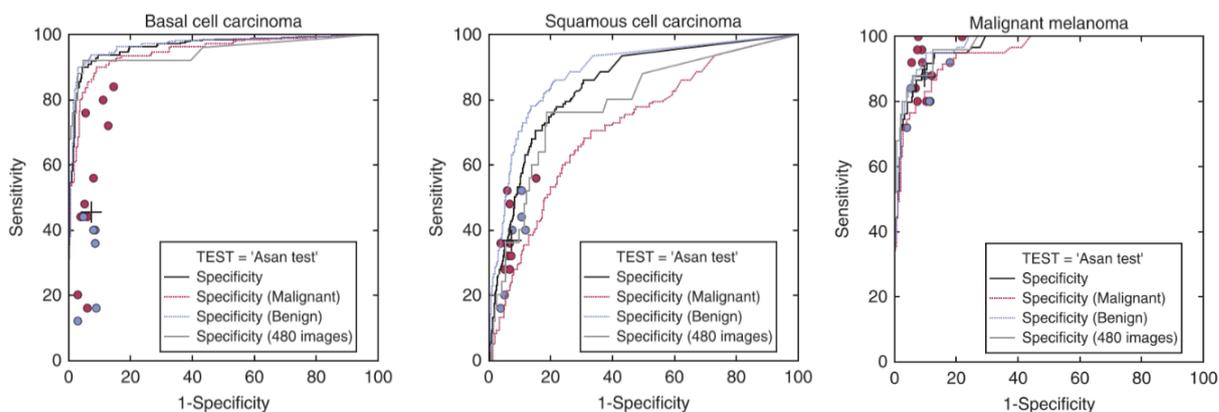


Fig. 3.9. Risultati della CNN e dei medici sull'ASAN test.

Tratta da [28], pag. 1534.

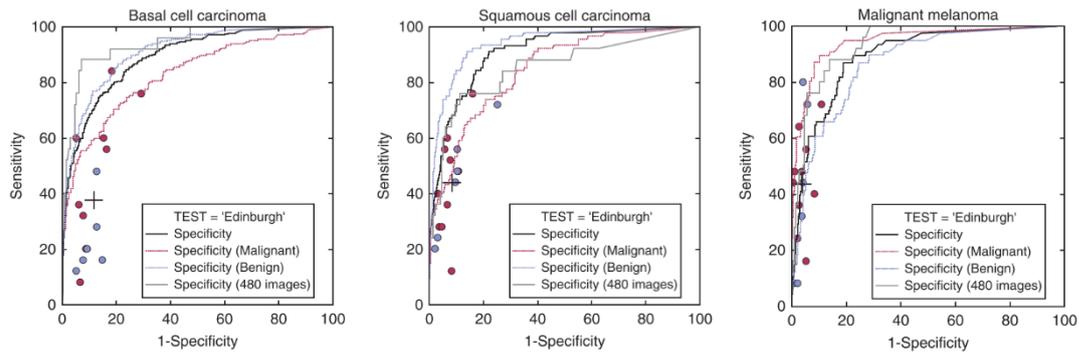


Fig. 3.10. Risultati della CNN e dei medici sul test Edinburgh.
Tratta da [28], pag. 1534.

Diagnosis	AUC	Sensitivity	Specificity	Threshold ¹
Test = Asan Test Dataset				
Basal cell carcinoma	0.96 ± 0.01	88.8 ± 3.8	91.7 ± 3.5	0.0429 ± 0.0539
Squamous cell carcinoma	0.83 ± 0.01	82.0 ± 3.6	74.3 ± 3.7	0.0018 ± 0.0014
Intraepithelial carcinoma	0.82 ± 0.02	77.7 ± 6.1	74.9 ± 3.1	0.0030 ± 0.0024
Actinic keratosis	0.92 ± 0.01	92.5 ± 2.5	84.3 ± 2.5	0.0009 ± 0.0002
Seborrheic keratosis	0.90 ± 0.01	82.5 ± 2.1	85.6 ± 3.6	0.0172 ± 0.0140
Malignant melanoma	0.96 ± 0.00	91.0 ± 4.3	90.4 ± 4.5	0.0305 ± 0.0426
Melanocytic nevus	0.95 ± 0.01	91.5 ± 1.9	86.9 ± 1.4	0.0166 ± 0.0134
Lentigo	0.95 ± 0.01	93.9 ± 4.1	86.1 ± 2.8	0.0039 ± 0.0031
Pyogenic granuloma	0.89 ± 0.02	81.1 ± 4.7	89.6 ± 4.0	0.0014 ± 0.0019
Hemangioma	0.89 ± 0.00	81.5 ± 3.7	83.6 ± 5.2	0.1107 ± 0.0721
Dermatofibroma	0.95 ± 0.01	87.6 ± 2.8	92.6 ± 1.9	0.0227 ± 0.0191
Wart	0.94 ± 0.01	86.9 ± 2.2	86.5 ± 2.6	0.0726 ± 0.0280
Average	0.91 ± 0.01	86.4 ± 3.5	85.5 ± 3.2	0.0270 ± 0.0210
Test = Edinburgh Dataset				
Basal cell carcinoma	0.90 ± 0.01	80.1 ± 4.2	83.0 ± 2.6	0.0996 ± 0.0771
Squamous cell carcinoma	0.91 ± 0.01	90.2 ± 1.3	80.0 ± 2.0	0.0096 ± 0.0029
Intraepithelial carcinoma	0.83 ± 0.01	87.2 ± 0.0	70.5 ± 3.3	0.0076 ± 0.0015
Actinic keratosis	0.83 ± 0.03	83.0 ± 1.3	76.5 ± 2.9	0.0003 ± 0.0002
Seborrheic keratosis	0.89 ± 0.01	79.6 ± 2.0	83.3 ± 4.3	0.0272 ± 0.0176
Malignant melanoma	0.88 ± 0.01	85.5 ± 2.3	80.7 ± 1.1	0.0032 ± 0.0010
Melanocytic nevus	0.94 ± 0.01	88.9 ± 1.1	85.4 ± 1.9	0.0332 ± 0.0144
Lentigo	—	—	—	—
Pyogenic granuloma	0.97 ± 0.01	98.6 ± 2.4	89.6 ± 1.3	0.0007 ± 0.0007
Hemangioma	0.83 ± 0.02	77.3 ± 5.2	75.7 ± 6.4	0.0238 ± 0.0194
Dermatofibroma	0.90 ± 0.00	81.0 ± 1.8	88.0 ± 3.5	0.0063 ± 0.0042
Wart	—	—	—	—
Average	0.89 ± 0.01	85.1 ± 2.2	81.3 ± 2.9	0.0212 ± 0.0139

Fig. 3.11. Performance della rete.
Tratta da [28], pag. 1533.

3.C. Segmentazione delle lesioni cutanee pigmentate.

La segmentazione di lesioni cutanee pigmentate è un ambito di ricerca con ampie prospettive di reale implementazione perché permette di confrontare rapidamente e automaticamente una stessa lesione nel tempo, valutandone gli eventuali cambiamenti morfologici. Un esempio di applicazione è all'interno delle strumentazioni total-body (e.g. [29]): i dati relativi ad un paziente possono essere acquisiti ed archiviati in modo tale da fornire una diretta comparazione tra le lesioni cutanee in due tempi diversi. Di seguito verrà illustrato [30]: uno studio condotto da Yuan et al. nel 2017 che ottenne i migliori risultati nella segmentazione di immagini dermatoscopiche tratte dalla ISBI 2016 challenge.

In [30] Yuan et al. implementarono un algoritmo a rete neurale convoluzionale composto da 19 layers con 290129 parametri e successivamente costruirono una funzione di scarto chiamata distanza di Jaccard con cui allenarla. La fase di training ha richiesto l'uso di 900 immagini dermatoscopiche provenienti dal database ISBI 2016 e di 200 immagini provenienti dal database PH2, le loro dimensioni erano diverse: da 542x718 a 2848x4288 con 3 canali rgb ad 8 bit. Ogni immagine è stata scalata a 192x256 utilizzando l'interpolazione bilineare. Sono state testate altre dimensioni: 96x128 e 384x512, ma ottenendo risultati inferiori. Inoltre, al fine di ridurre l'overfitting del modello, è stata effettuato un aumento del numero delle immagini nel seguente modo: ogni immagine è stata rovesciata, prima orizzontalmente poi verticalmente, con una probabilità del 50% ciascuna, successivamente l'immagine è stata ruotata di un angolo θ estratto da una distribuzione di probabilità gaussiana in $[-40^\circ, +40^\circ]$. L'immagine è stata poi scalata di un fattore estratto da una distribuzione di probabilità gaussiana in $[0.7, 1.3]$ e spostata casualmente di un range di 10 pixel. Infine, per ogni canale colore, è stata effettuata una trasformazione descritta dalla seguente formula:

$$S'_c = \begin{cases} 0 & S_c < S_c(l_L) \\ \frac{S_c - S_c(l_L)}{S_c(l_H) - S_c(l_L)} & S_c(l_L) \leq S_c \leq S_c(l_H) \\ 1 & S_c > S_c(l_H) \end{cases}$$

Dove S_c rappresenta il livello percentuale del canale colore c -esimo, mentre l_L e l_H rappresentano rispettivamente i livelli percentili di soglia inferiore e superiore scelti casualmente da $[0, 20]$ e $[90, 100]$.

La rete neurale accetta in input un'immagine e restituisce in output un'immagine di dimensioni 192x256x1 in cui ogni pixel presenta valore 1 se valutato come appartenente alla lesione (probabilità maggiore di 0.5), 0 altrimenti. La rete presenta 19 layers, organizzati come descritto in fig. 3.12 e 3.13.

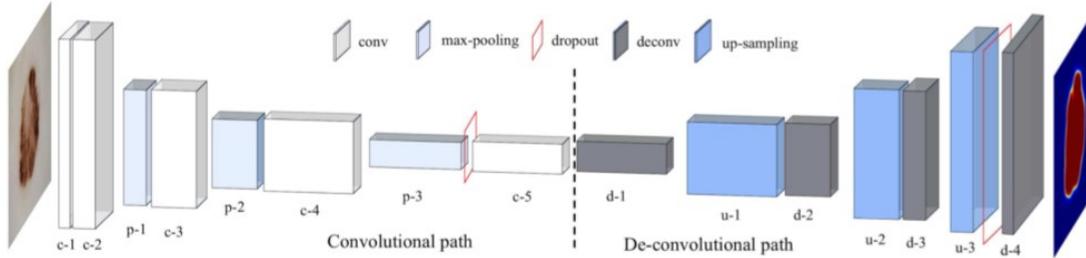


Fig. 3.12. Schema dei layers della rete.

Tratta da [30], pag. 1878.

Conv	Filter	Output	Deconv	Filter	Output
c-1	5 × 5	188 × 252 × 8	d-1	5 × 5	21 × 29 × 64
c-2	3 × 3	186 × 250 × 16	u-1	2 × 2	42 × 58 × 64
p-1	2 × 2	93 × 125 × 16	d-2	4 × 4	45 × 61 × 32
c-3	4 × 4	90 × 122 × 32	u-2	2 × 2	90 × 122 × 32
p-2	2 × 2	45 × 61 × 32	d-3	4 × 4	93 × 125 × 16
c-4	4 × 4	42 × 58 × 64	u-3	2 × 2	186 × 250 × 16
p-3	2 × 2	21 × 29 × 64	d-4	3 × 3	188 × 252 × 8
c-5	5 × 5	17 × 25 × 64	output	5 × 5	192 × 256 × 1

Fig. 3.13. Caratteristiche dimensionali dei layers della rete.

Tratta da [30], pag. 1878.

Per quanto riguarda la funzione di scarto, è stata costruita la funzione di Jaccard differenziabile, così da poterne garantire una più facile implementabilità nella rete. Fissato il pixel in posizione i,j si definisce $t_{ij} = 1$ se appartenente alla lesione, 0 altrimenti e p_{ij} la probabilità di appartenenza alla lesione, la funzione di scarto viene calcolata nel seguente modo:

$$L_{dj} = 1 - \frac{\sum_{i,j}(t_{ij}p_{ij})}{\sum_{i,j}t_{ij}^2 + \sum_{i,j}p_{ij}^2 - \sum_{i,j}(t_{ij}p_{ij})}$$

Utilizzando un fattore di apprendimento α pari a 0.003 in modo tale da velocizzare la procedura di training della rete avendo poche immagini a disposizione, si sono ottenuti degli ottimi

risultati: in 379 immagini dermatoscopiche di test tratte dal database ISBI 2016 la rete ha raggiunto una accuratezza, sensibilità e specificità pari rispettivamente a 0.955, 0.918 e 0.966.

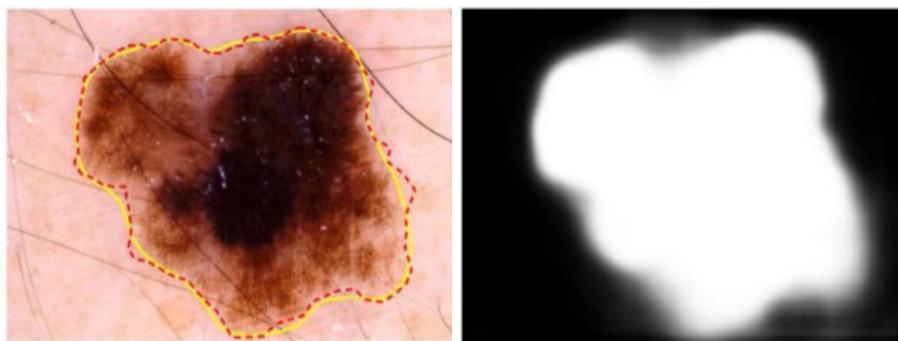


Fig. 3.14. A destra l'immagine in output dall'algoritmo; a sinistra l'immagine in input con, in rosso, la segmentazione effettuata dal dermatologo e in giallo quella effettuata dal metodo proposto.

Tratta da [30], pag. 1882.

Come viene indicato nello studio, questo metodo non è sempre performante. Infatti, nel caso di immagini con basso contrasto, come in fig. 3.15, la rete non riesce ad ottenere risultati accettabili.

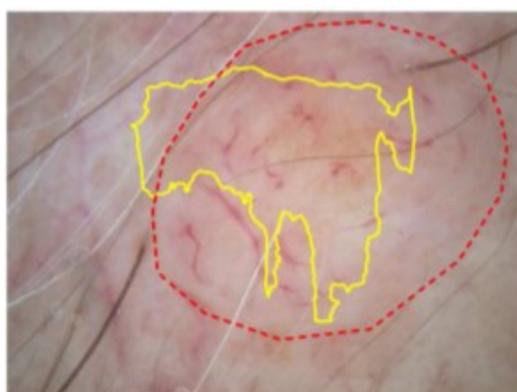


Fig. 3.15. Esempio di funzionamento non accettabile della rete. In rosso la segmentazione del medico, in giallo la segmentazione della rete.

Tratta da [30], pag. 1885.

CAPITOLO 4: Criticità e possibili soluzioni.

4.A. Artefatti nell'imaging dermatoscopico.

Nell'imaging dermatoscopico ci possono essere diversi artefatti che possono corrompere l'immagine: diverse condizioni di luminosità, contrasto, saturazione del colore, sfocatura e presenza di elementi esterni quali peli, grani di polvere, ecc.

Per quanto riguarda il contrasto, la saturazione e la luminosità dell'immagine si può allenare la rete a gestirli correttamente tramite l'aumento del numero di immagini: si incrementa il numero di immagini del dataset tramite delle trasformazioni applicate ad immagini già presenti nel dataset. Le trasformazioni comprendono sia trasformazioni geometriche (rotazione, scala e traslazione) sia numeriche (trasformazioni puntuali e globali). Questo processo permette alla rete di saper gestire correttamente immagini con diverse caratteristiche. Invece per quanto riguarda l'artefatto dovuto alla presenza di elementi esterni quali capelli e grani di polvere, alcune reti vengono allenate a gestire immagini con la presenza di artefatto, altre invece utilizzano altri algoritmi di preelaborazione al fine di ridurre al minimo gli artefatti. Per esempio, Kaur et al. in [31] presentano un modello capace di rimuovere automaticamente peli e capelli da immagini dermatoscopiche e migliorarne la risoluzione tramite una CNN. Il modello presenta uno schema descritto in fig. 4.1.

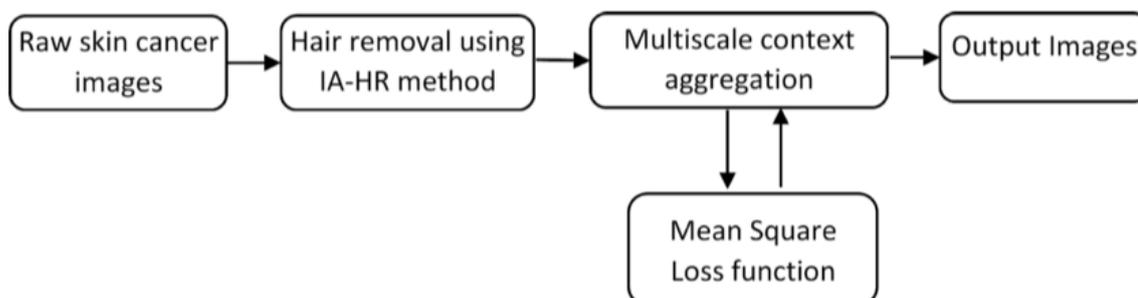


Fig. 4.1. Schema di funzionamento del metodo proposto.

Tratta da [31], pag. 3.

Nella prima fase IA-HR (*'Intensity Adjustment-based Hair Removal'*) hanno sviluppato un algoritmo che, tramite quattro step, riconosce i peli e i capelli, li rimuove dall'immagine e ristora i pixel valutando i colori degli altri pixel nell'immagine.

L'efficacia di questa prima fase si può osservare in fig. 4.2.

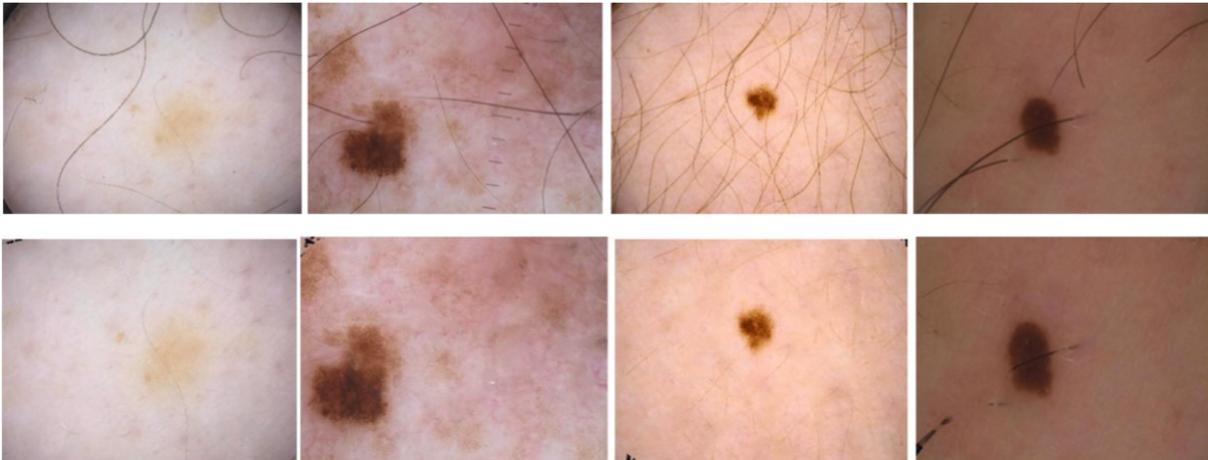


Fig. 4.2. Lesioni cutanee pigmentate prima (sopra) e dopo (sotto) aver applicato il metodo IA-HR.

Tratta da [31], pag. 4-5.

Nella seconda fase del metodo proposto, chiamata MCACNN (*'Multiscale Context Aggregation Convolutional Neural Network'*), si migliora il contrasto dell'immagine approssimando diversi filtri d'immagine, quali filtri antisfocatura e di mappatura dei toni, tramite una rete neurale convoluzionale composta da otto moduli contenenti diversi layers, tra cui batch normalization e leaky ReLU con valore del parametro a pari a 0.2, seguiti da 32 filtri convoluzionali di dimensione 3×3 . La rete è stata allenata con 16838 immagini tratte dal database HAM10000, queste erano inizialmente di dimensione $600 \times 450 \times 3$ successivamente scalate a $300 \times 300 \times 3$ tramite interpolazione bilineare. Le lesioni cutanee pigmentate erano appartenenti a diverse categorie diagnostiche: cheratosi attinica (AK), carcinoma basocellulare (BCC), cheratosi benigna (BKL), dermatofibroma (DF), melanoma (MEL), nevo melanocitico (NV) e lesione vascolare (VASC) con maggior presenza di NV e MEL, rispettivamente 5010 e 4522. La fase di test invece ha richiesto l'utilizzo di 8239 immagini sempre tratte dallo stesso database. I risultati del metodo proposto sono comparati in fig. 4.3 con altri metodi rispetto ad un test chiamato H13Sim. I parametri di valutazione sono MSE medio (errore quadratico medio), SSIM medio (indice di somiglianza) e PSNR medio (picco del rapporto segnale-rumore).

Method	Mean MSE	Mean SSIM	Mean PSNR
F. Xie [9]	16.792	0.975	36.968
Q. Abbas [12]	133.351	0.906	27.619
T. Lee (Dull Razor) [8]	51.118	0.956	32.486
A. Huang [30]	44.494	0.951	32.594
M.T.B Toossi [31]	150.676	0.891	26.943
H. Mirzaalian [20]	61.334	0.917	30.879
G. Ramella [33]	59.626	0.838	31.384
Our Method	87.262	0.980	37.864

Fig. 4.3. Performance dei principali metodi.
Tratta da [31], pag. 9.

In grassetto sono indicati i risultati migliori e si può osservare che il metodo che, in questo test, ottiene le migliori prestazioni è quello qui descritto.

Si può quindi concludere che nell'imaging dermatoscopico sono presenti artefatti che possono corrompere l'immagine ma, allo stesso tempo, esistono soluzioni per migliorare l'immagine acquisita e permetterne una miglior analisi successiva.

4.B. Necessità e problemi dei database dermatoscopici.

La dermatoscopia è una disciplina che si fonda sull'esperienza, di conseguenza i database di immagini sono molto importanti per la formazione dei giovani dermatologi. Inoltre, questi risultano fondamentali per l'allenamento e il test delle reti neurali convoluzionali. Ad oggi esistono diversi database pubblici (e.g. [24]) ma sono di piccole dimensioni. Spesso questi database contengono qualche centinaia o migliaia di immagini e sono frutto del lavoro di poche persone. Non esiste un'unica base di dati all'interno della quale diverse persone e istituzioni certificate possano inserire delle immagini dermatoscopiche. Una soluzione di questo tipo, invece, sarebbe molto efficace sia per l'apprendimento dei futuri medici, sia per la ricerca e lo sviluppo delle CNNs in quest'ambito di applicazione. Infatti, per quanto riguarda gli algoritmi di deep learning, il loro allenamento con poche immagini e tutte provenienti da un singolo database non ne garantisce una costanza in termini di prestazioni e quindi non ne permette l'utilizzo al di fuori dell'ambito della ricerca scientifica.

Uno dei database di immagini dermatoscopiche più completi e recenti è HAM10000 [32] perché contiene una ampia varietà di categorie di lesioni cutanee. Inoltre, le immagini dermatoscopiche sono state controllate e standardizzate prima di inserirle al suo interno. In tab. 4.1 si possono osservare le caratteristiche dei principali database di immagini dermatoscopiche.

Dataset	License	Total images	Pathologic verification (%)	akiec	bcc	bkl	df	mel	nv	vasc
PH2	Research&Education ^a	200	20.5%	-	-	-	-	40	160	-
Atlas	No license	1024	unknown	5	42	70	20	275	582	30
ISIC 2017 ^b	CC-0	13786	26.3%	2	33	575	7	1019	11861	15
Rosendahl	CC BY-NC 4.0	2259	100%	295	296	490	30	342	803	3
ViDIR Legacy	CC BY-NC 4.0	439	100%	0	5	10	4	67	350	3
ViDIR Current	CC BY-NC 4.0	3363	77.1%	32	211	475	51	680	1832	82
ViDIR MoleMax	CC BY-NC 4.0	3954	1.2%	0	2	124	30	24	3720	54
HAM10000	CC BY-NC 4.0	10015	53.3%	327	514	1099	115	1113	6705	142

Tab. 4.1. Principali database di immagini dermatoscopiche.
Tratta da [32], pag. 5.

Per l'allenamento delle reti neurali, la scelta del database da cui viene prelevato il training set è fondamentale perché ne determina completamente, a parità di architettura della rete, la capacità di performare su una qualsiasi immagine di test esterna al database. Come già discusso, una rete che riesca a mantenere le stesse performance su immagini di diverse origini, con diverse condizioni di acquisizione e appartenenti a soggetti con cute molto diversa tra loro rappresenta una sfida nel mondo della ricerca scientifica in quest'ambito perché un algoritmo di questo tipo è sia molto difficile da realizzare quanto potenzialmente efficace a livello clinico.

CAPITOLO 5: Conclusioni.

Nel primo capitolo di questa tesi sono state descritte le lesioni cutanee pigmentate più comuni e di maggiore interesse mentre nel secondo capitolo è stata fornita una conoscenza di base del funzionamento degli algoritmi di deep learning basati sulle reti neurali convoluzionali.

Nel terzo capitolo è stato presentato lo stato dell'arte delle implementazioni delle CNNs in dermatologia. In particolare, sono stati descritti i metodi e i modelli che hanno ottenuto i migliori risultati nel campo della diagnosi del melanoma, della classificazione delle lesioni cutanee pigmentate e della loro segmentazione. Nel quarto capitolo si sono invece analizzate le criticità (artefatti dell'immagine e problematiche dei database dermatoscopici) e le attuali soluzioni.

Da quanto emerge da questa tesi, gli algoritmi basati sulle reti neurali convoluzionali hanno raggiunto ad oggi degli ottimi risultati nel campo dell'imaging e la loro applicazione nel campo dermatologico può portare a rilevanti benefici. Queste soluzioni tecnologiche, se allenate adeguatamente con un ampio e variegato training set di immagini, potranno esser implementate sia all'interno della strumentazione clinica dei dermatologi sia all'interno dei device portatili dei medici di base. Strumentazioni total-body, quali ad esempio [29], saranno auspicabilmente in grado di archiviare le immagini di tutte le lesioni cutanee di un paziente, segmentarle automaticamente e fornire delle comparazioni per tutte le lesioni in termini di diversità dei bordi, grandezza della lesione e variazione cromatica della stessa nelle visite successive di uno stesso paziente. In tal caso, lo sviluppo di sistemi CAD (*'Computer Aided Diagnosis'*) che forniscano al dermatologo un segnale di attenzione per le lesioni sospette riuscirebbe ad aumentare il numero di lesioni maligne diagnosticate precocemente.

Mentre, a livello ambulatoriale, può risultare efficace l'implementazione di algoritmi di classificazione con basso costo computazionale all'interno di device portatili, quali smartphones equipaggiati di dermatoscopi di nuova generazione (e.g. [22]). In questo caso, tale soluzione riuscirebbe ad aumentare il numero lesioni maligne diagnosticate precocemente e allo stesso tempo permetterebbe di ridurre il numero di visite dermatologiche non necessarie. Viceversa, soluzioni tecnologiche completamente digitali come quelle proposte in [33] pur essendo avanguardistiche, non possono avere un riscontro clinico non essendo controllate ed utilizzate dallo specialista. Inoltre, una loro applicazione potrebbe far sorgere problemi etici e legali.

Per concludere, le reti neurali convoluzionali rappresentano l'avanguardia nel campo dell'imaging dermatoscopico e in futuro potranno essere utilizzate per sistemi di aiuto alla decisione clinica in quest'ambito.

BIBLIOGRAFIA

- [1] H. Kittler, C. Rosendahl, A. Cameron, and P. Tschandl, *Dermatoscopy. Pattern analysis of pigmented and non-pigmented lesions*. [Online]. Available: www.tcpdf.org
- [2] H. Kittler, "The importance of domain-specific knowledge", doi: 10.1038/sdata.2018.161.
- [3] "dermatologia in Vocabolario - Treccani." <https://www.treccani.it/vocabolario/dermatologia/> (accessed Aug. 24, 2022).
- [4] R. : F. Scarpa, "Studio di metodi per il riconoscimento automatico del melanoma.", Università degli studi di Padova, Dipartimento di ingegneria dell'informazione, Corso di laurea in ingegneria biomedica.
- [5] H. Kittler, H. Pehamberger, K. Wolff, and M. Binder, "Diagnostic accuracy of dermoscopy," *Lancet Oncology*, vol. 3, no. 3, pp. 159–165, Mar. 2002, doi: 10.1016/S1470-2045(02)00679-4.
- [6] C. Rosendahl, P. Tschandl, A. Cameron, and H. Kittler, "Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions," *J Am Acad Dermatol*, vol. 64, no. 6, pp. 1068–1073, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.JAAD.2010.03.039.
- [7] M. E. Vestergaard, P. Macaskill, P. E. Holt, and S. W. Menzies, "Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting," *Br J Dermatol*, vol. 159, no. 3, pp. 669–676, Sep. 2008, doi: 10.1111/J.1365-2133.2008.08713.X.
- [8] M. E. Vestergaard, P. Macaskill, P. E. Holt, and S. W. Menzies, "Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting," *Br J Dermatol*, vol. 159, no. 3, pp. 669–676, Sep. 2008, doi: 10.1111/J.1365-2133.2008.08713.X.
- [9] "Il Carcinoma Basocellulare - The Skin Cancer Foundation." <https://www.skincancer.org/international/il-carcinoma-basocellulare/> (accessed Aug. 19, 2022).
- [10] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/CAAC.21660.
- [11] "Skin cancer statistics | World Cancer Research Fund International." <https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics/> (accessed Aug. 19, 2022).

- [12] “melanoma - Search Results - PubMed.”
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=melanoma&filter=years.1981-2021&timeline=expanded&sort=date> (accessed Aug. 19, 2022).
- [13] C. Tullio, G. Alberto, and R. Alfredo, *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*. Milano: McGraw-Hill education, 2016.
- [14] “AIMOOC: 4.4 Reti neurali artificiali - Riccardo Zecchina.”
<https://mooc.uniurb.it/moodle/mod/page/view.php?id=538> (accessed Aug. 23, 2022).
- [15] “ImageNet.” <https://www.image-net.org/challenges/LSVRC/> (accessed Aug. 19, 2022).
- [16] “cnn diagnosis - Search Results - PubMed.”
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cnn+diagnosis&sort=date> (accessed Aug. 19, 2022).
- [17] Heaton, J. Ian Goodfellow, Yoshua Bengio, and Aaron Courville: Deep learning. *Genet Program Evolvable Mach* 19, 305–307 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10710-017-9314-z>
- [18] “Rectifier (neural networks) - Wikipedia.”
[https://en.wikipedia.org/wiki/Rectifier_\(neural_networks\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Rectifier_(neural_networks)) (accessed Aug. 24, 2022).
- [19] V. Thakkar, S. Tewary, and C. Chakraborty, “Batch Normalization in Convolutional Neural Networks - A comparative study with CIFAR-10 data,” *Proceedings of 5th International Conference on Emerging Applications of Information Technology, EAIT 2018*, Sep. 2018, doi: 10.1109/EAIT.2018.8470438.
- [20] S. Ioffe and C. Szegedy, “Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift,” *32nd International Conference on Machine Learning, ICML 2015*, vol. 1, pp. 448–456, Feb. 2015, doi: 10.48550/arxiv.1502.03167.
- [21] N. Bjorck, C. P. Gomes, B. Selman, and K. Q. Weinberger, “Understanding Batch Normalization,” *Adv Neural Inf Process Syst*, vol. 31, 2018.
- [22] “Dermatoscopio HEINE iC1 - HEINE Optotechnik.”
<https://www.heine.com/it/prodotti/dermatoscopi-e-documentazione-digitale/dermatoscopi/dettaglio/33403-dermatoscopio-heine-ic1> (accessed Aug. 19, 2022).
- [23] M. F. Jojoa Acosta, L. Y. Caballero Tovar, M. B. Garcia-Zapirain, and W. S. Percybrooks, “Melanoma diagnosis using deep learning techniques on dermatoscopic images,” *BMC Med Imaging*, vol. 21, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12880-020-00534-8.
- [24] “ISIC Challenge.” <https://challenge.isic-archive.com/data/#2016> (accessed Aug. 19, 2022).

- [25] R. Kaur, H. Gholamhosseini, R. Sinha, and M. Lindén, “Melanoma Classification Using a Novel Deep Convolutional Neural Network with Dermoscopic Images,” *Sensors*, vol. 22, no. 3, Feb. 2022, doi: 10.3390/s22031134.
- [26] A. Esteva *et al.*, “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks,” *Nature*, vol. 542, no. 7639, pp. 115–118, Feb. 2017, doi: 10.1038/nature21056.
- [27] “Google AI Blog: Train your own image classifier with Inception in TensorFlow.” <https://ai.googleblog.com/2016/03/train-your-own-image-classifier-with.html> (accessed Aug. 21, 2022).
- [28] S. S. Han, M. S. Kim, W. Lim, G. H. Park, I. Park, and S. E. Chang, “Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 138, no. 7, pp. 1529–1538, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jid.2018.01.028.
- [29] “Intelligenza artificiale in dermatologia | FotoFinder Systems.” <https://www.fotofinder.de/it/tecnologia/intelligenza-artificiale#c20487> (accessed Aug. 19, 2022).
- [30] Y. Yuan, M. Chao, and Y. C. Lo, “Automatic Skin Lesion Segmentation Using Deep Fully Convolutional Networks with Jaccard Distance,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 36, no. 9, pp. 1876–1886, Sep. 2017, doi: 10.1109/TMI.2017.2695227.
- [31] R. Kaur, H. GholamHosseini, and R. Sinha, “Hairlines removal and low contrast enhancement of melanoma skin images using convolutional neural network with aggregation of contextual information,” *Biomed Signal Process Control*, vol. 76, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.bspc.2022.103653.
- [32] P. Tschandl, C. Rosendahl, and H. Kittler, “Data descriptor: The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermoscopic images of common pigmented skin lesions,” *Sci Data*, vol. 5, Aug. 2018, doi: 10.1038/sdata.2018.161.
- [33] B. Mazoure, A. Mazoure, J. Bédard, and V. Makarenkov, “DUNEScan: a web server for uncertainty estimation in skin cancer detection with deep neural networks,” *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-021-03889-2.
- [34] “HEINE DELTA 30 Dermoscopio - HEINE Optotechnik.” <https://www.heine.com/it/prodotti/dermatoscopi-e-documentazione-digitale/dermatoscopi/dettaglio/100034-heine-delta-30-dermatoscopio> (accessed Aug. 19, 2022).