

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE

Coordinatore del corso: Prof.ssa Margherita Maioli

CURRICULUM IN MEDICINA DI GENERE DELL'UOMO, DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Responsabile di Curriculum: Prof. Giampiero Capobianco

XXXIV CICLO

Identificazione e classificazione delle lesioni isteroscopiche tramite deep learning: sviluppo dell'algoritmo di rete neurale "HYSTERONET"

Relatore e Tutor:
Prof. Giampiero Capobianco

Tesi di dottorato di:
Dott. Ivano Raimondo

Anno Accademico 2020 - 2021

INDICE

ABSTRACT……..2

SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO……4

CENNI DI DEEP LEARNING……...10

MATERIALI E METODI……...13

RISULTATI…….21

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI……....26

BIBLIOGRAFIA…….30

RELAZIONE SULLE ATTIVITA' SVOLTE……34

ABSTRACT

Introduzione: Nell'algoritmo clinico decisionale, dopo l'iniziale valutazione comprensiva di anamnesi, esame obiettivo ed ecografia pelvica transvaginale, l'isteroscopia con la biopsia endometriale viene comunemente eseguita come procedura diagnostica di secondo livello in caso di sanguinamento uterino anomalo e/o patologia endocavitaria.[1-5]

Purtroppo, l'esperienza e le capacità cliniche del ginecologo isteroscopista giocano un ruolo cruciale nella fase di identificazione delle aree sospette da campionare e nel distinguere tra i vari tipi di patologia endocavitaria, con la possibilità di non riuscire a formulare la diagnosi corretta.[6] Questa tecnica endoscopica mini-invasiva, infatti, pur essendo molto affidabile nell'identificazione di lesioni benigne, come polipi endometriali e miomi sottomucosi, ha una scarsa validità nell'escludere la presenza di carcinoma endometriale ed iperplasia endometriale nelle pazienti che si sottopongono all'esame per sanguinamento in postmenopausa ed ispessimento endometriale.[7] Inoltre, si è dimostrato che la sola diagnosi visiva isteroscopica è correlata con un elevato tasso di falsi negativi per patologia oncologica, per cui si rende necessaria l'esecuzione contestuale di una biopsia mirata.[8] Durante questo tipo di esame, inoltre, si può osservare un ampio e variegato spettro di quadri endoscopici, che derivano dalla commistione di fattori fisiologici (ie, età fertile o stato menopausale, fase del ciclo mestruale, eventuale terapia ormonale) e/o patologici (ie, malformazioni uterine, patologia organica benigna o maligna, patologia disfunzionale).

Un aiuto considerevole per superare i limiti intrinseci dell'attuale pratica clinica nell'interpretazione dei quadri endoscopici, tra cui la variabilità inter-operatore, potrebbe essere fornito dall'uso del Deep Learning (DL). Purtroppo, ad oggi, sono disponibili pochi studi eterogenei con risultati preliminari e mancano ricerche che valutino le prestazioni dei modelli di DL nell'identificazione delle lesioni intrauterine e l'eventuale contributo derivante dall'inclusione di fattori clinici nel modello.

L’obiettivo del presente studio è sviluppare un modello di DL come strumento automatizzato volto ad identificare e classificare le patologie endocavitarie uterine dalle immagini isteroscopiche.

Materiali e metodi: E’ stato eseguito uno studio di coorte retrospettivo osservazionale bicentrico di pazienti consecutive con lesioni intrauterine confermate patologicamente da gennaio 2021 a maggio 2021. Le immagini isteroscopiche recuperate sono state utilizzate per costruire un modello DL per la classificazione e l'identificazione delle lesioni intrauterine con o senza l'ausilio di fattori clinici. Gli esiti dello studio sono stati le metriche diagnostiche di tale modello DL, denominato “HYSTERONET”, in questi due task.

Risultati: Abbiamo esaminato 1500 immagini provenienti da 266 casi: 186 pazienti avevano lesioni focali benigne, 25 lesioni diffuse benigne, e 55 lesioni preneoplastiche/neoplastiche. Sia per quanto riguarda la classificazione che l’identificazione, le migliori prestazioni sono state raggiunte con l'aiuto dei fattori clinici, complessivamente con precision dell’80,11%, recall dell'80,11%, specificità del 90,06%, F1 score dell’80,11%, ed accuratezza dell’86,74% per il task di classificazione. Per il compito di identificazione, invece, abbiamo ottenuto complessivamente una rilevazione dell’85,82%, precision del 93,12%, recall del 91,63%, e F1 score del 92,37%.

Conclusione: Il nostro modello DL ha, quindi, ottenuto una bassa performance nell’identificazione e nella classificazione delle lesioni intracavitarie uterine dalle immagini isteroscopiche. Sebbene la migliore performance diagnostica sia stata ottenuta con l’aiuto di fattori clinici specifici, questo miglioramento è stato comunque di lieve entità.

SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

Il sanguinamento uterino anomalo è definito in ambito di ricerca con l'acronimo AUB, derivante dalle parole in lingua anglosassone abnormal uterine bleeding.

In base alle raccomandazioni sviluppate nel 2005 dal Comitato per i disturbi mestruali della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia, l'AUB nelle donne in età riproduttiva non gravide è definita come qualsiasi variazione di frequenza, regolarità, durata o volume rispetto al normale sanguinamento uterino.[9]

Il sistema PALM-COEIN stratifica le possibili cause di AUB in nove categorie di base, disposte secondo l'acronimo: Polipo, Adenomiosi, Leiomioma, Malignità ed iperplasia, Coagulopatia, disfunzione Ovulatoria, disfunzione Endometriale, Iatrogena e "Non altrimenti classificato" (Fig. 1).[9,10]

FIGURA 1: Sistema di classificazione PALM-COEIN.

PALM



Polipo
Adenomiosi
Leiomioma (sottomucoso o altro)
Malignità ed iperplasia

COEIN



Coagulopatia (ie, malattia di von Willebrand, trombocitopenia o disfunzione piastrinica, leucemia acuta, deficit di fattori della coagulazione, epatopatia avanzata)
Disfunzione **O**vulatoria (ie, sindrome dell'ovaio policistico)
Endometriale (ie, endometrite)
Iatrogenica (ie, ormoni contraccettivi, sistemi intrauteini, terapia ormonale sostitutiva, anticoagulanti, tamoxifene, corticosteroidi, chemioterapia, fenitoina, antipsicotici, sindrome di Stevens-Johnson per uso di antibiotici)
Non ancora classificata (ie, istmocele, malformazione arterovenosa)

Immagini estratte da Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113:3.

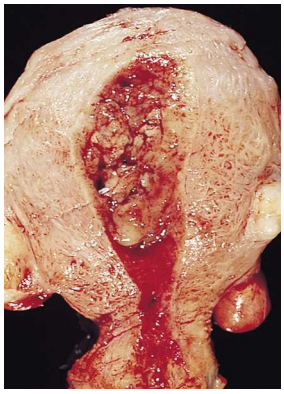
In generale, i componenti del gruppo PALM sono entità "strutturali", ovvero discrete e misurabili visivamente mediante tecniche di imaging e/o con l'istopatologia, mentre il

gruppo COEIN comprende entità, generalmente, "non strutturali". Le componenti possono, inoltre, coesistere contribuendo all'AUB, mentre entità definibili, come polipi endometriali possono essere frequentemente asintomatiche e, quindi, non necessariamente essere una concausa dei sintomi lamentati dalla paziente. Di seguito tratteremo le cause endometriali di AUB oggetto del progetto di ricerca.

AUB-M: CARCINOMA ENDOMETRIALE

Il carcinoma endometriale (CE) origina dalle cellule epiteliali di derivazione mulleriana e rappresenta il 90% delle neoplasie maligne del corpo uterino (Fig. 2).[11]

FIGURA 2: Esame macroscopico dell'utero.



Taglio coronale della cavità endometriale per l'esame macroscopico stadiativo. Immagine tratta da High-Yield Gross Anatomy (High-Yield Series), 5th ed, Dudek RW, Louis TM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2015.

Il CE rappresenta il secondo cancro ginecologico più comune al mondo (dopo quello della portio), ma rappresenta la malignità ginecologica più comune nei paesi ricchi. La maggior parte dei casi avviene in pazienti d'età ≥55 anni, e la sua incidenza è aumentata significativamente negli ultimi anni, verosimilmente a causa di una varietà di fattori, tra cui l'aumento della prevalenza dell'obesità e del diabete, ed i cambiamenti nei comportamenti riproduttivi (ad esempio, l'aumento della prevalenza della nulliparità).[12]

Le linee guida non suggeriscono test di screening convenzionali (ie, imaging, biopsia tissutale, citologia cervicale), in quanto non vi sono in Letteratura dati di alta qualità che

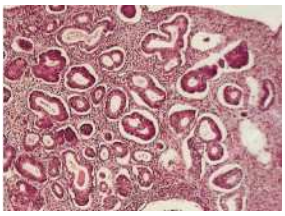
supportino l'efficacia di tali screening nel ridurre la mortalità, ad eccezione dei casi con sindrome di Lynch o Cowden; ma tutte le pazienti dovrebbero essere interrogate riguardo un eventuale AUB. La presentazione clinica più tipica, infatti, è correlata con l'AUB, che è presente nel 75-90% dei casi.[13] In una meta-analisi di studi osservazionali, la prevalenza complessiva del sanguinamento postmenopausale tra le pazienti con CE è stata del 91% (95% CI 87-93). Il rischio aggregato di CE tra le pazienti con AUB è stato del 9% (95% CI 8-11), con stime che variavano in base all'uso della terapia ormonale (intervallo di rischio: 7-12%) e alla regione geografica (rischio dal 5% in Nord America al 13% in Europa occidentale). Il rischio di CE è inferiore nelle pazienti in premenopausa con AUB, sebbene le pazienti di età compresa tra 45 e 54 anni rappresentino il 17% dei casi di CE.[14]

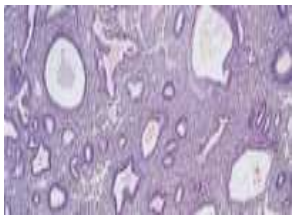
AUB-M: IPERPLASIA ENDOMETRIALE

L'iperplasia endometriale (IE) corrisponde ad una proliferazione delle ghiandole endometriali con un rapporto ghiandola-stroma >2:1, e tipicamente precede il CE endometrioide. Secondo il sistema di classificazione del 2014 dell'Organizzazione Mondiale della Salute, si riconoscono due gruppi in base alla presenza o meno di atipia nucleare(Fig. 3).[15]

FIGURA 3: Quadri istologici di iperplasia endometriale.

Iperplasia senza atipie **Iperplasia atipica**





Le ghiandole endometriali appaiono densamente affollate con aumento della densità strutturale e con ripiegamenti ed invaginazioni; ghiandole strettamente apposte le une alle altre, piccola quantità di stroma presente; la differenza tra i due quadri istologici è la presenza o meno di atipie nucleari.

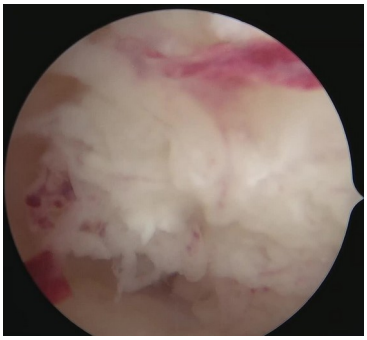
Tale patologia è più comune nelle pazienti in perimenopausa o nella prima fase della

postmenopausa, con un tasso annuale stimato di 144 per 100.000 donne nel 2002.[16]

Il CE coesistente può essere presente fino al 40% dei casi con IE con atipia e <1% delle forme senza atipia.[17]

La diagnosi isteroscopia si basa su uno o più dei seguenti riscontri endoscopici: ispessimento endometriale focale o diffuso (papillare o polipoide), aspetti vascolari anomali, evidenza di cisti ghiandolari, e anomala architettura degli sbocchi ghiandolari (ispessimento, densità ghiandolare irregolare, o dilatazione) (Fig. 4).[18]

FIGURA 4: Immagine isteroscopica di iperplasia endometriale atipica.

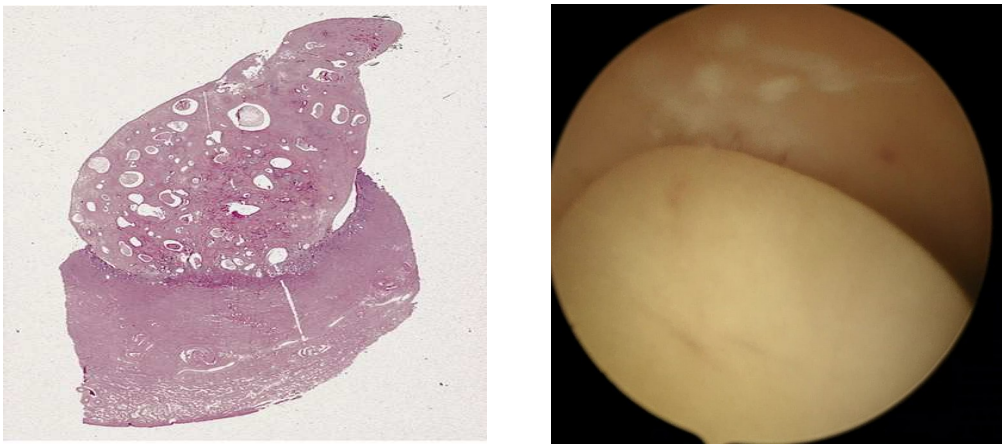


Esempio di quadro endoscopico di iperplasia endometriale atipica con ispessimento endometriale focale a carico della parete posteriore, polipoide, con vasi anomali.

AUB-P: POLIPO ENDOMETRIALE

I polipi endometriali (PE) sono delle escrescenze iperplastiche localizzate di ghiandole endometriali e di stroma attorno ad un nucleo vascolare, formando proiezioni sessili o peduncolate dalla superficie endometriale (Fig. 5) che possono raggiungere diversi centimetri di lunghezza.

FIGURA 5: Polipo endometriale.



A **B**

A. Immagine istologica tratta da Rubin E, Farber JL. Pathology, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

B. Quadro isteroscopico di polipo endometriale sessile localizzato a carico della parete posterolaterale sinistra con dilatazioni ghiandolari.

All'imaging isteroscopico i PE hanno spesso un colorito simile al muscolo, sono perlopiù peduncolati, ed appaiono delineati, morbidi e friabili quando vengono toccati con uno strumento e, talvolta, può essere visualizzata una dilatazione ghiandolare.

Tra i PE clinicamente riconosciuti, la prevalenza sembra aumentare costantemente con l'aumentare dell'età, ed è maggiore in postmenopausa (12%) rispetto alla premenopausa (6%).[19]

Riguardo il rischio oncologico, in una revisione sistematica la prevalenza di malignità era del 2,73% (95% CI 2.57-2.91), con tassi stasticamente più alti in postmenopausa (4,93%) rispetto alla premenopausa (1,12%) than post-menopausal ones (4.93%). Il rischio era, tra l'altro, significativamente più alto nelle pazienti con AUB (5,14% vs 1,89%).[20]

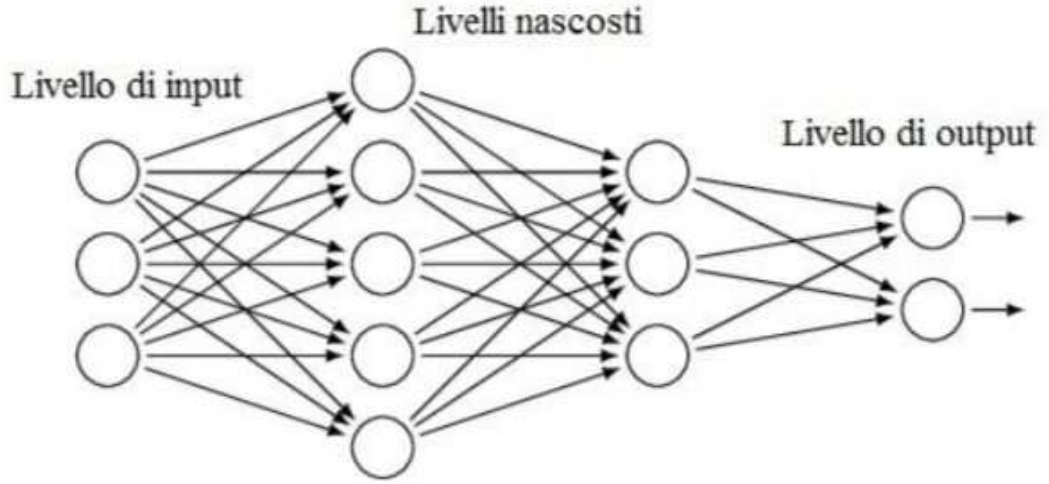
CENNI DI DEEP LEARNING

RETI NEURALI ARTIFICIALI

Il machine learning (ML) è un ramo dell'intelligenza artificiale che permette ai computer di imparare ad eseguire compiti senza programmazione esplicita, basandosi sull'apprendimento dai dati e sulla previsione di nuove informazioni, superando il classico paradigma delle istruzioni strettamente statiche.[21-22]

Un approccio fondamentale al ML è l'uso delle reti neurali artificiali, che imitano la struttura del cervello umano attraverso neuroni artificiali interconnessi. Ogni neurone combina i valori di input e utilizza una funzione di attivazione per generare un output. Le reti neurali sono strutturate in tre parti: livello di input, livelli nascosti e livello di output (Fig. 6).

FIGURA 6: Esempio di una struttura di una rete neurale artificiale.



Struttura con due livelli nascosti. Ogni nodo rappresenta un neurone artificiale e le frecce rappresentano i collegamenti tra i neuroni. I segnali in ingresso attraversano l'intera rete dal livello d'input a quello di output, passando dai neuroni degli strati interni.

Uno degli aspetti più rilevanti ed affascinanti dell'addestramento è la capacità dei neuroni negli strati intermedi di organizzarsi autonomamente, imparando a riconoscere

diverse caratteristiche nello spazio degli input. Dopo l'addestramento, quando un nuovo input viene inserito nella rete, i neuroni dei livelli nascosti rispondono attivamente se l'input contiene un pattern simile a quelli che hanno imparato a riconoscere. Come dimostra il funzionamento delle reti neurali, il loro principale vantaggio nella computazione artificiale è la capacità di approssimare funzioni complesse imparando da un insieme di dati osservati.

DEEP LEARNING

Il deep learning (DL) è una branca del ML che utilizza algoritmi per modellare astrazioni di alto livello nei dati e apprendere rappresentazioni efficaci. Il DL consente di estrarre automaticamente caratteristiche salienti (cossidette "features") dai dati, semplificando l'addestramento di altri sistemi di ML e riducendo la necessità di intervento manuale. Le reti neurali profonde (in breve dalla lingua anglosassone DNN), con numerosi livelli nascosti sono alla base del DL, permettendo di modellare complesse relazioni tra input e output. Applicazioni di successo includono la *computer vision* e l'analisi di immagini mediche, con risultati promettenti nello screening del cancro e nella diagnostica per immagini.[23]

Le reti neurali convoluzionali (o convolutional neural network, in acronimo CNN) hanno ottenuto grande successo nella visione artificiale e nel riconoscimento vocale, diventando lo standard per la *computer vision*. Ispirate alla corteccia visiva degli animali, le CNN utilizzano campi recettivi per rilevare pattern visivi in immagini con poco o nessun preprocessing. Una CNN tipica alterna strati di convoluzione e sottocampionamento, seguiti da livelli completamente connessi per la classificazione o da strati di sovracampionamento per la regressione. Le *Deep Convolutional Neural Networks*, con più strati, sono predominanti per l'identificazione di pattern complessi nelle immagini e nei video.[24]

Il modello ResNet (ovvero *residual network*) rappresenta attualmente lo stato dell'arte nei principali task della *computer vision*, come quelli richiesti nella presente tesi. Resnet rappresenta, infatti, un particolare tipo di CNN sviluppato in Microsoft nel 2015 che in virtù dell'introduzione dei blocchi residuali e del concetto di "residual

learning" ha permesso di superare il problema della degradazione del gradiente nelle reti neurali classiche, consentendo la creazione di reti molto profonde.[25] Questo approccio permette alla rete di apprendere una funzione correttiva F(x) da aggiungere all'input per ottenere l'output, mantenendo inalterata l'informazione e riducendo l'errore residuale. ResNet con una profondità fino a 152 livelli ha ottenuto risultati notevoli, come la vittoria alla ILSVRC 2015 con un errore del 3,6%, superando la performance media umana (5-10%). Tuttavia, l'aumento eccessivo della profondità può portare ad *overfitting*, come dimostrato da prototipi con 1.202 livelli.

DL NELL'IMAGING ISTEROSCOPICO

Ad oggi, solo due studi preliminari hanno valutato le prestazioni del DL nel imaging isteroscopico per la diagnosi delle lesioni endocavitarie benigne e maligne, ottenendo risultati favorevoli.[26-27]

Tuttavia, nessuno di questi studi ha valutato la performance del modello di DL nell'identificazione delle lesioni, ma è stata soltanto riportata l'accuratezza nella classificazione delle patologie intrauterine. Inoltre, nessuno studio ha mai valutato l'inclusione di specifici fattori clinici per il miglioramento della prestazione del modello di DL. In ultimo, i dati preliminari sulla performance dei modelli di DL devono ancora essere confermati da diversi studi prima di poter accettare questo metodo di AI come potenziale supporto all'attività clinica.[28]

Nel presente studio, abbiamo cercato di sviluppare un modello DL, denominato "HYSTERONET", per fornire uno strumento automatizzato per rilevare le patologie endometriali e, contestualmente, classificarle come lesioni intrauterine benigne o maligne, utilizzando immagini isteroscopiche di una serie consecutiva di donne con lesioni endometriali confermate patologicamente.

MATERIALI E METODI

Protocollo di studio:

Nel presente studio retrospettivo osservazionale di coorte si è utilizzato un database di casi clinici isteroscopici anonimi di pazienti consecutive con lesioni endocavitarie uterine classificate in base all'esito dell'esame istologico. Le pazienti sono state sottoposte ad esame isteroscopico negli ambulatori di isteroscopia dell'U.O. di Ginecologia delle Cliniche di San Pietro dell'Università di Sassari e del Policlinico Sant'Orsola dell'Università di Bologna nei primi 5 mesi del 2021.

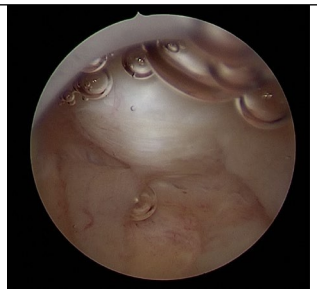
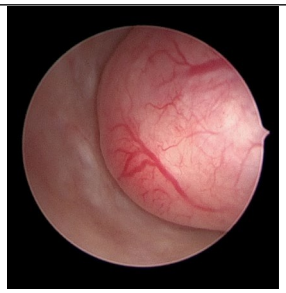
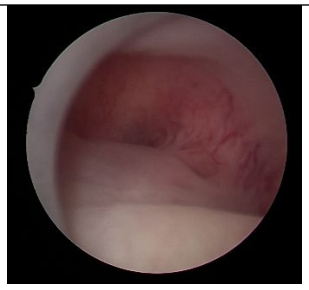
I criteri di esclusione nella selezione dei casi sono stati: assenza di adeguato esame istologico, mancanza di documentazione iconografica, presenza di dismorfismo uterino, ed assenza di lesioni endocavitarie.

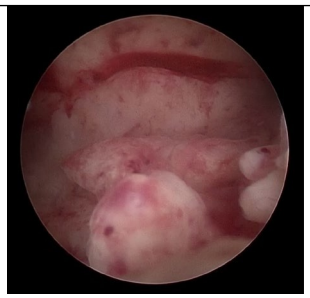
In collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria Informatica dell'Università di Pisa, i dati recuperati sono stati utilizzati per costruire il modello di DL per la classificazione e l'identificazione delle lesioni endocavitarie uterine senza e con l'aiuto dei dati clinici.

Le lesioni endocavitarie incluse nello studio sono state: polipi endometriali, miomi sottomucosi, iperplasia endometriale senza e con atipia, le alterazioni funzionali dell'endometrio (endometrio polipoide), ed i tumori dell'endometrio. Tutte le lesioni sono state confermate all'esame istologico (Fig.7).

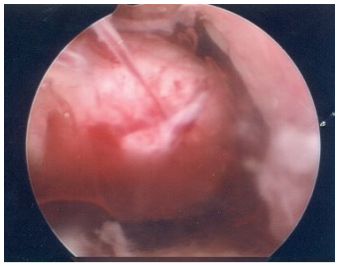
FIGURA 7: Esempi di immagini isteroscopiche.



Polipo endometriale	
	
Mioma sottomucoso	
	
Alterazionefunzionale dell'endometrio	**Iperplasia senza atipie**



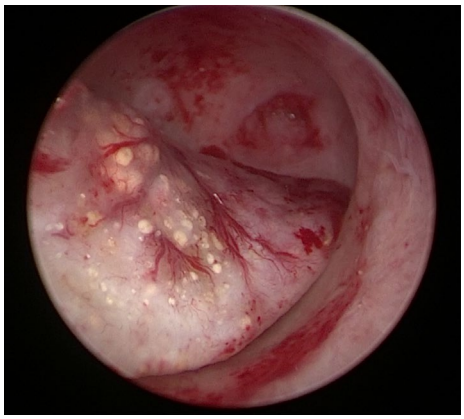
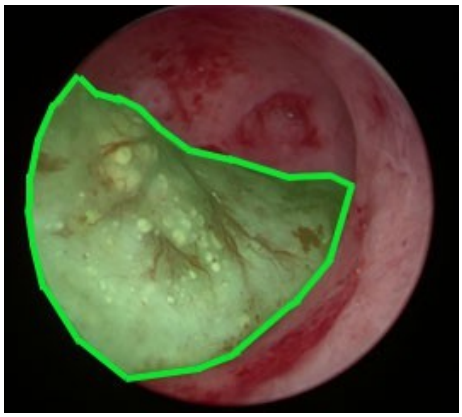

Iperplasia endometriale con atipia




Tumore dell'endometrio

Per la costruzione del modello di DL sono stati utilizzati dai casi idonei i fermo immagine dai video e le foto isteroscopiche. Le immagini acquisite sono state estratte con una risoluzione ridotta a 224x224 pixel. L'annotazione manuale è stata eseguita da un isteroscopista esperto (Fig. 8).

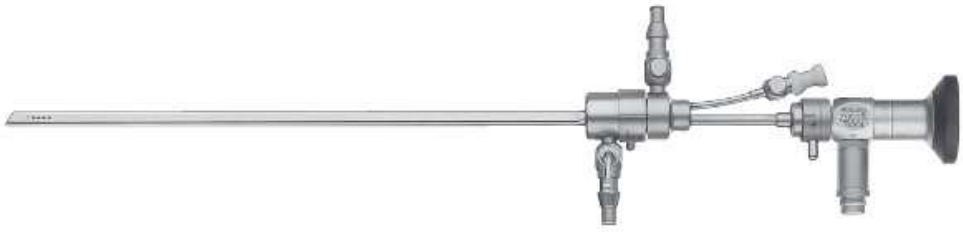
FIGURA 8: Annotazione manuale delle immagini.

Sistema endoscopico ambulatoriale:

L'isteroscopio secondo Bettocchi da 5 mm a flusso continuo (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) (Fig. 9). Tale strumento, lungo 36 mm, è composto da: un sistema ottico a lenti cilindriche da 2,9 mm, una camicia interna di 4,3 mm con canale operativo da 5 Fr, in cui viene alloggiata la strumentazione da 5 Fr, ed una camicia esterna di 5 mm. Le ottiche hanno una visione foro-obliqua di 30° con l'estremità a becco di clarino, volta a facilitare il transito atraumatico attraverso il canale cervicale e permettere una visione completa e panoramica della cavità uterina con la semplice rotazione sul suo asse. L'immagine è veicolata tramite la telecamera ad alta definizione al monitor, dove si riproduce l'immagine isteroscopica notevolmente ingrandita ed a colori.

FIGURA 9: Isteroscopio da 5 mm secondo Bettocchi a flusso continuo.



A.



B.

A. Isteroscopio da 5 mm secondo Bettocchi a flusso continuo;

B. Sistema ottico a lenti cilindriche da 2,9 mm.

La sorgente luminosa è a luce fredda con lampada allo xenon, che si collega all'endoscopio tramite un cavo di trasmissione a fibre ottiche. Il sistema di distensione

uterina, invece, è formato essenzialmente da una pompa peristaltica elettronica (Hamou Endomat, Karl Storz, Tuttlingen, Germany), nella quale pressione di erogazione (50-60 mmHg), flusso (200- 350 mL/min) e pressione di aspirazione (0,2 bar) della soluzione fisiologica possono essere predeterminati allo scopo di mantenere costante durante l'esame la distensione della cavità uterina e la sua conseguente visualizzazione.

Obiettivi dello studio:

L'obiettivo primario di questo studio è stata la valutazione dell'accuratezza del modello di DL nella classificazione delle lesioni endocavitarie uterine (accuratezza complessiva e per categoria di lesione) senza l'aiuto di dati clinici specifici.

Gli obiettivi secondari sono stati i seguenti, valutando:

- l'accuratezza del modello di DL nella classificazione delle lesioni endocavitarie uterine (complessiva e per categoria di lesione) con l'ausilio di dati clinici specifici;
- la precision (ovvero il valore predittivo positivo), recall (ovvero la sensibilità), specificità, e l'F1 score (ovvero la media armonica di precision e recall) del modello di DL nella classificazione delle lesioni endocavitarie uterine (complessiva e per categoria di lesione) con e senza l'aiuto di dati clinici specifici;
- la precision, recall e F1 score del modello di DL nell'identificazione delle lesioni endocavitarie uterine con e senza l'aiuto di dati clinici specifici;
- la performance migliore del modello di DL nell'identificazione e classificazione delle lesioni endocavitarie uterine durante la fase di test (complessiva o per categoria di lesione).

La classificazione si riferisce alla discriminazione fra tre categorie di lesioni uterine intracavitarie: quelle focali benigne (polipi endometriali e miomi), quelle diffuse benigne (iperplasia endometriale senza atipia, alterazioni funzionali dell'endometrio), e quelle preneoplastiche/neoplastiche (iperplasia endometriale con atipia e tumori dell'endometrio).

Dato che nella costruzione del dataset abbiamo incluso solo immagini con lesioni endocavitarie confermate all'esame istologico, nel presente studio non abbiamo avuto dei veri negativi per le metriche d'identificazione. Allo stesso tempo, le lesioni intracavitarie di altre categorie rispetto a quella presa in esame sono state considerate come veri negativi per le metriche di valutazione della classificazione.

I fattori clinici presi in considerazione per la performance del modello DL sono stati: età, stato menopausale, presenza di AUB, terapia ormonale, e l'assunzione di tamoxifene.

Modello "HYSTERONET":

Abbiamo sviluppato un modello di DL *end-to-end* per l'identificazione e la classificazione delle lesioni intracavitarie uterine. Il processo di DL si è svolto in tre parti: addestramento, validazione e test. Il dataset è stato diviso in tre gruppi in modo casuale con un rapporto di 60:20:20. Due gruppi sono stati utilizzati per l'addestramento e la validazione ed il gruppo rimanente è stato utilizzato per il test per valutare le prestazioni del modello finalizzato.

Come modello di DL abbiamo scelto la rete neurale convoluzionale ResNet50, in quanto permette livelli di accuratezza relativamente alti con piccoli dataset e con costi di apprendimento relativamente bassi. ResNet50 è stata preaddestrata con milioni di immagini di oggetti e natura dal Microsoft Common Objects in Context dataset ed è stata perfezionata con le immagini provenienti da quelli di addestramento e validazione precedentemente preparati.

Abbiamo utilizzato delle tecniche prestabilite per ridurre l'*overfitting* (ovvero nei modelli troppo complessi la rete impara a gestire solo le informazioni contenute nei dati di esempio, limitando le capacità di generalizzazione) durante il processo di validazione con un metodo iterativo:

a) "data augmentation", che genera in maniera sintetica ulteriori esempi di addestramento utilizzando trasformazioni casuali delle immagini. In tal

senso, si manipolano i dati presenti aggiungendo particolari effetti al fine di fornire contesti diversi alla rete neurale affinché essa possa estrapolarne meglio il contenuto semantico. Le tecniche più comuni consistono nel modificare la geometria delle immagini, come, ad esempio, riflessione, rotazione, traslazione, e la modifica di contrasto e/o luminosità;

b) "early stopping", mediante il quale si salvano i parametri della rete neurale nel punto di migliore prestazione, rispetto ai parametri ottenuti alla fine dell'addestramento.

Le prestazioni del modello DL sono state valutate utilizzando un campionatore bilanciato sulle unità d'immagine. Come descrizione sommaria, i fattori clinici sono stati incorporati nella "Region Proposal Network" e nella testa di classificazione (ovvero l'ultimo strato o serie di strati di una rete neurale che prende le caratteristiche apprese dai livelli precedenti e le utilizza per fare una previsione finale, come l'assegnazione di un'etichetta ad una classe specifica) e sono stati concatenati alle caratteristiche estratte dal "pooler" delle ROI, ovvero la componente della rete neurale che estrae e normalizza le caratteristiche di specifiche regioni di interesse in un'immagine (Fig. 10). Questo è particolarmente comune nei modelli di *object detection,* dove il modello deve concentrarsi su determinate aree dell'immagine che contengono oggetti di interesse per migliorare la precisione della classificazione o dell'identificazione.

FIGURA 10: Architettura dettagliata della Base-RCNN-FPN.

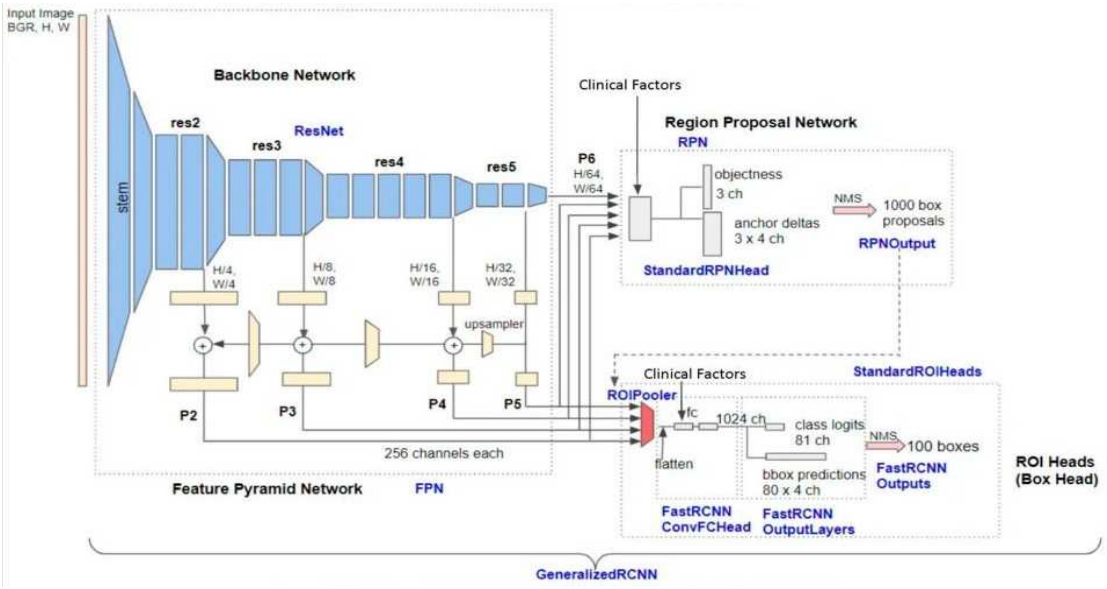


Immagine adattata da H. Honda [Digging into Detectron 2—Part 1|by Hiroto Honda|Medium]

RISULTATI

Popolazione dello studio e dataset:

Nel periodo di riferimento sono state eseguite 703 isteroscopie. Di queste, con l'applicazione dei criteri d'inclusione ed esclusione sopracitati, 437 sono state escluse dal dataset finale.

Abbiamo recuperato un totale di 1500 immagini da 266 casi isteroscopici: 186 (69,9%) casi con lesioni focali benigne, 25 (9,4%) con lesioni diffuse benigne, e 55 (20,7%) con lesioni preneoplastiche/neoplastiche.

Tra i casi con lesioni benigne focali, 21 erano miomi e 165 erano polipi; tra le lesioni diffuse benigne 19 erano alterazioni funzionali dell'endometrio (endometrio polipoide), mentre 6 erano casi di iperplasia endometriale senza atipia. Nel gruppo delle lesioni preneoplastiche/neoplastiche 7 erano iperplasie endometriali senza atipie, 12 neoplasie endometriali intraepiteliali, e 36 tumori dell'endometrio.

I fattori clinici specifici dell'intera popolazione di studio e per categoria di lesione intracavitaria uterina sono riassunti nella Tab. 1.

TABELLA 1: Fattori clinici specifici dell'intero campione e per categoria di lesione endocavitaria.

	Pazienti (n. 266)	Lesioni focali benigne (n: 186)	Lesioni diffuse benigne (n: 25)	Lesioni preneoplastiche/ neoplastiche (n: 55)
Età, media (range)	53,5 (27-87)	52 (27-83)	45 (29-76)	62,2 (39-87)
Menopausa, n (%)	132 (49,62)	83 (44,62)	5 (20)	44 (80)
AUB, n (%)	118 (44,36)	69 (37,09)	7 (28)	42 (76,3)
Terapia ormonale, n (%)	24 (9.02)	13 (6,98)	0 (0)	11 (20)
Tamoxifene, n (%)	6 (2.25)	5 (2,68)	1 (4)	0 (0)

Le immagini sono state casualmente suddivise nei tre sub-dataset: addestramento (n= 157), validazione (n= 54) e test (n= 55). (Tab. 2). I dataset sono stati sottoposti a *data augmentation*, ottenendo in totale 2.990 immagini.

TABELLA 2: Caratteristiche del dataset.

	Pazienti (n)	Immagini (n)	Pazienti nel set di training (n)	Immagini nel set di training (n)	Pazienti nel set di validation (n)	Immagini nel set di validation (n)	Pazienti nel set di testing (n)	Immagini nel set di testing (n)
Lesioni focali benigne	186	1110	111	667	37	273	38	170
Lesioni diffuse benigne	25	140	14	82	5	38	6	20
Lesioni preneoplastiche/neoplastiche	55	250	32	159	10	35	13	56
Totale	266	1500	157	908	54	355	55	237

Risultati dello studio:

Complessivamente, l'accuratezza del modello nella classificazione delle lesioni intracavitarie uterine senza l'aiuto di fattori clinici specifici è stata dell' 85,09 ± 1,18%. Nello specifico l'accuratezza è stata del 79,55 ± 1,29% per le lesioni focali benigne, 90,1% ± 0,91% per le lesioni diffuse benigne, e dell'85,63% ± 1,16% per le lesioni preneoplastiche/neoplastiche. Inoltre, i valori di precision, recall, specificità ed F1 score complessivi del modello senza l'aiuto dei dati clinici sono stati, rispettivamente, di 63,03 ± 6,14%, 49,66 ± 5,5%, 76,1 ± 3,67%, e 52,58 ± 3,43%. Le metriche complessive e per categoria di lesione del modello nella classificazione delle lesioni intrauterine senza l'aiuto di dati clinici sono riassunti nella Tab. 3.

TABELLA 3: Accuratezza, precision, recall, specificità e F1 score del modello DL nella classificazione delle lesioni intrauterine senza l'aiuto di fattori clinici.

	Precision	Recall	Specificità	F1 score	Accuratezza
Lesioni focali benigne	82,96 ± 0,54	92,64 ± 2,14	36,85 ± 7,18	87,29 ± 0,92	79,55 ± 1,29
Lesioni diffuse benigne	29,93 ± 8,58	21,17 ± 5,83	97,13 ± 1,45	28,27 ± 4,02	90,1 ± 0,91
Lesioni preneoplastiche/neoplastiche	51,7 ± 6,64	35,16 ± 7,67	94,32 ± 1,81	42,19 ± 5,32	85,63 ± 1,16
Complessivo	63,03 ± 6,14	49,66 ± 5,5	76,1 ± 3,67	52,58 ± 3,43	85,09 ± 1,18

I valori sono espressi come % (95% IC).

Abbiamo calcolato, inoltre, accuratezza, precision, recall, specificità e F1 score metriche complessive del modello con l'aiuto dei dati clinici, che sono stati, rispettivamente, di 86,55 ± 1,15%, 67 ± 4,4%, 52,14 ± 5,37%, 77,44 ± 3,37%, e 55,42 ± 3,76%. I valori complessivi e per categoria di lesione del modello nella classificazione delle lesioni intrauterine con l'aiuto di dati clinici specifici sono riassunti nella Tab. 4.

TABELLA 4: Accuratezza, precision, recall, specificità e F1 score del modello DL nella classificazione delle lesioni intrauterine con l'aiuto di fattori clinici.

	Precision	Recall	Specificità	F1	Accuratezza
Lesioni focali benigne	84,25 ± 1,18	94,31 ± 2,24	39,59 ± 6,79	88,8 ± 0,97	81,97 ± 1,15
Lesioni diffuse benigne	48,78 ± 6,22	29,92 ± 5,99	96,2 ± 1,45	34,45 ± 4,65	90,61 ± 1,14
Lesioni preneoplastiche/neoplastiche	67,97 ± 5,51	32,19 ± 7,06	96,52 ± 1,35	43,01 ± 5,43	87,07 ± 1
Complessivo	67 ± 4,4	52,14 ± 5,37	77,44 ± 3,37	55,42 ± 3,76	86,55 ± 1,15

I valori sono espressi come % (95% IC).

Per quanto riguarda la performance nell'identificazione delle lesioni intracavitarie uterine abbiamo calcolato la percentuale di lesioni rilevate, precision, recall, ed F1 score del modello senza l'ausilio dei dati clinici, che sono stati rispettivamente di 66,41 ± 3,39%, 88,27 ± 2,54%, 72,87 ± 3,5%, e 79,43 ± 2,55%.

Con l'aiuto dei dati clinici abbiamo ottenuto una percentuale di identificazione del 66,58 ± 4,64%, precision 86,82 ± 3,34%, recall 73,49 ± 4,56% e F1 score di 79,18 ± 3,62%. I dati relativi all'identificazione delle lesioni uterine intracavitarie senza e con l'ausilio di fattori clinici specifici sono riassunti nella Tab 5.

TABELLA 5: Detection, precision, recall e F1 score del modello DL nella identificazione delle lesioni uterine intracavitarie con e senza l'aiuto di fattori clinici specifici.

Fattori clinici	Detection	Precision	Recall	F1
No	66,41 ± 3,39	88,27 ± 2,54	72,87 ± 3,5	79,43 ± 2,55
Sì	66,58 ± 4,64	86,82 ± 3,34	73,49 ± 4,56	79,18 ± 3,62

I valori sono espressi come % (95% IC).

La miglior performance del modello DL nel compito della classificazione è stata ottenuta con l'ausilio dei dati clinici, come mostrato in Tab. 6.

TABELLA 6: Miglior performance del modello DL nella classificazione delle lesioni intrauterine.

	Precision	Recall	Specificità	F1	Accuratezza
Lesioni focali benigne	85,23	94,07	46,34	89,44	82,95
Lesioni diffuse benigne	37,5	50	93,9	42,86	90,91
Lesioni preneoplastiche/neoplastiche	72,73	27,59	97,96	40	86,36
Complessivo	80,11	80,11	90,06	80,11	86,74

I valori sono espressi come %.

Nel task dell'identificazione la miglior performance è stata ottenuta con l'aiuto dei fattori clinici specifici con detection di 85,82%, precision 93,12%, recall 91,63%, e F1 score 92,37%.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nonostante l'isteroscopia con eventuale biopsia endometriale rappresenti il gold standard nella diagnosi degli AUB e delle patologie intracavitarie uterine, tale tecnica diagnostica risulta influenzata dall'esperienza dell'operatore nel rilevare le aree sospette da campionare e nel distinguere tra le diverse patologie. Inoltre, la diagnosi isteroscopica delle lesioni intracavitarie uterine può risultare difficile anche in caso di esame eseguito da un operatore esperto.[2-6, 29, 30]

Di conseguenza, al fine di migliorare l'accuratezza rispetto alla valutazione soggettiva in Letteratura sono state proposte diversi approcci diagnostici, ad esempio Dueholm e coll. hanno sviluppato un sistema di punteggio isteroscopico per CE, che è stato validato prospetticamente in donne in menopausa con AUB e spessore endometriale di almeno 5 mm.[31] Tale sistema di punteggio denominato HYCA (acronimo derivato dalla crasi di due termini anglosassoni "HYsteroscopic CAncer"), è basato su diversi parametri endoscopici: contorno della superficie (proiezioni irregolari, polipoidi e papillari), presenza di necrosi (endometrio ad aspetto di zucchero filato, aree biancastre-grigiastre senza vasi sulla superficie), ed aspetto dei vasi (tortuosi a forma di "S", ad ansa, calibro irregolare, ramificazione irregolare e distribuzione irregolare).

I dati della Letteratura, inoltre, indicano che l'isteroscopia ha una bassa sensibilità soprattutto per l'iperplasia endometriale, dato che questa condizione patologica può non mostrare evidenti segni isteroscopici, mimando, ad esempio, un endometrio fisiologico secretivo oppure disfunzionale.[2,5,6,15, 32]

Inoltre, le differenti patologie possono coesistere. A riguardo, bisogna tener presente che spesso il CE coesiste con un quadro di IE. In una meta-analisi che includeva 15 studi retrospettivi e quasi 1,500 pazienti con IE, la percentuale di CE concomitante (diagnosticato entro tre mesi dalla diagnosi di IE) era del 32% (95% CI 26-40%), ma con un'elevata eterogeneità nei risultati.[33] Infine, risulta utile sempre ricordare come la diagnosi precoce di CE assuma un'importanza fondamentale, tenuto conto che gli stadi precoci sono correlati con una prognosi favorevole e che le pazienti in età fertile affette

da IE atipica o CE in stadio 1A senza invasione muscolare sono idonee ad un potenziale trattamento conservativo al fine di preservare la loro fertilità.[34]

Per provare a superare questi limiti diagnostici, recentemente, alcuni Autori hanno provato a costruire dei modelli di DL. Takahashi e coll. hanno recentemente usato un modello di DL su 177 pazienti con AUB per cercare di incrementare l'accuratezza diagnostica dell'isteroscopia nella diagnosi di CE.[26] Nel dettaglio, il modello di DL distingueva l'IE con atipia ed il CE da polipi, fibromi o endometrio normale con un accuratezza del 90%. Tuttavia, questo studio potrebbe avere alcuni limiti: i) non ha valutato la capacità del modello di rilevare lesioni endometriali; ii) non ha valutato il possibile aiuto di fattori clinici sulle prestazioni di apprendimento automatico; iii) non ha incluso casi di IE senza atipia; iv) non ha valutato l'istologia come standard di riferimento per tutti i casi; v) ha utilizzato un set di dati con immagini provenienti da un solo sistema isteroscopico, limitando la generalizzazione dei risultati.

Zhang e coll. hanno costruito un modello su 454 pazienti con lesioni intracavitarie uterine confermate all'esame istologico, mostrando un'accuratezza complessiva fino all'80,8% e 90%, rispettivamente, nella classificazione delle lesioni come benigne o premaligne/maligne. Tuttavia, anche questo studio non ha valutato l'accuratezza del modello nell'identificazione delle lesioni endometriali e l'accuratezza con l'aiuto di fattori clinici.[27]

Zhao e coll. hanno sviluppato un modello di DL per riconoscere in tempo reale i polipi endometriali nei video isteroscopici con un'accuratezza del 95%. Tuttavia, questo studio ha incluso solo video di polipi endometriali, non ha dimostrato l'accuratezza del modello nel non riconoscere come polipi lesioni endometriali diverse ed, inoltre, non è stata valutata nessuna classificazione delle lesioni.[35]

Nessuno di questi studi ha utilizzato il DL per identificare e classificare le lesioni intracavitarie uterine allo stesso tempo. Di conseguenza, con il presente studio abbiamo sviluppato un modello di DL per questi task ed abbiamo valutato la sua performance diagnostica (nella identificazione e classificazione) su immagini isteroscopiche di casi di donne che hanno eseguito l'esame per AUB o per sospetto ecografico di lesioni intracavitarie uterine successivamente confermate all'esame istologico.

Secondo le nostre conoscenze il nostro studio potrebbe essere, inoltre, il primo ad

utilizzare un modello di DL che include il potenziale aiuto di dati clinici.

Nel presente studio il modello di DL "HYSTERONET" ha mostrato una bassa accuratezza complessiva nell'identificazione e nella classificazione delle lesioni intracavitarie uterine. La miglior performance del modello è stata ottenuta con il modello "ibrido", ovvero con l'aiuto di fattori clinici specifici, per entrambi i task di classificazione e identificazione, sebbene il miglioramento sia di scarsa entità.

L'osservazione della bassa accuratezza nei due task potrebbe riflettere l'eterogeneità della patologia intracavitaria uterina, le piccole dimensioni e l'eterogeneità del dataset. Inoltre, la mancanza di immagini di cavità uterine normali ed il basso numero di casi conduce ad un problema di *dataset imbalance*. In ogni caso, la miglior performance del nostro modello di DL è similare a quella degli studi sopracitati.

Il modello "HYSTERONET" potrebbe, dunque, essere il punto di partenza per futuri modelli di DL migliorati. Al fine di migliorare la performance del modello di DL nella identificazione e classificazione delle lesioni intrauterine, le future ricerche dovrebbero essere concentrate sul training specifico della macchina sull'identificazione tra cavità uterina normale e anormale, al riconoscimento di ogni categoria di lesioni con un dataset più grande e bilanciato, e all'utilizzo di dati clinici completi, considerando l'impatto positivo, seppur lieve, mostrato nelle metriche dei compiti diagnostici proposti nel progetto di ricerca. Dopo lo sviluppo del modello, lo stesso dovrebbe essere sottoposto a validazione esterna con inclusione di più dati provenienti da altri centri. Una volta ottenuta un'alta performance, si potranno includere anche casi di altre patologie intracavitarie rare (ie, adenomioma polipoide atipico, pecoma, sarcoma, patologia del trofoblasto, residuo placentare ritenuto), che renderanno il modello di DL con un'accuratezza diagnostica tale da renderlo pronto al confronto diagnostico con gli endoscopisti esperti.

In conclusione, sebbene il nostro modello DL rappresenti un passo promettente verso la diagnosi automatizzata delle lesioni uterine, sono necessari perfezionamenti e validazioni prima della sua integrazione nella pratica clinica. Affrontando le limitazioni attuali e sfruttando i progressi nella tecnologia dell'AI, i futuri modelli DL hanno il potenziale per migliorare significativamente l'accuratezza e l'efficienza della diagnosi delle patologie uterine a beneficio della cura per i pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. BJOG 2017; 124:231.
2. Lasmar RB, Barrozo PRM, de Oliveira MAP, Coutinho ESF, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(5):409-412.
3. Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A, Tinelli A. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):737- 742.
4. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):87-91.
5. Garuti G, Cellani F, Garzia D, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: A retrospective study of 323 patients. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(3):247-253.
6. Garuti G, Angioni S, Mereu L, et al. Hysteroscopic view with targeted biopsy in the assessment of endometrial carcinoma. What is the rate of underestimatated diagnosis? The results of a multicenter Italian trial Gynecological Surgery. Published online 2020.
7. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Arch Gynecol Obstet 2012 Mar;285(3):839-43.
8. Costa Hde L, Costa LO. Hysteroscopy in menopause: analysis of the techniques and accuracy of the method. Rev Bras Ginecol Obstet 2008 Oct;30(10):524-530.
9. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and

classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet 2018; 143:393.

10. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113:3.

11. Prat J, Gallardo A et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. Pathology 2007; 39:72-87.

12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209.

13. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106:413.

14. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2018; 178:1210.

15. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75:135.

16. Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. Int J Cancer 2012; 131:1921.

17. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. Histopathology 2019; 74:676.

18. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, et al. Concordance between the hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia and histopathological examination. Diagnostics (Basel). 2019;9(4).

19. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. J Minim Invasive Gynecol 2011; 18:569.

20. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, Parazzini F. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Jun;237:48-56.

21. Michell, T. Machine Learning. s.l. : McGraw Hill, 1997.

22. Turing, Alan. Computing Machinery and Intelligence. s.l. : Mind, 1950.

23. Kelly BS, Judge C, Bollard SM, Clifford SM, Healy GM, Aziz A, Mathur P, Islam S, Yeom KW, Lawlor A, Killeen RP. Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). Eur Radiol. 2022 Nov;32(11):7998-8007. doi: 10.1007/s00330-022-08784-6. Epub 2022 Apr 14. Erratum in: Eur Radiol. 2022 Nov;32(11):8054.

24. Chlap P., Min H., Vandenberg N., Dowling J., Holloway L., Haworth A. A review of medical image data augmentation techniques for deep learning applications. J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2021;65:545–563.

25. Kaiming, He, et al. Deep Residual Learning for Image Recognition. 10 Dicembre 2015. arXiv:1512.03385v1.

26. Takahashi Y, Sone K, Noda K, et al. Automated system for diagnosing endometrial cancer by adopting deep-learning technology in hysteroscopy. PLoS One. 2021;16(3).

27. Zhang YZ, Wang ZH, Zhang J, et al. Deep learning model for classifying endometrial lesions. J Transl Med. 2021;19(1).

28. Sarno L., Neola D., Carbone L., Saccone G., Carlea A., Miceli M., Iorio G.G., Mappa I., Rizzo G., Di Girolamo R., et al. Use of artificial intelligence in obstetrics: Not quite ready for prime time. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2023;5:100792.

29. Garuti G, Sagrada PF, Frigoli A, et al. Hysteroscopic biopsy compared with endometrial curettage to assess the preoperative rate of atypical hyperplasia underestimating endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(3):971-979.

30. Lasmar RB, Dias R, Barrozo PRM, Oliveira MAP, da Silva Freire Coutinho E, da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1803-1807.

31. Dueholm M, Hjorth IMD, Secher P, et al. Structured hysteroscopic evaluation of endometrium in women with postmenopausal bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22:1215-1224.

32. Butureanu SA, Socolov RM, Pricop F, Gafitanu DM. Diagnostic hysteroscopy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(2):59-61.

33. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2020; 15:e0232231.

34. Casadio P, La Rosa M, Alletto A, Magnarelli G, Arena A, Fontana E, Fabbri M, Giovannico K, Virgilio A, Raimondo D, Guasina F, Paradisi R, Seracchioli R. Fertility Sparing Treatment of Endometrial Cancer with and without Initial Infiltration of Myometrium: A Single Center Experience. Cancers (Basel). 2020 Nov 29;12(12):3571.

35. Zhao A, Du X, Yuan S, Shen W, Zhu X, Wang W. Automated Detection of Endometrial Polyps from Hysteroscopic Videos Using Deep Learning. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8).

RELAZIONE SULLE ATTIVITA' SVOLTE

Studi pubblicati su riviste internazionali indicizzate su Pubmed

Raimondo D, Raffone A, Salucci P, Raimondo I, Capobianco G, et al. **Detection and Classification of Hysteroscopic Images Using Deep Learning.** Cancers (Basel). 2024 Mar 28;16(7):1315.

Turco LC, Raimondo D, Raffone A, Raimondo I, et al. **Horizontal versus vertical direction of posterior vaginal wall suture after eradication of rectovaginal endometriosis: A multicenter study.** Int J Gynaecol Obstet. 2024 Feb;164(2):550-556.

Raffone A, Raimondo D, Neola D, Travaglino A, Doglioli M, Ambrosio M, Raimondo I, et al. **Prevalence of sonographic signs in women with uterine sarcoma: a systematic review and meta-analysis.** Ultraschall Med. 2023 Sep 28.

Ceccaroni M, Ceccarello M, Raimondo I, et al. **"A Space Odyssey" on Laparoscopic Segmental Rectosigmoid Resection for Deep Endometriosis: A Seventeen-year Retrospective Analysis of Outcomes and Postoperative Complications among 3050 Patients Treated in a Referral Center.** J Minim Invasive Gynecol. 2023 Aug;30(8):652-664.

Fulgione C, Raffone A, Travaglino A, Arciuolo D, Santoro A, Cianfrini F, Russo D, Varricchio S, Raimondo I, et al. **Diagnostic accuracy of HIK1083 and MUC6 as immunohistochemical markers of endocervical gastric-type adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis.** Pathol Res Pract. 2023 Jan;241:154261.

Raimondo D, Raffone A, Renzulli F, Raimondo I, et al. **Clinical, laboratory and ultrasonographic risk factors for uterine artery arteriosclerosis: Insights for uterus transplantation.** Int J Gynaecol Obstet. 2023 May;161(2):579-585.

Raffone A, Raimondo D, Travaglino A, Rovero G, Maletta M, Raimondo I, Petrillo

M, Capobianco G, et al. **Sentinel Lymph Node Biopsy in Surgical Staging for High-Risk Groups of Endometrial Carcinoma Patients.** Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 21;19(6):3716.

Ianieri MM, Raimondo D, Rosati A, Cocchi L, Trozzi R, Maletta M, Raffone A, Campolo F, Beneduce G, Mollo A, Casadio P, Raimondo I, Seracchioli R, Scambia G. **Impact of nerve-sparing posterolateral parametrial excision for deep infiltrating endometriosis on postoperative bowel, urinary, and sexual function.** Int J Gynaecol Obstet. 2022 Oct;159(1):152-159.

Casadio P, Raffone A, Maletta M, Travaglino A, Raimondo D, Raimondo I, et al. **Clinical Characteristics of Patients with Endometrial Cancer and Adenomyosis.** Cancers (Basel). 2021 Sep 30;13(19):4918.

Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, et al. **Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Pers Med. 2021 Jul 23;11(8):704.

Raffone A, Seracchioli R, Raimondo D, Maletta M, Travaglino A, Raimondo I, et al. **Prevalence of adenomyosis in endometrial cancer patients: a systematic review and meta-analysis.** Arch Gynecol Obstet. 2021 Jan;303(1):47-53.