



**UNIVERSITÀ  
DI TORINO**

**Università degli Studi di Torino**

*Corso di Laurea di Medicina e Chirurgia*

**Studio pilota sull'utilizzo di algoritmi di  
intelligenza artificiale per la lettura  
automatica di caratteristiche ecografiche di  
masse annessiali.**

Tesi di Laurea

**Relatrice**

Prof.ssa Ferrero Annamaria

**Correlatore/Correlatrice**

Dott. Fuso Luca

**Candidata**

**Albano Camilla**

Matricola 895004

Anno Accademico 2024/2025

## Sommario

<b>Introduzione.....</b>	<b>3</b>
<b>Capitolo 1 - Le masse annessiali .....</b>	<b>4</b>
1.1 <i>Epidemiologia e fattori di rischio .....</i>	5
Epidemiologia del tumore dell’ovaio.....	5
Fattori di rischio e fattori protettivi del tumore dell’ovaio .....	5
1.2 <i>Classificazione delle masse annessiali.....</i>	10
Cisti ovariche e funzionali.....	10
Cisti annessiali benigne.....	13
Cisti annessiali maligne.....	21
1.3 <i>Diagnosi delle masse annessiali .....</i>	31
Segni e sintomi .....	31
Marcatori tumorali .....	33
Imaging.....	35
1.4 <i>Gestione delle masse annessiali.....</i>	38
Trattamento chirurgico delle masse annessiali.....	40
<b>Capitolo 2 – L’ecografia .....</b>	<b>42</b>
2.1 <i>L’ecografia transvaginale nella valutazione della pelvi femminile .....</i>	42
2.2 <i>International Ovarian Tumor Analysis (IOTA): terminologia e modelli predittivi</i>	46
Terminologia IOTA .....	47
Modelli predittivi .....	52
<b>Capitolo 3 - L’intelligenza artificiale.....</b>	<b>59</b>
3.1 <i>Modelli matematici e intelligenza artificiale .....</i>	59
3.2 <i>Applicazione dell’intelligenza artificiale nella diagnosi delle masse annessiali</i>	63
Considerazioni etiche sull’IA.....	68
<b>Capitolo 4 – Studio pilota sull’utilizzo di algoritmi di intelligenza artificiale per la lettura automatica di caratteristiche ecografiche di masse annessiali .....</b>	<b>70</b>
4.1 <i>Introduzione .....</i>	70
4.2 <i>Materiali e metodi.....</i>	73
Disegno dello studio .....	73
Acquisizione e interpretazione delle immagini ecografiche .....	74

Popolazione .....	76
Analisi statistiche .....	77
<i>4.3 Risultati</i> .....	79
Segmentazione automatica .....	80
Calcolo del <i>solid ratio</i> .....	83
<i>4.4 Discussione</i> .....	92
<i>4.5 Conclusioni</i> .....	99
<b>Bibliografia</b> .....	<b>101</b>
<b>Ringraziamenti</b> .....	<b>109</b>

## Introduzione

Le masse ovariche sono riscontrate frequentemente in ecografia nelle pazienti di ogni età. Possono essere masse benigne, le quali possono essere monitorate nel tempo senza necessità di intervento a meno che non insorgano delle complicanze, oppure possono essere masse borderline o maligne; queste devono essere valutate tempestivamente, tuttavia spesso sono diagnosticate in stadio avanzato con forti conseguenze sulla prognosi della paziente.

Risulta fondamentale condurre un'accurata valutazione clinica della massa ovarica per determinare se si tratti di una massa benigna o se abbia una certa probabilità di malignità e se richieda un trattamento medico o chirurgico urgente. Una diagnosi preoperatoria accurata permetterebbe di individuare tempestivamente le neoplasie infiltrative dell'ovaio e indirizzare la paziente ad un centro di riferimento per proseguire l'iter diagnostico-terapeutico; dall'altra parte, riconoscere le masse benigne consente di evitare di sottoporre queste pazienti a una chirurgia non indicata, in particolar modo se si tratta di una donna in età fertile con desiderio di prole.

Non sempre le caratteristiche ecografiche delle masse annessiali permettono all'operatore di discriminare con sicurezza le masse benigne da quelle maligne, soprattutto gli operatori meno esperti; nonostante negli ultimi anni siano stati introdotti dei modelli predittivi con una buona sensibilità e specificità nell'individuare il rischio di malignità della lesione, i risultati non raggiungono quelli della valutazione soggettiva di un operatore esperto. In questo contesto si inserisce il nostro studio, il quale valuta l'applicazione di algoritmi di intelligenza artificiale per supportare la diagnosi ecografica delle masse annessiali.

## Capitolo 1 - Le masse annessiali

La maggior parte delle masse annessiali originano dall'ovaio o della tuba di Falloppio; esistono tuttavia anche delle masse originanti da strutture limitrofe che devono entrare in diagnosi differenziale con quelle annessiali: possiamo trovare anche leiomiomi uterini, diverticoli vescicali, ascessi diverticolari e dell'appendice, neoplasie intestinali o cisti peritoneali. Come mostrato nella Tabella 1, le masse benigne di maggior riscontro sono gli endometriomi, mentre tra i tumori maligni prevalgono le neoplasie maligne primitive di stadio III.

**Prevalence of specific adnexal mass pathologies in patients in the International Ovarian Tumor Analysis group (IOTA) study (n = 4848)**

Tumor pathology	All patients, n (%)	Patients from oncology centers, n (%)	Patients from other hospitals, n (%)
<b>All benign pathologies</b>	<b>3183 (65.7)</b>	<b>1861 (57.0)</b>	<b>1322 (83.4)</b>
Endometrioma	845 (17.4)	456 (14.0)	389 (24.5)
Benign teratoma (dermoid)	512 (10.6)	334 (10.2)	178 (11.2)
Simple/parasalpingeal cyst	285 (5.9)	147 (4.5)	138 (8.7)
Functional cyst	128 (2.6)	69 (2.1)	59 (3.7)
Hydrosalpinx	112 (2.3)	53 (1.6)	59 (3.7)
Peritoneal pseudocyst	34 (0.7)	21 (0.6)	13 (0.8)
Abscess	45 (0.9)	34 (1.0)	11 (0.7)
Fibroma	245 (5.1)	168 (5.1)	77 (4.9)
Serous cystadenoma	543 (11.2)	326 (10.0)	217 (13.7)
Mucinous cystadenoma	359 (7.4)	203 (6.2)	156 (9.8)
Rare benign pathologies	75 (1.5)	50 (1.5)	25 (1.6)
<b>All malignant pathologies</b>	<b>1665 (34.3)</b>	<b>1402 (43.0)</b>	<b>263 (16.6)</b>
Primary invasive stage I	222 (4.6)	184 (5.6)	38 (2.4)
Primary invasive stage II	82 (1.7)	64 (2.0)	18 (1.1)
Primary invasive stage III	658 (13.6)	579 (17.7)	79 (5.0)
Primary invasive stage IV	102 (2.1)	88 (2.7)	14 (0.9)
Rare primary invasive pathologies*	113 (2.3)	80 (2.5)	33 (2.1)
Borderline stage I	249 (5.1)	197 (6.0)	52 (3.3)
Borderline stage II	9 (0.2)	6 (0.2)	3 (0.2)
Borderline stage III	25 (0.5)	23 (0.7)	2 (0.1)
Borderline stage IV	1 (0.02)	1 (0.03)	0
Secondary metastatic cancer	204 (4.2)	180 (5.5)	24 (1.5)

\* Including malignant sex cord-stromal tumors, germ cell tumors, mesenchymal tumors, lymphomas, and rare malignant epithelial tumors (eg, malignant Brenner tumor).

*Tabella 1 Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol 2016; 214:424.*

## 1.1 Epidemiologia e fattori di rischio

### Epidemiologia del tumore dell'ovaio

Secondo l'Associazione Italiana di Oncologia AIOM, nel 2024 in Italia ci sono state 5.423 nuove diagnosi di tumore dell'ovaio, occupando il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). Il tumore ovarico si associa ad un'elevata mortalità con 3.600 decessi nel 2022, è infatti considerato uno dei "big killers" tra le neoplasie ginecologiche (30%). Una mortalità così alta è attribuibile soprattutto alla diagnosi tardiva; infatti, la sintomatologia è tardiva e aspecifica e, ad oggi, non esistono strategie di screening efficaci per permettere una diagnosi precoce<sup>1</sup>.

A livello mondiale, il tumore dell'ovaio presenta un'incidenza di 324.603 nuovi casi nell'anno 2022 e 206.956 decessi (fonte: *GLOBOCAN 2022*). Fino all'inizio degli anni 2000 l'incidenza era più alta nei paesi Occidentali. Tuttavia, negli ultimi anni si è osservata un'inversione di tendenza con una riduzione dell'incidenza in Europa e Nord America<sup>2</sup>, probabilmente imputabile da una parte all'aumento dell'assunzione di contraccettivi orali<sup>3</sup> e dall'altra ad un cambiamento della classificazione dei tumori ovarici; infatti, si è scoperto che molti dei tumori sierosi di alto grado non originano dall'epitelio ovarico, bensì da carcinomi sierosi intraepiteliali tubarici (STIC - *serous tubal intraepithelial carcinoma*)<sup>4</sup>. Al contrario, sono aumentati i casi nell'Est Europa e in Asia, soprattutto nelle donne sotto i 50 anni.<sup>5</sup>

Circa il 75-80% delle pazienti presenta, al momento della diagnosi, una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV), mentre è più raro (10%) il riscontro di una neoplasia limitata alle ovaie (stadio FIGO I) o alla pelvi (FIGO II).<sup>1</sup>

### Fattori di rischio e fattori protettivi del tumore dell'ovaio

#### **Prevenzione**

Il metodo di prevenzione più efficace è la rimozione profilattica dell'organo, effettuando dunque una annessiectomia bilaterale. L'asportazione di ovaie e tube è stata pertanto il *gold standard* nella prevenzione per le donne portatrici della mutazione BRCA, in quanto permette la riduzione del rischio non solo del tumore

ovarico ma anche del tumore mammario. Tuttavia, bisogna considerare gli effetti avversi di questa pratica, causati dall'induzione di una menopausa precoce iatrogena: nelle donne in età pre-menopausale, l'asportazione delle ovaie provoca profondi cambiamenti ormonali con una riduzione della qualità di vita, aumento del rischio cardiovascolare, compromissione dell'omeostasi ossea e della vita sessuale. Infatti, la differenza con la menopausa fisiologica, che insorge in media intorno ai 51 anni, consiste nella riduzione graduale dei livelli di estrogeni; inoltre, anche dopo l'insorgenza della menopausa, l'ovaio continua a produrre testosterone e androstenedione, i quali verranno poi convertiti a livello periferico in estrogeni.<sup>6</sup>

In considerazione delle conseguenze dell'annessiectomia e dell'evidenza che una considerevole percentuale di tumori sierosi di alto grado originano in realtà dall'epitelio delle tube, la salpingectomia potrebbe essere preferita per la prevenzione dei tumori ovarici nelle donne portatrici di mutazioni germline di BRCA.

Ad oggi non disponiamo di metodiche diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità da permettere la diagnosi precoce dei tumori ovarici tramite campagne di screening efficaci sulla popolazione a rischio. Sono stati condotti dei trial multicentrici utilizzando come metodiche diagnostiche il dosaggio del CA-125 associato all'ecografia transvaginale; tuttavia, non sono state rilevate delle differenze in termini di mortalità rispetto al gruppo non sottoposto a screening<sup>7,8</sup>.

### ***Fattori genetici***

La familiarità di primo grado per tumori ovarici è il fattore di rischio più forte; tuttavia, i tumori ovarici ereditari rappresentano soltanto una piccola quota del totale. Infatti, quasi il 90% di questi tumori non presentano un'eziologia conosciuta<sup>9</sup>, sebbene siano stati identificati diversi fattori di rischio per il loro sviluppo.

Le mutazioni germinali di BRCA1 e BRCA2 sono i principali fattori di rischio genetici per lo sviluppo del tumore ovarico. Le loro mutazioni possono essere trasmesse per via autosomica dominante. Si tratta di geni oncosoppressori, coinvolti nella riparazione delle rotture a doppio filamento del DNA tramite la ricombinazione omologa<sup>10</sup>.

Il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio nel corso della vita è del 44-61% nel caso di mutazione di BRCA1 e del 17-24% nel caso di BRCA2<sup>2</sup>. Circa il 15% delle donne con tumore dell'ovaio presenta una mutazione a carico di uno di questi due geni, a prescindere dall'età alla diagnosi e dalla storia familiare, soprattutto nel caso degli istotipi sierosi<sup>11</sup>. Il rischio di sviluppare un tumore ovarico per le donne portatrici di una mutazione dei geni BRCA è dunque alto, ma la prevalenza di queste mutazioni nella popolazione generale è di circa lo 0.1-0.2%<sup>12</sup>.

Anche altri geni sono associati a un moderato aumento del rischio: anche in questo caso si tratta di geni coinvolti nei meccanismi di ricombinazione omologa (HR), come RAD51C/D, ATM, ATR, PALB2 e BRIP1; queste mutazioni configurano un fenotipo detto "*BRCAness*", simile a quello delle pazienti con mutazione germinale di BRCA1-2, che determina una prognosi migliore grazie ad elevate percentuali di risposta alla prima e alle successive linee di terapia a base di platino, lunghi intervalli di tempo tra le recidive<sup>13</sup>.

Altri geni associati al tumore ovarico sono quelli coinvolti nel mismatch repair, in particolare MLH1, MSH2 e MSH6, che sono associati alla sindrome di Lynch di tipo II<sup>14</sup>, condizione che comporta un'aumentata incidenza di neoplasie del colon-retto in soggetti non affetti da poliposi adenomatosa familiare. Inoltre, i pazienti portatori di questa sindrome presentano un rischio significativamente elevato di sviluppare tumori dell'endometrio, dell'ovaio, dello stomaco, dell'intestino tenue, del tratto urinario e delle vie biliari. Dal punto di vista istologico, la sindrome di Lynch causa neoplasie ovariche principalmente di tipo endometrioidale e a cellule chiare.

### ***Fattori ormonali***

Studi epidemiologici hanno mostrato come l'età al menarca e alla menopausa, il numero di gravidanze, l'allattamento e l'utilizzo di contraccettivi orali siano associati al rischio di sviluppare non solo un tumore dell'ovaio, ma anche della mammella e dell'endometrio. Ciò può essere spiegato con la teoria dell'*ovulazione incessante*<sup>15</sup>, secondo cui maggiore è il numero di cicli ovulatori nell'arco della vita della donna, maggiore sarà il rischio di sviluppare questo tipo di tumori. Al contrario, condizioni che riducono il numero di cicli ovulatori possono essere considerate come fattori protettivi.

È stato osservato come l'esposizione ripetuta delle cellule secretorie nella porzione distale delle tube al liquido follicolare contribuisca alla genesi del carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio<sup>16</sup>; infatti, il liquido follicolare contiene fattori di crescita, citochine e specie reattive dell'ossigeno in grado di determinare danni al DNA<sup>17</sup>, portando alla proliferazione delle cellule secretorie delle tube e all'accumulo di mutazioni di p53: di conseguenza, sembra che alla base della progressione tumorale vi sia l'infiammazione.

Un altro meccanismo patogenetico sembra essere legato a fenomeni immunologici che coinvolgono la *human mucin 1*, proteina transmembrana espressa a livello di diversi organi, tra cui mammella, tube ed endometrio<sup>18</sup>. Nei tumori che originano dall'epitelio duttale si ha una aumentata espressione di questa proteina, la quale favorisce l'insorgenza di metastasi e si associa a una peggior prognosi<sup>19</sup>.

Infine, è stata osservata un'associazione tra il rischio di tumori ovarici, endometriali e mammari e alti livelli di testosterone ed estradiolo sierici in menopausa: è stato ipotizzato un ruolo delle ovulazioni nell'aumentare la produzione post menopausale di testosterone e di estradiolo, in particolare nelle donne con un alto BMI<sup>20</sup>. Infatti, è possibile che le cellule tecali rimaste a seguito delle ovulazioni mantengano la capacità di produrre testosterone, il quale può poi essere convertito in estradiolo a livello periferico.

In conclusione, ci sono molti dati epidemiologici che supportano la correlazione tra il numero di cicli ovulatori nella vita della donna e l'aumento del rischio di sviluppare un carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio.

Bisogna considerare come fattori di rischio anche alcune comorbidità benigne ginecologiche, come l'endometriosi, in quanto aumenta il rischio di sviluppare tumori ovarici, in particolare gli istotipi endometrioide e a cellule chiare<sup>21</sup>. Gli istotipi endometrioide e a cellule chiare sono maggiormente associati alle variazioni dei livelli degli ormoni sessuali, essendo tumori che originano probabilmente da foci di endometriosi. È stata studiata anche l'associazione con la sindrome dell'ovaio policistico, in quanto causa alterazioni della frequenza delle ovulazioni e dei livelli degli ormoni sessuali; tuttavia, gli studi condotti hanno mostrato risultati

contrastanti<sup>2</sup>. Infine, è stato osservato un'associazione con fenomeni infiammatori come la PID: diversi studi hanno dimostrato come questa patologia possa causare un aumento di circa il 40% del rischio di sviluppare un tumore sieroso di alto grado dell'ovaio<sup>22</sup>.

### ***Fattori metabolici***

È stato ampiamente dimostrato che l'altezza e la quantità di grasso corporeo, misurata con il *Body Mass Index*, aumentano il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio.

Per quanto riguarda l'obesità, l'associazione è plausibile in quanto il tessuto adiposo è in grado di convertire gli androgeni in estrogeni grazie all'enzima aromatasi, rappresentando così la principale fonte di estrogeni in menopausa; inoltre, il tessuto adiposo secreta citochine pro-infiammatorie e adipochine<sup>23</sup>, favorendo così il processo carcinogenico. In particolare, l'obesità è stata correlata a un maggior rischio di sviluppare tumori endometrioidi, mucinosi e borderline, così come anche tumori endometriali e del tratto gastrointestinale, mentre non sono state osservate associazioni con gli istotipi sieroso di alto grado e a cellule chiare<sup>24</sup>.

È stata studiata una possibile associazione tra il diabete mellito di tipo 2 e lo sviluppo di tumori in diverse sedi corporee, ma per quanto riguarda le neoplasie ovariche tale associazione risulta essere debole<sup>2</sup>.

### ***Stile di vita***

Adottare uno stile di vita attivo, con attività fisica regolare, riduce il rischio di sviluppare tumori in diverse sedi anatomiche in quanto ha effetti benefici sul metabolismo e sull'infiammazione cronica, oltre a prevenire l'obesità<sup>23</sup>.

È stato dimostrato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare tumori mucinosi invasivi e borderline, con un rischio che aumenta in proporzione alla durata del periodo di esposizione, mentre decresce a seguito dell'interruzione dell'abitudine tabagica. Al contrario, è stata osservata una riduzione dell'incidenza di tumori endometrioidi e cellule chiare, probabilmente a causa dell'inibizione dell'aromatasi e di alterazioni nel *signaling* ormonale<sup>25</sup>.

Per quanto riguarda l'assunzione di farmaci, è stato osservato che le donne che assumono frequentemente aspirina hanno un rischio ridotto di sviluppare tumori ovarici<sup>26</sup>. È stato osservato lo stesso beneficio anche per l'assunzione di statine, le quali inibiscono l'HMG-CoA reduttasi riducendo i livelli di colesterolo, anche se il rapporto causale non è stato ben definito per il possibile ruolo di fattori confondenti<sup>27</sup>.

Infine, è stato ampiamente studiato il ruolo del talco nello sviluppo di tumori ovarici in quanto è una sostanza naturale molto simile all'asbesto, noto carcinogeno. Studi caso controllo hanno dimostrato un rischio relativo tra 1.24 e 1.35 per le donne che usano il talco nell'area genitale; sebbene gli studi prospettici di coorte abbiano mostrato solo una debole associazione, nel complesso si può affermare che esiste una associazione, anche se piccola, tra utilizzo di talco e tumori ovarici, probabilmente a causa della contaminazione di questa sostanza con l'asbesto e del ruolo pro-infiammatorio che il talco può avere a livello dei tessuti dell'apparato riproduttivo<sup>28</sup>.

## **1.2 Classificazione delle masse annessiali**

Esistono diverse tipologie di masse annessiali, la cui epidemiologia varia in base alla classe di età, in quanto alcune masse sono stimulate dai livelli di ormoni sessuali che variano nell'arco della vita della donna.

Possono essere divise tra quelle che originano a seguito dei processi ovulatori, normali o abnormi, quindi dette funzionali, e quelle che originano da processi neoplastici.

### **Cisti ovariche e funzionali**

Come anticipato, alcune masse annessiali sono associate ai processi ovulatori e pertanto vengono chiamate cisti funzionali. Durante una normale ovulazione, un follicolo va incontro a maturazione fino alla sua rottura e al rilascio dell'ovocita; successivamente si ha la formazione del corpo luteo, il quale produrrà progesterone

per sostenere la gravidanza oppure, in assenza di concepimento, andrà incontro a involuzione diventando un corpus albicans.

### **Cisti follicolari**

Le cisti follicolari sono delle cisti funzionali che derivano da un'alterazione del normale sviluppo del follicolo di Graaf: in condizioni fisiologiche, infatti, questo follicolo va incontro a rottura per permettere l'ovulazione; qualora ciò non avvenga, esso può continuare a crescere, determinando la formazione di una cisti. Questo fenomeno è frequentemente associato a disfunzioni nel rilascio delle gonadotropine, le quali regolano i processi ovulatori.

Le cisti follicolari possono essere singole o multiple e possono raggiungere dimensioni tali da essere obiettivabili alla palpazione addominale, sebbene in genere siano asintomatiche. Generalmente misurano tra i 3 e gli 8 cm di diametro, mentre le formazioni inferiori ai 3 cm vengono considerate come follicoli funzionali normali.

Ecograficamente, si presentano come lesioni uniloculari, con un contenuto completamente anecogeno, con pareti sottili e margini regolari<sup>29</sup>.

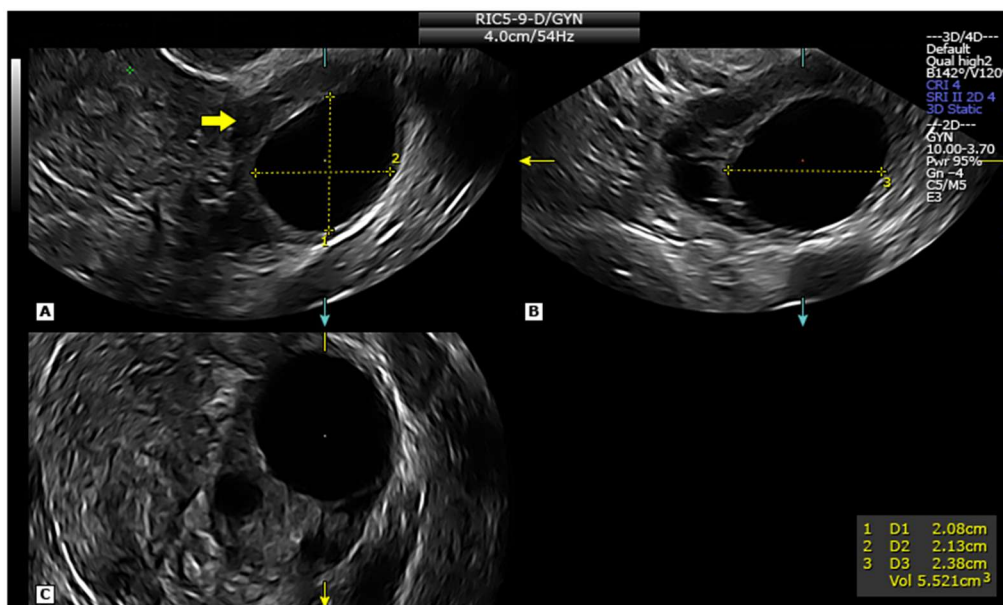


Figura 1 Cisti follicolare.

### **Cisti luteiniche**

Le cisti luteiniche sono delle lesioni funzionali che originano da un corpo luteo che, anziché regredire fisiologicamente, va incontro a un aumento volumetrico. In alcuni

casi, la cisti può rompersi, provocando dolore pelvico o addominale acuto per la fuoriuscita di sangue che causa irritazione peritoneale.

All'esame ecografico, le cisti luteiniche si presentano come formazioni uniloculari, con pareti spesse e con contenuto emorragico, le cui dimensioni possono essere variabili, generalmente sono comprese tra i 3 e gli 11 cm. Tuttavia, la diagnosi ecografica può risultare complessa, tanto che questa lesione viene definita da alcuni autori "la grande imitatrice", poiché la presenza di materiale ematico organizzato e reazioni fibrotiche possono simulare altre condizioni, come le cisti endometrioidiche. Un elemento distintivo, tuttavia, è rappresentato dalla tipica ipervascolarizzazione periferica, osservabile all'ecocolordoppler con il caratteristico pattern definito "ring of fire", che è espressione dell'intensa neoangiogenesi delle cellule luteinizzate della teca<sup>29</sup>.

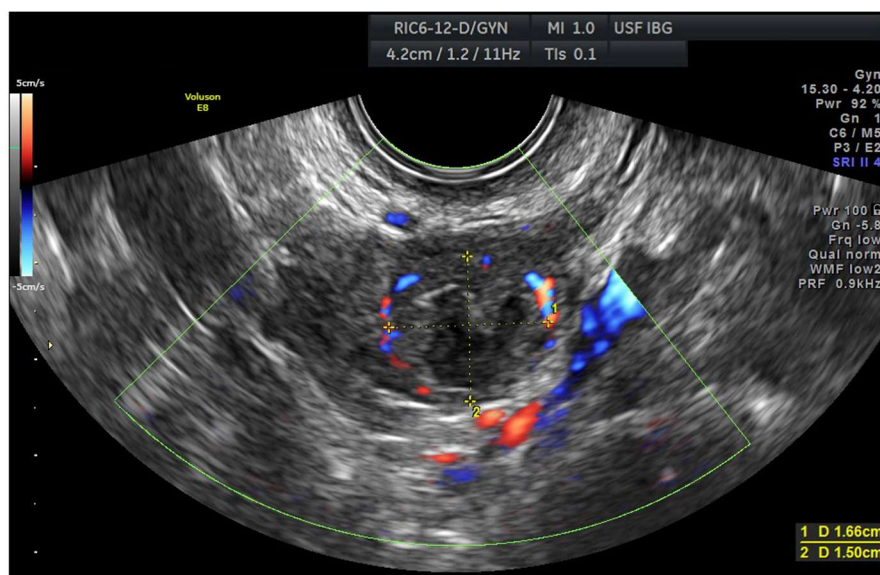


Figura 2 Cisti luteinica.

### **Cisti teco-luteiniche**

Le cisti teco-luteiniche rappresentano una rara variante dei follicoli, caratterizzati da luteinizzazione e ipertrofia della teca interna. Possono formarsi a seguito di un'eccessiva stimolazione da parte di livelli elevati di gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -hCG) o a causa di un'aumentata sensibilità ovarica a tale ormone. Di conseguenza, risultano frequentemente correlate a condizioni quali patologie del trofoblasto gestazionale, gravidanze multiple e sindrome da iperstimolazione ovarica,

spesso secondaria a tecniche di procreazione medicalmente assistita. La loro insorgenza, invece, è rara nelle gravidanze fisiologiche.

Queste cisti sono solitamente bilaterali, presentano dimensioni comprese tra 1 e 4 cm e contengono un liquido chiaro o giallastro.

Essendo cisti funzionali, tendono a regredire spontaneamente nel giro di 60 giorni, senza necessità di trattamento, salvo il manifestarsi di complicanze. In alcuni casi, può essere suggerita la somministrazione di contraccettivi orali per regolarizzare l'assetto ormonale, sebbene non vi siano evidenze conclusive a supporto della loro efficacia nel favorire una più rapida risoluzione della lesione<sup>29,30</sup>.

## Cisti annessiali benigne

Le cisti annessiali benigne, insieme alle cisti funzionali, rappresentano circa il 65% delle masse ovariche<sup>31</sup>. Possono originare da diversi tessuti ed essere quindi classificate istologicamente in tumori di superficie epiteliali, tumori stromali e dei cordoni sessuali e tumori a cellule germinali.

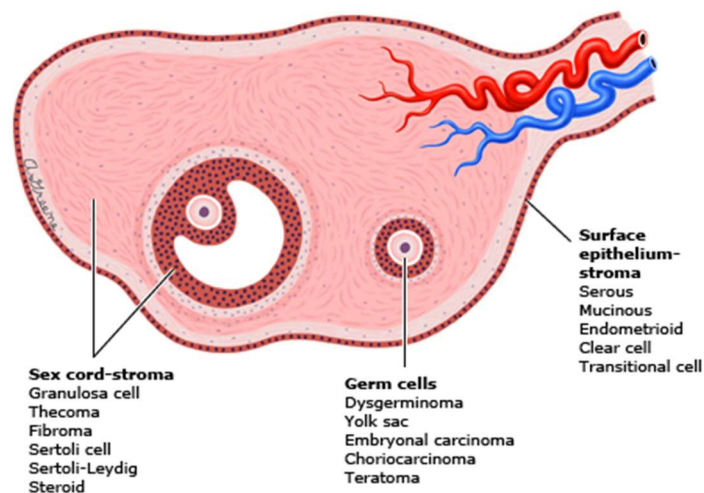


Figura 3 Origine istologica dei tumori ovarici

L'istotipo più comune tra i tumori benigni nelle pazienti in età fertile è il teratoma cistico maturo (cisti dermoide), seguito dal cistoadenoma sieroso e mucinoso.

## Cisti endometriosica

La cisti endometriosica non origina da tessuti fisiologicamente presenti a livello ovarico, ma si sviluppa a partire da focolai di endometriosi localizzati sulla superficie dell'ovaio. Tali focolai ectopici di endometrio possono andare incontro a incapsulamento tramite formazione di una parete fibrosa, determinando la comparsa di una cisti per progressivo accumulo di sangue.

Ecograficamente, si tratta di lesioni non vascolarizzate, a pareti spesse, contenenti materiale emorragico denso che conferisce il tipico aspetto iperecogeno omogeneo definito "a vetro smerigliato"; per l'aspetto macroscopico del contenuto, vengono comunemente definite "cisti cioccolato". Le dimensioni possono variare, andando da pochi millimetri fino a circa 10 cm di diametro, e la cisti può risultare mobile oppure adesa a strutture pelviche adiacenti.

Dal punto di vista clinico, le cisti endometriosiche possono essere asintomatiche oppure si possono associare ai sintomi tipici dell'endometriosi, come dolore pelvico cronico, dismenorrea, dispareunia, infertilità e disturbi legati alla sede di impianto del tessuto endometriale ectopico. Dal momento che si tratta di tessuto sensibile alla stimolazione ormonale, queste formazioni tendono a regredire spontaneamente con la menopausa, divenendo spesso asintomatiche<sup>29</sup>.

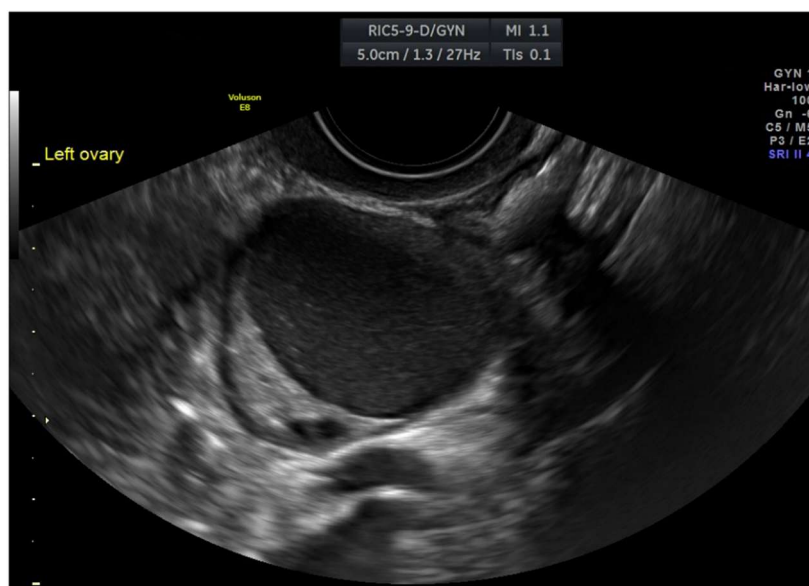


Figura 4 Cisti endometriosica.

## **Leiomioma**

Un leiomioma è una massa benigna che origina dal tessuto muscolare liscio, originante di solito dall'utero, ma può anche localizzarsi nel legamento largo. I fibromi che si localizzano nella parete posteriore dell'utero, estendendosi verso il fondo del sacco di Douglas, oppure che insorgono dal fondo uterino come formazione pedunculata, sono difficili da riconoscere come massa benigna e vengono, pertanto, spesso interpretati come una neoplasia ovarica.

Ciò avviene soprattutto nei casi in cui avvenga degenerazione cistica del fibroma, determinando la comparsa ecografica di un centro anecogeno ripieno di liquido e aumentando il sospetto clinico di un tumore ovarico. Questo sospetto è ulteriormente alimentato da un eventuale innalzamento del livello sierico dell'antigene tumorale CA-125. L'utilizzo del Color Doppler può aiutare a distinguere un leiomioma da una neoplasia solida ovarica in quanto, nel primo caso, si può visualizzare l'asse vascolare del peduncolo in comunicazione con l'utero.

## ***Tumori benigni epiteliali***

### **1- Cistoadenoma sieroso**

Il cistoadenoma sieroso rappresenta il tumore benigno epiteliale dell'ovaio di più frequente riscontro nelle donne in età riproduttiva, tra i 20 e i 40 anni. Il termine "sieroso" si riferisce all'aspetto del contenuto della cisti, il quale è costituito da un liquido chiaro; tuttavia, in anatomia patologica viene utilizzato anche per indicare un epitelio che richiama quello tubarico (cellule ciliate miste a cellule secretorie).

Dal punto di vista macroscopico, il cistoadenoma sieroso presenta una parete cistica sottile, liscia e traslucida, priva di ispessimenti epiteliali rilevanti; talvolta possono essere presenti piccole proiezioni papillari ed è comunemente uniloculare. La localizzazione è più frequentemente monolaterale, ma in circa il 20% dei casi può essere bilaterale; in tal caso si associa più frequentemente alla variante maligna, ossia l'adenocarcinoma sieroso.

Spesso il cistoadenoma sieroso viene diagnosticato incidentalmente durante un esame ecografico di routine; all'esame ecografico la lesione appare come una cisti

aneogena, uniloculare, con pareti sottili e prive di vascolarizzazione al Color Doppler.

La gestione è di solito di tipo conservativo, ad eccezione dell'insorgenza di complicanze, come la torsione del peduncolo ovarico<sup>29</sup>.

## **2- Cistoadenoma mucinoso**

I cistoadenomi mucinosi rappresentano circa il 10-15% delle neoplasie benigne ovariche e si riscontrano prevalentemente nelle pazienti di età compresa tra i 40 e i 50 anni. Queste neoplasie sono costituite da un epitelio cilindrico muciparo monostratificato, simile all'epitelio endocervicale o a quello intestinale; inoltre, le cellule di questo epitelio secernono un materiale gelatinoso ricco in mucopolisaccaridi e glicoproteine.

All'esame ecografico, l'aspetto della cisti varia in base al tipo cellulare predominante: le forme con epitelio di tipo endocervicale sono spesso uniloculari, mentre quelle costituite da cellule di tipo intestinale si presentano più frequentemente come lesioni multiloculari. I cistoadenomi mucinosi si presentano come lesioni cistiche, talora di dimensioni rilevanti, con setti sottili e non vascolarizzati, pareti interne regolari e contenuto low-level. A differenza dei cistoadenomi sierosi, la bilateralità si osserva solo nel 5% dei casi.

Clinicamente, questi tumori sono spesso asintomatici, ma possono manifestarsi con sintomi aspecifici, come sensazione di peso o algia addominale, o con la presenza di una massa palpabile. Nelle pazienti in età postmenopausale, la massa può talvolta determinare una produzione ormonale prevalentemente estrogenica, che può causare iperplasia endometriale e metrorragie.

L'approccio terapeutico è solitamente conservativo, salvo nei casi in cui siano presenti sintomi, complicanze o nei casi in cui l'elevato numero di loculi renda difficile escludere la presenza di caratteristiche di malignità. In tal caso possono essere asportate chirurgicamente, con un possibile rischio di recidiva nonostante si tratti di masse benigne<sup>29</sup>.

### **3- Cistoadenofibroma**

I cistoadenofibromi sono lesioni poco comuni nel contesto delle neoplasie ovariche benigne e sono caratterizzati da una marcata proliferazione dello stroma fibroso sottostante l'epitelio. Si presentano spesso come masse di dimensioni ridotte e con una struttura multiloculare, con formazioni papillari semplici, meno complesse e ramificate rispetto a quelle osservabili nei comuni cistoadenomi. L'epitelio di rivestimento può presentare un'istologia sierosa, mucinosa, endometrioides o di tipo transizionale.

Dal punto di vista ecografico, il reperto più caratteristico è rappresentato da una cisti uniloculare di piccole dimensioni, contenente papille iperecogene di modesta entità, prive di segnale vascolare al Color Doppler.

### **4- Tumore di Brenner**

Il tumore di Brenner è un tumore ovarico raro, rappresentando circa il 2-3% di tutti i tumori epiteliali dell'ovaio. Origina dall'epitelio transizionale del tratto urinario; infatti, istologicamente, è caratterizzato da uno stroma fibroso, simile a quello dell'ovaio normale, nel quale si osservano nidi di cellule morfologicamente affini a quelle dell'urotelio; più raramente, lo stroma può essere costituito da fibroblasti leggermente rigonfi, simili alle cellule della teca, e può mostrare attività endocrina.

Occasionalmente, si può osservare una metaplasia mucinosa delle cellule situate al centro dei nidi transizionali. Tale fenomeno giustifica l'associazione, nel 10% dei casi, tra tumori di Brenner e cistoadenomi mucinosi.

Nel 90% dei casi si tratta di un tumore benigno, mentre le forme borderline e maligne sono molto rare. Possono insorgere a qualunque età, con un picco tra i 50 e i 70 anni; spesso vengono riscontrate incidentalmente durante i controlli ginecologici di routine. Infatti, nella maggior parte dei casi sono asintomatici; tuttavia, talvolta possono determinare algie addominali, spotting, ritenzione urinaria, ascite o sindrome di Meigs (costituita dal riscontro di una massa annessiale associata alla presenza di ascite e versamento pleurico).

I tumori di Brenner benigni hanno dimensioni intorno ai 5-6 cm, ma in alcuni casi possono anche superare i 10 cm. All'esame ecografico, il tumore di Brenner si

presenta prevalentemente come una massa completamente solida, sebbene si possa presentare anche come lesioni cistiche, con o senza componente solida, generalmente caratterizzate da una scarsa vascolarizzazione. Tuttavia, spesso l'aspetto ecografico richiama quello dei tumori maligni ovarici, portando a difficoltà nella gestione della paziente, dato l'esiguo numero di casi su cui sono stati condotti gli studi<sup>32</sup>.

### ***Tumori stromali e dei cordoni sessuali***

I tumori stromali e dei cordoni sessuali sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dalle cellule stromali che normalmente circondano l'oocita<sup>29</sup>. Alcuni di questi tumori possono produrre androgeni o estrogeni e, di conseguenza, portare a manifestazioni da virilizzazione o da eccesso di estrogeni; inoltre, la misurazione degli ormoni sessuali e di altri markers tumorali possono avere un ruolo nella diagnosi di queste masse.

Sono meno frequenti dei tumori epiteliali e di quelli germinali; infatti, i tumori stromali e dei cordoni sessuali benigni rappresentano meno del 4% delle neoplasie benigne; l'età media alla diagnosi è 50 anni<sup>33</sup>.

#### **1- Tecoma**

Il tecoma è un tipo di tumore che si riscontra prevalentemente nelle donne in postmenopausa. Rappresenta circa il 2% di tutte le neoplasie ovariche e potrebbe trattarsi non di un vero e proprio tumore, ma una condizione di iperplasia della corticale stromale.

Dal punto di vista istologico, la massa è costituita da cellule fuse, rigonfie e contenenti gocce lipidiche, morfologicamente simili alle cellule della teca. Le dimensioni dei tecomi variano da pochi centimetri fino a raggiungere i 20 cm di diametro. All'indagine ecografica si presentano tipicamente come masse solide, unilaterali.

Spesso sono funzionalmente attivi, in quanto possono produrre estrogeni, e quindi possono causare l'insorgenza di episodi di metrorragia, anche nelle pazienti in menopausa.

## **2- Fibroma e fibrotecoma**

I fibromi rappresentano l'istologia più comune tra i tumori stromali e dei cordoni sessuali benigni, costituendo circa il 4% di tutte le neoplasie ovariche. Sono composti prevalentemente da fibroblasti, mentre i fibrotecomi sono costituiti da una commistione di fibroblasti e cellule fusate, rigonfie, contenenti gocce lipidiche, caratteristiche dei tecomi.

A differenza dei tecomi, i fibromi e i fibrotecomi si riscontrano più frequentemente nelle donne in età premenopausale, con un'età media di circa 48 anni alla diagnosi, e raramente sono responsabili della produzione di estrogeni. Generalmente sono masse asintomatiche, infatti vengono spesso identificati come reperti incidentali durante esami di imaging effettuati per altri motivi.

Le lesioni di piccole dimensioni possono apparire come noduli polipoidi superficiali o come piccoli noduli non capsulati all'interno del parenchima ovarico; invece, quando le dimensioni di queste masse sono maggiori, si presentano come masse solide, di consistenza dura, con superficie liscia e colorazione grigio-biancastra lievemente irregolare.

In ecografia appaiono come masse unilaterali iper o ipoecogene, con acoustic shadows. Possono presentare eventuali calcificazioni, aree di necrosi focale, emorragie o aree di degenerazione cistica che, se di grandi dimensioni, appaiono come cisti ripiene di liquido sieroso ricco di proteine con parete irregolare. La vascolarizzazione di solito è minima o moderata. La maggior parte dei fibromi e fibrotecomi hanno dimensioni importanti, talvolta maggiori di 10-15 cm di diametro, e solo un terzo sono più piccoli di 3 cm.

Alcuni fibromi e fibrotecomi possono presentarsi con delle caratteristiche ecografiche atipiche e, di conseguenza, possono essere erroneamente interpretati come neoplasie maligne; infatti, possono presentare ascite, vascolarizzazione rilevabile al Color Doppler oppure determinare un aumento dei livelli sierici di CA-125.

Nel 10-15% dei casi presentano anche ascite, mentre nell'1% dei casi idrotorace, soprattutto per quanto riguarda le masse di maggiori dimensioni.

### ***Tumori a cellule germinali***

I tumori a cellule germinali dell'ovaio originano dalle cellule germinali primordiali ovariche. Possono presentarsi come tumori benigni o maligni e costituiscono circa il 15-20% di tutte le neoplasie ovariche. I tumori a cellule germinali insorgono prevalentemente in pazienti giovani di età compresa tra i 10 e i 30 anni, andando a costituire circa il 70% delle neoplasie ovariche in questa fascia d'età. I teratomi maturi possono essere riscontrati occasionalmente anche nelle pazienti in età postmenopausale; tuttavia, i tumori maligni a cellule germinali sono estremamente rari in questo gruppo di pazienti<sup>29</sup>.

#### **1- Teratoma maturo**

Il teratoma maturo cistico, anche chiamato cisti dermoide, è la neoplasia ovarica di più frequente riscontro nella seconda e terza decade di vita<sup>34</sup>.

È costituito da tessuti differenziati derivanti da tutti e tre i foglietti germinativi (ectoderma, mesoderma ed endoderma), tra cui cartilagine, tessuto osseo, tessuto tiroideo e tessuto nervoso. Questi tessuti si trovano racchiusi all'interno di una cavità cistica delimitata da epitelio squamoso stratificato, sotto il quale si possono osservare ghiandole sebacee, materiale pilare e altri annessi cutanei. La presenza di tessuto neuroepiteliale immaturo all'interno della lesione deve far sospettare la possibilità che si tratti di un teratoma cistico immaturo, quindi con un potenziale maligno, che richiede una gestione clinica differente.

Ecograficamente, il teratoma cistico maturo si presenta tipicamente come una massa cistica uniloculare, con contenuto iperecogeno misto a componenti fluide. Inoltre, si può spesso osservare la presenza del nodulo di Rokitansky, un'area intensamente iperecogena associata ad artefatto di "acoustic shadowing", la quale è patognomonica per i teratomi cistici maturi<sup>35</sup>. In circa il 10-15% dei casi, la lesione è presente bilateralmente<sup>29,36</sup>.

Sono asintomatici, a meno che insorgano complicanze come torsione e rottura.

L'approccio è chirurgico per via laparoscopica.

## **Cisti annessiali maligne**

### ***Tumori borderline***

I tumori ovarici borderline, BOT, sono dei tumori epiteliali che presentano sia caratteristiche benigne sia caratteristiche maligne. Infatti, sono caratterizzati da attività mitotica e atipie nucleari, pur non presentando infiltrazione stromale; ciò nonostante, fino al 10% dei tumori borderline presentano aree di microinvasione.

Rappresentano circa il 14-15% delle neoplasie epiteliali ovariche. Possono presentare diverse istologie, nella maggior parte dei casi si tratta di tumori sierosi o mucinosi, più raramente endometrioidi, a cellule chiare o tumori di Brenner.

Dal punto di vista clinico, la presentazione è analoga a quella delle altre masse annessiali. Possono essere asintomatiche, oppure causare dolore addominale o pelvico o dispareunia. Al contrario dei tumori invasivi, i BOT non causano ascite, occlusione intestinale, versamento pleurico o tromboembolismo venoso.

Il riscontro può essere anche di natura occasionale. All'ecografia i BOT sono caratterizzati tipicamente da lesioni uniloculari solide, con la presenza di papille irregolari vascolarizzate al color Doppler. In questi tumori la misurazione dei livelli sierici di CA-125 non ha valore diagnostico.

Di solito i tumori borderline vengono trattati con chirurgia laparoscopica, con la possibilità di conversione nel caso in cui durante l'intervento si osservino caratteristiche suggestive di invasività che richiedono una stadiazione e una chirurgia di debulking. La volontà di bilanciare tra loro la radicalità chirurgica, la sicurezza oncologica e l'impatto del trattamento, ha già determinato cambiamenti significativi nei protocolli gestionali nel corso degli ultimi decenni e rappresenta tuttora una sfida complessa.

Circa un terzo delle pazienti con diagnosi di BOT hanno meno di 40 anni; quindi, la diagnosi avviene circa 15 anni prima rispetto alle pazienti a cui viene diagnosticato un tumore maligno dell'ovaio: ciò rende molto importante considerare l'impatto che la chirurgia può avere sulla funzionalità ovarica e sulla fertilità della donna. Dunque, la diagnosi e il management di questi tumori sono spesso problematici.<sup>37</sup>

La prognosi dei tumori borderline dell'ovaio è eccellente, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni compreso tra il 96% e il 99% negli stadi I-III, e del 77% nello stadio IV. Considerando la natura indolente di queste neoplasie, le recidive sintomatiche tendono a manifestarsi a distanza di molti anni, talvolta anche decenni, dalla diagnosi iniziale. Circa il 70% delle recidive mantiene un basso potenziale di malignità, mentre nel restante 30% si osserva una trasformazione maligna. Nella maggior parte dei casi, la trasformazione avviene in forma di carcinoma sieroso di basso grado; tuttavia, in circa un terzo dei casi si rilevano caratteristiche di alto grado, con conseguente peggioramento della prognosi<sup>38</sup>.

### ***Cancro annessiale invasivo***

Il tumore maligno ovarico è il secondo tumore maligno ginecologico più frequente nei paesi sviluppati e il terzo più frequente in quelli in via di sviluppo. La maggior parte dei tumori maligni ovarici (95%) è epiteliale; la restante parte origina da altre tipologie cellulari presenti nell'ovaio (tumori a cellule germinali e tumori stromali e dei cordoni sessuali)<sup>39</sup>.

L'età media alla diagnosi è 63 anni, ma l'età si abbassa di circa 15 anni nella popolazione di donne affette da una sindrome ereditaria.

I tumori dell'ovaio possono essere distinti in cinque categorie in base a criteri istopatologici e molecolari: carcinoma sieroso di alto grado (70%), carcinoma endometriode (10%), carcinoma a cellule chiare (10%), carcinoma mucinoso (3%) e carcinoma sieroso di basso grado (<5%).<sup>40</sup>

I diversi istotipi differiscono anche per quanto riguarda i fattori di rischio e l'andamento clinico.

È stato ipotizzato che i carcinomi sierosi ovarici o peritoneali potrebbero originare da precursori presenti nelle tube: i carcinomi sierosi di alto grado originerebbero così dai carcinomi intraepiteliali tubarici sierosi (STIC), mentre quelli sierosi a basso grado da endosalpingiosi o da resti mulleriani<sup>41,42</sup>.

Le pazienti si presentano spesso con sintomi gastrointestinali che possono includere dispepsia, senso di sazietà precoce, anoressia, costipazione, gonfiore addominale;

tuttavia, questi sintomi aspecifici si riscontrano negli stadi più avanzati della malattia, mentre all'inizio il tumore risulta essere asintomatico. All'esame obiettivo si può riscontrare una massa addominale o pelvica, distensione addominale con ascite e/o versamento pleurico.

Gli eventi specifici che portano alla degenerazione maligna dei tessuti non sono ancora stati caratterizzati con precisione, né è stata identificata una lesione precursore univoca. Per quanto riguarda i tumori sporadici, sono stati descritti eventi molecolari responsabili dell'inattivazione di geni oncosoppressori, come PTEN, p16 e p53, nonché dell'attivazione di oncogeni, tra cui HER-2, K-RAS e AKT. Invece, per i tumori maligni ereditari, i geni principalmente implicati sono BRCA1 e BRCA2, ma si tratta di una quota minoritaria dei tumori ovarici. Tuttavia, il pathway molecolare che conduce alla tumorigenesi in questi casi non è stato ancora completamente chiarito, ma si ipotizza che possano essere coinvolte anche delle alterazioni epigenetiche.

All'esame ecografico viene riscontrata una massa annessiale con caratteristiche che pongono il sospetto di malignità, tra cui una grossa componente solida, proiezioni papillari irregolari e un'augmentata vascolarizzazione. Possono essere unilaterali o bilaterali e possono essere accompagnate da ascite.

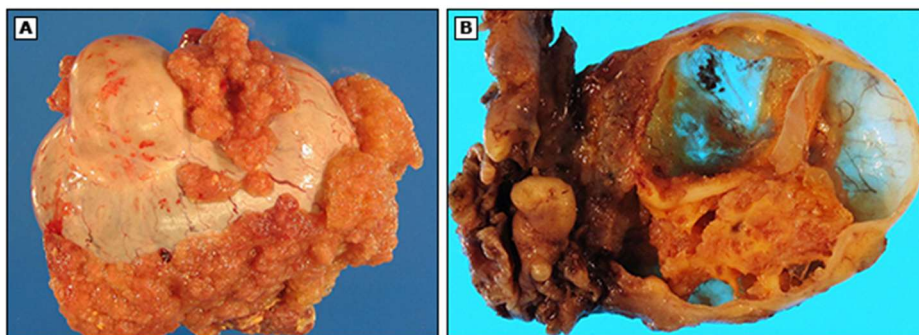
## **Tumori invasivi epiteliali**

### ***1- Carcinoma sieroso di alto grado***

Il carcinoma sieroso di alto grado (HGSC) è l'istotipo di carcinoma ovarico più frequente, rappresentando circa il 70-80% delle neoplasie maligne ovariche. L'età media alla diagnosi è circa 57 anni. La maggior parte di questi tumori vengono diagnosticati in stadi avanzati e, di conseguenza, presentano una scarsa prognosi. Meno del 10% dei carcinomi sierosi di alto grado vengono diagnosticati negli stadi iniziali, quando il tumore è ancora confinato all'ovaio<sup>43</sup>.

Le dimensioni possono essere molto variabili, fino ad arrivare anche a 20 cm di diametro. La superficie esterna del tumore può essere liscia o presentare delle papille. Si presenta tipicamente come una massa cistica multiloculare contenente

liquido sieroso o ematico e papille friabili. Ci possono essere anche delle componenti solide e spesso sono presenti aree di necrosi ed emorragia (Figura 5).



*Figura 5 A: Superficie esterna dell'ovaio con numerose papille. B: Taglio dell'ovaio che mostra la presenza di aree cistiche, papille e aree solide; La presenza di aree solide fa sospettare la presenza di un tumore invasivo. Da: Hochberg, L. & Hoffman, M. S. Adnexal masses: differential diagnosis. UpToDate (Firm), & Wolters Kluwer Health. (2001). UpToDate. UpToDate, Inc. Wolters Kluwer Health. <http://www.uptodate.com/online> (2025).*

Dal punto di vista ecografico appaiono come cisti multiloculari solide caratterizzate da una componente solida non papillare.

Sono spesso riscontrate metastasi a livello del peritoneo e dell'omento, sotto forma di noduli duri di dimensioni variabili che possono unirsi a formare masse più grosse, fino a configurare un quadro di *omental cake*. Tuttavia, fino al 25% di casi l'omento appare macroscopicamente normale, nonostante vengano poi identificate lesioni microscopiche.

Il carcinoma sieroso di alto grado presenta una proliferazione papillare dell'epitelio, con un pattern di crescita complesso, associato a diffusa infiltrazione o sostituzione massiva dello stroma sottostante. Inoltre, le cellule tumorali mostrano una marcata atipia nucleare, fino a livelli di indifferenziazione elevati. Possono essere presenti delle calcificazioni concentriche, i corpi psammomatosi, ma in numero minore rispetto a quanto osservato nei carcinomi sierosi di basso grado.

Presentano un indice mitotico spesso molto elevato; infatti, per definizione questi tumori sono caratterizzati da  $\geq 12$  figure mitotiche per HPF, le quali possono essere anche atipiche.

È stato osservato in diversi studi che fino al 10% di questi tumori sono caratterizzati dalla mutazione BRCA1 o BRCA2<sup>44</sup>. Invece, le donne portatrici della mutazione BRCA1 o BRCA2 hanno un rischio tra il 30 e il 50% di sviluppare questo tumore. Inoltre, circa il 50-80% delle pazienti presentano una mutazione del gene codificante per la proteina p53, a prescindere dallo stato di BRCA<sup>45</sup>.

I carcinomi sierosi di alto grado sono generalmente sintomatici e solo il 2% vengono diagnosticati in stadio FIGO I.

## **2- Carcinoma sieroso di basso grado**

I carcinomi sierosi di basso grado (LGSC) sono molto più rari di quelli di alto grado e rappresentano meno del 5% dei carcinomi ovarici.

Anche il carcinoma sieroso di basso grado viene solitamente diagnosticato in stadio avanzato; tuttavia, hanno un comportamento biologico diverso rispetto ai carcinomi sierosi di alto grado, poiché sono caratterizzati da una crescita più lenta e sono indolenti.

Spesso questi tumori vengono riscontrati insieme a componenti non invasive borderline, costituendo probabilmente la lesione precursore del tumore invasivo.

Macroscopicamente ha caratteristiche analoghe al tumore sieroso di alto grado e al tumore sieroso borderline. Il tumore sieroso di basso grado può essere solido cistico e presentare numerose papille friabili sia sulla superficie sia al suo interno. Rispetto al sieroso di alto grado ha solitamente meno aree di necrosi ed emorragia. I focolai tumorali al di fuori dell'ovaio sono caratterizzati da importante reazione stromale e abbondanti corpi psammomatosi, che li rendono di consistenza dura.

Dal punto di vista istologico, sono molto simili ai tumori sierosi borderline, con la differenza che in questo caso riscontriamo invasione stromale, a pattern micropapillare.

I tumori sierosi di basso grado hanno caratteristiche immunofenotipiche molto simili a quelle dei tumori di alto grado, ma con due importanti differenze: hanno tipicamente bassi indici proliferativi, che corrispondono a un minor indici mitotico, e p53 debole o wild-type. Dal punto di vista molecolare presentano più

frequentemente mutazioni a carico dei geni BRAF e KRAS, meno invece a carico di p53 o BRCA1/2.

Questi risultati hanno portato all'ipotesi dell'esistenza di due vie di carcinogenesi sierosa. Una via è tipica del carcinoma sieroso di alto grado, nella quale svolgono un ruolo fondamentale le mutazioni del gene p53, mentre la seconda via è caratteristica delle neoplasie sierose di basso grado, in cui KRAS e BRAF assumono un ruolo di rilievo. Questi studi hanno inoltre mostrato come le neoplasie borderline sierose possano essere delle lesioni precursore del carcinoma sieroso di basso grado e sostengono l'ipotesi secondo cui i tumori di basso grado non evolvono in tumori di alto grado<sup>46</sup>. Queste differenze molecolari potrebbero in futuro orientare decisioni terapeutiche importanti, poiché nuovi agenti mirati alle vie KRAS e BRAF potrebbero essere utilizzati nelle neoplasie sierose di basso grado, le quali sono notoriamente più resistenti alla chemioterapia a base di platino.

All'esame ecografico, i carcinomi sierosi invasivi di basso grado possono presentare un aspetto parzialmente sovrapponibile a quello dei tumori borderline ovarici, in quanto appaiono come masse cistiche contenenti proiezioni papillari. In alcuni casi, invece, l'aspetto ecografico può essere simile a quello dei carcinomi sierosi di alto grado, presentandosi come cisti multiloculari solide caratterizzate da una componente solida non papillare. Nonostante queste somiglianze, gli HGSC tendono più frequentemente a presentarsi come masse solide, mentre i LGSC mantengono più spesso una morfologia multiloculare-solido. Un'altra differenza è che i carcinomi invasivi di basso grado possono presentare foci ipercogeni, che sono rari nei tumori sierosi di alto grado.

I carcinomi sierosi invasivi di basso grado sono in genere asintomatici e diagnosticati accidentalmente; la prognosi dei tumori confinati all'ovaio (stadio FIGO I) è ottima a seguito della terapia chirurgica.

### **3- Carcinoma mucinoso**

Il carcinoma mucinoso riguarda circa il 3-4% dei tumori ovarici primitivi. La sua incidenza riguarda soprattutto le donne in età perimenopausale, anche se sono stati

riportati casi anche in adolescenti e grandi anziane. Nella maggior parte dei casi vengono diagnosticati negli stadi iniziali della malattia, spesso in stadio I.

Il carcinoma mucinoso primitivo dell'ovaio e i tumori borderline sono spesso riscontrati nello stesso tumore: di conseguenza, si pensa che questo istotipo possa originare da neoplasie borderline mucinose.

Le dimensioni possono variare dagli 8 ai 20 cm, ma possono assumere dimensioni importanti. Sono tipicamente cistici o solidi, unilaterali e confinati all'ovaio. La superficie esterna è solitamente liscia. Nei casi di tumori mucinosi bilaterali con coinvolgimento della superficie esterna, non confinati all'ovaio, bisogna prendere in considerazione la natura secondaria, di solito si tratta infatti di metastasi di tumori del tratto gastrointestinale; infatti, a causa delle analogie strutturali, può essere complicato distinguere un tumore mucinoso ovarico da tumori metastatici di colon, appendice, epitelio endocervicale e pancreas.

I tumori mucinosi, sia ovarici sia dell'appendice, possono essere associati allo *pseudomixoma peritonei*, caratterizzato da un'estesa ascite mucinosa e da impianti epiteliali cistici sulla superficie peritoneale. In passato si pensava che questa condizione fosse causata dalla rottura di un tumore mucinoso primitivo dell'ovaio, in realtà è stato osservato come spesso lo *pseudomixoma peritonei* derivi da metastasi localizzate a livello ovarico, di solito derivanti da tumori primitivi mucinosi dell'appendice<sup>47</sup>. Lo *pseudomixoma peritonei*, se esteso, può portare a ostruzione intestinale ed esito infausto.

A differenza dei cistoadenomi mucinosi, queste neoplasie presentano una maggior stratificazione epiteliale, con crescita ghiandolare confluyente, definita come forma di invasione "espansiva".

I carcinomi mucinosi ovarici esprimono spesso markers gastrointestinali, come CK20 e CDX2, oltre all'espressione di CK7. Solitamente non c'è espressione di ER, PR, WT-1 e CA-125. Di conseguenza, l'immunoistochimica non è utile nella diagnosi differenziale tra tumore mucinoso primitivo dell'ovaio e metastasi.

Poiché i carcinomi mucinosi possono raggiungere dimensioni considerevoli, le pazienti possono essere sintomatiche lamentando distensione addominale, dolore

pelvico, sensazione di peso; inoltre, all'esame obiettivo, si può apprezzare una massa pelvica palpabile. All'esame ecografico transvaginale la lesione si manifesta tipicamente come una massa cistica multiloculare, unilaterale e complessa, per la presenza di componente solide e un color score pari a 3 o 4. Nei casi di tumori con un volume particolarmente grande, è necessario completare l'esame ecografico con un approccio transaddominale. Sebbene sia possibile rilevare alcune differenze ecografiche tra tumori mucinosi benigni, borderline e maligni, esiste una significativa sovrapposizione delle caratteristiche morfologiche, rendendo difficoltosa una discriminazione accurata tra queste diverse entità patologiche in fase preoperatoria.

#### **4- Carcinoma endometriode**

I carcinomi endometrioidi rappresentano circa il 10% dei carcinomi ovarici, secondi per frequenza agli adenocarcinomi sierosi. Si riscontrano più frequentemente in pazienti tra i 40 e i 50 anni.

Sono spesso diagnosticati negli stadi iniziali, a differenza degli istotipi sierosi, di conseguenza le pazienti hanno una prognosi migliore. Inoltre, i carcinomi endometrioidi sono di solito tumori chemiosensibili, caratteristica che contribuisce a conferire una prognosi migliore rispetto agli altri istotipi.

Spesso viene riscontrato in associazione all'endometriosi, infatti si ritiene che il carcinoma endometriode possa originare proprio da questa condizione (fino al 42% delle pazienti presentano endometriosi ovarica o pelvica)<sup>48</sup>. Nel 15-20% dei casi si associa invece al carcinoma dell'endometrio; in questo caso è molto probabile che il tumore endometriode ovarico sia in realtà una metastasi, ma potrebbe anche trattarsi di una metastasi endometriale di un tumore primitivo ovarico oppure una coesistenza di un tumore primitivo ovarico e un tumore primitivo endometriale.

Macroscopicamente può avere caratteristiche variabili; può essere solido o cistico, ci possono essere dei foci di endometriosi che si presentano con il tipico aspetto a "cisti cioccolato" dell'endometrioma. La superficie esterna di solito è liscia. Solitamente rimane confinato all'ovaio. Se il riscontro è bilaterale è opportuno prendere in considerazione l'origine metastatica dall'endometrio.

All'esame ecografico, la maggior parte dei carcinomi endometrioidi si manifesta come masse unilaterali di grandi dimensioni, caratterizzate da un aspetto multiloculare-solido ed ecogenicità *low-level*, oppure possono presentarsi come lesioni solide. I carcinomi originati da endometriomi si presentano tipicamente come cisti contenenti strutture papillari, mentre le altre forme di carcinoma mostrano solitamente un caratteristico aspetto "a coccarda" per la presenza di una prominente componente solida centrale, circondata da loculi.

Dal punto di vista istologico, il carcinoma endometrioide richiama le caratteristiche del tumore endometrioide di basso grado dell'endometrio. La maggior parte di questi tumori presenta, infatti, un'architettura complessa ghiandolare, cribriforme e/o villoghiandolare.

Anche I markers sono sovrapponibili a quelle del carcinoma endometrioide dell'endometrio: esprime, infatti, vimentina, ER, PR, PAX-8 e CA-125, mentre si riscontra positività per p16 e p53 solo negli endometrioidi di alto grado.

Dal punto di vista molecolare può presentare alti livelli di instabilità dei microsattelliti; infatti, è l'istotipo di carcinoma ovarico maggiormente associato alla sindrome di Lynch.

La distinzione preoperatoria tra carcinoma endometrioide e altri istotipi di tumore ovarico invasivo riveste un'importante rilevanza clinica, data la prognosi più favorevole associata ai carcinomi endometrioidi, in particolare a quelli insorti su cisti endometriosiche. Infatti, tali neoplasie, essendo spesso diagnosticate in stadi precoci, presentano una maggiore probabilità di essere sottoposte a citoriduzione ottimale. Inoltre, nelle pazienti desiderose di preservare la fertilità, potrebbe essere presa in considerazione una chirurgia conservativa per i carcinomi endometrioidi in stadio I sviluppatasi su cisti endometriosiche, dato il loro comportamento prognostico più favorevole rispetto ai carcinomi endometrioidi insorti in assenza di endometriosi.

#### **5- Carcinoma a cellule chiare**

Il carcinoma a cellule chiare rappresenta circa il 5-10% dei carcinomi ovarici, presentandosi soprattutto in età perimenopausale. Come il carcinoma

endometrioide, anche il carcinoma a cellule chiare viene spesso diagnosticato in stadio precoce (stadio I o II), presentando dunque una buona prognosi in assenza di metastasi a distanza. Tuttavia, nei casi in cui la diagnosi avviene in stadi più avanzati, la prognosi risulta essere peggiore di quella dei carcinomi sierosi o endometrioidi, in quanto non risponde ai trattamenti chemioterapici a base di platino. Inoltre, si associa ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici e di ipercalcemia paraneoplastica.

Questo tumore è spesso associato all'endometriosi, da cui sembra originare<sup>49</sup>; infatti, è stato dimostrato che la legatura delle tube ha un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del tumore a cellule chiare dell'ovaio, prevenendo la mestruazione retrograda.

Inoltre, si associano spesso anche agli adenofibromi. Nel 15-20% dei casi hanno una componente adenofibromatosa importante e potrebbe dunque costituire un sottogruppo con caratteristiche differenti.

I carcinomi a cellule chiare si presentano spesso come delle grosse masse, in media di diametro di 15 cm. Sono delle cisti uni o multiloculari, con le pareti spesse, noduli giallastri che protrudono nel lume della cisti e con contenuto liquido o mucinoso. Tuttavia, possono anche presentarsi come masse solide o con contenuto *ground glass*, in particolare se originano su cisti endometrioidi.

Sono composti da cellule epiteliali di grande taglia con abbondante citoplasma chiaro, simile all'endometrio ipersecretorio gravidico.

Dal punto di vista molecolare, è caratterizzato da alti livelli di instabilità dei microsatelliti e, come il carcinoma endometrioide, si associa alla sindrome di Lynch.

Per quanto riguarda la prognosi, nei casi di tumori confinati all'ovaio le pazienti hanno una sopravvivenza a 5 anni del 90%; tuttavia, negli stadi avanzati la prognosi è peggiore, in quanto circa il 20% di questi tumori risulta essere resistente alla chemioterapia a base di composti del platino.

## **1.3 Diagnosi delle masse annessiali**

La valutazione di una massa annessiale ha come obiettivo principale quello di stabilire se essa sia verosimilmente benigna, se presenti una probabilità non trascurabile di malignità, oppure se rappresenti una condizione che richiede un intervento medico o chirurgico tempestivo, come nel caso della gravidanza ectopica o della torsione ovarica.

### **Segni e sintomi**

Le pazienti con massa ovarica possono essere asintomatiche o presentarsi con varie manifestazioni. Il sintomo più frequentemente associato alle masse annessiali è il dolore o senso di pressione a livello pelvico; ulteriori sintomi possono derivare dalla compressione o dall'infiltrazione delle strutture adiacenti da parte della massa, oppure dalla presenza di versamento ascitico. In questi casi, possono manifestarsi disturbi gastrointestinali quali nausea, alterazioni dell'alvo e senso di tensione addominale, o sintomi urinari come pollachiuria e urgenza minzionale. Nel caso in cui la massa presenti attività endocrina, possono essere riscontrati sanguinamenti vaginali anomali o segni di virilizzazione<sup>50</sup>.

Il dolore, il gonfiore addominale e i sintomi urinari sono maggiormente associati a patologie maligne rispetto a quelle benigne; inoltre, è opportuno prestare maggior attenzione alle pazienti con sintomi importanti, frequenti e di breve durata<sup>51</sup>.

**Table 2. Sensitivity and Specificity of Symptoms to Identify Patients with Ovarian Cancer**

<i>Symptom</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>
Four or more symptoms	27	96	6.75	0.76
Three or more symptoms	43	92	5.38	0.62
Increased abdominal size	64	81	3.37	0.44
Bloating	70	62	1.84	0.48
Urinary tract symptoms	55	68	1.72	0.66
Abdominal pain	50	70	1.67	0.71
Pelvic pain	41	74	1.58	0.80
Constipation	50	64	1.39	0.78
Diarrhea	25	68	0.78	1.10
Menstrual irregularity	18	75	0.72	1.09
Nausea	14	78	0.64	1.10
Postmenopausal bleeding	2	96	0.50	1.02

NOTE: See <http://www.aafp.org/journals/afp/authors/ebm-toolkit/glossary.html> for a definition of likelihood ratios.

LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio.

Information from reference 8.

*Tabella 2: sensibilità e specificità dei sintomi nelle pazienti con carcinoma ovarico. Da Biggs, W. S. & Marks, S. T. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. Am Fam Physician 93, 676–81 (2016).*

L'approccio diagnostico alla paziente sintomatica con sospetta massa annessiale deve mirare all'esclusione di quadri acuti che richiedano un intervento medico o chirurgico urgente. In particolare, bisogna porre particolare attenzione ai segni suggestivi di complicanze severe, quali la rottura della massa con conseguente irritazione peritoneale, il sanguinamento attivo con peritonismo, ipotensione o instabilità emodinamica, la torsione ovarica caratterizzata da dolore acuto e improvviso associato frequentemente a nausea e vomito e, infine, i segni di sepsi correlati a un processo infettivo.

L'anamnesi rappresenta uno strumento fondamentale per l'individuazione di fattori di rischio per neoplasia maligna, in particolare l'età avanzata, una storia familiare positiva e pregressi tumori in altre sedi. La raccolta dei dati ginecologici deve indagare le caratteristiche del ciclo mestruale, quali l'ultima mestruazione, la presenza di dismenorrea, lo stato menopausale e la valutazione di segni suggestivi di endometriosi, in particolare nei casi di dolore pelvico ciclico e infertilità.

L'esame obiettivo ha una bassa specificità nella caratterizzazione delle masse pelviche; tuttavia, può fornire informazioni utili circa la presenza della lesione, la sua mobilità, dolorabilità e i rapporti con l'utero, tramite l'esplorazione bimanuale. Ovviamente le masse annessiali di piccole dimensioni possono risultare difficilmente palpabili a causa della profonda localizzazione anatomica dell'ovaio nella pelvi, mentre le masse di dimensioni maggiori possono estendersi oltre i limiti pelvici e risultare comunque di difficile valutazione alla palpazione bimanuale. Infine, nelle pazienti sottoposte a isterectomia, la palpazione delle ovaie può risultare ulteriormente complicata per via della perdita dei normali ancoraggi legamentosi, che può determinare una risalita delle ovaie al di fuori della pelvi. L'esplorazione vaginale può inoltre evidenziare segni di infiltrazione a carico della mucosa o delle strutture contigue.

È, infine, importante considerare nella diagnosi differenziale le masse pelviche non ginecologiche, come i diverticoli, le lesioni vescicali, gli ascessi appendicolari o diverticolari, le neoplasie a partenza intestinale, nonché le lesioni di origine nervosa come le cisti del plesso lombosacrale.

### **Marcatore tumorali**

Come raccomandato dalle linee guida internazionali, la valutazione dei livelli sierici dei marcatori tumorali riveste un ruolo importante nell'approccio diagnostico delle masse annessiali, in particolare può essere utile nel supportare la stratificazione del rischio di malignità e orientare le decisioni cliniche. Tuttavia, nessun marcatore isolato possiede una sensibilità e specificità sufficienti da consentire una diagnosi definitiva; pertanto, la loro valutazione deve essere sempre integrata con i dati clinici e strumentali, in particolare con l'esame ecografico<sup>52</sup>.

Il CA-125 (*Cancer Antigen 125*) è il marcatore maggiormente utilizzato per il carcinoma ovarico epiteliale, in particolare per le neoplasie sierose di alto grado e nelle donne in menopausa. Tuttavia, bisogna ricordare che si tratta di un marcatore con una sensibilità diversa a seconda dello stadio tumorale: infatti, sebbene i livelli siano elevati in circa l'80% dei casi di carcinoma ovarico avanzato, la sensibilità in

stadio I è significativamente più bassa (<50%)<sup>53</sup>. La sensibilità del CA-125 nel distinguere le masse benigne da quelle maligne va dal 61% al 90%; la specificità è compresa tra il 71% e il 93%<sup>54</sup>. I range ampi di questi valori riflettono le differenze di incidenza dei tumori ovarici nella popolazione in studio, la proporzione delle pazienti in età postmenopausale e la soglia oltre la quale il CA-125 è considerato anormale. La bassa sensibilità, in particolare, è causata dal fatto che solo la metà dei tumori epiteliali in stadio precoce presenta livelli elevati di questo marcatore, così come i tumori a cellule germinali, stromali o mucinosi. Inoltre, la bassa specificità è da ricondurre a condizioni benigne in cui si ha un rialzo del CA-125, tra cui leiomiomi uterini, endometriosi, PID, ascite, stati infiammatori sistemici come il LES e le IBD<sup>55</sup>, nonché in altre neoplasie (pancreatiche, gastriche, polmonari). Per le donne in postmenopausa, tuttavia, il valore predittivo positivo del CA-125 aumenta significativamente.

Nel 2011, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha raccomandato l'utilizzo del CA-125 come test di screening nelle donne con sintomi compatibili con un tumore ovarico<sup>56</sup>. Infatti, è stato osservato come le donne in età post menopausale con livelli di CA-125 sierico maggiori di 35 U/mL siano considerate a maggior rischio di malignità<sup>57</sup>.

Oltre al CA-125 possono essere utilizzati altri marcatori tumorali, in contesti specifici. L'HE4 (*Human Epididymis Protein 4*) è un marcatore recentemente introdotto che, rispetto al CA-125, presenta una maggiore specificità e una minore incidenza di falsi positivi nelle patologie benigne. L'HE4 risulta utile anche nei casi in cui il CA-125 non sia elevato; viene impiegato nel *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA), che combina i livelli di CA-125 e HE4 con lo stato menopausale per stimare il rischio che la massa in analisi sia un carcinoma ovarico epiteliale.

Il CEA (*Carcinoembryonic Antigen*) può essere valutato nei casi sospetti per tumori mucinosi, in quanto frequentemente elevato in questa sottopopolazione di neoplasie ovariche, ma può essere incrementato anche in patologie gastrointestinali, sia benigne che maligne. Anche il CA 19-9 è occasionalmente aumentato nei tumori mucinosi dell'ovaio e nei tumori gastrointestinali; pertanto, può supportare la

diagnosi differenziale in presenza di caratteristiche ecografiche suggestive per tale istotipo.

In caso di sospetto di tumori a cellule germinali può essere utile dosare l'AFP (alfa-fetoproteina), la  $\beta$ -hCG (gonadotropina corionica umana) e l'LDH (lattato deidrogenasi), specialmente nelle pazienti giovani.

Infine, il dosaggio dell'inibina B e dell'estradiolo sono marcatori utili nel sospetto di tumori a cellule della granulosa, data la loro capacità di secrezione ormonale.

In conclusione, l'impiego combinato di questi marcatori, integrato con l'imaging e il quadro clinico, è fondamentale nella definizione del rischio di malignità, nella scelta del trattamento chirurgico e nella pianificazione dell'eventuale follow-up<sup>52</sup>.

## **Imaging**

Le masse annessiali rappresentano un riscontro frequente durante gli esami di imaging eseguiti per altri motivi, in particolare l'ecografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica. Il riscontro occasionale di tali lesioni pone spesso un problema gestionale, poiché in caso di dubbi sulla natura della lesione si indirizza la paziente a una valutazione chirurgica, che può portare a un'annessiectomia, al fine di ottenere una diagnosi istopatologica definitiva. Tuttavia, numerosi studi dimostrano che la maggior parte delle masse annessiali incidentali sono di natura benigna. Nelle donne in età premenopausale sottoposte a resezione chirurgica di una massa annessiale, l'incidenza di malignità è inferiore al 10%, mentre nelle donne in postmenopausa, pur essendo leggermente superiore, rimane comunque al di sotto del 15%.

Alla luce di questi dati, il ruolo del radiologo risulta fondamentale nella stratificazione preoperatoria del rischio. Una caratterizzazione accurata delle lesioni annessiali mediante tecniche di imaging non invasive consente non solo di distinguere tra lesioni benigne e sospette, ma anche di evitare interventi chirurgici non necessari, orientando verso un follow-up appropriato nei casi a basso rischio<sup>58</sup>.

### **Ecografia transvaginale**

L'ecografia transvaginale è la prima scelta come metodica di imaging per distinguere le masse ovariche benigne da quelle maligne, con una sensibilità del 93.5% e una specificità del 91.5%<sup>59</sup>. Per quanto riguarda le neoplasie al di fuori dell'ovaio è più indicata la TC, mentre la RM può avere una maggior definizione nell'analisi delle neoplasie ovariche maligne<sup>60</sup>.

Negli ultimi anni, l'innovazione tecnologica ha portato allo sviluppo di diversi modelli predittivi, molti dei quali basati sull'analisi del marcatore sierico CA-125. In particolare, l'utilizzo dell'ecografia ha permesso al gruppo *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) di sviluppare modelli diagnostici come il *Simple Rules*, i modelli di regressione logistica (LR) e, più recentemente, il modello IOTA-ADNEX (*IOTA-assessment of different neoplasias in the adnexa*). Quest'ultimo si è rivelato il più accurato e affidabile tra gli strumenti disponibili, poiché consente di distinguere tra tumori benigni e maligni e di classificarli nei diversi stadi della malattia (borderline, Stadio I, Stadi II-IV e metastasi secondarie).<sup>61</sup>

Nella valutazione ecografica delle masse annessiali, l'approccio transvaginale rappresenta la modalità più sensibile e accurata, permettendo una migliore caratterizzazione morfologica delle lesioni ovariche. La via transaddominale presenta delle limitazioni, principalmente legate alla minore risoluzione del trasduttore e alla possibile interposizione di anse intestinali, che possono ostacolare la visualizzazione ottimale degli annessi. Tuttavia, in presenza di masse voluminose o di sospetta estensione extraovarica, l'associazione tra via transvaginale e transaddominale può risultare vantaggiosa, permettendo una valutazione più completa dell'intera massa e delle eventuali strutture adiacenti coinvolte.

L'ecografia transvaginale e il suo utilizzo nella diagnosi delle masse annessiali verrà approfondita nel Capitolo 2.

### **Risonanza magnetica**

In presenza di una massa annessiale indeterminata identificata all'ecografia, può essere utile l'utilizzo di una seconda metodica di imaging. Una metanalisi ha evidenziato che, tra le diverse opzioni disponibili, la risonanza magnetica (RM) con

somministrazione di mezzo di contrasto endovenoso rappresenta la tecnica con il più alto valore predittivo post-test per la diagnosi di carcinoma ovarico, superiore rispetto alla tomografia computerizzata (CT), all'ecografia Doppler e alla RM senza contrasto<sup>62</sup>.

In uno studio prospettico, la RM con mezzo di contrasto è stata utilizzata per la valutazione di masse indeterminate, mostrando una sensibilità del 100% e una specificità del 94% nell'identificazione di masse maligne, confermandosi uno strumento altamente affidabile nel contesto della diagnosi differenziale<sup>63</sup>.

Per tali motivi, la risonanza magnetica viene utilizzata soprattutto nelle pazienti giovani, clinicamente a basso rischio per carcinoma ovarico, ma nelle quali la massa annessiale presenta caratteristiche ecografiche atipiche o non conclusive. Inoltre, la RM può contribuire all'identificazione dell'origine della massa pelvica, consentendo di distinguere tra masse di origine ovarica e uterina, e può discriminare con maggiore accuratezza lesioni benigne da quelle potenzialmente maligne<sup>64</sup>.

### ***Tomografia computerizzata***

La tomografia computerizzata (TC) rappresenta la metodica di imaging di prima scelta nella valutazione dei tumori ovarici invasivi, in quanto permette di definire con precisione l'estensione della malattia e permette di stimare la probabilità di ottenere una citoriduzione chirurgica ottimale. Tra i reperti TC maggiormente associati a un esito chirurgico subottimale e forti predittori di esso, vi sono il coinvolgimento tumorale del diaframma e del mesentere del grosso intestino; vi sono altri elementi radiologici correlati a un'alta probabilità di citoriduzione incompleta, tra cui l'adenopatia para aortica sovrenale, l'estensione del tumore omentale verso milza, stomaco o retrocavità degli epiploon, l'infiltrazione tumorale della parete pelvica laterale e la presenza di idrouretere. Studi recenti hanno evidenziato che la TC è in grado di predire una citoriduzione subottimale con una sensibilità del 79% e una specificità del 75%<sup>64</sup>.

### ***PET***

L'impiego della tomografia a emissione di positroni con 18F-fluorodesossiglucosio (18F-FDG PET) non è raccomandato come metodica di prima scelta per la diagnosi

primaria del carcinoma ovarico, poiché presenta una sensibilità relativamente bassa, tra il 52% e il 58%, e una specificità compresa tra il 76% e il 78%<sup>65</sup>. Tuttavia, alcuni studi ne hanno evidenziato una buona accuratezza diagnostica nella distinzione tra masse ovariche benigne e maligne, con valori di sensibilità pari all'87–100%, specificità del 74–100% e accuratezza tra il 92% e il 97%<sup>66</sup>. I tumori ovarici si caratterizzano generalmente per un'elevata captazione di FDG, ma l'utilizzo della PET risulta limitato a causa dell'elevata incidenza di falsi positivi, specialmente in donne in premenopausa, in cui si possono riscontrare uptake metabolici elevati in corrispondenza di cisti fisiologiche in fase follicolare tardiva o luteale precoce che possono simulare localizzazioni metastatiche. Al contrario, in donne in postmenopausa, un'elevata captazione ovarica di FDG deve sempre essere considerata sospetta per malignità. Di conseguenza, è essenziale la correlazione dell'assorbimento del tracciante con lo stato e la fase mestruale della paziente.

La PET con 18F-FDG mostra inoltre grossi limiti nella rilevazione di neoplasie ovariche borderline o di basso grado, in quanto queste presentano una bassa espressione di GLUT-1, una minore densità cellulare e un pattern di crescita meno compatto, con conseguente ridotta captazione del tracciante. Anche i carcinomi mucinosi, a cellule chiare e gli adenocarcinomi microinvasivi possono determinare falsi negativi.

Nonostante queste limitazioni, la PET/TC riveste un ruolo crescente nella pianificazione terapeutica e nel follow-up delle pazienti, risultando particolarmente utile nella stadiazione della malattia per la valutazione delle stazioni linfonodali di piccole dimensioni (5–9 mm) e nella rilevazione dell'estensione sopradiaframmatica. La metodica è impiegata anche per la valutazione della risposta al trattamento, sia in pazienti sottoposte a chirurgia che in fase di terapia neoadiuvante.<sup>64</sup>

## **1.4 Gestione delle masse annessiali**

La gestione clinica delle pazienti con masse annessiali si basa principalmente sulla valutazione delle caratteristiche ecografiche e sui valori sierici dei marcatori. Infatti, questi elementi ci permettono di stratificare il rischio e di discriminare le lesioni

benigne, che possono essere sottoposte a follow up in assenza di complicanze acute, da quelle maligne, per le quali sono necessari approfondimenti diagnostici per stadare accuratamente la lesione e indirizzare la paziente al trattamento appropriato. La diagnosi definitiva della natura della massa annessiale può essere ottenuta esclusivamente mediante esame istologico, successivamente all'asportazione chirurgica della lesione. Inoltre, bisogna tenere in considerazione l'età della paziente e, se in età fertile, l'eventuale desiderio di prole.

Per quanto riguarda le masse benigne, si può optare per un approccio conservativo e un follow up periodico con controlli ecografici ed eventualmente anche un monitoraggio dei livelli sierici dei biomarcatori, a seconda della situazione clinica. Tuttavia, è necessario effettuare una stima accurata del rischio associato a tale approccio, per garantire alla paziente il percorso terapeutico più appropriato<sup>13,67</sup>. In particolare, si può applicare una condotta di attesa nelle pazienti con masse asintomatiche che hanno caratteristiche ecografiche di benignità, come le cisti semplici di dimensioni <5 cm<sup>68</sup>, oppure nei casi in cui la diagnosi di benignità non sia certa ma in cui sussistano delle ragioni per cui si decide di evitare l'intervento chirurgico<sup>69,70</sup>. In alcuni casi, invece, può essere indicato l'intervento chirurgico non radicale<sup>71</sup>.

Nelle cisti funzionali si può considerare la terapia medica; infatti, la somministrazione di contraccettivi orali può prevenire la formazione di nuove cisti. Nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) si può intervenire con modifiche dello stile di vita e terapia medica per regolare l'ovulazione.

Per quanto riguarda, invece, le pazienti con masse sospette per malignità, è opportuno indirizzarle in centri di riferimento per poter essere seguite da ginecologi oncologi esperti, secondo le linee guida della Società Europea di Ginecologia Oncologica (ESGO) e le linee guida internazionali<sup>71</sup>. Le pazienti dovranno essere stadiate accuratamente e sottoposte a trattamento chirurgico, con un approccio laparotomico che permette di eseguire uno staging completo. L'intervento chirurgico può essere indicato anche nelle pazienti con masse benigne ma che causano sintomi significativi oppure nel caso di masse di grandi dimensioni o in crescita.

La gestione ottimale delle masse ovariche, specialmente in caso di sospetto maligno, richiede un approccio multidisciplinare coinvolgendo ginecologi, oncologi, radiologi e patologi<sup>72</sup>.

### **Trattamento chirurgico delle masse annessiali**

La chirurgia rappresenta il cardine del trattamento delle neoplasie ovariche, sia per finalità diagnostiche, perché la stadiazione di questi tumori è chirurgica e poiché la diagnosi definitiva la si può ottenere solo dall'istologico, che terapeutiche.

L'approccio chirurgico deve essere scelto in base a diversi fattori, tra cui l'età della paziente, lo stato menopausale, il desiderio di preservare la fertilità, le caratteristiche ecografiche della massa e l'eventuale presenza di segni clinico-laboratoristici suggestivi di malignità.

Per quanto riguarda le masse benigne che hanno indicazione chirurgica, sono indicate le tecniche mininvasive, con particolare attenzione alla salvaguardia della fertilità e della funzionalità ovarica residua, soprattutto nelle pazienti in età premenopausale che manifestano il desiderio di maternità. Ciò è spesso possibile anche nel caso di masse di grandi dimensioni, maggiori di 10 cm, tramite una cistectomia con mantenimento del parenchima ovarico residuo, prestando attenzione a evitare la rottura della cisti e la disseminazione del contenuto<sup>68</sup>. Nelle pazienti in età fertile con masse benigne, preservare la fertilità della donna dovrebbe essere una priorità<sup>70</sup>. In questo caso, viene preferito l'approccio laparoscopico, in quanto diversi studi hanno dimostrato come sia associato a minor rischio di complicanze rispetto all'approccio laparotomico; anche il tasso di conversione in questo caso è basso, tra lo 0% e l'1,5%; invece, il rischio di rottura della cisti è risultato essere sovrapponibile tra i due approcci. Inoltre, i risultati sono ottimi anche in termini di durata del ricovero e dolore post-operatorio. La chirurgia robotica presenta anch'essa un basso tasso di complicanze; tuttavia, è associata a un tempo operatorio più lungo rispetto alla chirurgia laparoscopica, di conseguenza viene preferita quest'ultima<sup>70</sup>.

In caso di sospetto oncologico, invece, l'intervento deve essere eseguito in centri specializzati da ginecologi esperti, per garantire una corretta stadiazione chirurgica. Infatti, lo stadio di malattia alla diagnosi è il principale fattore prognostico, come indicato nella Tabella 3.

	Sopravvivenza a 5 aa.
Stadio I	85-90%
Stadio II	57-70%
Stadio III	39-59%
Stadio IV	17%

*Tabella 3 Sopravvivenza a 5 anni in base allo stadio di malattia alla diagnosi. Da Associazione Italiana di Oncologia Medica. AIOM - Linee guida CARCINOMA DELL'OVAIO. (2021).*

Altri fattori prognostici sono il grado di differenziazione, il sottostadio, l'età della paziente, il tipo istologico del tumore, lo stato BRCA e il residuo di malattia dopo la chirurgia primaria<sup>13</sup>.

L'approccio chirurgico per le masse maligne è laparotomico, in quanto la procedura di stadiazione, secondo la *FIGO Cancer Commitee*, deve comprendere isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica o totale se di stadio avanzato, biopsie peritoneali multiple, linfadenectomia pelvica e paraortica, appendicectomia (se l'istotipo è mucinoso) e *washing* peritoneale o campionamento dell'ascite. Infatti, un elemento chiave del trattamento chirurgico nelle pazienti con carcinoma ovarico è la radicalità chirurgica, ovvero la rimozione completa della malattia macroscopica, che è associato a un miglioramento significativo della sopravvivenza. La fattibilità della citoriduzione ottimale può essere predetta preoperatoriamente attraverso l'imaging (TC o RM) e valutazione clinica<sup>13</sup>.

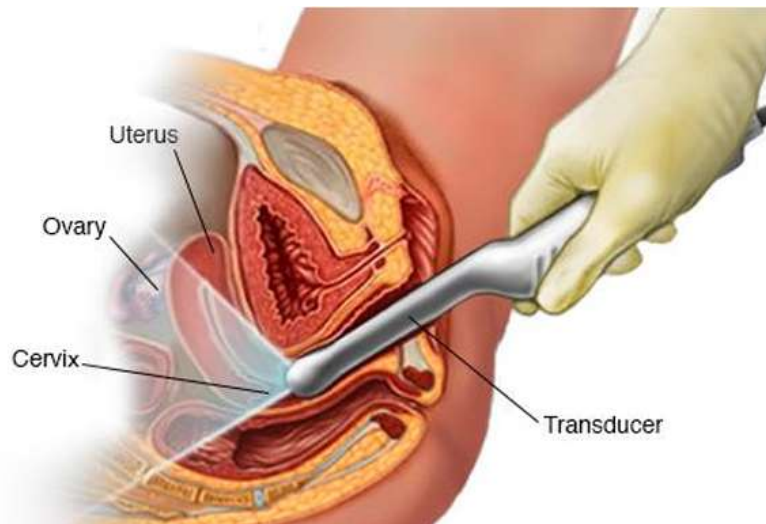
Infine, in casi selezionati, come nelle pazienti giovani con tumori in stadio iniziale e desiderio di prole, può essere considerata una chirurgia conservativa, dopo aver effettuato un'accurata stadiazione intraoperatoria e successiva rivalutazione istologica<sup>73</sup>.

## **Capitolo 2 – L’ecografia**

L’ecografia rappresenta la metodica di primo livello nella valutazione delle masse annessiali, in quanto si tratta di uno strumento di imaging accessibile, privo di radiazioni ionizzanti, con un buon rapporto costo-efficacia e con una capacità diagnostica immediata. Si basa sull’emissione e ricezione di ultrasuoni da parte di un trasduttore, che consente la ricostruzione in tempo reale delle strutture anatomiche attraverso l’analisi dei segnali di ritorno. La tecnica consente la distinzione tra tessuti solidi e liquidi, l’identificazione di pareti, setti, strutture aggettanti e la valutazione della vascolarizzazione mediante Color Doppler. L’approccio transvaginale, in particolare, offre una risoluzione superiore rispetto alla via transaddominale, rendendolo lo strumento di scelta per lo studio degli organi pelvici, soprattutto nelle donne in età fertile; tuttavia, nelle pazienti virgo o nel caso di masse di grosse dimensioni è possibile sostituire o integrare l’esame transvaginale con un’ecografia transaddominale. In questo contesto, l’ecografia svolge un ruolo centrale non solo nella rilevazione e caratterizzazione delle masse annessiali, ma anche nella stratificazione del rischio oncologico, nella pianificazione terapeutica e nel follow-up clinico<sup>74</sup>.

### **2.1 L’ecografia transvaginale nella valutazione della pelvi femminile**

Per l’esame ecografico della pelvi viene solitamente adottato un approccio standardizzato sequenziale che aderisce alle linee guida per l’esecuzione dell’esame ginecologico.



*Figura 6 Ecografia transvaginale. Da "Lecture 25: Gynecological ultrasound: the basics." ISUOG's Basic Training Programme (2018).*

Dopo aver preparato la sonda e averla introdotta a livello transvaginale, un primo passaggio fondamentale consiste nella scansione sagittale dell'utero. In questo modo vengono visualizzati il canale vaginale superiore, la vescica, la cervice, l'istmo uterino, la regione del fondo dell'utero e il cavo di Douglas. In tale fase vengono valutati anche la versione e la flessione dell'utero e vengono misurate la lunghezza uterina, dal fondo all'orifizio cervicale esterno, e la profondità, espressa come diametro antero-posteriore. L'endometrio viene analizzato nella sua interezza, misurandone lo spessore massimo in senso antero-posteriore e assicurandosi che entrambe le linee endometriali siano ben distinte.

Successivamente si ruota la sonda di 90° in senso orario, ottenendo la scansione trasversale dell'utero, che consente la valutazione del suo diametro trasverso e l'ulteriore analisi dell'endometrio in sede fundica, per l'individuazione di eventuali anomalie mulleriane.

Si prosegue con lo studio degli annessi uterini, comprendenti le ovaie e, se visualizzabili, le tube di Falloppio. Queste ultime, infatti, non sono facilmente identificabili in ecografia a meno che non siano coinvolte in processo patologico; infatti, in presenza di idrosalpinge o salpingite, la tuba può apparire dilatata o ispessita e viene solitamente visualizzata in posizione mediale rispetto all'ovaio.

In età riproduttiva, le ovaie sono in genere ben riconoscibili grazie alla presenza di follicoli e del corpo luteo, che ne facilitano la distinzione dal tessuto circostante.

L'ovaio si localizza tipicamente lateralmente al legamento largo e superiormente rispetto alla vena iliaca interna. Per visualizzarle correttamente, si parte dal piano trasverso uterino e si sposta la sonda in direzione laterale verso la cresta iliaca, seguendo il decorso del legamento ovarico. L'identificazione delle ovaie può risultare difficoltosa in epoca prepuberale, dopo la menopausa o in presenza di voluminosi fibromi uterini, che possono mascherare le regioni annessiali.

Per distinguere le strutture ovariche da quelle intestinali si può osservare la presenza della peristalsi. Nelle donne isterectomizzate, tuttavia, l'individuazione delle ovaie può essere ostacolata dall'occupazione dello spazio pelvico precedentemente occupato dall'utero da parte delle anse intestinali, compromettendo la qualità dell'immagine ecografica.

Infine, le ovaie devono essere misurate in tre dimensioni ortogonali, lunghezza, larghezza e profondità, acquisendo le immagini su almeno due piani perpendicolari tra loro, al fine di calcolarne con precisione il volume e identificare eventuali alterazioni morfologiche<sup>75,76</sup>.

La rilevazione di una massa pelvica richiede un iter diagnostico standardizzato volto a chiarirne l'origine, la natura e l'estensione. Gli obiettivi fondamentali comprendono l'identificazione del sito primario della lesione, la distinzione tra lesioni intra- o extraperitoneali, la caratterizzazione della lesione come transitoria o persistente, la valutazione della sua potenziale benignità o malignità, la formulazione di una diagnosi specifica e, nei casi sospetti per neoplasia, la definizione dello stadio di malattia.

Nella maggior parte dei casi, l'indagine ecografica transvaginale fornisce informazioni sufficienti per determinare il sito d'origine della massa. Tuttavia, in alcune circostanze, può rendersi utile un approccio transaddominale per una più accurata localizzazione. L'esplorazione ecografica sistematica della cervice e della cavità endometriale permette di valutare la struttura, la mobilità e le relazioni anatomiche della lesione rispetto agli organi contigui. Non sempre risulta facile distinguere patologie miometriali da quelle endometriali, in particolare in presenza di lesioni espansive. È importante, inoltre, considerare l'origine extra-ginecologica di alcune masse pelviche, tra cui lesioni del tratto gastrointestinale, urinario o dei tessuti molli,

così come masse metastatiche. Tra le patologie non ginecologiche che possono presentarsi come masse pelviche rientrano i tumori mesoteliali, il pseudomixoma peritoneale, i desmoidi, i tumori del retto o i GIST, nonché neoplasie dei tessuti molli come angiosarcomi, rhabdomyosarcomi, liposarcomi, neurofibromi e leiomyosarcomi<sup>77</sup>.

Bisogna considerare che l'ovaio è un organo che può presentare strutture fisiologiche transitorie, come le cisti follicolari o luteiniche, le quali devono essere sempre considerate nella diagnosi differenziale, anche in presenza di aspetti ecografici atipici o di versamento peritoneale. In questi casi è utile tenere in considerazione alcuni elementi anamnestici (es. amenorrea recente), ecografici (es. "anello di fuoco" del corpo luteo) e morfologici (es. aspetto "a ragnatela" delle cisti emorragiche) che indicano la natura funzionale e autorisolutiva della lesione. Altre entità considerate transitorie includono gli ascessi pelvici che rispondono alla terapia e l'aumento di dimensione dei linfonodi pelvici, i quali si risolvono spontaneamente nell'80% dei casi<sup>78</sup>. È fondamentale evitare alcuni errori diagnostici, quali la confusione tra una vescica piena e una cisti ovarica o l'erronea interpretazione di un ematometra come massa maligna<sup>77</sup>.

Una volta confermata la natura ginecologica e persistente della massa, è importante effettuare una valutazione accurata della probabilità che essa sia maligna, in quanto da ciò dipendono le successive decisioni terapeutiche. Qui l'esperienza dell'operatore gioca un ruolo fondamentale: l'accuratezza diagnostica nel distinguere tra lesioni benigne e maligne supera il 90% quando si utilizzano criteri morfologici semplici in ecografia (*pattern recognition*)<sup>79</sup>. Per il carcinoma endometriale, ad esempio, è possibile determinare quale sia il grado di invasione del miometrio e della cervice, con un'accuratezza sovrapponibile a quella della risonanza magnetica. Per quanto riguarda l'ovaio, caratteristiche suggestive di malignità includono la presenza di proiezioni solide intracistiche, vascolarizzazione all'interno delle componenti solide e predominanza della componente solida. Al contrario, elementi quali una cisti uniloculare semplice, la presenza di ombre acustiche e l'assenza di flusso vascolare suggeriscono una lesione benigna.

Secondo la letteratura, un ecografista esperto riesce a distinguere tra massa

annessiale benigna e maligna, servendosi dell'individuazione del pattern, con una sensibilità che oscilla tra l'88 e il 100% e una specificità tra il 62 e il 96%<sup>80</sup>. Viceversa, l'accuratezza dell'interpretazione dell'immagine diminuisce sensibilmente con la riduzione dell'esperienza dell'operatore. Alcune patologie benigne, come cisti dermoidi, endometriomi e idrosalpinge, presentano un aspetto ecografico tipico e patognomonico. Altre, come fibromi ovarici, cistoadenofibromi papillari, struma ovarii o ascessi pelvici, pongono maggiori difficoltà diagnostiche. Un'ulteriore difficoltà è rappresentata dai tumori borderline, i quali possono non essere facilmente distinguibili all'imaging dal carcinoma ovarico in stadio iniziale<sup>77</sup>.

## **2.2 International Ovarian Tumor Analysis (IOTA): terminologia e modelli predittivi**

Le masse ovariche sono spesso dei reperti incidentali e distinguere tra masse benigne e maligne è fondamentale per indirizzare la paziente al setting e al trattamento più appropriato. In letteratura, la percentuale di lesioni annessiali maligne varia tra il 5% e il 40%, a seconda della popolazione e del contesto clinico analizzati<sup>81</sup>; di conseguenza, un'accurata identificazione delle lesioni benigne è fondamentale al fine di evitare interventi chirurgici non necessari, che comportano un potenziale rischio di complicanze e un aumento dei costi sanitari. D'altra parte, una corretta diagnosi di malignità consente di evitare ritardi terapeutici e garantisce un percorso clinico appropriato, con esami di stadiazione e trattamento effettuati in centri di riferimento specializzati<sup>82</sup>. Le caratteristiche morfologiche di una massa annessiale possono essere analizzate per predire la probabilità che essa sia benigna o maligna<sup>83</sup>.

Per questi motivi, negli anni sono stati proposti diversi modelli predittivi che potessero migliorare l'accuratezza diagnostica e, soprattutto, la discriminazione tra masse benigne e maligne.

## Terminologia IOTA

La mancanza di una terminologia standardizzata per descrivere delle variabili osservabili nello studio ecografico di una massa annessiale ha portato a importanti difficoltà nel confrontare studi effettuati da centri diversi per le differenze nell'utilizzo di termini e definizioni per descrivere le caratteristiche delle masse. Ciò ha portato D. Timmerman *et al.* a proporre nel 2000 una terminologia standardizzata che tutt'ora viene ampiamente utilizzata, in particolare negli studi multicentrici condotti dal gruppo IOTA<sup>84</sup>.

Di seguito vengono riportate le principali definizioni.

*Lesione*: una lesione è una parte dell'ovaio o di una massa annessiale che viene ritenuta allo studio ecografico inconsistente con la normale funzione fisiologica dell'organo.

*Setto*: sottile tralcio di tessuto che attraversa la cavità della cisti da una superficie interna fino al lato opposto della lesione. Un *setto incompleto* è, invece, un sottile strato di tessuto che attraversa la cavità cistica da un alto all'altro, ma che risulta incompleto in alcune scansioni. Se una cisti presenta solo setti incompleti, allora viene definita come cisti uniloculare, nonostante in alcune scansioni possa apparire come multiloculare.

*Solida*: lesione che mostra alta ecogenicità, suggerendo la presenza di tessuto (per esempio miometrio, stroma ovarico, miomi, fibromi). Nei tumori annessiali, la presenza di un ispessimento diffuso della parete, normale stroma ovarico e setti regolari non definiscono la massa come solida. Per distinguere eventuali coaguli ematici dalla presenza di tessuto solido, si può spingere lievemente la sonda verso la struttura e osservare la presenza di movimenti all'interno della cisti, oltre ad utilizzare il Color Doppler: infatti, la presenza di flusso indica la presenza di tessuto solido, mentre l'assenza del flusso non è conclusiva. In caso di dubbio, dunque, tra massa solida e coagulo, la lesione viene classificata come solida.

*Papilla*: proiezioni solide all'interno della cavità cistica a partire dalla parete della cisti stessa, di altezza maggiore o uguale a 3 mm. Può insorgere il dubbio tra una

papilla e un setto incompleto; in tal caso è opportuno tener conto della peggior ipotesi, dunque classificare la lesione come solida.

*Irregolarità della parete cistica interna:* se è presente una papilla solida, allora la parete è irregolare per definizione. In questo caso la parete esterna della cisti non viene presa in considerazione. Nel caso di tumori solidi la descrizione delle pareti interne come lisce o irregolari non può essere applicata, ma viene descritta la regolarità del contorno esterno.

Contenuto della cisti: può essere descritto come *aneecogeno* (nero), a ecogenicità *low-level* (tipica dei tumori mucinosi), ad aspetto *ground glass* (contenuto cistico iperecogeno disperso in modo omogeneo, come si può osservare nelle cisti endometrioidiche), *emorragico* (con strutture interne filiformi, costituite da fibrina; in questo caso l'ecogenicità può essere descritta come stellata, a ragnatela o gelatinosa) o a ecogenicità *mista* (spesso osservata nei teratomi) (Figura 7).

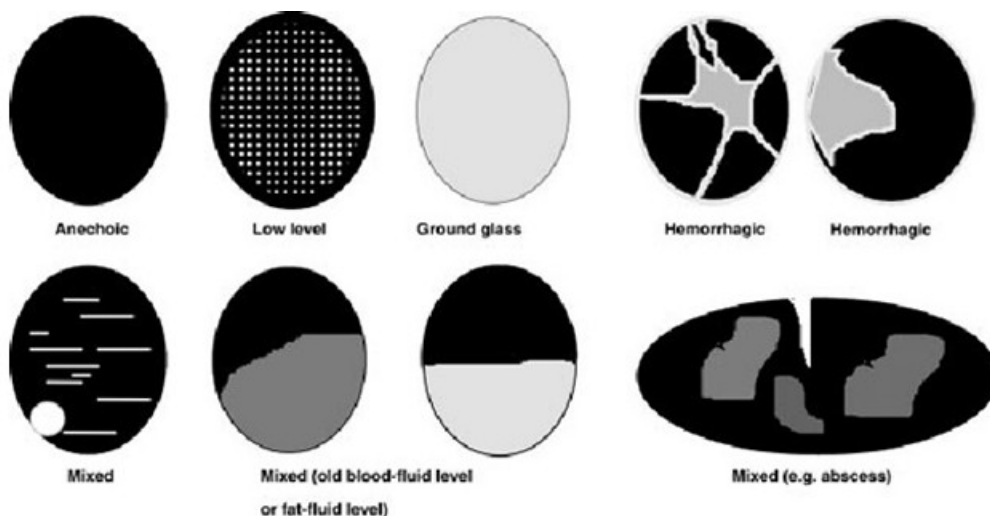


Figura 7 Principali tipologie di contenuto cistico. Da Timmerman, D. et al. *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 16 500–505 Preprint at <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x> (2000).

*Acoustic shadows:* sono coni d'ombra che compaiono posteriormente a una struttura che assorbe gli ultrasuoni.

*Ascite*: presenza di fluido fuori dal cavo di Douglas; viene descritta come presente o assente.

Di conseguenza, ogni lesione può essere classificata qualitativamente in una delle sei categorie seguenti:

- *Cisti uniloculare*: cisti priva di setti e componenti solide; lo stroma ovarico normale non viene considerato come componente solida del tumore.
- *Cisti uniloculare-solida*: cisti con una componente solida misurabile o almeno una struttura papillare.
- *Cisti multiloculare*: cisti con almeno un setto ma priva di componenti solide misurabili o papille.
- *Cisti multiloculare-solida*: cisti multiloculare con una componente solida misurabile o almeno una struttura papillare.
- *Tumore solido*: lesione in cui la componente solida coinvolge almeno l'80% del tumore, considerandone la sezione bidimensionale.
- *Massa non classificabile* a causa della scarsa visibilità, per esempio per la presenza di importanti ombre acustiche, come può accadere in alcuni dermoidi<sup>85</sup>.

Successivamente è necessario effettuare anche una valutazione quantitativa, misurando le dimensioni di entrambe le ovaie e della lesione, considerando i tre diametri maggiori, misurati in millimetri, su due piani perpendicolari. Il setto viene misurato nella sua porzione più spessa, senza coinvolgere la porzione che si interfaccia con la parete della cisti, in maniera perpendicolare al fascio di ultrasuoni. Inoltre, è necessario misurare la papilla di maggiori dimensioni su due piani perpendicolari e valutare la presenza di flusso al suo interno tramite il Color Doppler. Infine, devono essere descritti quantitativamente il numero di loculi all'interno della cisti e la quantità di fluido presente nel cavo di Douglas, misurandola sul piano sagittale.

L'intera massa deve anche essere esaminata al Color Doppler. Si effettua una valutazione soggettiva e semiquantitativa del flusso presente all'interno della lesione, in particolare all'interno dei setti, delle pareti o delle aree solide. Viene

attribuito un Color Score 1 se non è presente flusso sanguigno all'interno della lesione; Color Score 2 se è presente un minimo flusso; Color Score 3 se il flusso è moderato; Color Score 4 se la massa appare altamente vascolarizzata<sup>86</sup> (Figura 8). Se la massa presenta aree differenti, deve essere selezionata quella con punteggio maggiore.

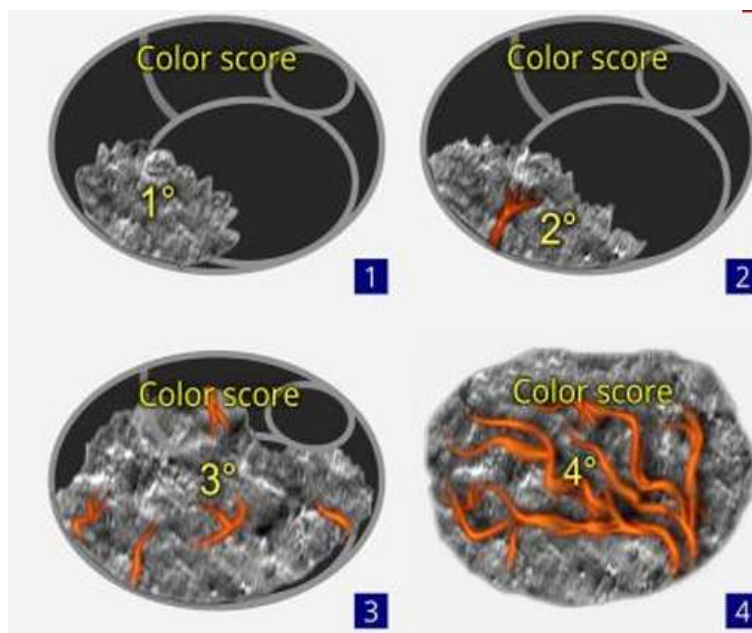


Figura 8 Descrizione quantitativa del flusso sanguigno della massa annessiale. Da <https://iotaplus.org/en/education/educational-materials>

### **Easy descriptors**

Sulla base dell'esperienza clinica e con l'aiuto della terminologia sopra descritta, sono stati definiti dei criteri diagnostici basati su sei descrittori, sviluppati utilizzando variabili raccolte in modo prospettico in ciascuna fase dello studio del gruppo IOTA. Tali descrittori rappresentano informazioni ecografiche integrate con i livelli sierici di CA 125: quattro di essi sono indicativi di tumori benigni comunemente riscontrati, mentre due sono associati a un'elevata probabilità di malignità. Nei casi di masse in cui non sia applicabile alcun descrittore, oppure nei casi in cui siano contemporaneamente presenti descrittori di natura sia benigna sia maligna, la diagnosi viene considerata complessa e pertanto classificata come "non istantanea"<sup>87</sup>.

*Descriptors* indicativi di tumori maligni:

- MD1: tumore con ascite e flusso ematico almeno moderato al Color Doppler in una donna in menopausa;
- MD2: tumore in paziente di età maggiore ai 50 anni e CA-125 maggiore di 100 U/mL.

*Descriptors* indicativi di tumori benigni:

- BD1: tumore uniloculare con ecogenicità “ground glass” in una donna in età fertile (suggestivo di endometrioma);
- BD2: tumore uniloculare con ecogenicità mista e “acoustic shadows” in una donna in età fertile (suggestivo di teratoma cistico benigno);
- BD3: tumore uniloculare con pareti regolari e diametro massimo <10 cm (suggestivo di cisti semplice o cistoadenoma);
- BD4: tumore residuo uniloculare con pareti regolari.

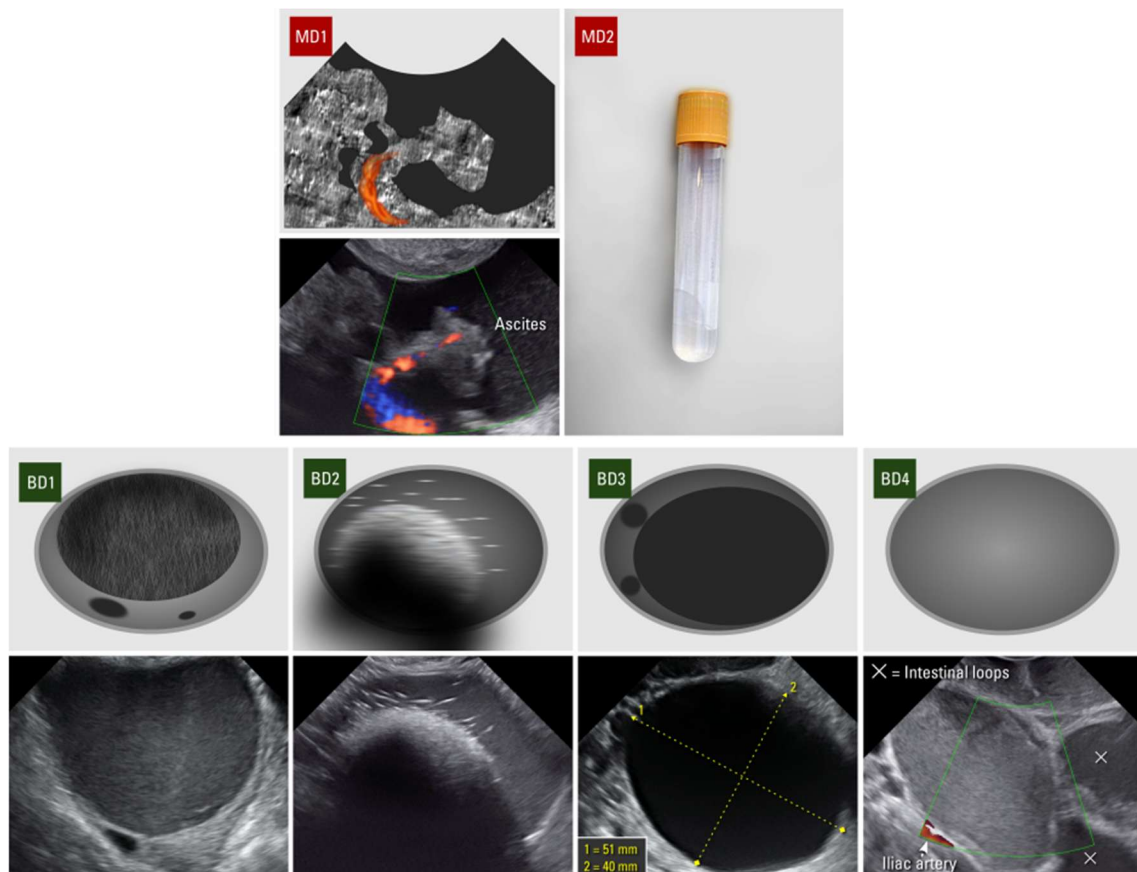


Figura 9 Easy Descriptors. Da <https://iotaplus.org/en/education/educational-materials>

Nello studio di Ameye *et al.*, gli *easy descriptors* erano applicabili a circa il 43% delle masse analizzate, con una sensibilità del 98% e una specificità del 97%<sup>87</sup>.

## **Modelli predittivi**

I principali modelli predittivi del rischio di malignità delle masse annessiali sviluppati dal gruppo IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) comprendono i modelli logistici LR1 e LR2, le *Simple Rules* e il modello ADNEX (*Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*). Tali modelli costituiscono degli strumenti validi per standardizzare l'esame ecografico e diffondere la terminologia proposta dal gruppo IOTA. Inoltre, essi si configurano come supporti utili per gli operatori con minore esperienza nella stima del rischio di malignità, favorendo un'interpretazione dei reperti ecografici strutturata e riproducibile.

La valutazione soggettiva in tempo reale da parte di un ecografista esperto rappresenta, ad oggi, il metodo più accurato per la distinzione tra patologia annessiale benigna e maligna<sup>88</sup>, oltre a rivelarsi efficace anche nell'identificazione della specifica eziologia della lesione<sup>89</sup>. Tuttavia, l'applicazione delle *simple rules* come test di triage nei casi di più difficile interpretazione ha dimostrato performance diagnostiche sovrapponibili a quelle della valutazione soggettiva da parte di un esperto. Questo approccio combinato potrebbe modificare la pratica clinica, offrendo una classificazione istantanea e accurata della maggior parte delle masse annessiali, e riducendo al contempo il numero di pazienti che necessitano di essere indirizzati a un centro di secondo livello.

## **RMI**

Il *risk of malignancy index* (RMI) è un modello abbastanza semplice e pratico, rappresenta, infatti, uno degli strumenti più utilizzati a livello internazionale per la valutazione preoperatoria del rischio di malignità di una massa annessiale. Proposto per la prima volta da Jacobs *et al.* nel 1990, questo modello si basa sullo stato menopausale della paziente (*score M*: M = 1 in premenopausa, M = 3 in postmenopausa), su un punteggio ecografico attribuito sulla base di specifiche caratteristiche della massa (*score U*) e sui livelli sierici di CA 125 espressa in U/mL.

Il calcolo dell'RMI si basa sulla seguente formula:  $RMI = M \times U \times CA125$

Valori elevati di RMI (in particolare superiori alla soglia di 200) sono fortemente suggestivi di malignità, di conseguenza la massa sarà meritevole di approfondimento diagnostico e di un eventuale invio a un centro ginecologico oncologico specializzato<sup>90</sup>.

L'RMI è stato ampiamente validato e mantiene un buon profilo di accuratezza; infatti, pur essendo sensibilità e specificità variabili tra gli studi, sono generalmente comprese tra il 70–85%. Tuttavia, questo modello presenta alcune limitazioni, in particolare nella popolazione premenopausale e nei casi di endometriosi o tumori borderline, dove i livelli di CA-125 possono essere falsamente elevati o normali<sup>61</sup>.

### ***IOTA Simple Rules***

Le *Simple Rules* si basano sull'identificazione di caratteristiche ecografiche specifiche, suddivise in cinque criteri predittivi di benignità e cinque di malignità (Tabella 4, Figura 10). Se una massa soddisfa solo i criteri benigni o solo quelli maligni, può essere classificata con una sensibilità del 93% e una specificità del 90%; in caso di criteri misti o assenti, la massa è considerata "indeterminata".

*Tabella 4: Simple Rules, da Timmerman, D. et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 31, 681–690 (2008).*

<b>Rules predittive di malignità (M-rules)</b>		<b>Rules predittive di benignità (B-rules)</b>	
M1	Tumore solido irregolare	B1	Cisti uniloculare
M2	Presenza di ascite	B2	Presenza di componente solida con diametro < 7 mm
M3	Almeno 4 strutture papillari	B3	Presenza di <i>acoustic shadows</i>
M4	Tumore multiloculare solido di diametro ≥ 100 mm	B4	Tumore multiloculare regolare di diametro < 100 mm
M5	Color Score 4	B5	Assenza di flusso ematico ( <i>Color Score 1</i> )

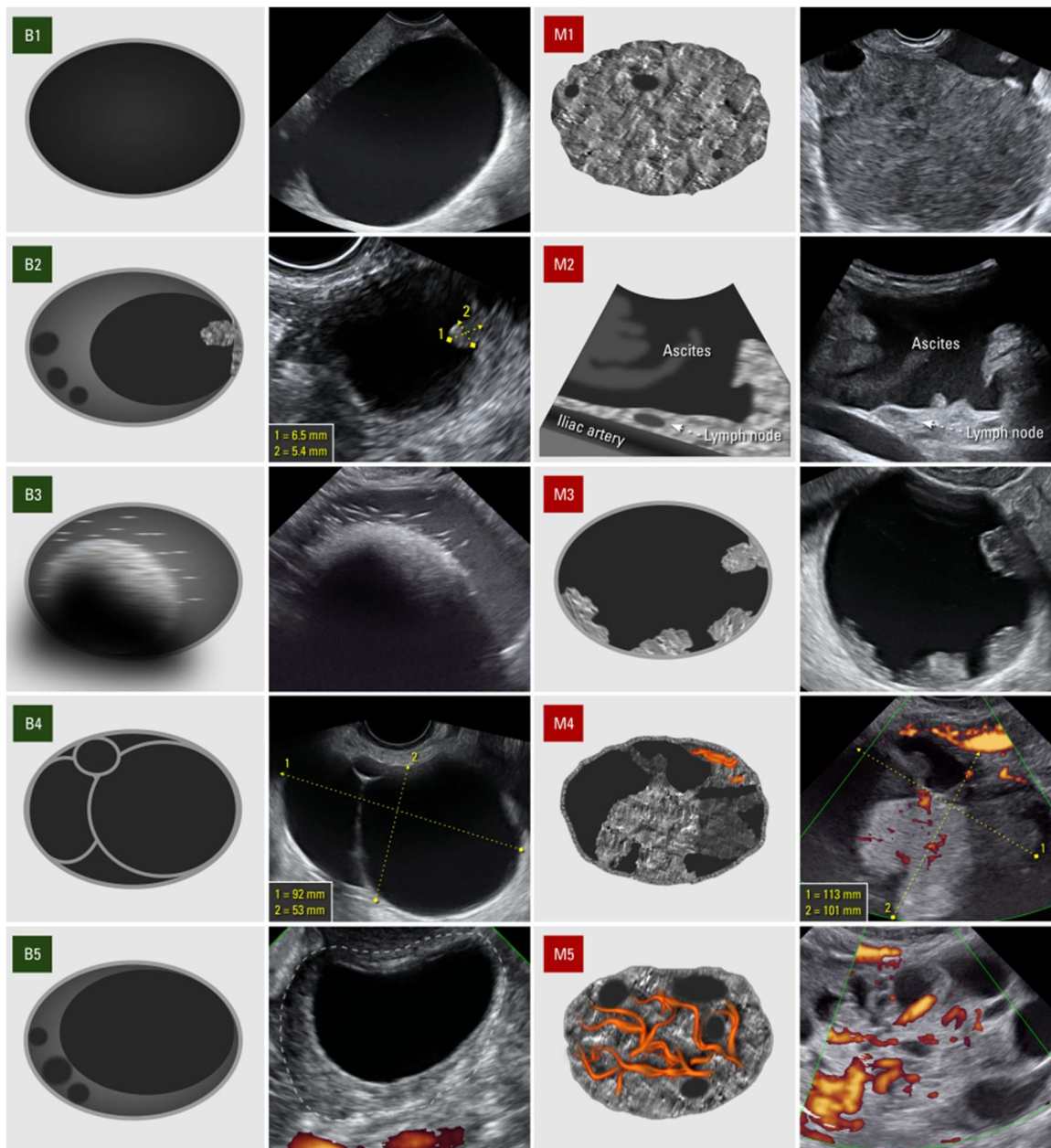


Figura 10 da <https://iotaplus.org/en/education/educational-materials>

Un'importante limitazione delle *Simple Rules* nella pratica clinica è la percentuale significativa di masse a cui queste regole non possono essere applicate (circa il 25% delle masse), in quanto non tutti i tumori ovarici presentano caratteristiche chiaramente predittive di benignità o malignità. Le *Simple Rules* sono affidabili anche nella diagnosi di endometrioma, teratoma cistici maturi, cisti semplice e neoplasia maligne invasive, ma non performano altrettanto bene nella valutazione di idrosalpingi, cisti peritoneali, ascessi, fibromi, tumori benigni rari, BOT in stadio I e tumori maligni in stadio I<sup>83</sup>.

### **IOTA LR1 e LR2**

Il modello LR1 (*Logistic Regression Model 1*) è un modello multivariato che si basa su 12 variabili ecografiche e cliniche (l'età, il dosaggio del CA-125, presenza di ascite, papille con vascolarizzazione, maggior diametro della componente solida, pareti interne irregolari, presenza di *acoustic shadows*, storia personale di cancro ovarico, terapia ormonale attuale, dimensioni della lesione, dolorabilità, presenza di tumore solido, Color Score), fornendo una stima quantitativa della probabilità di malignità.

Il modello LR2 è la versione semplificata del modello LR1; infatti, è stato sviluppato con l'obiettivo di fornire uno strumento più facile da utilizzare nella pratica clinica quotidiana, pur mantenendo una adeguata accuratezza diagnostica nella stima del rischio di malignità delle masse annessiali. Questo modello si basa su un totale di sei variabili, di cui una clinica, età della paziente, e cinque ecografiche, quali la presenza di ascite, l'evidenza di flusso vascolare all'interno di una o più papille solidali, il diametro massimo della componente solida della lesione, l'irregolarità delle pareti interne e la presenza di ombre acustiche (*acoustic shadows*).

Il risultato prodotto dal modello è un valore numerico compreso tra 0 e 1, interpretabile come probabilità stimata di malignità della massa valutata. Valori tendenti all'unità suggeriscono un'elevata probabilità di patologia maligna, mentre, come risulta dallo studio di Timmerman *et al.*, una probabilità di malignità stimata oltre 0.10 dai modelli LR1 o LR2 permette di classificare la massa come maligna<sup>91</sup>.

Tale risultato consente una stratificazione del rischio e può guidare il ginecologo nella scelta del percorso diagnostico-terapeutico più appropriato.

### **IOTA ADNEX**

Il modello ADNEX (*Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*) rappresenta uno strumento avanzato di predizione multiclasse, in quanto non si limita a distinguere tra benigno e maligno, ma consente anche la classificazione dei tumori maligni in diversi sottotipi, tra cui tumori borderline, carcinomi in stadio I, carcinomi in stadio II-IV, metastasi ovariche da tumore extraovarico<sup>92</sup>.

Il modello ADNEX si basa su nove variabili predittive, suddivise in tre cliniche e sei ecografiche. Le variabili cliniche sono: età della paziente, livelli sierici di CA-125

espresso in U/mL), tipo di centro in cui viene effettuata la valutazione ecografica (centro di riferimento oncologico vs altro centro); invece, le variabili ecografiche sono: diametro massimo della lesione, proporzione di tessuto solido all'interno della massa, presenza di più di 10 loculi, numero di proiezioni papillari, *acoustic shadows* e ascite<sup>61</sup>.

Il modello restituisce una probabilità percentuale per ciascuna categoria diagnostica, offrendo un supporto decisionale più approfondito rispetto ai modelli che danno indicazione solo della probabilità che la massa sia benigna o maligna. L'utilizzo del CA-125 è facoltativo; infatti, in assenza del dato, il modello può comunque essere applicato, seppur con una lieve riduzione dell'accuratezza diagnostica.

Diversi studi multicentrici hanno dimostrato l'elevata accuratezza diagnostica del modello ADNEX, con un'area sotto la curva ROC (AUC) superiore a 0.90 nella discriminazione tra masse benigne e maligne, e con una buona performance anche nella classificazione dei tumori maligni nelle diverse istologie. Negli studi di validazione, utilizzando il 10% come cut-off per il rischio totale di malignità, ADNEX presenta una sensibilità del 96,5% e una specificità del 71,3%, presenta quindi una performance simile, se non migliore, rispetto a LR2 e *Simple Rules*<sup>93</sup>.

Il modello ADNEX può essere integrato nella pratica clinica mediante un approccio strutturato in due fasi, volto a ottimizzare la stratificazione del rischio nelle pazienti con massa annessiale (Figura 12). Nella prima fase, il calcolo del rischio complessivo viene impiegato per distinguere tra masse benigne e maligne, utilizzando un valore soglia (cut-off) personalizzabile da ciascun centro in base alle linee guida locali. La seconda fase prevede la discriminazione tra i diversi sottotipi di tumori maligni previsti dal modello: tumori borderline, tumori in stadio I, tumori in stadio II-IV e metastasi ovariche da neoplasie extra-ovariche. In questa fase, le probabilità predette assolute e la variazione relativa rispetto al rischio di base (*baseline risk*) offrono indicazioni cliniche importanti per definire la strategia terapeutica più appropriata, orientando le decisioni in base al profilo di rischio specifico della paziente<sup>93</sup>.

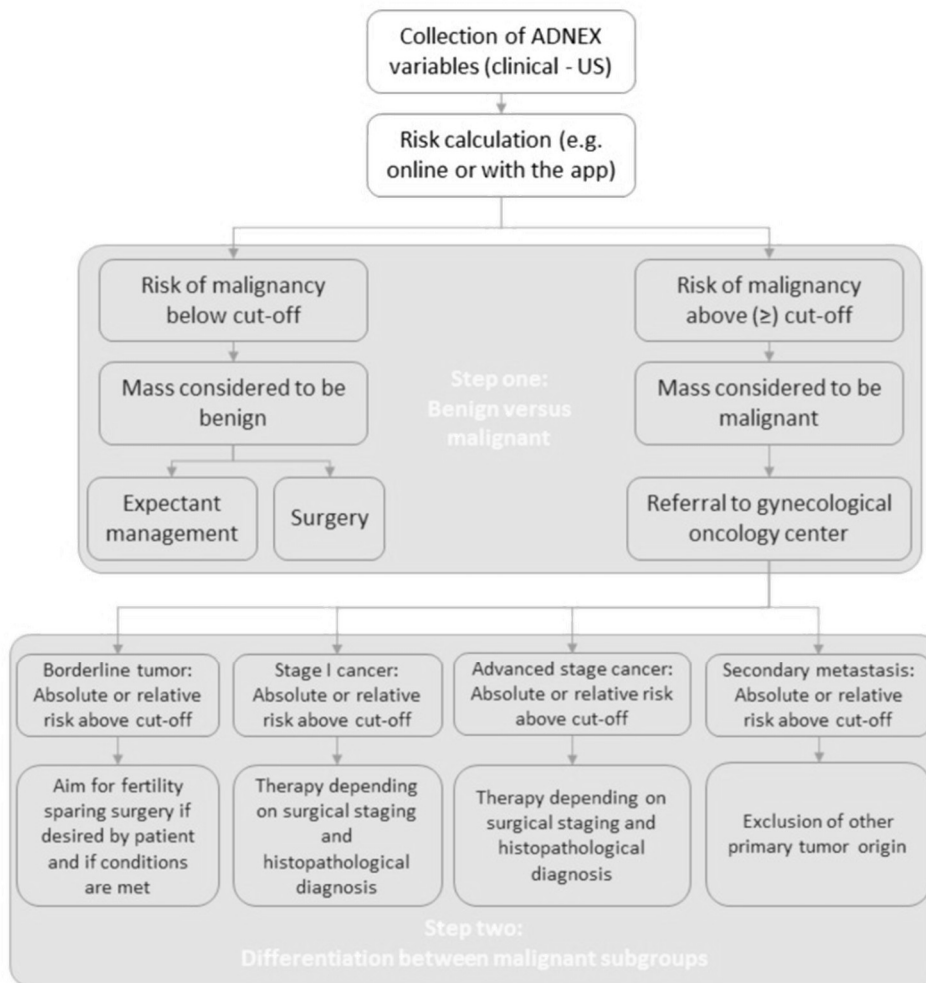


Figura 11: Esempio di applicazione del modello ADNEX con un approccio a due step, da Van Calster, B. et al. *Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors*. *Facts Views Vis Obgyn* 7, 32–41 (2015).

<b>Variable</b>	<b>RMI</b>	<b>IOTA-Simple Rules</b>	<b>IOTA-LR1 and LR2</b>	<b>IOTA-ADNEX</b>
<b>Year Developed</b>	1990	2008	2013	2013
<b>Use</b>	Used for discriminating benign and malignant adnexal masses	Use to predict malignancy perioperatively	Use to predict likelihood of malignancy	Multiclass model use to discriminate benign and malignant and also suggest stage of malignancy
<b>System</b>	RMI1, RMI2, RMI3, RMI4	No different scoring system	LR 1 and LR 2	Calculation is done with or without Serum CA-125 marker
<b>Algorithm</b>	The equation used is: the product of the menopausal status score (M), ultrasonographic score (U), and an absolute value of Serum CA-125	The Simple Rules consist of five features typical for benign tumors (B-features) and five features typical for malignant tumors (M-features)	LR1 consists of 12 selected variables. A simpler version (LR2) uses six selected variables	The IOTA-ADNEX model uses three clinical features and six ultrasound parameters with or without Serum CA-125 marker
<b>Results Interpretation</b>	More than 200: high risk; 25-200: intermediate risk; Less than 25: low risk	Benign: Only B-features apply. Malignant: Only M-features apply. Inconclusive: No features apply or both B- and M-features apply		Benign tumors, borderline tumors, early-stage primary cancers, latestage primary cancers (Stages IIIIV), and secondary metastatic cancers

*Tabella 5: confronto tra i diversi modelli predittivi, da Cherukuri, S., Jajoo, S. & Dewani, D. The International Ovarian Tumor Analysis-Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (IOTA-ADNEX) Model Assessment for Risk of Ovarian Malignancy in Adnexal Masses.*

## Capitolo 3 - L'intelligenza artificiale

### 3.1 Modelli matematici e intelligenza artificiale

Il termine intelligenza artificiale (IA) si riferisce a macchine in grado di svolgere funzioni che sono ritenute tipicamente umane; rientreranno ad esempio in questa definizione programmi con la capacità di riconoscere volti o discorsi, quella di prendere decisioni, risolvere problemi (*problem-solving*) e imparare dall'esperienza.

Il sempre più diffuso impiego dell'intelligenza artificiale ha fatto sì che il termine sia entrato a far parte del linguaggio comune, dove però viene spesso liberamente intercambiato con altri termini quali "*machine learning*" (ML) o "*deep learning*" (DL). Per quanto queste tecnologie siano tra loro in stretta relazione è giusto chiarirne le differenze ed è l'obiettivo di questo paragrafo introduttivo.

Queste diverse categorie vanno pensate l'una come il sottoinsieme dell'altra (Figura 12). In particolare, l'IA è il termine più ampio e racchiude al suo interno il *machine learning*, che comprende tutti gli algoritmi di AI che basano il loro apprendimento e graduale miglioramento sull'esperienza (un particolare tipo di *machine learning* è rappresentato dalle "reti neurali artificiali", in inglese *Artificial Neural Networks* - ANN); il *deep learning* che, a sua volta, è un particolare sottoinsieme delle ANN<sup>94,95</sup> e include le reti neurali che richiedono un vasto numero di dati per l'apprendimento. L'esperienza maturata dagli algoritmi di machine learning è legata alla quantità di dati utilizzati come input: maggiore sarà il numero di dati, cioè le informazioni fornite dai dati in ingresso, maggiori saranno le conoscenze acquisite dall'algoritmo, con un impatto positivo sulla sua affidabilità.

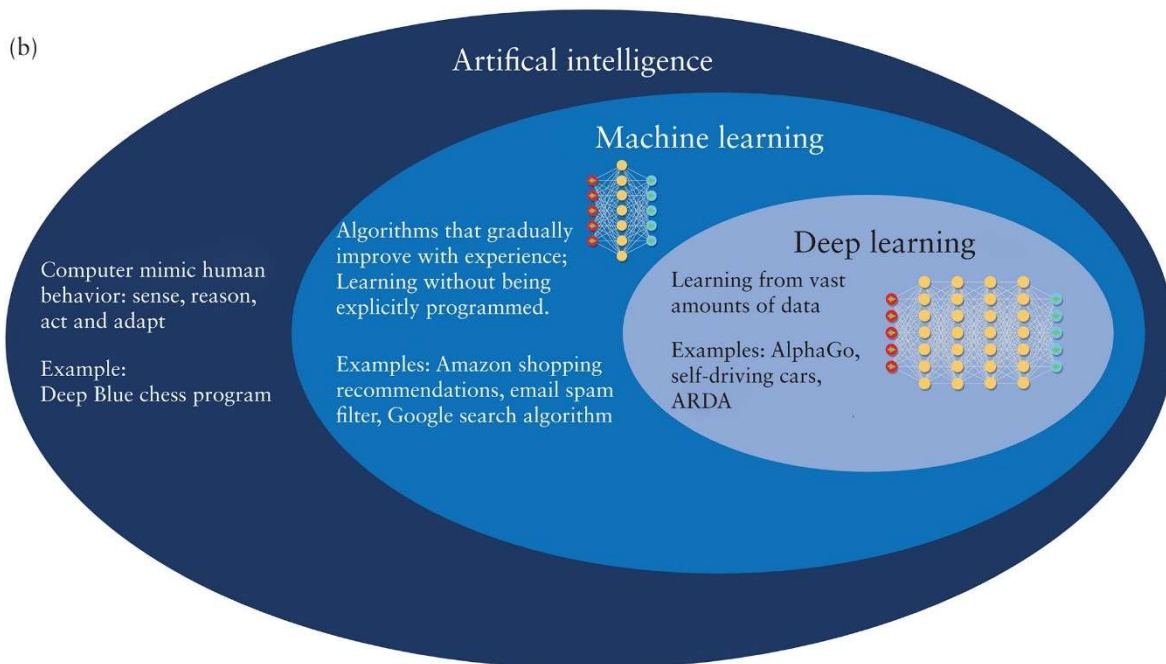


Figura 12. Intelligenza artificiale, machine learning e deep learning. Drukker, L., Noble, J. A. & Papageorghiou, A. T. Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 56, 498–505 (2020).

Il *deep learning* (DL) è un sottocampo del *machine learning* che utilizza modelli matematici ispirati alla struttura e al funzionamento del cervello umano, chiamati reti neurali artificiali (ANN – *artificial neural networks*)<sup>96</sup>; questi sono sistemi computazionali basati su un insieme di nodi (unità computazionali) interconnessi tra loro, detti neuroni artificiali, ispirati alla rete neuronale biologica, che trasmettono informazioni sotto forma di valori numerici. I collegamenti all'interno di questa rete sono di tipo direzionato, questo vuol dire che per ogni neurone esiste un insieme di neuroni da cui questo riceverà un input e un insieme di neuroni a cui trasmetterà il suo output. L'output di ogni neurone si ottiene facendo la somma pesata dei valori che riceve come input a cui viene aggiunto un valore di soglia (detto bias); a questo risultato viene poi applicata una funzione di attivazione.

I parametri del modello, che vengono appresi durante la fase di training, sono i pesi assegnati ai collegamenti tra i diversi neuroni e i bias di ogni neurone. L'obiettivo di questa fase è infatti quello di ottenere la configurazione di pesi e bias che massimizzi la precisione del modello<sup>96</sup>.

I neuroni che non ricevono segnali da altri neuroni, ma utilizzano direttamente i dati che forniamo, fanno parte dell'*input layer*; viceversa, i neuroni che non trasmettono segnali ad altri neuroni ma ci forniscono l'output finale fanno parte dell'*output layer*. Parliamo di *Deep Learning* nel caso in cui tra questi due layer ne siano presenti altri, detti "*hidden layers*".

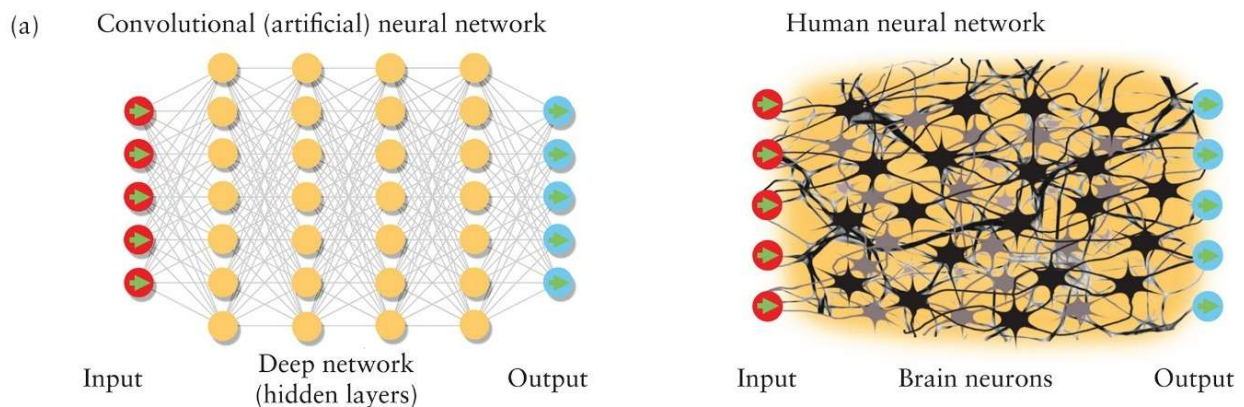


Figura 13. Una rete neurale composta da più di tre layer, inclusi quello di input e di output, può essere considerata un algoritmo di deep learning, come rappresentato da questo diagramma. Si può osservare la somiglianza con le reti neurali umane. Da Drukker, L., Noble, J. A. & Papageorgiou, A. T. *Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 56, 498–505 (2020).

Una tipologia architetturale di DL sono le *convolutional neural networks* (CNN). Le CNN si sono rivelate particolarmente performanti nel risolvere problemi relativi alla *computer vision* (campo dell'IA che utilizza il ML per insegnare ai computer a ricavare informazione da immagini o video digitali<sup>97</sup>), tra cui l'analisi delle immagini radiologiche.

La differenza con le ANN più tradizionali (ad esempio i *multilayer perceptrons*) sta nel tipo di connessioni tra i nodi: se nel primo caso ogni neurone è connesso con tutti i neuroni del *layer* precedente e di quello successivo; nelle CNN soltanto un'area del *layer* sarà connessa con un determinato neurone del *layer* successivo (tipicamente l'area è un quadrato, per esempio composta da 5x5 neuroni).

All'interno di questo tipo di architettura si possono creare diversi filtri sull'immagine di partenza, ognuno dei quali cerca di rappresentare una diversa feature, come

rappresentato nella Figura 14; tipicamente in una CNN sono presenti più stati di convoluzione come questo.

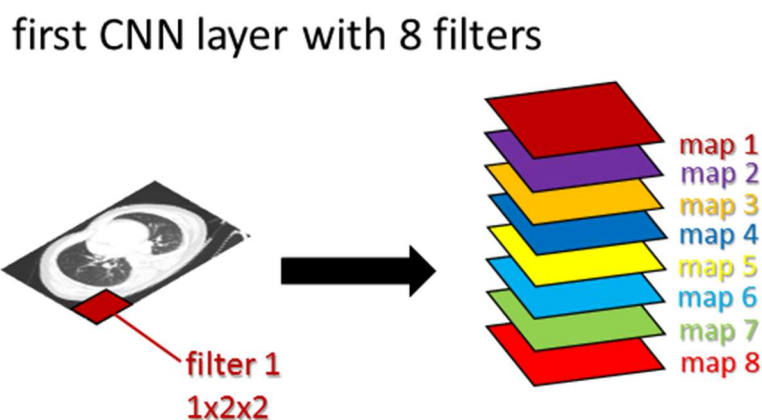


Figura 14. Composizione del primo layer di una CNN. Da <https://glassboxmedicine.com/2020/08/03/convolutional-neural-networks-cnns-in-5-minutes/>

Il limite di questi modelli sta nel tipo di output; infatti, il modello restituisce una classificazione dell'immagine di input in base alle *features* che sono state considerate, ma non restituisce la regione di interesse di queste, cioè la localizzazione dell'oggetto all'interno dell'immagine; per esempio, data un'immagine rappresentante un'automobile, l'output sarà la probabilità che quell'immagine contenga un'automobile, un camion o una moto. Questo limite può essere superato dalle *U-Net*, descritte nel Capitolo 3.2.

Esistono modelli supervisionati e non supervisionati. Nei modelli supervisionati di ANN, c'è una prima fase di addestramento in cui il sistema riceve come input dei dati etichettati (per esempio, la presenza o l'assenza della lesione), per apprendere le correlazioni tra le caratteristiche e l'output diagnostico. Successivamente, il modello viene testato su nuovi dati privi di etichetta. Nei modelli non supervisionati, l'algoritmo identifica autonomamente gruppi omogenei di dati (clustering), basandosi su similarità e differenze, per poter classificare le immagini<sup>98</sup>.

L'utilizzo dell'IA in ambito medico sta prendendo piede anche nella pratica clinica, mostrando il suo potenziale in diverse applicazioni, grazie alla sua capacità di integrare tra loro numerosi dati e di utilizzarli per migliorare la propria accuratezza<sup>99</sup>. In particolare, il *deep learning* performa molto bene nel *pattern recognition* delle

immagini, di conseguenza può diventare un grosso aiuto nella diagnostica; la lista di dispositivi medici che utilizzano il riconoscimento delle immagini con l'IA approvati dalla *Food and Drugs Administration* e dall'Unione Europea è sempre più lunga<sup>98</sup>.

L'IA fornisce degli output in base a prove cliniche e dati inseriti, che mostrano un'oggettività ed efficienza maggiori rispetto alla valutazione da parte del clinico. Ciò permette di ridurre significativamente l'incidenza di errori diagnostici, adiuvando il medico nella formulazione del giudizio diagnostico e nella gestione del paziente.

### **3.2 Applicazione dell'intelligenza artificiale nella diagnosi delle masse annessiali**

Nei capitoli precedenti sono stati illustrati i principali strumenti diagnostici per la valutazione delle masse annessiali, con l'obiettivo di differenziare lesioni benigne da maligne e, quando possibile, di definirne l'istotipo. È stata sottolineata l'importanza di una diagnosi accurata per una gestione clinica personalizzata: le lesioni probabilmente benigne possono essere monitorate con approccio conservativo o trattate con tecniche mininvasive, mentre le pazienti con sospetto di neoplasia maligna devono essere indirizzate a centri di riferimento oncologico, al fine di garantire un trattamento adeguato.

Il metodo più accurato per discriminare le masse benigne da quelle maligne è la valutazione soggettiva, cioè la valutazione dei reperti ecografici da parte di un operatore esperto, anche chiamata "*pattern recognition*". Tuttavia, con questo metodo circa il 7% delle masse non può essere classificata con sicurezza come benigna o maligna. Tali masse presentano tipicamente caratteristiche ecografiche complesse, come dimensioni maggiori, morfologia uniloculare o multiloculare-solida con presenza di numerosi loculi, pareti irregolari, proiezioni papillari e piccole componenti solide. I principali istotipi riscontrati in questi casi includono cistoadenofibromi, tumori epiteliali borderline e fibromi. In questi casi sono stati proposti modelli predittivi basati su regressione logistica, mirati all'identificazione di variabili predittive del rischio di malignità. Tuttavia, anche questi modelli mostrano

limiti nel discriminare correttamente alcune masse, con performance comparabili ma non superiori alla valutazione soggettiva. In assenza di una caratterizzazione certa della massa, spesso si deve ricorrere all'asportazione chirurgica per sospetta malignità, sebbene ciò determini un certo numero di interventi non necessari per la paziente<sup>100</sup>. In questo contesto, l'intelligenza artificiale sta emergendo come un potenziale strumento di supporto diagnostico.

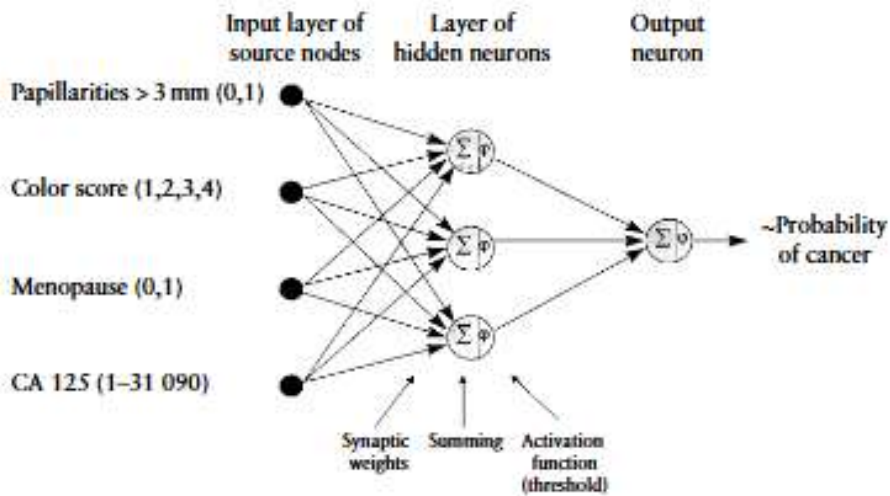
L'intelligenza artificiale in ambito medico trova numerose applicazioni nella diagnostica per immagini, poiché permette di affiancare all'interpretazione da parte del clinico un'analisi automatizzata, capace di identificare rapidamente pattern complessi e formulare predizioni, la cui accuratezza può essere progressivamente ottimizzata attraverso il processo di apprendimento del modello<sup>96</sup>.

Nel contesto dei tumori ovarici, l'IA è stata impiegata in numerosi studi con finalità diagnostiche e prognostiche, al fine di stimare il rischio di recidiva, le probabilità di sopravvivenza e la risposta ai trattamenti, sulla base di dati misurabili quali profili genetici, caratteristiche istopatologiche, dati anamnestici o livelli di biomarcatori sierici. In una review condotta da Zhou *et al.* è stato osservato come, tra i modelli utilizzati per ottenere una diagnosi dei carcinomi ovarici utilizzando la radiomica e immagini patologiche, la specificità sia in generale maggiore del 90%, dimostrando anche un'accuratezza promettente con un AUC di 0.954<sup>101</sup>.

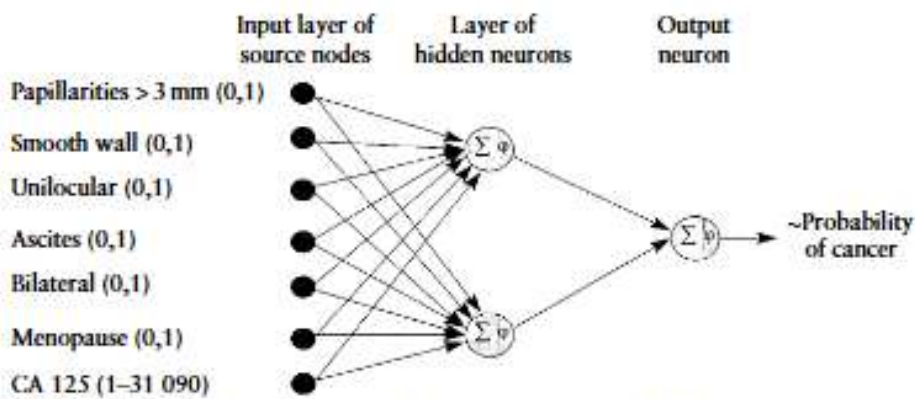
Negli ultimi anni sono stati analizzati nuovi approcci diagnostici basati su algoritmi di intelligenza artificiale per l'analisi automatica, la segmentazione e la classificazione delle masse annessiali a partire da immagini ecografiche, per lo sviluppo di modelli CAD (*Computer Aided Diagnosis and Detection*).

Il primo studio prospettico è stato condotto da Timmerman D *et al.* nel 1999 (Figura 15), dimostrando l'efficacia dell'utilizzo di modelli di ANN nel discriminare le masse maligne o borderline da quelle benigne, utilizzando come variabili l'età, i livelli sierici di CA-125, lo stato menopausale e le caratteristiche ecografiche delle masse; ciò ha dimostrato un AUC di 0.979, una sensibilità del 95.9% e una specificità del 93.5%, superando i risultati ottenuti con l'RMI e i modelli di regressione logistica<sup>102</sup>.

(a) Neural Network 1



(b) Neural Network 2



**Figure 1** Architectural graph of Neural Network 1 (a) and 2 (b) which both represent multi-layer feed-forward networks, containing one hidden layer

*Figura 15 Grafo rappresentante l'architettura di reti neurali, composta da reti multi-layer feed-forward con un hidden layer. Da: Timmerman, D. et al. Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 13, 17-25 (1999).*

Per permettere a questi sistemi di IA di analizzare le immagini ecografiche delle masse, è necessario estrarre da queste immagini delle caratteristiche che svolgono il ruolo di descrittori e che possano essere utilizzati come input. In particolare, deve essere effettuata quella che viene chiamata "texture analysis", ovvero l'estrazione e il processamento di parametri quali l'intensità dei pixel e la variazione dei pattern che rappresentano le alterazioni morfologiche e citoarchitetture che devono essere

trasformate in informazioni di tipo quantitativo affinché possano essere lette dai sistemi di IA, attraverso modificazioni non lineari<sup>106</sup>.

L'estrazione di tali caratteristiche delle immagini richiede di effettuare una cosiddetta "segmentazione", ovvero identificare una regione di interesse (ROI) bidimensionale, che identifichi l'estensione della lesione e la distingua dal tessuto circostante (Figura 16). Se fatto manualmente, il processo di segmentazione richiede esperienza, tempo e non è esente da errori; questi limiti possono essere superati da metodi di segmentazioni automatica o semiautomatica<sup>103,104</sup>.

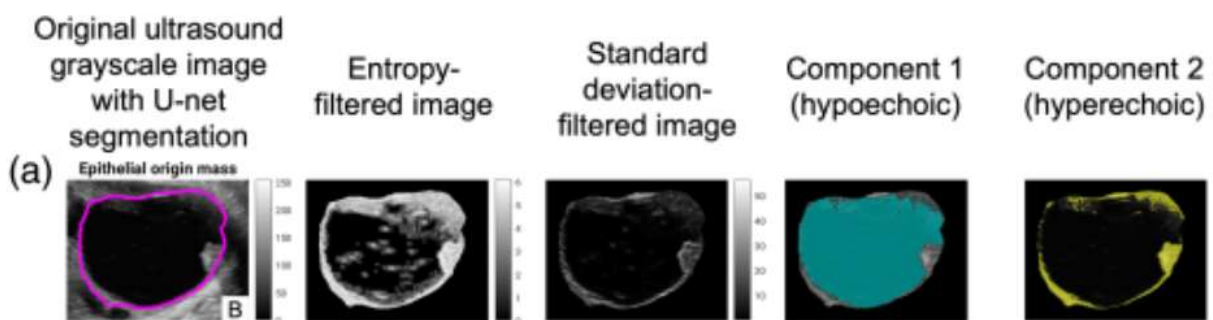


Figura 16 Whitney, H. M. et al. AI-based automated segmentation for ovarian/adnexal masses and their internal components on ultrasound imaging. *Journal of Medical Imaging* 11, (2024).

La trasformazione di questi descrittori in informazioni di tipo quantitativo può essere effettuata con diversi metodi, tra cui la formazione di istogrammi che mostrano il numero di pixel corrispondente a ogni valore di intensità della scala di grigi dell'immagine ecografica, l'analisi del pattern binario locale (LBP), tecniche basate sulla rappresentazione del segnale di intensità tramite una funzione d'onda.

Successivamente queste informazioni vengono mandate al modello classificatore, il quale effettuerà dei calcoli sui descrittori analizzati per classificare la lesione. Ciò avviene attraverso una prima fase di *training*, in cui l'operatore fornisce gli input e l'indicatore della classe di benignità o malignità corrispondente, in modo tale che il modello possa stabilire le connessioni tra input e output e identificare i parametri classificatori. Questo tipo di analisi viene detta "supervisionata", in quanto l'operatore fornisce degli input e degli output che vengono considerati *ground truth*. Tuttavia, gli stessi dati possono essere mandati a modelli classificatori più complessi

che utilizzano il machine learning per elaborare i dati in maniera non supervisionata e migliorare la propria accuratezza attraverso l'esperienza<sup>105</sup>.

Per eseguire la segmentazione e il riconoscimento automatico di determinate caratteristiche possono essere utilizzate le *U-Net*, un modello di *Convolutional Neural Network* (CNN) che permette di ottenere come output non solo una classificazione ma anche la localizzazione spaziale delle *features*, per esempio è in grado di assegnare una determinata classificazione a ciascun pixel dell'immagine; tuttavia, a differenza dei normali modelli di CNN, non si ha perdita di informazioni spaziali, rendendolo il metodo più accurato per la segmentazione e la localizzazione dei pixel. Nella Figura 17 si può osservare l'architettura delle U-Net. È composta da un "*contractive path*" e da un "*expansive path*" simmetrico al primo, andando a configurare una struttura a "U". Il *contractive path* segue la struttura tipica di una CNN, con un processo di *downsampling* che permette di aumentare il numero di *features map*, mentre le dimensioni di queste diminuiscono, con una riduzione della risoluzione spaziale. Alla fine del *contractive path* si procede con l'*expansive path* che, al contrario, dimezza man mano il numero di caratteristiche considerate, condensandole, ma al tempo stesso vengono recuperate le informazioni spaziali contenute nello step corrispondente del *contractive path* (freccie grigie). Quindi, questa architettura permette, partendo dall'input di un'immagine, di analizzarla e riconoscere determinate caratteristiche presenti, restituendo come output una maschera con la mappatura di tali caratteristiche, senza perdere risoluzione spaziale e utilizzando maschere accurate<sup>103,106</sup>. Di conseguenza, data un'immagine ecografica di una massa annessiale, le CNN possono analizzare come *feature* la componente solida della massa e restituire come output la percentuale di malignità, mentre con le U-net l'output ci restituisce anche l'immagine con una maschera che mostra, pixel per pixel, la localizzazione di questa *feature*.

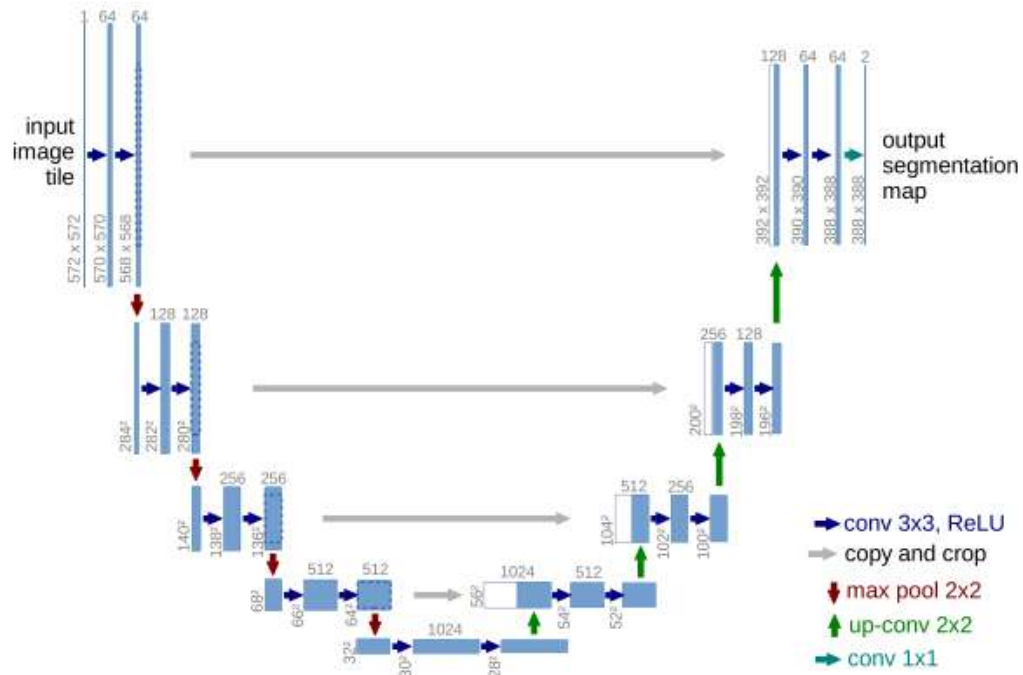


Figura 17. Architettura U-net (esempio con 32x32 pixels nella risoluzione più bassa). Ogni rettangolo blu rappresenta una mappa multi-channel feature. Il numero di channels è indicato sopra il rettangolo. La misura x-y è riportata nell'angolo in basso a sinistra del rettangolo. I rettangoli bianchi rappresentano le mappe copiate. Le frecce indicano le diverse operazioni effettuate. Da: Ronneberger, O., Fischer, P. & Brox, T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. (2015).

## Considerazioni etiche sull'IA

Nonostante i grossi vantaggi che l'IA è in grado di apportare alla pratica clinica, è opportuno tenere in considerazione anche le sue problematiche, in particolar modo è evidente come ciò ponga dei problemi etici; è importante affrontarli per permettere un utilizzo appropriato e consapevole dell'intelligenza artificiale. A tal proposito, la WHO (*World Health Organization*) nel 2021 ha stilato un documento in cui individua i principi etici da adottare per applicare in maniera congrua l'IA in medicina. Il primo principio afferma di dover proteggere l'autonomia umana (*"protect autonomy"*): infatti, l'utilizzo dell'IA può far sì che in certe situazioni il processo decisionale venga trasferito al computer; tuttavia, è fondamentale che, soprattutto nell'ambito sanitario, l'uomo mantenga il pieno controllo dei sistemi sanitari e delle decisioni mediche. Di conseguenza, i sistemi di intelligenza artificiale devono essere progettati per assistere il clinico nell'assumere decisioni informate e non per sostituirlo.

Tale principio implica, inoltre, i doveri nel proteggere la privacy e la riservatezza e nell'assicurare consensi validi e informati<sup>107</sup>. Infatti, i modelli di IA richiedono moltissimi dati che riguardano i pazienti; normalmente questi sono dati che vengono raccolti dal personale sanitario e che vengono gestiti all'interno della struttura sanitaria che prende in carico il paziente; nel caso dell'IA, questi dati devono essere, invece, condivisi con gli sviluppatori dei software di IA. Pertanto, è necessario applicare delle procedure di anonimizzazione, affinché i dati siano utilizzabili per lo sviluppo degli algoritmi proteggendo, al contempo, la privacy della paziente.

Un altro problema è di tipo medico-legale, in quanto anche gli algoritmi di IA possono effettuare degli errori, che possono influenzare negativamente la gestione, la diagnosi o il trattamento di un paziente, portando il clinico a prendere una decisione errata. Di conseguenza si discute su chi debba cadere la responsabilità legale di eventuali errori che possono potenzialmente causare danni ai pazienti per via di decisioni o diagnosi influenzate dall'IA.

La mancanza di trasparenza degli algoritmi che trasformano gli input in output, la cosiddetta *black box*, è motivo di preoccupazione perché non è possibile comprendere i processi che avvengono negli *hidden layers*, di conseguenza non si può valutare la presenza di possibili *bias* e cause di errore. Infatti, la maggior parte dei modelli sono supervisionati, cioè sono modelli che sono stati allenati a partire da input etichettati da parte di un operatore umano: dal momento che l'intervento umano può potenzialmente introdurre dei *bias* nel processo di apprendimento, anche il modello può risultare corrotto. Se nell'apprendimento del modello dovessero intervenire più operatori, si dovrebbero porre delle regole per giungere a un consenso di ground truth, in quanto le opinioni dei diversi operatori possono differire<sup>98</sup>. Da questi fattori, deriva l'importanza che assumono i dati e la qualità ad essi associata nel determinare l'accuratezza delle soluzioni basate su AI.

# **Capitolo 4 – Studio pilota sull'utilizzo di algoritmi di intelligenza artificiale per la lettura automatica di caratteristiche ecografiche di masse annessiali**

## **4.1 Introduzione**

Le masse ovariche sono un riscontro frequente in ecografia, spesso si tratta di diagnosi incidentali. Nel 65% dei casi si tratta di cisti benigne<sup>31</sup>; tuttavia, bisogna tenere in considerazione l'alto tasso di mortalità delle neoplasie maligne ovariche. Infatti, nel 75-80% dei casi la diagnosi di questi tumori avviene in uno stadio FIGO avanzato<sup>1</sup>, poiché sono spesso neoplasie silenti negli stadi precoci e, al momento, non disponiamo di strategie di screening efficaci per la diagnosi precoce. Distinguere correttamente una massa benigna da una massa maligna tramite l'esame ecografico transvaginale non è sempre possibile; per esempio, l'aspetto ecografico di un tumore borderline è spesso sovrapponibile a quello di un tumore epiteliale invasivo di basso grado.

Per migliorare l'accuratezza diagnostica, negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica una terminologia e dei modelli predittivi con buoni risultati, che possono guidare nella valutazione del rischio di malignità, nel tentativo di supportare gli operatori esperti e soprattutto quelli inesperti, riducendo il divario tra queste due categorie. Tuttavia, questi metodi matematici non si sono mostrati migliori in termini di sensibilità e specificità rispetto alla valutazione soggettiva di un ecografista esperto.

Tali criticità nell'interpretazione delle immagini ecografiche si traducono in una variabilità tra gli operatori nell'individuazione delle caratteristiche indicative di benignità e malignità, anche quando si utilizza la terminologia IOTA. A tal proposito si

può osservare nella Tabella 6 la concordanza nelle risposte degli operatori (indici kappa di Fleiss e intervallo di confidenza), sia quella totale che quella per ogni gruppo di operatori divisi in base agli anni di esperienza: si può osservare un livello di concordanza moderato (ovvero con Fleiss kappa nel range 0,41-0,60) tra tutti gli operatori nella distinzione delle lesioni in uniloculari, uniloculari solide, multiloculari, multiloculari solide e solide, nell'individuazione di proiezioni papillari, nella classificazione della massa secondo le *Simple Rules* e il *Subjective Assessment*<sup>75</sup>.

<i>Caratteristiche ecografiche</i>	<i>Totale</i>	<i>Osservatori con esperienza elevata</i>	<i>Osservatori con esperienza moderata</i>	<i>Osservatori meno esperti</i>
<i>Aspetto della formazione (uniloculare, uniloculare solida, multiloculare, multiloculare solida, solida)</i>	<b>0,455</b> (0,438-0,471)	0,592 (0,543-0,641)	0,482 (0,412-0,552)	0,358 (0,306-0,410)
<i>Presenza di papille</i>	<b>0,552</b> (0,521-0,584)	0,694 (0,599-0,790)	0,510 (0,375-0,645)	0,484 (0,388-0,580)
<i>Classificazione della massa in base alle Simple Rules</i>	<b>0,491</b> (0,468-0,514)	0,498 (0,428-0,569)	0,518 (0,415-0,615)	0,400 (0,330-0,571)
<i>Classificazione della massa in base al "subjective assessment"</i>	<b>0,476</b> (0,453-0,499)	0,702 (0,629-0,775)	0,676 (0,575-0,778)	0,326 (0,226-0,395)

*Tabella 6: da Massobrio, R. et al. Ultrasonographic diagnosis of adnexal masses: interobserver agreement in the interpretation of videos, using IOTA terminology. Arch Gynecol Obstet 309, 211–218 (2024).*

Tali risultati mostrano come la concordanza sia mediamente moderata nell'individuazione di caratteristiche rilevanti nell'attribuzione del rischio di malignità della massa in esame. Inoltre, si nota come l'andamento delle concordanze vari in relazione all'esperienza degli operatori, soprattutto per quanto riguarda la valutazione soggettiva e l'individuazione di reperti molto specifici, come le papille.

In questo contesto si inserisce il nostro studio, in quanto un possibile metodo per migliorare l'accuratezza diagnostica dei tumori ovarici tramite indagine ecografica è l'utilizzo di modelli e algoritmi di intelligenza artificiale (IA)<sup>96</sup>.

Negli ultimi anni sono stati analizzati diversi algoritmi di intelligenza artificiale per l'analisi automatica, la segmentazione e la classificazione delle masse annessiali a partire da immagini ecografiche, per lo sviluppo di modelli CAD.

In questo studio viene analizzato un nuovo algoritmo che, per la prima volta, non effettua solo la segmentazione della massa annessiale, ma è in grado di fornire come output anche il tipo di lesione, cioè se si tratta di una lesione cistica, solida o solidocistica. Si tratta di un'innovazione in quanto ad oggi in letteratura non sono presenti metodi di estrazione automatica di queste caratteristiche a partire da immagini ecografiche.

## **4.2 Materiali e metodi**

### **Disegno dello studio**

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico. I casi clinici sono stati selezionati tra pazienti con diagnosi ecografica di massa annessiale e indicazione all'intervento chirurgico, motivata dalla presenza di sintomatologia o dal sospetto di malignità. Le pazienti arruolate sono state reclutate nel periodo compreso tra il 2023 e il 2024 presso la S.C.D.U. di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Mauriziano Umberto I.

Per ciascuna paziente, previo ottenimento del consenso informato scritto e dell'approvazione del Comitato Etico dell'Ospedale, sono stati registrati brevi videoclip ecografici rappresentativi della massa annessiale durante l'esame diagnostico.

I criteri di inclusione comprendevano donne con massa annessiale valutata mediante ecografia pelvica transvaginale o, nei casi di masse di grandi dimensioni o di pazienti virgo, transaddominale, sottoposte successivamente a intervento chirurgico, sia conservativo sia radicale, con conferma diagnostica istologica post-operatoria.

L'indicazione all'approccio chirurgico si basava sulla presenza di sintomi clinici, sul rifiuto della paziente di intraprendere o proseguire un follow-up per lesioni di probabile natura benigna, oppure sul sospetto o sull'impossibilità di escludere una neoplasia maligna. La gestione clinica è stata effettuata in conformità ai protocolli raccomandati dalle principali linee guida internazionali.

Sono state escluse dallo studio le pazienti che non sono state operate presso l'Ospedale Mauriziano di Torino, le pazienti di cui non erano state raccolte immagini ecografiche adeguate e le pazienti che hanno negato il consenso a partecipare allo studio.

## **Acquisizione e interpretazione delle immagini ecografiche**

Tutte le pazienti incluse nello studio sono state sottoposte a un'ecografia transvaginale o transaddominale eseguita da operatori esperti, in accordo con le raccomandazioni delle principali linee guida nazionali e internazionali.

L'esame è stato condotto con vescica vuota, utilizzando apparecchiature Affiniti 50 o Affiniti 70, dotate di sonde endocavitarie C9-4v (4.0–9.0 MHz) o C10-3v (3.0–10.0 MHz). In presenza di lesioni di dimensioni superiori a 10–15 cm, l'indagine ecografica è stata completata con un'ecografia transaddominale, impiegando sonde C6-2 (2.0–6.0 MHz).

Durante l'esame ecografico sono stati acquisiti, a fini di studio, videoclip bidimensionali in scala di grigi e successivamente con color Doppler. Ogni videoclip comprende una scansione latero-laterale della massa annessiale di circa 7-10 secondi, permettendo la visualizzazione completa della lesione e delle sue componenti. In presenza di componenti di piccole dimensioni (es. proiezioni papillari), sono stati registrati videoclip aggiuntivi focalizzati su tali strutture per una migliore caratterizzazione morfologica. In caso di masse bilaterali, veniva selezionato il video della formazione di maggiori dimensioni e/o con caratteristiche ecografiche maggiormente sospette per malignità.

Successivamente, tutti i videoclip acquisiti sono stati caricati nel sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) della struttura. Una volta disponibile il referto istologico, ciascun caso è stato anonimizzato mediante l'assegnazione di un codice numerico e archiviato sulla piattaforma OvAi, per poter essere elaborato.

OvAi è un software elaborato da SynDiag, PMI nata come start-up dell'incubatore i3P del Politecnico di Torino, con l'obiettivo di realizzare strumenti per supportare i ginecologi e i radiologi nella diagnosi del tumore ovarico con il supporto dell'IA, grazie ad una rete di centri clinici che contribuiscono allo sviluppo, di cui fanno parte l'Ospedale Mauriziano di Torino, il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, l'Ospedale Sant'Anna di Torino, il Policlinico San Matteo di Pavia, l'Ospedale Sant'Orsola di Bologna e il Tel-Aviv Sourasky Medical Center. In particolare, lo scopo è minimizzare gli errori inter-osservatori e favorire una diagnosi precoce, aiutando il

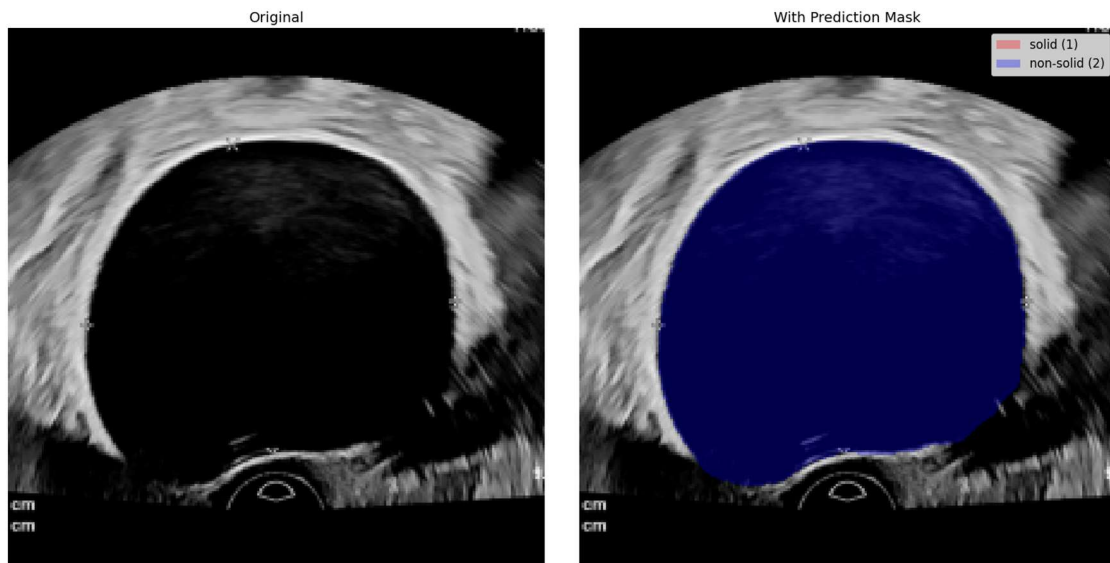
clinico nella valutazione dell'immagine ecografica tramite una descrizione oggettiva della stessa. Ad oggi sono disponibili diverse piattaforme di SynDiag, tra cui OvAi Tutor, indirizzato ai medici con minor esperienza nella lettura delle immagini ecografiche delle masse annessiali, grazie alla sua funzione di diagnosi "interattiva"; DiGyn Management e DiGyn Telemedicines per aiutare rispettivamente nell'organizzazione e gestione dei dati tra medici e pazienti e per favorire la condivisione dei casi clinici tra i clinici; infine, per il supporto nella diagnosi è disponibile OvAi Focus, che è in grado di riconoscere la massa annessiale presente in un video o immagine ecografica, evidenziare le caratteristiche della massa in termini di componenti solide, cistiche e aree iperecogene, fornire una descrizione del tipo di lesione tramite *keyword* (solida, cistica, solido-cistica).

Sono state selezionate le immagini più rappresentative per ciascuna massa e sono state elaborate da un algoritmo di segmentazione di OvAi Focus che ha restituito la segmentazione della lesione.

A partire dall'output dell'algoritmo di segmentazione di OvAi Focus, è stata effettuata una classificazione automatica del tipo di lesione, quindi se la massa è stata riconosciuta come cistica, solida o solido-cistica; questa classificazione è stata fatta in base a due soglie, una inferiore e una superiore, applicate sulla *solid ratio*, che rappresenta il rapporto tra pixel dell'area solida e i pixel totali della lesione, con i seguenti criteri:

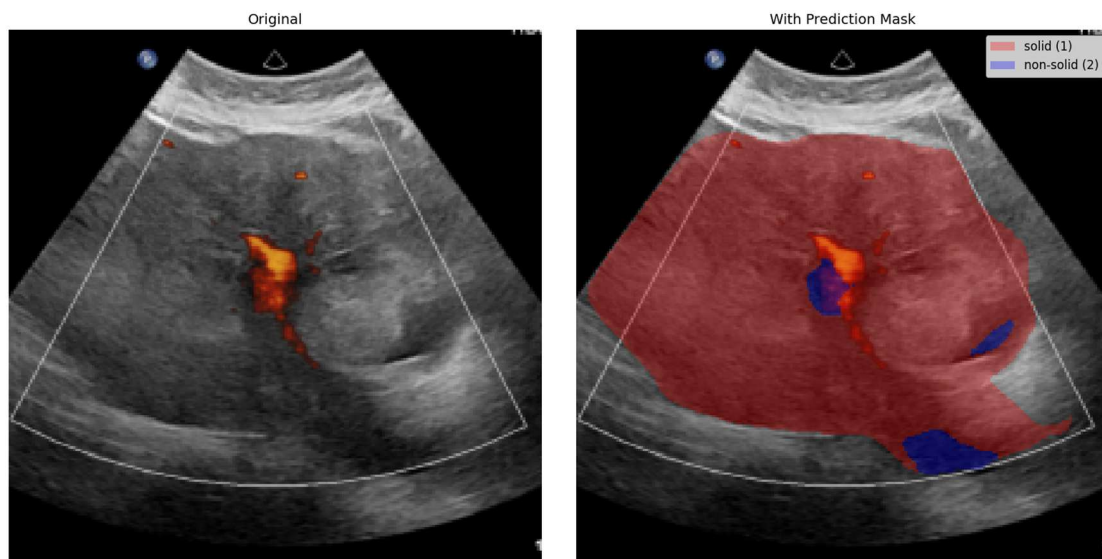
- Se *solid ratio* < soglia *lower*, allora la massa viene classificata come cistica (Figura 18);
- Se soglia *lower* < *solid ratio* < soglia *upper*, allora viene classificata come solido-cistica;
- Se *solid ratio* > soglia *upper*, allora la massa è riconosciuta come solida (Figura 19).

03-2020-112 / 5ullp1QA7QEtU8x-j98e1 / 00000 solid ratio: 0 %



*Figura 18 Massa annessiale cistica, in cui la solid ratio risulta 0%.*

03-2025-001 / Mxi-W4McVDeLujeK8NV\_x / 00000 solid ratio: 96 %



*Figura 19 Massa annessiale solida, con solid ratio pari al 96%.*

## Popolazione

Il nostro studio include 111 masse annessiali appartenenti ad altrettante pazienti (di cui 21 masse bilaterali); di queste il 75,7% sono benigne, 3,6% borderline e il 20,7%

maligne. L'età mediana delle pazienti è di 58,7 anni, con un range tra i 18 e i 92 anni, di cui il 60,4% sono in menopausa e il 3,6% in perimenopausa.

La Tabella 7 mostra la diagnosi istologica delle masse annessiali incluse nello studio.

	<i>Masse annessiali incluse nello studio</i>	<i>Numero di casi (n)</i>	<i>Percentuale (%)</i>
<i>Masse benigne</i>	Cistoadenoma sieroso	23	20,7
<i>Totale: 84 (75,7%)</i>	Cistoadenoma mucinoso	13	11,7
	Cistoadenoma siero-mucinoso	2	1,8
	Cistoadenofibroma sieroso	11	9,9
	Teratoma cistico maturo	15	13,5
	Endometrioma	5	4,5
	Fibroma/fibrotecoma	13	11,7
	Tumore di Brenner benigno	2	1,8
<i>Tumori borderline</i>	Tumore sieroso borderline	2	1,8
<i>Totale: 4 (3,6%)</i>	Tumore mucinoso borderline	2	1,8
<i>Tumori maligni</i>	Cistoadenocarcinoma sieroso di alto grado	13	11,7
<i>Totale: 23 (20,7%)</i>	Cistoadenocarcinoma sieroso di basso grado	1	0,9
	Cistoadenocarcinoma mucinoso	2	1,8
	Carcinoma endometriode	2	1,8
	Carcinoma a cellule chiare + coriocarcinoma	1	0,9
	Carcinosarcoma	1	0,9
	Metastasi da adenocarcinoma del colon	2	1,8
	Metastasi da adenocarcinoma mammario	1	0,9

*Tabella 7: Tipo istologico delle masse annessiali incluse nello studio.*

## **Analisi statistiche**

I dati sono stati inseriti in un database relazionale e le analisi sono state effettuate mediante il software SPSS v.17 (IBM; USA, IL).

Per le analisi di accuratezza diagnostica sulla capacità predittiva dell'operatore nel differenziare le masse benigne da quelle maligne (borderline e maligne) sono state

calcolate sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo.

Di seguito sono riportate le formule.

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$sp = \frac{VN}{FP + VN}$$

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

Per lo studio di correlazione tra variabili categoriali sono state prodotte delle tabelle di contingenza 3x3 ed è stata valutata l'associazione mediante i test di concordanza Kappa di Cohen, Phi, Cramer e  $\chi^2$  di Pearson, per il confronto di variabili categoriali (solida, cistica e solido-cistica).

Per la scelta della soglia di *solid ratio* utile a differenziare le masse solido-cistiche da quelle solide (nel confronto tra operatore e algoritmo di IA) è stata costruita una curva ROC, è stata determinata la AUC e la significatività statistica.

La distribuzione delle aree solide identificate dagli algoritmi di IA, per quanto riguarda le immagini oggetto dell'analisi, è stata rappresentata mediante istogramma e box plot.

Il confronto di medie e variabili categoriali è stato mediato tramite analisi di varianza (ANOVA). Sono stati identificati come significativi valori di alpha inferiori a 0,05.

## 4.3 Risultati

Sono state analizzate le immagini ecografiche di 111 masse annessiali, di cui il 75,7% sono benigne, 3,6% borderline e il 20,7% maligne. Per ogni massa sono state valutate le caratteristiche riportate nella seguente Tabella.

*Tabella 8 Caratteristiche descrittive delle masse in esame*

		<b>Frequenza (n)</b>	<b>Percentuale (%)</b>
<b>Classificazione morfologica</b>	Multiloculare	23	20,7
	Multiloculare solida	28	25,2
	Solida	27	24,3
	Uniloculare	24	21,6
	Uniloculare solida	7	6,3
<b>Color score</b>	1	59	53,2
	2	28	25,2
	3	11	9,9
	4	9	8,1
<b>Coni d'ombra</b>	Presenti	23	20,7
	Assenti	86	77,5
<b>Numero di papille</b>	0	85	76,6
	1	11	9,9
	2	4	3,6
	3	1	0,9
	4	3	2,7
	5	1	0,9
	>10	1	0,9
<b>Numero di loculi</b>	0	23	20,7
	1	32	28,8
	<10	31	27,9
	>10	15	13,5
<b>Ecogenicità</b>	Anecogena	36	32,4
	Ground glass	5	4,5
	Low level	33	29,7
	Mista	21	18,9
	Solida	8	7,2
<b>Omogeneità</b>	Sì	39	35,1
	No	30	27

<b>Margini</b>	Irregolari	20	18
	Regolari	80	72
<b>Bilateralità</b>	Sì	21	18,9
	No	90	81,1
<b>Ascite</b>	Sì	10	9
	No	101	91

Per ogni massa inclusa nello studio è stata riportata anche la valutazione soggettiva effettuata dagli operatori che hanno eseguito le ecografie presso l'Ospedale Mauriziano Umberto I. È stato osservato che la valutazione soggettiva ha mostrato una sensibilità del 100% (IC 95% 100-100), una specificità del 92% (IC 95% 86-98), un valore predittivo positivo del 79% (IC 95% 66-93) e un valore predittivo negativo del 100% (IC 95% 100-100) nel distinguere le masse maligne da quelle non maligne.

Le *Simple Rules* sono state applicate all'86,5% delle masse appartenenti allo studio. Tra le masse in cui le *Simple Rules* risultavano inconclusive troviamo: n. 2 carcinomi sierosi di alto grado, n. 2 cistoadenofibromi, n. 4 cistoadenomi mucinosi, n.3 fibromi e n. 4 fibrotecomi.

## Segmentazione automatica

La capacità di segmentazione con OvAi Focus si è rivelata ottima. Le immagini ottenute sono state valutate da quattro operatori esperti dell'Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino; da questa valutazione è emerso che, in media, solo il 6,3% [5%-7%] delle segmentazioni effettuate non è stata ritenuta soddisfacente dagli operatori esperti. Di seguito si possono osservare alcuni esempi.

03-2025-002 / DIR7XsoRO\_mctdNrrY4si / 00000 solid ratio: 98 %

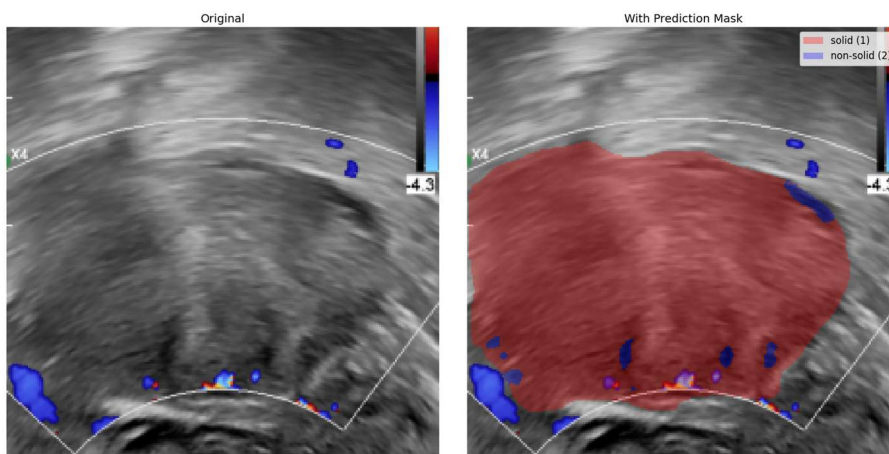


Figura 20: segmentazione ritenuta adeguata dagli operatori. Si tratta di un carcinoma sieroso di alto grado.

03-2025-006 / SiL4mUVBN4DTAIQMoAWal / 00000 solid ratio: 26 %

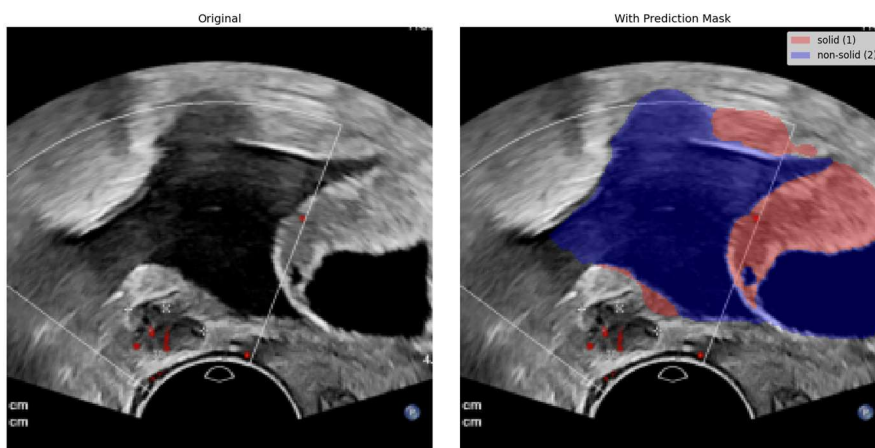


Figura 21: segmentazione ritenuta non adeguata dagli operatori. Si tratta di un carcinoma sieroso di alto grado.

03-2025-010 / Ua865wQKv36dBgRG-CBgb / 00000 solid ratio: 15 %

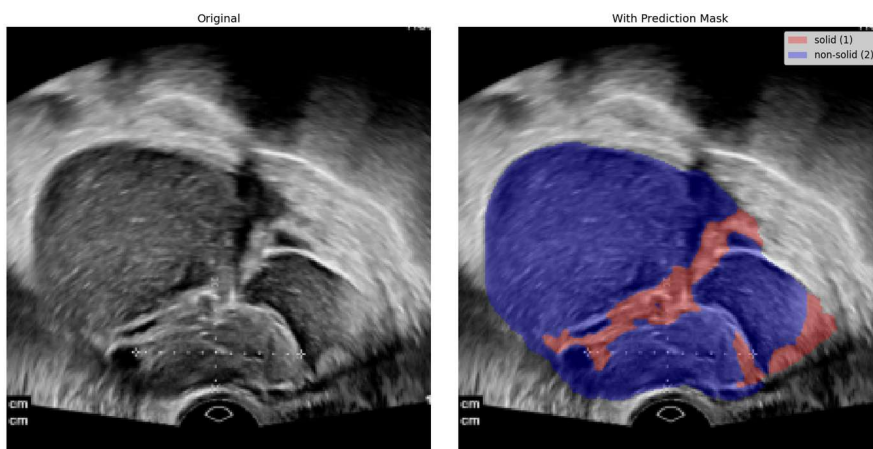


Figura 22: segmentazione ritenuta adeguata dagli operatori. Si tratta di un carcinoma sieroso di alto grado.

03-2025-065 / BKSzjQGhJ4Bs\_BILmh9gi / 00000 solid ratio: 37 %

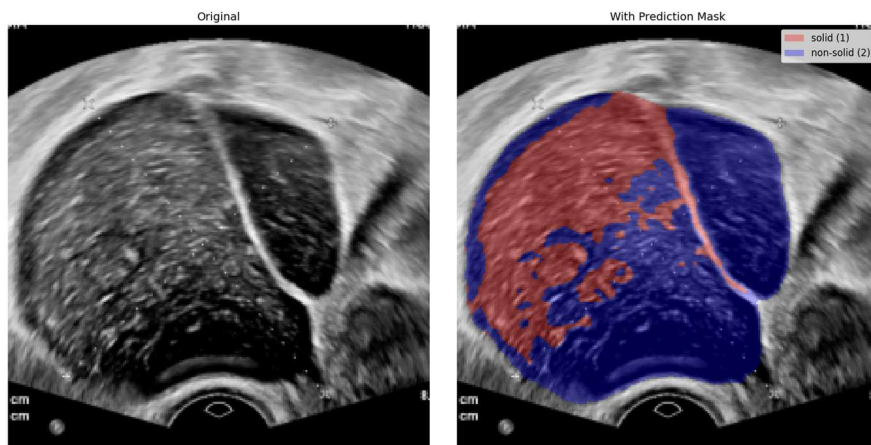


Figura 23: segmentazione ritenuta adeguata dagli operatori. Si tratta di un cistoadenoma sieroso.

03-2025-085 / 2q-4GvcDdH\_cm2k2K7Ho0 / 00000 solid ratio: 37 %

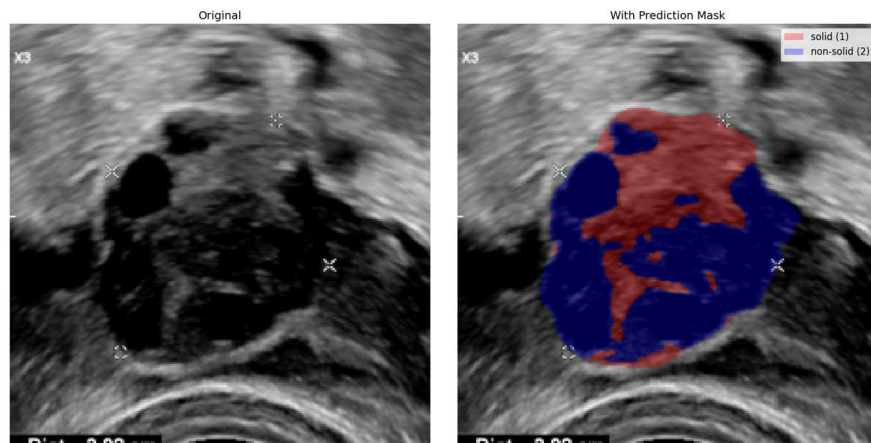


Figura 24: segmentazione ritenuta adeguata dagli operatori. Si tratta di un teratoma cistico maturo.

03-2025-046 / i5S-jNeqADb\_nE6\_S2K41 / 00000 solid ratio: 65 %

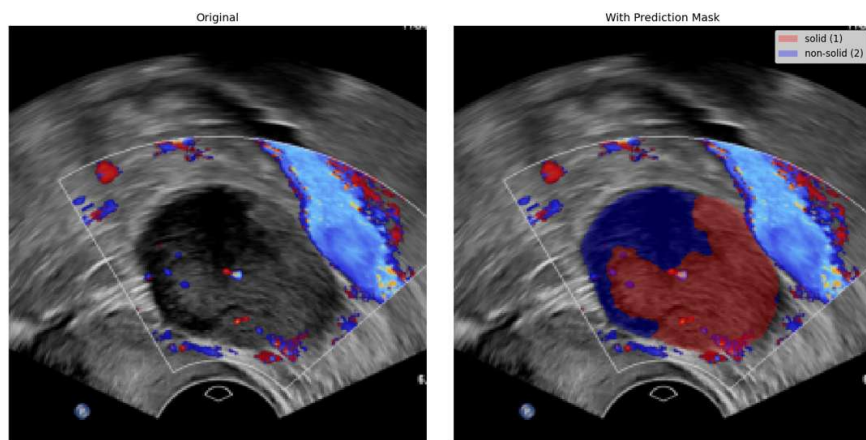


Figura 25: segmentazione ritenuta adeguata dagli operatori. Si tratta di un fibroteratoma.

## Calcolo del *solid ratio*

A partire dall'output dell'algoritmo di segmentazione di OvAi Focus, è stato calcolato il *solid ratio*, cioè la percentuale di componente solida della massa.

Tabella 9 Media dei valori di *solid ratio* per ogni categoria e analisi della varianza (ANOVA)

	N.	Mean		F	Sig.
Cystic	48	7,9%	ANOVA	89,608	0,0001
Solid	30	73,9%			
Solid-cystic	33	27,2%			
Total	111	31,5%			

La Tabella 9 riporta il grado di *solid ratio* delle masse che sono state identificate come solide dagli operatori esperti. La media di *solid ratio* nelle 30 masse solide esaminate è risultata del 73,9%, quindi leggermente al di sotto della soglia dell'80% suggerita nella definizione data dal gruppo IOTA.

Infatti, si può osservare nel seguente grafico *box-plot* (Figura 25) come le masse che abbiamo identificato come solide presentino una distribuzione di *solid ratio* più ampia, con una maggiore concentrazione tra il 60% e il 95%.

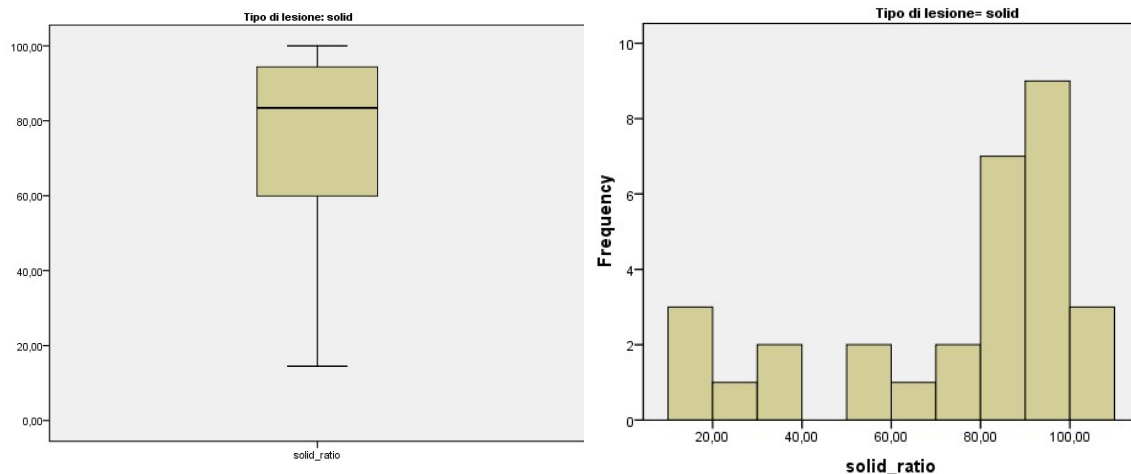


Figura 2524 Box-plot e istogramma dei valori di *solid ratio* delle masse solide.

Nella Tabella 10 sono riportate le masse solide con i corrispettivi *solid ratio*, report istologico e valutazione soggettiva.

Tabella 10 Masse solide: solid ratio, report istologico e valutazione soggettiva.

ID CASO CLINICO	TIPO DI LESIONE	SOLID RATIO	REPORT ISTOLOGICO	VALUTAZIONE SOGGETTIVA
03-2025-001	solida	95,71	carcinoma mucinoso	maligno
03-2025-002	solida	97,8	carcinoma sieroso di alto grado	maligno
03-2025-003	solida	94,4	carcinoma sieroso di alto grado	maligno
03-2025-007	solida	58,98	carcinoma sieroso di alto grado	maligno
03-2025-008	solida	100	carcinoma sieroso papillare di alto grado	maligno
03-2025-010	solida	14,5	carcinoma sieroso di alto grado	maligno
03-2025-011	solida	15,43	carcinoma sieroso papillare di alto grado	maligno
03-2025-012	solida	81,86	carcinoma sieroso di alto grado	maligno
03-2025-017	solida	59,64	carcinosarcoma	maligno
03-2025-028	solida	91,96	carcinoma sieroso papillare e solido alto grado	maligno
03-2025-034	solida	74,47	fibroma	benigno
03-2025-035	solida	72,65	fibroma	benigno
03-2025-036	solida	34,29	fibroma	benigno
03-2025-038	solida	59,94	fibroma	benigno
03-2025-042	solida	86,23	fibrotecoma	benigno
03-2025-043	solida	88,92	fibrotecoma	benigno
03-2025-044	solida	80,54	fibrotecoma	benigno
03-2025-045	solida	80,86	fibrotecoma	benigno
03-2025-046	solida	64,52	fibrotecoma	benigno
03-2025-047	solida	93,03	metastasi da ca. colon	maligno
03-2025-048	solida	100	metastasi da ca. duttale mammario	maligno
03-2025-052	solida	92,31	cistoadenoma mucinoso	benigno
03-2025-056	solida	97,86	teratoma maturo	benigno
03-2025-068	solida	84,12	cistoadenoma mucinoso dell'ovaio	benigno
03-2025-078	solida	92,34	teratoma maturo	benigno
03-2025-084	solida	19,26	teratoma maturo	benigno
03-2025-085	solida	36,98	teratoma maturo	benigno
03-2025-100	solida	27,44	fibrotecoma	benigno
03-2025-101	solida	97,91	fibrotecoma	maligno
03-2025-103	solida	100	teratoma maturo	benigno
03-2025-104	solida	82,78	fibrotecoma	benigno

Una volta ottenuto il valore di *solid ratio*, abbiamo valutato diverse soglie per scegliere quella che performa meglio nel riconoscere le masse solide, utilizzando come riferimento il giudizio soggettivo dell'operatore, per poter effettuare una classificazione automatica del tipo di lesione. Questa classificazione è stata fatta in base a due soglie, una inferiore e una superiore, applicate sulla *solid ratio*.

In particolare, siamo partiti valutando come soglia superiore un *solid ratio* dell'80%, in accordo con quanto stabilito dal gruppo IOTA.

Osservando i dati della Tabella 11, considerando le masse solide, possiamo osservare che il 100% delle masse che l'algoritmo ha classificato come solide, erano effettivamente solide anche per l'esaminatore, tuttavia rappresentano il 63,3% del totale delle masse solide in esame (19 su 30); di conseguenza questa soglia ha altissima specificità (100%), ma minore sensibilità (63,3%) nel riconoscere le masse solide. Infatti, nessuna massa cistica o solido-cistica è stata classificata erroneamente come solida, ma non sono state identificate tutte le masse solide.

Tabella 11 Analisi statistiche effettuate considerando la soglia 20/80 di solid ratio.

			Tipo di lesione			Total
			cystic	solid	Solid-cystic	
<b>Type_20_80</b>	Cystic	Count	41	3	15	59
		% within Type_20_80	69,5%	5,1%	25,4%	100%
		% within tipo di lesione	85,4%	10%	45,5%	53,2%
		% total	36,9%	2,7%	13,5%	53,2%
	Solid	Count	0	19	0	19
		% within Type_20_80	0%	100%	0%	100%
		% within tipo di lesione	0%	63,3%	0%	17,1%
		% total	0%	17,1%	0%	17,1%
	Solid-cystic	Count	7	8	18	33
		% within Type_20_80	21,2%	24,2%	54,5%	100%
		% within tipo di lesione	14,6%	26,7%	54,5%	29,7%
		% total	6,3%	7,2%	16,2%	29,7%

	Value	p-value
<b>Pearson Chi-square</b>	82,213	0,0001
<b>Likelihood Ratio</b>	84,033	0,0001
<b>Phi</b>	0,861	0,0001
<b>Cramer's V</b>	0,609	0,0001
<b>Kappa</b>	0,532	0,0001

L'algoritmo ha classificato tra le masse cistiche il 69,5% di masse cistiche per l'operatore, il 5,1% di masse solide e il 25,4% di masse solido-cistiche. L'85,4% delle masse cistiche sono state classificate come cistiche (41 su 48 masse).

L'indice Kappa di Cohen della soglia 20/80 è pari a 0,532, quindi c'è un grado di accordo moderato (poiché compreso tra 0,41 e 0,60) nel classificare le masse in cistiche, solide o solido-cistiche.

Abbiamo successivamente valutato i dati ottenuti con una soglia superiore del 70%, riportati nella Tabella 12.

Tabella 12 Analisi statistiche effettuate considerando la soglia 30/70 di solid ratio.

			Tipo di lesione			Total
			cystic	solid	Solid-cystic	
<b>Type_30_70</b>	Cystic	Count	43	4	21	68
		% within Type_30_70	63,2%	5,9%	30,9%	100%
		% within tipo di lesione	89,6%	13,3%	63,6%	61,3%
		% total	38,7%	3,6%	18,9%	61,3%
	Solid	Count	0	21	0	21
		% within Type_30_70	0%	100%	0%	100%
		% within tipo di lesione	0%	70%	0%	18,9%
		% total	0%	18,9%	0%	18,9%
	Solid-cystic	Count	5	5	12	22
		% within Type_30_70	22,7%	22,7%	54,5%	100%
		% within tipo di lesione	10,4%	16,7%	36,4%	19,8%
		% total	4,5%	4,5%	10,8%	19,8%

	Value	p-value
<b>Pearson Chi-square</b>	81,113	0,0001
<b>Likelihood Ratio</b>	83,430	0,0001
<b>Phi</b>	0,855	0,0001
<b>Cramer's V</b>	0,604	0,0001
<b>Kappa</b>	0,496	0,0001

Utilizzando la soglia 30/70, la specificità dell'algoritmo nell'individuare le masse solide è del 100% e la sensibilità è del 70% (maggiore rispetto alla soglia 20/80).

Nel 63,2% dei casi in cui l'algoritmo ha classificato la massa come cistica era cistica anche per l'operatore, mentre nel 30,9% dei casi era solido-cistica e nel 5,9% solida. Tuttavia, sono state riconosciute come cistiche l'89,6% delle masse cistiche totali (43 su 48). Di conseguenza, rispetto alla soglia 20/80, si è abbassata la specificità (da 69,5% a 63,2%) ma si è alzata la sensibilità (dall'85,4% all'89,6%).

L'indice Kappa di Cohen per la soglia 30/70 è 0,496, quindi anche in questo caso c'è un grado di accordo moderato, ma minore rispetto alla soglia 20/80.

A questo punto è stata valutata la soglia del 90%; i dati sono riportati nella seguente Tabella.

Tabella 13 Analisi statistiche effettuate considerando la soglia 10/90 di solid ratio.

			Tipo di lesione			Total
			cystic	solid	Solid-cystic	
<b>Type_10_90</b>	Cystic	Count	39	0	10	49
		% within Type_10_90	79,6%	0%	20,4%	100%
		% within tipo di lesione	81,3%	0%	30,3%	44,1%
		% total	35,1%	0%	9%	44,1%
	Solid	Count	0	12	0	12
		% within Type_10_90	0%	100%	0%	100%
		% within tipo di lesione	0%	40%	0%	10,8%
		% total	0%	10,8%	0%	10,8%
	Solid-cystic	Count	9	18	23	50
		% within Type_10_90	18%	36%	46%	100%
		% within tipo di lesione	18,8%	60%	69,7%	45%
		% total	8,1%	16,2%	20,7%	45%

	Value	p-value
<b>Pearson Chi-square</b>	75,356	0,0001
<b>Likelihood Ratio</b>	86,084	0,0001
<b>Phi</b>	0,824	0,0001
<b>Cramer's V</b>	0,583	0,0001
<b>Kappa</b>	0,484	0,0001

Man mano che si alza la soglia superiore di *solid ratio*, per le masse solide peggiora la sensibilità (40%) e la specificità rimane del 100%; sono infatti state riconosciute 12 masse solide su 30, ma tutte quelle che sono state identificate come solide lo sono anche per l'operatore. Per il riconoscimento delle masse cistiche migliora la specificità (79,6%, sono state riconosciute come cistiche 39 masse cistiche, 10 masse solido-cistiche e nessuna massa solida) e la sensibilità peggiora di poco (81,3%, sono state riconosciute come cistiche 39 masse cistiche su 48), rispetto alla soglia 20/80. Il Kappa Cohen è 0,484, quindi c'è un grado di accordo moderato, ma minore rispetto alle soglie 20/80 e 30/70.

Dalla curva ROC risulta che la soglia superiore di *solid ratio* dell'80% ha una sensibilità del 60% e una specificità del 100%. La soglia superiore del 70% ha sensibilità del 70% e specificità del 100%. La soglia del 90% ha una sensibilità del 40% e una specificità del 100%. L'area sotto la curva ROC (AUC) risulta essere 0,94.

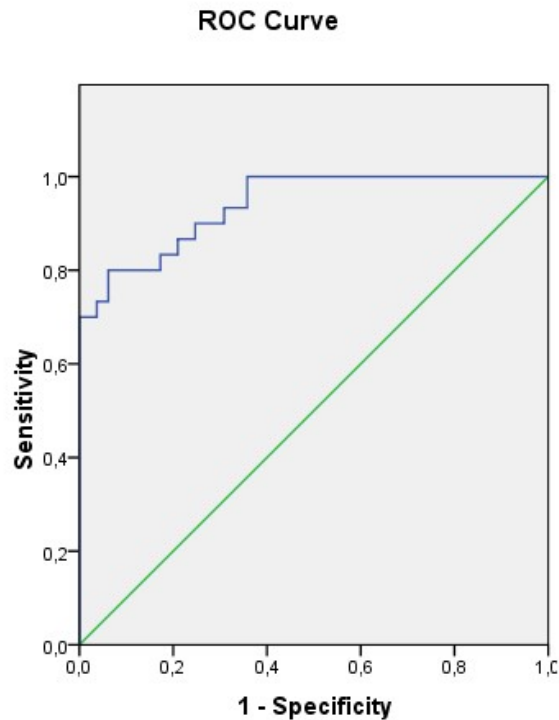


Figura 256 Curva ROC.

Tabella 14 Area sotto la curva (AUC).

area	Std. error	Asymptotic sig.	Asymptotic 95% confidence interval	
			Lower bound	Upper bound
<b>0,940</b>	0,023	0,000	0,894	0,985

Nella Tabella 14 si possono osservare i valori medi di *solid ratio* divisi per istologia. È stato calcolato l'ANOVA, cioè è stata eseguita un'analisi della varianza che ci permette di confrontare le varianze tra i gruppi di questi valori. Si ottiene il valore  $F=5.85$ , che è il rapporto tra la varianza tra i gruppi e la varianza all'interno dei gruppi, con un *p-value* di 0.0001; possiamo quindi dire che c'è una differenza statisticamente significativa tra i gruppi confrontati. In grassetto sono riportati i tipi istologici che presentano un *solid ratio* medio discordante con la loro benignità o malignità.

Tabella 15 Solid ratio medio per ogni istotipo presente nello studio.

Istologia	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Cistoadenoma siero-mucinoso	2	3,7400	5,28916	3,74000	-43,7812	51,2612	,00	7,48
Cistoadenoma sieroso	23	4,2626	9,44608	1,96964	,1778	8,3474	,00	40,16
Endometrioma	5	7,3820	10,26998	4,59288	-5,3699	20,1339	,00	23,94
<b>Adenocarcinoma sieroso di basso grado</b>	1	8,0900	.	.	.	.	8,09	8,09
Cistoadenofibroma	11	8,8636	11,88457	3,58333	,8795	16,8478	,15	40,89
<b>Tumore sieroso borderline</b>	2	10,7800	11,90768	8,42000	-96,2062	117,7662	2,36	19,20
Cistoadenoma mucinoso	13	22,9885	35,02646	9,71459	1,8222	44,1547	,00	92,31
Tumore di Brenner	2	29,3050	29,08330	20,56500	-231,9981	290,6081	8,74	49,87
Adenocarcinoma sieroso	1	29,5900	.	.	.	.	29,59	29,59
Adenocarcinoma endometrioido	2	31,3500	4,45477	3,15000	-8,6745	71,3745	28,20	34,50
<b>Teratoma cistico maturo</b>	15	42,0453	34,37356	8,87521	23,0099	61,0808	,11	100,00
Tumore mucinoso borderline	2	43,9850	31,69960	22,41500	-240,8246	328,7946	21,57	66,40
Coriocarcinoma	1	51,4300	.	.	.	.	51,43	51,43
Adenocarcinoma sieroso di alto grado	12	54,8967	37,03793	10,69193	31,3639	78,4294	,38	100,00
Adenocarcinoma mucinoso	2	57,0550	54,66643	38,65500	-434,1033	548,2133	18,40	95,71
Carcinosarcoma	1	59,6400	.	.	.	.	59,64	59,64
<b>Tecoma/fibroma</b>	13	70,7285	20,47716	5,67934	58,3542	83,1027	27,44	97,91
Metastasi da ca. colon	2	77,6450	21,75768	15,38500	-117,8400	273,1300	62,26	93,03
Metastasi da ca. duttalo mammario	1	100,0000	.	.	.	.	100,00	100,00

Data la presenza di questi istotipi con un valore medio di *solid ratio* anomalo per la loro classificazione, analizziamo il *solid ratio* delle singole masse per poter decidere sopra quale valore possiamo considerare la componente solida come indice del rischio di malignità della massa e per capire quali masse non rispettano tale valore.

Dalla Tabella 16, possiamo osservare come, prendendo come valore soglia un *solid ratio* di 14,5, le masse al di sotto di tale soglia sono tutte benigne, ad eccezione di due adenocarcinomi sierosi di basso grado (*solid ratio* = 0,38 e 8,09) e un tumore sieroso borderline (*solid ratio* = 2,36), indicati in rosso.

Invece, al di sopra del valore di 14,5 aumentano i carcinomi e i tumori borderline. Tuttavia, troviamo anche masse benigne, in particolare si tratta di fibrotecomi, teratomi cistici maturi, cistoadenofibromi, cistoadenomi e un tumore di Brenner.

Escludendo le cisti facilmente riconoscibili, l'unica massa benigna con *solid ratio* elevato è un tumore di Brenner (*solid ratio* = 49,87 – indicato in verde), che può presentare delle caratteristiche ecografiche sovrapponibili a quelle dei tumori invasivi, rendendo la diagnosi ecografica complicata.

Se si escludessero i dermoidi, gli endometriomi, i cistoadenomi, i fibrotecomi e i cistoadenofibromi tramite una valutazione automatica o manuale delle loro caratteristiche, utilizzando come valore soglia del *solid ratio* 14,50 si arriverebbe a una sensibilità del 96,15% e una specificità del 94,23% nel predire il rischio di malignità della massa.

**Tabella 16 Solid ratio di ogni massa presente nello studio.**

<i>Solid ratio</i>	<i>Istologia</i>		
0,00	Cistoadenoma sieroso	16,16	Cistoadenofibroma
0,00	Endometrioma	18,40	Adenocarcinoma mucinoso
0,00	Cistoadenoma mucinoso	19,20	Tumore sieroso borderline
0,00	Cistoadenoma mucinoso	19,26	Teratoma cistico maturo
0,00	Cistoadenoma siero-mucinoso	21,57	Tumore mucinoso borderline
0,00	Cistoadenoma sieroso	21,94	Cistoadenoma sieroso
0,00	Cistoadenoma sieroso	23,94	Endometrioma
0,00	Cistoadenoma sieroso	25,08	Teratoma cistico maturo
0,00	Cistoadenoma sieroso	26,41	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
0,00	Cistoadenoma sieroso	27,44	Tecoma/fibroma
0,00	Cistoadenoma sieroso	28,20	Adenocarcinoma endometrioide
0,00	Cistoadenoma sieroso	29,59	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
0,00	Cistoadenoma sieroso	29,80	Teratoma cistico maturo
0,00	Cistoadenoma sieroso	34,29	Tecoma/fibroma
0,00	Cistoadenoma sieroso	34,50	Adenocarcinoma endometrioide
0,00	Cistoadenoma sieroso	34,81	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
0,00	Cistoadenoma sieroso	36,87	Cistoadenoma mucinoso
0,00	Cistoadenoma sieroso	36,98	Teratoma cistico maturo
0,00	Cistoadenoma sieroso	40,16	Cistoadenoma sieroso
0,00	Cistoadenoma sieroso	40,89	Cistoadenofibroma
0,00	Cistoadenoma sieroso	42,23	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
0,05	Cistoadenoma mucinoso	42,67	Teratoma cistico maturo
0,07	Cistoadenoma mucinoso	49,87	Tumore di Brenner
0,11	Teratoma cistico maturo	51,43	Coriocarcinoma
0,11	Cistoadenoma sieroso	51,82	Teratoma cistico maturo
0,15	Cistoadenofibroma	56,47	Teratoma cistico maturo
0,19	Teratoma cistico maturo	58,98	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
0,21	Endometrioma	59,64	Carcinosarcoma
0,26	Cistoadenofibroma	59,94	Tecoma/fibroma
0,38	Adenocarcinoma sieroso di basso grado	61,27	Teratoma cistico maturo
0,39	Cistoadenoma sieroso	62,26	Metastasi da ca. colon
0,47	Cistoadenofibroma	64,52	Tecoma/fibroma
1,02	Teratoma cistico maturo	66,40	Tumore mucinoso borderline
1,06	Cistoadenofibroma	67,25	Cistoadenoma mucinoso
1,20	Cistoadenoma sieroso	68,92	Tecoma/fibroma
1,33	Cistoadenoma sieroso	72,65	Tecoma/fibroma
1,73	Cistoadenoma sieroso	74,47	Tecoma/fibroma
1,77	Cistoadenoma mucinoso	80,54	Tecoma/fibroma
1,86	Cistoadenoma sieroso	80,86	Tecoma/fibroma
1,92	Endometrioma	81,86	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
2,09	Cistoadenofibroma	82,78	Tecoma/fibroma
2,36	Tumore sieroso borderline	84,12	Cistoadenoma mucinoso
3,21	Cistoadenoma mucinoso	86,23	Tecoma/fibroma
4,10	Cistoadenoma mucinoso	88,92	Tecoma/fibroma
4,28	Cistoadenoma sieroso	91,96	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
4,86	Cistoadenoma sieroso	92,31	Cistoadenoma mucinoso
6,13	Cistoadenoma sieroso	92,34	Teratoma cistico maturo
7,02	Cistoadenofibroma	93,03	Metastasi da ca. colon
7,48	Cistoadenoma siero-mucinoso	94,40	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
8,09	Adenocarcinoma sieroso di basso grado	95,71	Adenocarcinoma mucinoso
8,74	Tumore di Brenner	97,80	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
9,10	Cistoadenoma mucinoso	97,86	Teratoma cistico maturo
9,38	Cistoadenofibroma	97,91	Tecoma/fibroma
9,89	Cistoadenofibroma	100,00	Teratoma cistico maturo
10,13	Cistoadenofibroma	100,00	Adenocarcinoma sieroso di alto grado
10,84	Endometrioma	100,00	Metastasi da ca. duttale mammario
14,05	Cistoadenoma sieroso		
14,50	Adenocarcinoma sieroso di alto grado		
15,43	Adenocarcinoma sieroso di alto grado		
15,81	Teratoma cistico maturo		

## 4.4 Discussione

In questo studio è stata valutata la performance di un modello di intelligenza artificiale che può essere applicato come supporto alla diagnosi ecografica di masse annessiali, con lo scopo di identificare le pazienti con un maggior rischio di tumore ovarico maligno, anche in assenza della valutazione soggettiva di un esaminatore esperto; in particolare, il modello di OvAi Focus è in grado di effettuare una segmentazione automatica della cisti ovarica e di riconoscere il tipo di lesione (cistica, solida o solido-cistica) misurando il *solid ratio*, cioè la percentuale di componente solida della lesione. Quest'ultimo dato è importante poiché la percentuale di componente solida correla con il rischio di malignità della massa, sebbene in letteratura non siano ancora presenti studi che utilizzano l'IA per il calcolo della *solid ratio*.

Abbiamo valutato la sensibilità e la specificità della valutazione soggettiva effettuata dagli operatori esperti che hanno eseguito gli esami ecografici, ottenendo valori rispettivamente del 100% e del 92%. Questi risultati mostrano come la valutazione soggettiva nel descrivere la lesione come maligna/benigna sia stata ottima, in linea con i dati presenti in letteratura; infatti, nello studio di Valentin *et al.* (2001) era stato dimostrato come la valutazione soggettiva della scala di grigi e del Color Doppler fosse migliore rispetto ai modelli di regressione logistica nell'identificare le masse maligne, con una sensibilità dell'85% e una specificità del 90%<sup>88</sup>. Più recentemente Moro *et al.* (2025) hanno mostrato una sensibilità della valutazione soggettiva 99% e una specificità del 72%<sup>108</sup>.

Il risultato della segmentazione automatica è stato valutato da parte di quattro ginecologi dell'Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino, i quali hanno ritenuto tale segmentazione adeguata in media nel 6,3% [5%-7%] dei casi. Si tratta di un risultato in linea con gli ultimi studi presenti in Letteratura; infatti, Whitney *et al.* nel 2024 hanno valutato un modello di *U-Net* per la segmentazione automatica in grado di delineare i bordi esterni di 54 masse annessiali e di separare le componenti interne in base all'ecogenicità, ottenendo un DSC (*Dice similarity coefficient*, misura di somiglianza usata principalmente per confrontare due insiemi) di 0,91 [0.78, 0.96],

indicando un forte consenso con la segmentazione manuale effettuata dagli operatori<sup>111</sup>. Altri studi recenti hanno mostrato un DSC di 0,85<sup>112</sup> e 0,89<sup>113,114</sup>, utilizzando modelli diversi.

Il calcolo della componente solida è stato effettuato a partire dall'output dell'algoritmo di segmentazione di OvAi Focus, in maniera automatica. Dividendo le masse in esame in solide, cistiche e solido-cistiche in base alla valutazione soggettiva degli operatori esperti che avevano eseguito le ecografie, abbiamo ottenuto un *solid ratio* medio del 73,9% per le masse solide.

La presenza di masse solide con un *solid ratio* <80% può essere spiegata dall'imprecisione dell'ecografista nel valutare la componente solida osservata in percentuale (80% come indicato dalle regole IOTA), ovvero dalla presenza di artefatti che possono alterare il calcolo delle componenti solide, i quali possono essere controllati con un algoritmo di OvAi Focus ma la cui analisi è attualmente in fase di elaborazione e verrà riportata in uno studio successivo. Inoltre, è necessario capire se alcune lesioni cistiche sono state classificate come solide a causa della presenza di irregolarità di parete; infatti, possono essere definite come componenti solide solo papille con dimensioni maggiori di 3 mm.

Per poter effettuare la classificazione automatica delle masse in solide, cistiche e solido-cistiche è necessario individuare una soglia superiore di *solid ratio*, che identificherà le masse solide, e una soglia inferiore, che identificherà le masse cistiche. La soglia superiore maggiormente affidabile è rappresentata da un *solid ratio* dell'80%, presentando una sensibilità del 60% e una specificità del 100%, un indice Kappa di Cohen di 0,532 e un'AUC di 0,940 [0,894-0,985]; si tratta quindi di un ottimo modello.

È necessario individuare anche la soglia inferiore di *solid ratio* che ci permette di classificare le masse come lesioni cistiche. Idealmente, tale soglia dovrebbe essere vicina allo 0%, tuttavia ci possono essere delle irregolarità di parete che fanno aumentare la componente solida della lesione, sebbene per poter parlare di componente solida sia necessario che essa sia maggiore di 3 mm. È in studio un algoritmo che permette di verificare questa condizione grazie alla possibilità di

calcolare le dimensioni di una struttura valutandola pixel per pixel. Una possibilità è quella di scegliere come soglia inferiore il 5%, ma dividendo le masse in base alle dimensioni delle papille.

La classificazione automatica in masse cistiche, solide o solido-cistiche è molto utile per migliorare l'accuratezza diagnostica dell'operatore umano; infatti, sebbene le lesioni cistiche siano molto facili da riconoscere, grazie all'alto contrasto tra il contenuto anecogeno e i tessuti circostanti, le componenti solide presentano, invece, un'ecogenicità di più difficile discriminazione. Inoltre, il gruppo IOTA ha definito le lesioni solide come lesioni con almeno l'80% di componente solida<sup>84</sup>; tuttavia, risulta difficile per l'operatore umano riuscire a riconoscere a occhio nudo tale soglia. Di conseguenza, può essere molto utile adottare un modello di IA che permetta di restituire all'operatore la percentuale di componente solida della massa in esame, la *solid ratio*, con l'obiettivo di migliorare il processo diagnostico e decisionale.

Sebbene il calcolo del *solid ratio* sia stato messo a punto per permettere lo sviluppo di modelli di classificazione delle masse in base ad alcune caratteristiche, come il numero di loculi, è possibile valutare una sua applicazione nella predizione del rischio di malignità delle masse. Tuttavia, per poter utilizzare la classificazione delle masse in solide, cistiche e solido-cistiche per predire il rischio di malignità, è necessario individuare le masse che, pur essendo benigne, si presentano con un'alta percentuale di componente solida ed escluderle. Un esempio è rappresentato dai fibrotecomi; infatti, sebbene si tratti di tumori benigni che possono essere gestiti conservativamente in assenza di sintomi importanti o la cui asportazione chirurgica può essere differita, si presentano come masse con un *solid ratio* molto elevato. Tuttavia, i fibrotecomi appaiono spesso con delle ombre caratteristiche, il cui riconoscimento ci permetterebbe di escludere queste lesioni dalle restanti masse solide per migliorare la capacità predittiva di malignità.

Abbiamo individuato come valore soglia un *solid ratio* di 14,50, oltre il quale aumenta il rischio di malignità. Infatti, abbiamo osservato come, nel nostro campione, oltre questo valore troviamo solo neoplasie maligne o borderline. Sebbene ci siano delle masse benigne che presentano un *solid ratio* al di sopra della soglia di 14,5, tali

masse sono facilmente riconoscibili. Infatti, gli endometriomi, i dermoidi e i cistoadenomi sono riconoscibili valutando gli *Easy Descriptors* stabiliti dal gruppo IOTA, cioè dei descrittori che permettono di classificare la massa come benigna o maligna e, in alcuni casi, individuare l'istotipo grazie a particolari caratteristiche: gli endometriomi sono lesioni uniloculari con ecogenicità *groundglass*, riscontrati spesso in donne in età premenopausale (*Easy Descriptor* BD1); i dermoidi appaiono spesso come masse uniloculari con ecogenicità mista e ombre acustiche, anch'essi spesso riscontrati in età premenopausale (*Easy Descriptor* BD2); i cistoadenomi si possono presentare come cisti uniloculari con pareti regolari e dimensioni di massimo 10 cm (*Easy Descriptor* BD3)<sup>87</sup>. Inoltre, i cistoadenofibromi sono riconoscibili per la presenza di papille con coni d'ombra posteriori e i fibrotecomi si presentano all'immagine ecografica con delle ombre caratteristiche<sup>109,110</sup>, che possono essere riconosciute facilmente anche grazie a un programma di IA, in fase di sviluppo.

Nella Figura 27 si può osservare il riconoscimento automatico da parte dell'IA non solo della massa solida, ma anche delle ombre acustiche. In questo caso si tratta delle tipiche ombre striate (*“stripy shadows”* o *“fan-shaped shadows”*) del fibrotecoma. In questo modo si possono riconoscere facilmente i cistoadenofibromi e i fibrotecomi ed escluderli, riducendo i falsi positivi.



Figura 27 Immagine ecografica di un fibrotecoma con riconoscimento della componente solida e delle ombre acustiche.



Figura 268 Immagine ecografica di un cistoadenoma sieroso con riconoscimento della componente solida e delle ombre acustiche.

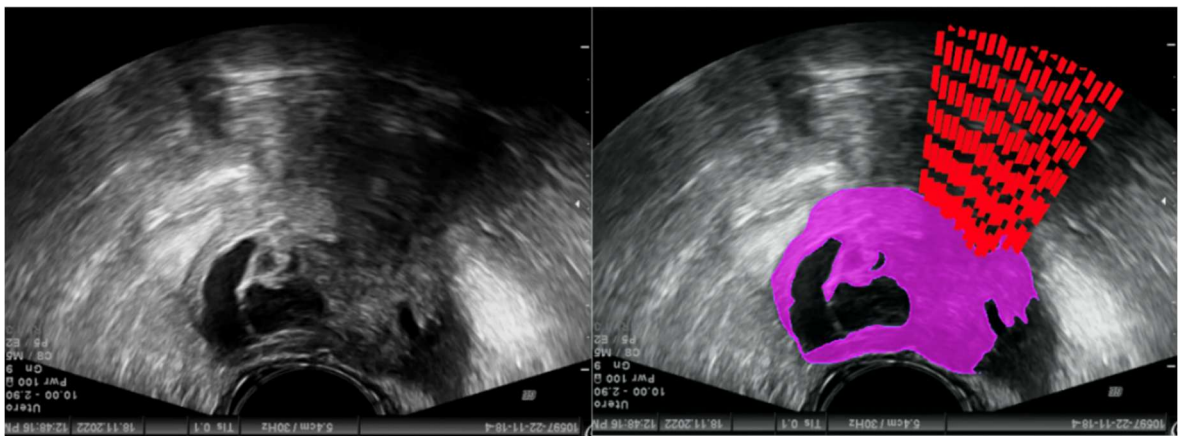


Figura 29 Immagine ecografica di un cistadenofibroma con riconoscimento della componente solida e delle ombre acustiche.

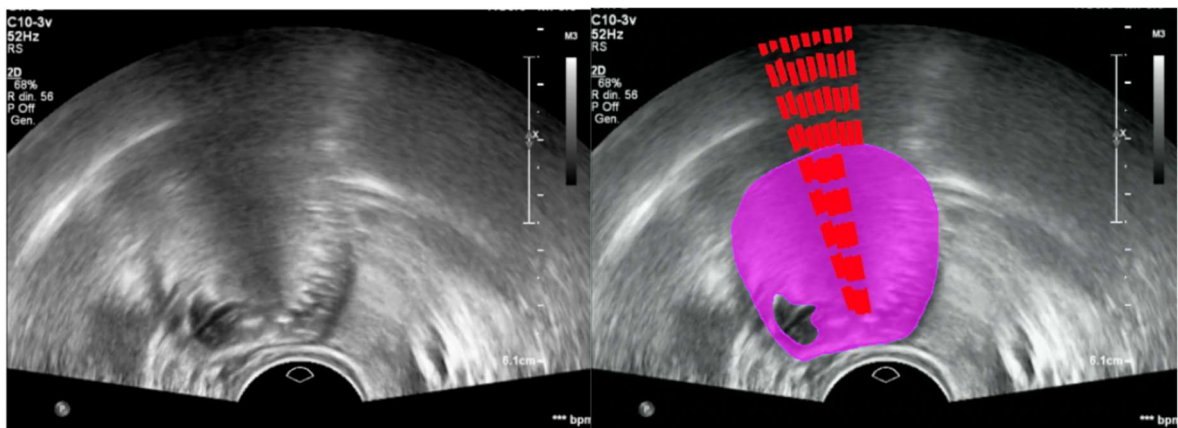


Figura 30 Immagine ecografica di un teratoma cistico maturo con riconoscimento della componente solida e delle ombre acustiche.

Escludendo questi istotipi, l'unico che rimane con un *solid ratio* elevato è un tumore di Brenner con *solid ratio* di 49,87 (media dell'istotipo: 29,3), comunque al di sotto del valore necessario per classificare la massa come solida. In questo modo, utilizzando come valore soglia del *solid ratio* 14,50, si arriverebbe a una sensibilità del 96,15% e una specificità del 94,23% nel predire il rischio di malignità della massa. Possiamo dunque concludere che si tratta di un buon classificatore.

In Letteratura sono presenti diversi studi che valutano modelli di radiomica e *machine learning* per la valutazione del rischio di malignità delle masse annessiali, analizzando le immagini ecografiche. Moro et al. ha valutato un modello di radiomica in grado di identificare features in grado di classificare le masse con aspetto solido all'ecografia, ottenendo un'AUC di 0.80, una sensibilità del 78% e una specificità del 76%<sup>108</sup>. Altri studi hanno mostrato un'AUC compresa tra 0,90 e 0,95<sup>112,115</sup>. Tuttavia, si tratta di studi in cui il rischio di malignità è stato calcolato in base all'elaborazione delle immagini ecografiche da parte di modelli di ML e radiomica; non sono ancora presenti in Letteratura dei modelli basati sullo studio della percentuale di componente solida, come nel caso di OvAi Focus.

Un recente studio di aprile su 136 masse, non ancora validato, ha sviluppato un modello ibrido di IA/CAD per distinguere le masse annessiali benigne da quelle maligne tramite la segmentazione automatica e la classificazione in base all'ecogenicità; con la radiomica sono state estratte delle *features* delle componenti solide in grado di distinguere quelle tipiche delle cisti benigne da quelle caratteristiche delle cisti solide, con un AUC di 0,93 [0.84, 0.95]. Tuttavia, la valutazione delle componenti solide non è stata automatica ma è stata condotta da operatori esperti<sup>116</sup>.

Il nostro studio presenta delle limitazioni, date in prima istanza dal numero di masse analizzate; ciò è dovuto al coinvolgimento di un solo centro e alla selezione delle masse in base a criteri clinici e tecnici, avendo dovuto escludere masse con immagini ecografiche non adeguate all'analisi.

Le prospettive di un modello di IA in grado di aiutare il clinico a leggere le immagini ecografiche potrebbero avere delle importanti ricadute nella gestione delle pazienti

che si presentano con una massa ovarica, permettendo anche agli operatori meno esperti di valutare tali masse con un'accuratezza più vicina a quella degli operatori esperti.

## 4.5 Conclusioni

In questo studio pilota è stato valutato un modello di intelligenza artificiale sviluppato da SynDiag, che permette l'analisi di immagini ecografiche di masse annessiali effettuando la segmentazione automatica della lesione e il calcolo della percentuale di componente solida (*solid ratio*). Abbiamo dimostrato che il modello è in grado di effettuare queste *tasks* in maniera accurata, in linea con quanto presente in Letteratura. Inoltre, ad oggi non abbiamo trovato in Letteratura studi di modelli in grado di calcolare il *solid ratio*, quindi questo è un punto di forza del nostro studio.

Il calcolo del *solid ratio* può anche essere utilizzato come valore predittivo di malignità, considerando come masse ad alto rischio le lesioni con *solid ratio* maggiore di 14,50 ed escludendo le masse benigne riconoscibili con gli *Easy Descriptors* o riconoscibili automaticamente dall'IA per la presenza di ombre acustiche.

Il vantaggio dell'utilizzare questo modello di IA è che l'accuratezza nell'identificare una massa come benigna o maligna non dipende più dagli anni di esperienza dell'operatore; ciò permetterebbe una migliore gestione delle pazienti anche da parte di operatori meno esperti.

Questo studio pilota si colloca all'interno di un progetto più grande che ha lo scopo di sviluppare dei modelli di IA per la lettura automatica delle immagini ecografiche delle masse annessiali, per poter descrivere le varie componenti delle masse applicando le regole IOTA con minor variabilità operatore-dipendente. Infatti, sebbene queste definizioni siano state validate con l'obiettivo di adottare un linguaggio comune che permettesse una lettura adeguata delle immagini ecografiche e che facilitasse il confronto dei dati tra centri diversi, non tutti gli operatori le utilizzano essendo complesse, portando a una bassa standardizzazione della metodica e a difficoltà nella gestione delle pazienti con masse ovariche.

Non si tratta, dunque, di un modello volto a sostituire il giudizio finale del clinico, bensì è volto ad aiutare il clinico a riconoscere le caratteristiche che compongono la lesione per poter discriminare le lesioni benigne da quelle maligne con maggior precisione, indirizzando la paziente al percorso diagnostico-terapeutico più adeguato, soprattutto per quanto riguarda gli esami ecografici svolti da operatori meno esperti.

## Bibliografia

1. *I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2024 P A S S I Progressi Nelle Aziende Sanitarie per La Salute in Italia.*
2. Webb, P. M. & Jordan, S. J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* vol. 21 389–400 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00881-3> (2024).
3. Webb, P. M., Green, A. C. & Jordan, S. J. Trends in hormone use and ovarian cancer incidence in US white and Australian women: implications for the future. *Cancer Causes Contro* **28**, 365–370 (2017).
4. McCluggage, W. G., Singh, N. & Gilks, C. B. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology* **80**, 762–778 (2022).
5. Cabasag, C. J. et al. The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence. . *Int. J. Cancer* **146**, 749–758 (2020).
6. Nitschke, A. S., do Valle, H. A., Dawson, L., Kwon, J. S. & Hanley, G. E. Long-Term Non-Cancer Risks in People with BRCA Mutations following Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy and the Role of Hormone Replacement Therapy: A Review. *Cancers* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers15030711> (2023).
7. Buys, S. S. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* **305**, 2295–303 (2011).
8. Menon, U. et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* **397**, 2182–2193 (2021).
9. Callahan TL & Caughey AB. Ovarian and fallopian tube tumors. in *Obstetrics & Gynecology* (ed. Lippincott Williams & Wilkins) 392-403. (2013).
10. Dias Nunes, J., Demeestere, I. & Devos, M. BRCA Mutations and Fertility Preservation. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 25 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms25010204> (2024).
11. Alsop K et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **30**, 2654–63 (2012).
12. Varol, U. et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J BUON* **23**, 862–866 (2018).
13. Associazione Italiana di Oncologia Medica. AIOM - Linee guida CARCINOMA DELL'OVAIO. (2021).

14. Flaum, N., Crosbie, E. J., Edmondson, R. J., Smith, M. J. & Evans, D. G. Epithelial ovarian cancer risk: a review of the current genetic landscape. *Clin. Genet.* **97**, 54–63 (2020).
15. Cramer, D. W. Incessant ovulation: a review of its importance in predicting cancer risk. *Front Oncol* **13**, (2023).
16. David W Kindelberger *et al.* Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 161–169 (2007).
17. Baskind, N. E., Orsi, N. M. & Sharma, V. Follicular-phase ovarian follicular fluid and plasma cytokine profiling of natural cycle in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* **102**, 410–418 (2014).
18. von Mensdorff-Pouilly, S., Snijdewint, F. G. M., Verstraeten, A. A., Verheijen, R. H. M. & Kenemans, P. Human MUC1 Mucin: A Multifaceted Glycoprotein. *Int J Biol Markers* **15**, 343–356 (2000).
19. Horm, T. M. & Schroeder, J. A. MUC1 and metastatic cancer. *Cell Adh Migr* **7**, 187–198 (2013).
20. Elevated Serum Estradiol and Testosterone Concentrations Are Associated with a High Risk for Breast Cancer. *Ann Intern Med* **130**, 270–277 (1999).
21. Pearce, C. L. *et al.* Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case control studies. *Lancet Oncol* **13**, 385–394 (2012).
22. Stewart, L. M. *et al.* Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol* **55**, 110–116 (2018).
23. Friedenreich, C. M., Ryder-Burbidge, C. & McNeil, J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* **15**, 790–800 (2021).
24. Vithayathil, M. *et al.* Body size and composition and risk of site-specific cancers in the UK Biobank and large international consortia: A mendelian randomisation study. *PLoS Med* **18**, e1003706 (2021).
25. Baron, J. A., Nichols, H. B., Anderson, C. & Safe, S. Cigarette Smoking and Estrogen-Related Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **30**, 1462–1471 (2021).
26. Hurwitz, L. M. *et al.* Association of Frequent Aspirin Use With Ovarian Cancer Risk According to Genetic Susceptibility. *JAMA Netw Open* **6**, e230666 (2023).
27. Zeleznik, O. A., Irvin, S. R., Samimi, G. & Trabert, B. The Role of Statins in the Prevention of Ovarian and Endometrial Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)* **16**, 191–197 (2023).
28. Wentzensen, N. & O'Brien, K. M. Talc, body powder, and ovarian cancer: A summary of the epidemiologic evidence. *Gynecol Oncol* **163**, 199–208 (2021).
29. Hochberg, L. & Hoffman, M. S. Adnexal masses: differential diagnosis. *UpToDate (Firm)*, & Wolters Kluwer Health. (2001). *UpToDate*. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer Health*. <http://www.uptodate.com/online> (2025).

30. Grimes, D. A., Jones, L. B., Lopez, L. M. & Schulz, K. F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, CD006134 (2014).
31. Timmerman, D. *et al.* Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* **214**, 424–437 (2016).
32. Chen, M. *et al.* Benign Brenner tumor of the ovary: two-dimensional and contrast-enhanced ultrasound features—a retrospective study from a single center. *Front Oncol* **14**, 1337806 (2024).
33. Young, R. H. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* **18 Suppl 2**, S81-98 (2005).
34. Killackey, M. A. & Neuwirth, R. S. Evaluation and management of the pelvic mass: a review of 540 cases. *Obstetrics and gynecology* **71**, 319–22 (1988).
35. Heremans, R. *et al.* Imaging in gynecological disease (24): clinical and ultrasound characteristics of ovarian mature cystic teratomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* **60**, 549–558 (2022).
36. Caspi, B. *et al.* Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **7**, 275–9 (1996).
37. du Bois, A., Trillsch, F., Mahner, S., Heitz, F. & Harter, P. Management of borderline ovarian tumors. *Annals of Oncology* **27**, i20–i22 (2016).
38. Trimble, C. L., Kosary, C. & Trimble, E. L. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* **86**, 34–7 (2002).
39. Torre, L. A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **65**, 87–108 (2015).
40. Prat, J., D'Angelo, E. & Espinosa, I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* **80**, 11–27 (2018).
41. Jarboe, E. *et al.* Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol* **27**, 1–9 (2008).
42. Kindelberger, D. W. *et al.* Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* **31**, 161–9 (2007).
43. Kurman, R. J. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* **24 Suppl 10**, x16-21 (2013).
44. Fong, P. C. *et al.* Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* **361**, 123–34 (2009).
45. Ahmed, A. A. *et al.* Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* **221**, 49–56 (2010).

46. Bodurka, D. C. *et al.* Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* **118**, 3087–94 (2012).
47. Yu, B. & Raj, M. S. *Pseudomyxoma Peritonei*. (2025).
48. Barnard, M. E. *et al.* Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA* **332**, 482–489 (2024).
49. Gadducci, A. *et al.* Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol* **162**, 741–750 (2021).
50. Wheeler, V., Umstead, B. & Chadwick, C. Adnexal Masses: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* **108**, 580–587 (2023).
51. Goff, B. A., Mandel, L. S., Melancon, C. H. & Muntz, H. G. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* **291**, 2705–12 (2004).
52. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstetrics and gynecology* **128**, e210–e226 (2016).
53. Sölétormos, G. *et al.* Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer* **26**, 43–51 (2016).
54. Sehouli, J. *et al.* Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res* **23**, 1115–8 (2003).
55. Ghaemmaghami, F., Karimi Zarchi, M. & Hamed, B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet* **276**, 559–61 (2007).
56. Sturgeon, C. M., Duffy, M. J. & Walker, G. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for early detection of ovarian cancer: the pivotal role of the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem* **48**, 295–299 (2011).
57. Zhang, R., Siu, M. K. Y., Ngan, H. Y. S. & Chan, K. K. L. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 23 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms231912041> (2022).
58. Stein, E. B., Roseland, M. E., Shampain, K. L., Wasnik, A. P. & Maturen, K. E. Contemporary Guidelines for Adnexal Mass Imaging: A 2020 Update. *Abdominal Radiology* vol. 46 2127–2139 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02812-z> (2021).
59. Dodge, J. E. *et al.* Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* **126**, 157–66 (2012).
60. Biggs, W. S. & Marks, S. T. *Diagnosis and Management of Adnexal Masses*. vol. 93 [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp). (2016).

61. Cherukuri, S., Jajoo, S. & Dewani, D. The International Ovarian Tumor Analysis-Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (IOTA-ADNEX) Model Assessment for Risk of Ovarian Malignancy in Adnexal Masses. *Cureus* (2022) doi:10.7759/cureus.31194.
62. Kinkel, K., Lu, Y., Mehdizade, A., Pelte, M.-F. & Hricak, H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* **236**, 85–94 (2005).
63. Sohaib, S. A. *et al.* The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* **60**, 340–8 (2005).
64. Iyer, V. R. & Lee, S. I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and Adnexal Lesion Characterization. *American Journal of Roentgenology* **194**, 311–321 (2010).
65. Rieber, A. *et al.* Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* **177**, 123–9 (2001).
66. Kitajima, K., Murakami, K., Sakamoto, S., Kaji, Y. & Sugimura, K. Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer. *Ann Nucl Med* **25**, 155–64 (2011).
67. Salvador, S. *et al.* Guideline No. 403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* **42**, 1021-1029.e3 (2020).
68. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. Green-top Guideline No. 62. *RCOG/BSGE Joint Guideline* (2011).
69. Alcázar, J. L., Castillo, G., Jurado, M. & García, G. L. Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? *Hum Reprod* **20**, 3231–4 (2005).
70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstetrics and gynecology* **128**, e210–e226 (2016).
71. Timmerman, D. *et al.* ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *International Journal of Gynecological Cancer* **31**, 961–982 (2021).
72. Glanc, P. *et al.* First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *Journal of Ultrasound in Medicine* **36**, 849–863 (2017).
73. Querleu, D. *et al.* European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer* **27**, 1534–1542 (2017).
74. Stein, E. B., Roseland, M. E., Shampain, K. L., Wasnik, A. P. & Maturen, K. E. Contemporary Guidelines for Adnexal Mass Imaging: A 2020 Update. *Abdominal Radiology* **46**, 2127–2139 (2021).

75. Massobrio, R. *et al.* Ultrasonographic diagnosis of adnexal masses: interobserver agreement in the interpretation of videos, using IOTA terminology. *Arch Gynecol Obstet* **309**, 211–218 (2024).
76. Dr Shabnam Bobdiwala. Lecture 25: Gynecological ultrasound: the basics. *ISUOG's Basic Training Programme* (2018).
77. Testa, A. C. & Bourne, T. H. Characterising pelvic masses using ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **23**, 725–738 (2009).
78. Tam, K. F., Lam, K. W., Chan, K. K. & Ngan, H. Y. S. Natural history of pelvic lymphocysts as observed by ultrasonography after bilateral pelvic lymphadenectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* **32**, 87–90 (2008).
79. Valentin, L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* **14**, 338–47 (1999).
80. Valentin, L., Hagen, B., Tingulstad, S. & Eik-Nes, S. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **18**, 357–365 (2001).
81. Sadowski, E. A. *et al.* Indeterminate Adnexal Cysts at US: Prevalence and Characteristics of Ovarian Cancer. *Radiology* **287**, 1041–1049 (2018).
82. Earle, C. C. *et al.* Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* **98**, 172–80 (2006).
83. Timmerman, D. *et al.* Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **31**, 681–690 (2008).
84. Timmerman, D. *et al.* Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 16 500–505 Preprint at <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x> (2000).
85. Caspi, B. *et al.* Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **7**, 275–9 (1996).
86. Timmerman, D. *et al.* A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* **181**, 57–65 (1999).
87. Ameye, L. *et al.* Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* **40**, 582–91 (2012).
88. Valentin, L., Hagen, B., Tingulstad, S. & Eik-Nes, S. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**, 357–65 (2001).

89. Sokalska, A. *et al.* Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* **34**, 462–70 (2009).
90. Aktürk, E. *et al.* Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol* **22**, 177 (2011).
91. Timmerman, D. *et al.* Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Journal of clinical oncology* **23**, 8794–8801 (2005).
92. Van Calster, B. *et al.* Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* **349**, g5920 (2014).
93. Van Calster, B. *et al.* Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views Vis Obgyn* **7**, 32–41 (2015).
94. Gerone, A. *Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn, Keras and Tensor Flow.* (O'Reilly).
95. IBM Data and AI Team. AI vs. machine learning vs. deep learning vs. neural networks: What's the difference? (2023).
96. Grigore, M. *et al.* Logistic models and artificial intelligence in the sonographic assessment of adnexal masses-a systematic review of the literature. *Med Ultrason* **22**, 469–475 (2020).
97. <https://www.ibm.com/it-it/topics/computer-vision>. Cos'è la computer vision?
98. Drukker, L., Noble, J. A. & Papageorghiou, A. T. Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **56**, 498–505 (2020).
99. Marini, C. A Deep Learning Approach for Segmentation of Ovarian Adnexal Masses. (Politecnico di Torino, 2022).
100. Valentin, L. *et al.* Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: Logistic regression models do not help. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **38**, 456–465 (2011).
101. Zhou, J., Cao, W., Wang, L., Pan, Z. & Fu, Y. Application of artificial intelligence in the diagnosis and prognostic prediction of ovarian cancer. *Computers in Biology and Medicine* vol. 146 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105608> (2022).
102. Timmerman, D. *et al.* Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* **13**, 17–25 (1999).

103. Whitney, H. M. *et al.* AI-based automated segmentation for ovarian/adnexal masses and their internal components on ultrasound imaging. *Journal of Medical Imaging* **11**, (2024).
104. Ștefan, P.-A. *et al.* Ultrasonography in the Diagnosis of Adnexal Lesions: The Role of Texture Analysis. *Diagnostics* **11**, 812 (2021).
105. Mancarella, M. Validazione di un sistema di intelligenza artificiale per il supporto alla diagnosi ecografica delle masse annessiali. (Università degli Studi di Torino, 2021).
106. Ronneberger, O., Fischer, P. & Brox, T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. (2015).
107. *Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health : WHO Guidance.* (World Health Organization, 2021).
108. Moro, F. *et al.* Radiomics analysis of ultrasound images to discriminate between benign and malignant adnexal masses with solid morphology on ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **65**, 353–363 (2025).
109. Paladini, D. *et al.* Imaging in gynecological disease (5): clinical and ultrasound characteristics in fibroma and fibrothecoma of the ovary. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **34**, 188–195 (2009).
110. Timor-Tritsch, I. E. *et al.* Ultrasound and Histopathologic Correlation of Ovarian Cystadenofibromas: Diagnostic Value of the “Shadow Sign”. *Journal of Ultrasound in Medicine* **38**, 2973–2978 (2019).
111. Whitney, H. M. *et al.* AI-based automated segmentation for ovarian/adnexal masses and their internal components on ultrasound imaging. *Journal of Medical Imaging* **11**, (2024).
112. Barcroft, J. F. *et al.* Machine learning and radiomics for segmentation and classification of adnexal masses on ultrasound. *NPJ Precis Oncol* **8**, (2024).
113. Liu, L. *et al.* Automatic segmentation model and machine learning model grounded in ultrasound radiomics for distinguishing between low malignant risk and intermediate-high malignant risk of adnexal masses. *Insights Imaging* **16**, 14 (2025).
114. Dai, W.-L. *et al.* *Development and Validation of a Deep Learning Pipeline to Diagnose Ovarian Masses Using Ultrasound Screening: A Retrospective Multicenter Study.* [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) (2024).
115. Xie, W. *et al.* Developing a deep learning model for predicting ovarian cancer in Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Ultrasound (O-RADS US) Category 4 lesions: A multicenter study. *J Cancer Res Clin Oncol* **150**, 346 (2024).
116. Yoeli-Bik, R. *et al.* *Hybrid Artificial Intelligence Echogenic Components-Based Diagnosis of Adnexal Masses on Ultrasound.*

## Ringraziamenti

Desidero, innanzitutto, esprimere la mia profonda gratitudine alla Professoressa Ferrero, relatrice di questo lavoro, per l'attenzione e la disponibilità dimostrate durante la realizzazione della Tesi; il suo prezioso contributo ha reso possibile la realizzazione di questo percorso, che rappresenta molto più di un semplice traguardo accademico.

Un ringraziamento speciale va al Dottor Fuso, per avermi guidata e supportata con la sua competenza e passione in questi mesi; la sua disponibilità e l'entusiasmo con cui ha seguito questo progetto sono stati per me un grande stimolo.

Ringrazio di cuore la Dottoressa Massobrio per la sua gentilezza, la sua professionalità e per l'aiuto concreto che non è mai mancato in caso di bisogno.

Un sentito grazie a tutta la SCU di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Mauriziano per l'accoglienza e la gentilezza dimostrate nei miei confronti: la possibilità di frequentare questo reparto ha avuto un ruolo determinante nell'orientamento delle mie scelte professionali future.

Infine, un sincero ringraziamento a SynDiag, in particolare a Daniele Conti e Francesca Salis, per il costante supporto, la fiducia e per aver reso possibile questo studio.