

DALLA MEDICINA DI GENERE ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA

Il ruolo dell'Intelligenza
Artificiale

Libro bianco 2024





Il presente volume è pubblicato in open access, ossia il file dell'intero lavoro è liberamente scaricabile dalla piattaforma **FrancoAngeli Open Access** (<http://bit.ly/francoangeli-oa>).

FrancoAngeli Open Access è la piattaforma per pubblicare articoli e monografie, rispettando gli standard etici e qualitativi e la messa a disposizione dei contenuti ad accesso aperto. Oltre a garantire il deposito nei maggiori archivi e repository internazionali OA, la sua integrazione con tutto il ricco catalogo di riviste e collane FrancoAngeli massimizza la visibilità, favorisce facilità di ricerca per l'utente e possibilità di impatto per l'autore.

Per saperne di più: [Pubblica con noi](#)

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella home page al servizio "[Informatemi](#)" per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità.

DALLA MEDICINA DI GENERE ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA

Il ruolo dell'Intelligenza
Artificiale

Libro bianco 2024

FrancoAngeli 

Si ringrazia



per aver reso possibile la realizzazione del Libro bianco.

Per Fondazione Onda hanno curato il volume **Nicoletta Orthmann**, Direttrice medico-scientifica, e **Marco Brugora**, Coordinatore progetti editoriali ed eventi.

Note sulle condizioni di utilizzo e divulgazione dei dati provenienti dal gruppo di lavoro di Fondazione Onda ETS:

- 1) *Inserimento di tale dicitura: “Fonte: Fondazione Onda ETS”;*
- 2) *Inserimento del logo di Fondazione Onda ETS.*

Copyright © 2024 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

Publicato con licenza *Creative Commons Attribuzione-Non Commerciale-Non opere derivate 4.0 Internazionale* (CC-BY-NC-ND 4.0)

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Indice

Premessa. La decima edizione del Libro bianco , a cura di <i>Francesca Merzagora, Nicoletta Orthmann</i>	pag.	11
Interventi introduttivi , <i>Sen. Maria Cristina Cantù, On. Ugo Cappellacci, On. Ilenia Malavasi, On. Letizia Moratti, Marcello Cattani</i>	»	15
Prefazione , a cura di <i>Maria Rosaria Campitiello</i>	»	27

Parte I

La salute delle donne in Italia

1. Analisi dei dati di popolazione , di <i>Nicoletta Orthmann</i>	»	31
1.1. Indicatori demografici	»	31
1.2. Mortalità per età e causa	»	32
1.3. Tumori	»	33
Riferimenti bibliografici	»	34
2. Fattori di rischio e stili di vita , di <i>Nicoletta Orthmann</i>	»	35
2.1. Fumo di tabacco	»	35
2.2. Consumo di alcol	»	36
2.3. Sovrappeso, obesità e sedentarietà	»	37
Riferimenti bibliografici	»	37
3. La salute delle donne nei diversi cicli vitali: i dati di Fondazione Onda ETS , di <i>Nicoletta Orthmann</i>	»	38
3.1. Introduzione	»	38

3.2. Indagine “Il benessere ormonale nella popolazione femminile”	pag.	38
3.3. Indagine “La menopausa nella vita delle donne”	»	39
3.4. Indagine “Donne, menopausa e problematiche cardiovascolari”	»	41

Parte II

Dalla medicina di genere alla medicina personalizzata

4. Percorsi clinici	»	45
4.1. Prevenzione in ottica di genere, di <i>Luca Busani, Massimo D’Archivio</i>	»	45
4.1.1. Introduzione	»	45
4.1.2. Evidenze sperimentali	»	46
4.1.3. Misura dei progressi	»	47
4.1.4. Conclusioni	»	49
Riferimenti bibliografici	»	49
4.2. La diagnostica personalizzata: la rivoluzione in oncologia, di <i>Umberto Malapelle</i>	»	51
4.2.1. Carcinoma all’Ovaio	»	51
4.2.2. Carcinoma alla Mammella	»	52
4.2.3. Carcinoma all’Endometrio	»	54
Riferimenti bibliografici	»	56
4.3. Medicina Personalizzata e Intelligenza Artificiale in Oncologia, di <i>Adriana Albini</i>	»	59
4.3.1. Introduzione	»	59
4.3.2. Intelligenza artificiale in anatomia patologica	»	61
4.3.3. Intelligenza artificiale in imaging, radiomica e teranostica	»	62
4.3.4. Intelligenza artificiale in radioterapia	»	63
4.3.5. Intelligenza artificiale in chirurgia oncologica	»	64
4.3.6. Intelligenza artificiale in chemioterapia	»	64
4.3.7. La crescita di IA in medicina e oncologia	»	65
4.3.8. Sfide all’implementazione, potenziali soluzioni e direzioni future	»	67
Ringraziamenti	»	68
Riferimenti bibliografici	»	68
5. Ricerca, formazione e comunicazione	»	70
5.1. Linee di indirizzo per l’applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici, di <i>Marialuisa Appetecchia</i>	»	70

5.1.1. Introduzione	pag.	70
5.1.2. Fattori alla base delle differenze di sesso, genere ed età	»	73
5.1.3. Studi preclinici	»	75
5.1.4. Studi clinici	»	76
5.1.5. Studi epidemiologici	»	76
5.1.6. Conclusioni	»	77
Riferimenti bibliografici	»	78
5.2. Formazione in Medicina di genere: traiettorie del Piano Nazionale, di <i>Tiziana Bellini</i>	»	79
5.2.1. Approccio sesso genere specifico: l'importanza di una formazione secondo la legge	»	79
5.2.2. Modalità di erogazione nel pre-laurea	»	81
5.2.3. Modalità di erogazione nel post-laurea	»	84
Riferimenti bibliografici	»	85
5.3. Nuove tecnologie e nuove competenze umane: l'Intelligenza Artificiale nel contesto della salute, di <i>Ilaria Durosini, Gabriella Pravettoni</i>	»	86
Riferimenti bibliografici	»	87

Parte III

Intelligenza artificiale tra presente e futuro

6. L'intelligenza artificiale entra nella pratica clinica	»	93
6.1. Intelligenza artificiale: la necessità di un approccio olistico, di <i>Stefano Gorla</i>	»	93
6.1.1. Introduzione	»	93
6.1.2. Modelli di apprendimento	»	97
6.1.3. Classificazione dei sistemi di IA	»	99
6.1.4. Dai principi generali ai rischi	»	100
6.1.5. Rischi in ambito sanitario	»	102
6.1.6. Conclusioni	»	104
Riferimenti bibliografici	»	104
6.2. Potenzialità dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica, di <i>Riccardo Bellazzi</i>	»	105
6.2.1. Intelligenza Artificiale in medicina e in clinica: lo scenario di riferimento	»	105
6.2.2. Applicazioni in campo clinico	»	109
6.2.3. Intelligenza artificiale generativa e impatto in clinica	»	111
6.2.4. Verso sistemi di IA "degni di fiducia"	»	112
Riferimenti bibliografici	»	113

6.3. Rischi dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica, di <i>Eugenio Santoro</i>	pag. 116
6.3.1. Il rischio dei bias	» 116
6.3.2. Il fenomeno della black box	» 117
6.3.3. La validità scientifica delle soluzioni di intelli- genza artificiale	» 118
6.3.4. Il fenomeno del deskilling	» 119
6.3.5. Privacy e sicurezza informatica	» 120
6.3.6. Le responsabilità di chi usa i sistemi di intelli- genza artificiale	» 120
6.3.7. La conoscenza da parte dei medici	» 121
6.3.8. Gli aspetti etici	» 121
6.3.9. Conclusioni	» 121
Riferimenti bibliografici	» 122
7. Applicazioni della intelligenza artificiale nella clinica e nella ricerca	» 124
7.1. Nuove frontiere della prevenzione, di <i>Stefania Boccia, Francesco Andrea Causio, Sara Farina</i>	» 124
7.1.1. Prevenzione personalizzata: dalla predizione del rischio individuale all'intervento di prevenzione	» 124
7.1.2. Prevenzione personalizzata nella salute femmi- nile: approcci innovativi	» 126
7.1.3. Ruolo dell'intelligenza artificiale nella preven- zione personalizzata	» 128
7.1.4. Bias esistenti nella costruzione dei database di dati sanitari	» 129
7.1.5. Rischi e criticità legati all'uso di <i>Large Language Models</i> costruiti su database portatori di <i>bias</i>	» 130
7.1.6. Sfide e prospettive future per l'implementazione della prevenzione personalizzata	» 132
Riferimenti bibliografici	» 132
7.2. L'importanza dei dati per lo sviluppo di sistemi di In- telligenza Artificiale umanocentrici nella R&S farma- ceutica, di <i>Enrica Giorgetti</i>	» 134
7.2.1. Introduzione	» 134
7.2.2. Big Data, Algoritmi e Intelligenza Artificiale	» 135
7.2.3. Intelligenza Artificiale e ricerca farmaceutica	» 136
7.2.4. Il problema della qualità dei dati e l'etica per l'In- telligenza Artificiale	» 138
7.2.5. EHDS e Fascicolo Sanitario Elettronico 2.0	» 140

7.2.6. Ruolo e iniziative di Farindustria	pag.	141
7.2.7. L'urgenza di una Digital Health Strategy Nazionale	»	141
Riferimenti bibliografici	»	142
7.3. Applicazione dell'intelligenza artificiale nell'imaging, di <i>Giuseppe Pellegrino, Serena Carriero, Carolina Lanza, Laura Bracchi, Gianpaolo Carrafiello</i>	»	144
7.3.1. Introduzione	»	144
7.3.2. Applicazioni cliniche nell'Imaging medico	»	144
7.3.3. Segmentazione automatizzata delle immagini	»	145
7.3.4. Applicazioni in Radiologia Interventistica	»	146
7.3.5. Sfide e Considerazioni etiche	»	147
Riferimenti bibliografici	»	147
7.4. Integrazione delle tecnologie d'intelligenza artificiale in cardiologia, di <i>Elisa Lodi, Maria Luisa Poli, Maria Grazia Modena</i>	»	149
7.4.1. Introduzione	»	149
7.4.2. Tecnologie di Intelligenza Artificiale in Cardiologia	»	149
7.4.3. Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale in Cardiologia	»	150
7.4.4. Sfide, considerazioni etiche e prospettive future	»	153
7.4.5. Conclusioni	»	154
Riferimenti bibliografici	»	155
7.5. Intelligenza artificiale nella Procreazione Medicalmente Assistita, di <i>Eleonora Porcu</i>	»	157
7.5.1. Introduzione	»	157
7.5.2. Ambiti di applicazione della IA nella PMA	»	158
7.5.3. Sfide aperte	»	162
Riferimenti bibliografici	»	163
7.6. L'intelligenza artificiale a supporto dell'invecchiamento attivo, di <i>Riccardo Naccarelli, Ilaria Ciuffreda, Nicole Morresi, Sara Casaccia, Gian Marco Revel</i>	»	165
7.6.1. Intelligenza artificiale e invecchiamento attivo: tecnologie e prospettive	»	165
7.6.2. Il ruolo dei dati e dei sensori	»	166
7.6.3. Approcci dell'intelligenza artificiale nell'invecchiamento attivo	»	167
7.6.4. Applicazione dell'intelligenza artificiale nei progetti	»	168
7.6.5. Conclusioni: uno sguardo al futuro	»	170
Riferimenti bibliografici	»	171
<i>Box. IA in medicina: stato dell'arte e prospettive. L'indagine 2024 di Fondazione Onda ETS</i>	»	172

8. Il futuro dell'intelligenza artificiale	pag.	174
8.1. Big data management e tutela della privacy, di <i>Massimo Farina</i>	»	174
8.1.1. Introduzione	»	174
8.1.2. Questioni aperte	»	176
8.1.3. Conclusioni	»	179
Riferimenti bibliografici	»	180
8.2. Divario Digitale di Genere tra luoghi comuni e realtà, di <i>Valeria Lazzaroli</i>	»	183
Riferimenti bibliografici	»	185
8.3. Umanizzazione delle tecnologie, di <i>Gilberto Corbellini</i>	»	186
8.3.1. Le tecnologie in medicina e i modelli di cura	»	186
8.3.2. Tra limiti e potenzialità della “macchinizzazione”	»	188
8.3.3. Fiducia e umanità, i cardini del futuro tecnologico	»	189
8.3.4. Impiego di chatbot a supporto della salute mentale	»	191
Riferimenti bibliografici	»	192

Premessa. La decima edizione del Libro bianco

a cura di *Francesca Merzagora**, *Nicoletta Orthmann***

Approccio genere-specifico, personalizzazione delle cure e innovazione tecnologica sono i protagonisti di questa decima edizione del Libro bianco, il progetto editoriale di Fondazione Onda ETS che si rinnova ogni anno grazie al supporto di Farindustria.

Come da tradizione, la prima parte del volume è dedicata alla presentazione dei dati di popolazione e dei principali fattori di rischio in ottica di genere con un approfondimento sulla salute femminile declinata nei diversi cicli vitali attraverso le indagini realizzate nel 2024.

La seconda parte si focalizza sulle traiettorie di intervento e sviluppo della Medicina di genere, definite dal Piano attuativo del 2019 e rappresentate da percorsi clinici, ricerca, formazione e comunicazione.

Dall'approvazione del Piano sono stati compiuti significativi passi in avanti, anche grazie ai sei Gruppi di lavoro costituitisi all'interno dell'Osservatorio sulla Medicina di genere che hanno prodotto diversi documenti di rilievo, tra cui "Sindromi Coronariche Acute: peculiarità di genere", "Scompenso cardiaco e sue peculiarità nella donna", "Il suicidio in Italia. Epidemiologia, fattori di rischio e strategie di prevenzione con un approccio sex and gender based", "Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici". L'Osservatorio ha, inoltre, promosso e ottenuto l'inserimento del fattore sesso-genere nel Sistema Nazionale delle Linee Guida.

Nel maggio 2023 il Ministro della Salute e il Ministro dell'Università e della Ricerca hanno sottoscritto il decreto di adozione del Piano Formativo

* Presidente, Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere ETS.

** Direttrice medico-scientifica, Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere ETS.

Nazionale per la Medicina di genere, che individua i soggetti coinvolti, le aree di applicazione, le modalità e i contenuti della formazione, segnando un'altra importante tappa nell'evoluzione culturale del valore di un approccio basato sulle differenze sesso e genere correlate, a garanzia di una maggiore equità e di appropriatezza delle cure.

Sono tanti i segnali della disseminazione di un approccio genere-specifico, in tutte le aree specialistiche e sempre più attenzionato dalle Società scientifiche. Per citare alcuni esempi, la pubblicazione delle Raccomandazioni AIOM "Oncologia di genere" nell'ottobre 2023 e la costituzione nel dicembre 2023 del Gruppo di studio, all'interno della Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza SIMEU, dedicato alla Medicina delle differenze nelle patologie tempo dipendenti.

È alta l'attenzione anche da parte delle Istituzioni, come testimoniato dal disegno di legge presentato a marzo 2024, su iniziativa dei Sen. Zaffini e Zullo, volto a introdurre misure specifiche e concrete per potenziare la Medicina di genere nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Parallelamente stiamo assistendo a una iperbolica crescita dell'intelligenza artificiale (IA) nel mondo sanitario. Tra gli ambiti in maggior fermento, la diagnostica per immagini, l'oncologia, la chirurgia robotica, la ricerca epidemiologica e farmacologica. L'IA contribuisce allo sviluppo di una medicina sempre più personalizzata in virtù della sua capacità di elaborare un'enorme mole di dati. Ma se da un lato crescono le sue potenzialità, dall'altro emergono le criticità, quali la sicurezza, l'affidabilità, la protezione dei dati sensibili, gli aspetti etici, l'attribuzione delle responsabilità in caso di errore. L'IA potrebbe anche amplificare le disuguaglianze di salute.

Saranno queste le tematiche trattate nella terza parte del libro che, partendo dallo stato dell'arte dell'IA nella pratica clinica tra criticità e potenzialità e passando attraverso alcuni ambiti di applicazione delle nuove tecnologie – prevenzione, ricerca farmacologica, imaging, cardiologia, medicina della riproduzione, gerontologia – proietta lo sguardo verso il futuro, delineandone le sfide etiche e sociali per una IA equa, sicura e inclusiva.

Come operatori nel campo della sanità e della salute, siamo tutti chiamati a partecipare attivamente alla rivoluzione digitale. Per poterlo fare, dobbiamo conoscere e comprendere le nuove tecnologie che rendono necessaria la costruzione di paradigmi di assistenza e cura che, se da un lato, devono essere al passo con i tempi, dall'altro devono garantire una efficace e armoniosa coniugazione tra digitalizzazione e umanizzazione.

L'auspicio è che questo libro possa rappresentare un contributo concreto in tal senso, fornendo spazi di approfondimento e spunti di riflessione nella consapevolezza che la rivoluzione è in atto e inarrestabile. La chiave del successo sarà "farne buon uso" per riuscire a cogliere le opportunità

che ne deriveranno per una medicina sempre più a misura di ciascuna persona, proteggendo l'autonomia umana e sviluppando parallelamente normative di regolamentazione e contenimento.

L'Italia sta già muovendosi in questa direzione, avendo presentato, a poco più di un mese dall'approvazione dell'*AI Act* in sede europea, un nuovo disegno di legge “per l'introduzione di disposizioni e la delega al Governo in materia di intelligenza artificiale” con l'obiettivo di promuovere il pieno sfruttamento delle potenzialità dell'IA attraverso un utilizzo responsabile nella tutela della sicurezza e dei diritti individuali.

Interventi introduttivi

1.

Fortunatamente Onda dall'alto della sua storia evita di immergersi in battaglie ideologiche che, soprattutto in Sanità, non possono che essere perniciose.

Tutti abbiamo degli slogan a prescindere, e io per prima non ne sono esente: ... dare di più e costare di meno, ... percorrere strade diverse da quelle che i problemi li hanno generati ... e così via.

Ma se vogliamo con la stessa obiettività analizzare, mai come negli ultimi 10 anni (non voglio dire che Onda sia stata determinante, ma sono certa che abbia sensibilizzato tangibilmente la ricerca per dare risposte soprattutto per quanto concerne la medicina di genere, toccando temi che prima erano solo sfiorati) sono state avviate ricerche che hanno cambiato o stanno cambiando il modo di affrontare le sfide sulla salute del futuro.

Ho già avuto modo di soffermarmi sulla differenza di genere e pur non volendo autocitarmi, l'accelerazione impressa dall'Intelligenza Artificiale cosiddetta generativa nei prossimi anni darà un ulteriore impulso in questa direzione, sempre che non vi siano delle problematiche oggi inesplorate che vadano a ridimensionare le aspettative in termini di sostenibilità, mi auguro soprattutto per quanto riguarda la prevenzione. Il mio slogan se prevenzione non farà rima con fatturazione, sempre per tornare al punto di prima, vuol dire in ultima analisi che ci saranno sempre delle sacche di inappropriata che debbono essere necessariamente contrastate con sistemi efficaci di valutazione e controllo, perché per continuare a permetterci una sanità universalistica non possiamo e non dobbiamo sprecare neppure un euro e agire per generare valore e salute da quelli impiegati in prevenzione e promozione dei sani stili di vita prima ancora che in cura, dunque in chiave predittiva. Questi sono i sottesi messaggi delle opere di Onda.

Il nostro sistema universalistico ha un costo che taluni ritengono inadeguato rispetto alle necessità, ma va ricordato che in Italia non tutti fanno il loro dovere, presupposto per l'universalità dei sistemi di welfare. Mi riferisco al bassissimo tasso di contribuenti "positivi" che le statistiche ci hanno abituato a rilevare, posto che i contribuenti che pagano più di quanto lo Stato spende per ognuno di noi sono un'esigua minoranza. Mi auguro che le misure in atto sul piano fiscale portino i risultati attesi che consentano tra l'altro di allocare effettivamente altre risorse sul capitolo sanità, ma fintantoché questo non accadrà – a condizioni date – bisogna essere consapevoli che mettere altre risorse sul capitolo sanità vuol dire andarle a sottrarre a qualche altra voce di bilancio.

Sono iniziative come quella di Onda che sensibilizzano a una sempre maggiore attenzione al mondo Sanità perché – ecco un altro esempio – è solo grazie a progetti meritori come quelli del Bollino Rosa o del Bollino RosaArgento che si va a innalzare le motivazioni a sempre meglio fare in Sanità e Assistenza.

Non posso che essere al fianco di Onda con un plauso in tutto questo e la divulgazione annuale del cosiddetto Libro Bianco ci fa anche intravedere scenari evolutivi, che vanno a utilizzare tecnologie innovative per il benessere individuale e collettivo disegnando orizzonti laddove oggi ci sono confini.

Sen. Maria Cristina Cantù

Vicepresidente decima Commissione permanente

(Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale)

Senato della Repubblica

2.

L'Intelligenza Artificiale (IA) sta trasformando profondamente il nostro sistema sanitario, influenzando la diagnosi clinica, l'assistenza ai pazienti e la gestione dei dati sanitari, come nel caso della telemedicina e del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). Quest'ultimo, strumento di integrazione tra le diverse competenze mediche, non solo modernizza l'assistenza sanitaria, ma rappresenta un passo verso una medicina più personalizzata e preventiva, capace di rispettare la dignità dell'individuo.

Il potenziale dell'IA è riconosciuto dalle linee guida dell'OMS, soprattutto in contesti dove la presenza di specialisti, come in radiologia ed emergenza-urgenza, è limitata. Tuttavia, se da un lato queste tecnologie colmano lacune strutturali, dall'altro pongono interrogativi cruciali sul piano etico e normativo. La tecnologia, per essere uno strumento di libertà,

deve rispettare e proteggere la privacy e la sicurezza dei dati sensibili raccolti. Il rischio, in assenza di una regolamentazione robusta, è di perdere il controllo sulla nostra salute e sui nostri diritti.

La telemedicina, descritta dall'OMS come una "scienza aperta e in continua evoluzione" (WHO 2010), offre una grande opportunità di rendere più accessibili i servizi, soprattutto per i pazienti fragili o disabili che possono beneficiare di dispositivi di monitoraggio domiciliare. Tuttavia, questa evoluzione tecnologica deve essere accompagnata da una visione politica e sociale che riconosca il valore umano dietro ogni dato, evitando che l'automazione eccessiva svuoti di significato il rapporto tra medico e paziente. In un mondo sempre più dominato dai dati e dagli algoritmi, il rischio è di creare un sistema sanitario asettico e disumanizzato, perdendo il contatto diretto e personale che costituisce l'essenza della cura.

A livello europeo, il Comitato direttivo sui diritti umani nel campo della biomedicina e della salute (CDBIO) del Consiglio d'Europa, nel dicembre 2021, ha delineato sei direttrici fondamentali per valutare l'impatto dell'IA: disuguaglianza nell'accesso alle cure, trasparenza, rischio di bias sociale, attenzione al benessere del paziente, rischio di automazione e dequalificazione, tutela della privacy. Questi punti ci ricordano che l'introduzione della tecnologia in sanità deve essere guidata da principi di equità e giustizia, per evitare che l'innovazione diventi un ulteriore fattore di esclusione sociale. La tecnologia, infatti, non è neutrale: le decisioni algoritmiche riflettono sempre una visione del mondo che, se non viene bilanciata da una governance attenta, può consolidare disuguaglianze esistenti e crearne di nuove.

L'AI Act dell'Unione Europea, rilasciato il 26 gennaio 2024, evidenzia come l'utilizzo dell'IA debba essere regolamentato per tutelare la salute pubblica, dalla diagnosi alla prevenzione, fino al miglioramento dei sistemi di assistenza. Questo dimostra che il futuro della sanità europea sarà fortemente legato all'evoluzione tecnologica, ma richiede un impegno costante per bilanciare innovazione e tutela dei diritti fondamentali. Il rischio di automazione e di spersonalizzazione delle cure deve essere affrontato con politiche che pongano l'accento sull'importanza della dimensione umana e relazionale della medicina.

In Italia, il Ministero della Salute ha delineato nel 2014 le indicazioni nazionali per armonizzare i modelli di applicazione della telemedicina, un servizio che sfrutta le tecnologie ICT per garantire assistenza a distanza quando il professionista e il paziente non si trovano nella stessa località. Tali servizi, equiparabili a quelli diagnostici e terapeutici tradizionali, implicano la trasmissione sicura di dati medici, siano essi testi, suoni o immagini, per prevenzione, diagnosi e cura. Tuttavia, questa evoluzione deve essere vista non solo come un'opportunità tecnologica, ma come un'opportu-

tunità politica di riformare il nostro sistema sanitario, garantendo accesso e qualità delle cure a tutti, soprattutto nelle aree più remote e meno servite.

Il D.M. Salute 23 maggio 2022, n. 77, si inserisce nel contesto delle riforme obiettivo del PNRR, introducendo nuovi modelli e standard per modernizzare le cure extraospedaliere e renderle più accessibili. Le Case della Comunità e il potenziamento delle cure domiciliari, con l'integrazione tra assistenza sanitaria e sociale, rappresentano pilastri fondamentali per rispondere ai bisogni della popolazione. Queste strutture mirano a rendere più efficaci le cure, ma devono essere dotate delle risorse e delle infrastrutture adeguate per garantire un'assistenza effettiva.

Senza un investimento concreto e una gestione consapevole, queste strutture rischiano di rimanere “cattedrali nel deserto”, prive di un impatto reale sulla vita dei cittadini.

Il Decreto Salute del 29 aprile 2022 approva le linee guida per il “Modello digitale per l'attuazione dell'assistenza domiciliare”, con l'obiettivo di migliorare i processi di assistenza attraverso tecniche di monitoraggio remoto. Il D.M. Salute del 1° aprile 2022 rimodula, con uno stanziamento di 750 milioni di euro, le risorse per l'assistenza domiciliare e la telemedicina, con l'obiettivo di assistere 300.000 pazienti cronici entro il 2025. Il D.M. Salute del 28 settembre 2023 ha successivamente ripartito 527.101.620 euro per i servizi di telemedicina, distribuendo le risorse in base ai piani operativi regionali.

Il Programma strategico interministeriale sull'Intelligenza Artificiale (2022-2024) conferisce all'IA un ruolo fondamentale nella valutazione dei bisogni sanitari, potenziando la capacità di aggregare informazioni spesso disperse in vari database pubblici. In questo contesto, l'IA avrà un impatto significativo soprattutto sulle malattie degenerative, oncologiche e virali, migliorando l'inclusione sociale dei gruppi più vulnerabili.

Tuttavia, è essenziale che le politiche sanitarie e sociali accompagnino questa transizione, garantendo che l'innovazione tecnologica non sia prerogativa di pochi, ma un diritto condiviso da tutti.

Le risorse del PNRR destinate alla digitalizzazione dei servizi sanitari puntano a rafforzare l'infrastruttura tecnologica e l'analisi dei dati, con 292,6 milioni destinati al rafforzamento degli strumenti tecnologici, alla reingegnerizzazione del Nuovo sistema informatico sanitario (NSIS) e allo sviluppo del National Health Hub, un modello predittivo per scenari a lungo termine. Il potenziamento del FSE prevede che almeno l'85% dei medici di base lo utilizzi regolarmente, con un investimento di 1.380 milioni di euro.

Il D.M. Salute 20 maggio 2022 e il Decreto Interministeriale 18 maggio 2022 definiscono le linee guida e l'integrazione dei dati essenziali nel FSE, ampliando la documentazione clinica disponibile. La Camera dei De-

putati ha esaminato i temi dell'IA e della telemedicina in atti parlamentari specifici, evidenziando la necessità di una rete infrastrutturale per connettere le strutture mediche.

Questa trasformazione tecnologica richiede una visione politica chiara e coraggiosa, capace di cogliere le opportunità offerte dall'innovazione, ma anche di rispondere alle sfide etiche e sociali che essa comporta. La vera sfida è costruire un sistema che sappia valorizzare la tecnologia, senza perdere di vista l'essenza della medicina: prendersi cura delle persone con umanità, rispetto e responsabilità. In un mondo che si evolve rapidamente, l'obiettivo deve essere un sistema sanitario che non solo garantisca efficienza, ma che tuteli sempre la dignità e i diritti di ogni individuo.

On. Ugo Cappellacci

Presidente dodicesima Commissione Affari Sociali
Camera dei deputati

3.

Ci sono numerosi elementi – compresi i pareri di medici e scienziati – che indicano come ci si trovi alle soglie di una vera e propria “rivoluzione” in ambito medico. Non si parla di “prospettive”, ma ormai di “quotidianità”. In particolare – come evidenziato dalla maggior parte degli studi e delle riflessioni specialistiche – tutto questo sta avvenendo con grande rapidità e poggiando, soprattutto, sulla combinazione e l'interfaccia delle due grandi novità che stanno profondamente influenzando non solo l'approccio medico-scientifico, ma anche la pratica clinica, il modo di trattare le malattie e, di conseguenza, i percorsi di cura e il rapporto con i pazienti.

Parlo, ovviamente, del supporto dell'**intelligenza artificiale** alla medicina e della **medicina personalizzata**.

L'impiego della IA non è qualcosa di futuribile, perché ha già trasformato – e in brevissimo tempo – alcuni settori della pratica medica. Penso, per esempio, a tutto il comparto della diagnostica che, tramite il supporto di algoritmi sempre più raffinati, sta offrendo ai professionisti sempre più precisione e velocità nell'identificazione di possibili malattie, lavorando con maggiore accuratezza e consentendo un grado di approfondimento impensabile fino a poco tempo fa. Questo è un percorso che, per quanto ancora all'inizio, offre prospettive fondamentali anche nel campo della ricerca scientifica, perché aiuterà gli studiosi a identificare in modo più semplice nuove patologie e, soprattutto, nuove cure, nuovi trattamenti, nuovi percorsi di salute legati alla previsione dell'evolversi delle malattie stesse.

Un ulteriore campo di applicazione della IA nel settore della medicina riguarda, indubbiamente, il lavoro e il confronto sui dati. Questo pone certamente problemi – legati al trattamento degli stessi e alla loro interpretazione – su cui mi soffermerò tra poco, ma è fuori discussione che la disponibilità di dati in ambito medico e sanitario sia cresciuta in modo esponenziale negli ultimi dieci anni, così come si sono moltiplicate le fonti da cui essi provengono. La maggior parte di questi dati è considerata “non strutturata”, ovvero non arriva da strumenti tradizionali quali le cartelle cliniche, le linee guida o i database “ufficiali”, ma da strumenti che generano testi, immagini e informazioni da fonti varie, che vanno dai social media ai dispositivi indossabili. È stato stimato che, attualmente, circa l’80% dei dati personali che riguardano salute e benessere facciano parte di questa categoria “non strutturata”: un’enorme mole di informazioni, che si presenta spesso agli specialisti in modo disorganizzato e disorganico e che, tuttavia, gli algoritmi di IA sanno interpretare al meglio, per identificare possibili relazioni tra i dati stessi e le patologie di cui una persona soffre o può rischiare di soffrire.

In tutto questo, anche la medicina personalizzata rappresenta una rivoluzione copernicana nell’approccio alle cure, perché ha portato in evidenza la possibilità di comprendere ogni singola e diversa esigenza individuale, considerando fattori, tra cui gli stili di vita e le storie mediche personali, la mappatura del DNA, per un’anamnesi che, fin dall’inizio del percorso, ha come obiettivo il fornire cure personalizzate, più efficaci e meno invasive. Tutto questo apre scenari inediti – descritti spesso come “entusiasmanti” da chi se ne sta occupando – nella lotta a malattie con cui abbiamo a che fare quotidianamente, come il cancro, per cui gli approcci terapeutici potranno, molto presto, essere adattati sia ai profili genetici dei singoli pazienti, che al modo in cui la malattia sta lavorando sul loro corpo.

Questo percorso ci aiuta anche intravedere possibili ricadute in merito a due argomenti che mi stanno particolarmente a cuore: la **medicina di genere** e quella **di prossimità**. È chiaro, infatti, che la sempre maggiore personalizzazione delle cure porterà a un evidente sviluppo di approcci ai percorsi terapeutici rispettosi delle differenze di genere (argomento che ho personalmente trattato proprio sulle pagine della scorsa edizione di questo Libro Bianco, a cui rimando per ulteriori approfondimenti). Mi limito qui a richiamare, su questo aspetto, l’importanza di un ulteriore sviluppo in ambito di medicina di genere, non solo perché, lavorando con sempre maggiore accuratezza sulle differenze tra uomini e donne, si abbassa il rischio stesso di mortalità, ma soprattutto perché queste differenze hanno uno sviluppo che nasce anche da componenti sociali e culturali, interessando qui, direttamente, **l’impegno delle politica come strumento di governo e di programmazione sanitaria** in un’ottica di genere, in grado cioè di svi-

luppare attività di prevenzione e di individuare fattori di rischio “genere-specifici” in tutte le aree della medicina.

Di fronte a una popolazione sempre più anziana e spesso non autosufficiente, con un incremento delle patologie croniche legate all'invecchiamento, proprio grazie a questi progressi diventano sempre più realizzabili l'esigenza e la possibilità di spostare l'assistenza dall'ospedale al territorio, attraverso una presa in carico continua e multidisciplinare dei pazienti, con una gestione fondata sulla prossimità della cura e sull'assistenza domiciliare. Ho avuto modo di esporre questa idea, tramite la traslazione del concetto di “città di 15 minuti” – ideato dall'urbanista Carlos Moreno – in quello di “cura in 15 minuti”: per evitare un uso eccessivo e, spesso, inutile delle cure ospedaliere, diminuire il numero dei ricoverati, offrire prestazioni territoriali più qualificate, limitare la mobilità sanitaria e i costi a carico di pazienti e famiglie, occorre promuovere una rete territoriale che integri l'offerta sanitaria, socio-sanitaria e socio-assistenziale, facendo diventare la casa il principale luogo di cura dei pazienti, con grandi benefici sia per il cittadino paziente sia per i caregiver e tutto il nucleo familiare. La “cura in 15 minuti” si fonda proprio su un nuovo assetto istituzionale sul territorio in ambito sanitario, ambientale e climatico, in linea con un approccio integrato (*One Health*) e con una visione olistica (*Planetary Health*). Un passo avanti importante verso modelli di vita e di cura più sostenibili, efficaci, a misura di persona, soprattutto le più vulnerabili, in primis donne e anziani, in grado di offrire risposte mirate a esigenze sempre più differenziate e complesse.

In questo contesto, non posso esimermi dal sottolineare due potenziali rischi che questa “rivoluzione” porta con sé: da un lato un **tema di privacy**, legato al trattamento dei dati personali e all'utilizzo che di questi stessi dati possono fare società non regolamentate di IA. In questo ambito, diventa fondamentale e centrale il ruolo della politica nel **delineare il perimetro di regole certe**, a tutela assoluta dei cittadini e del loro diritto a essere considerati, sempre, persone e non numeri da dare in pasto a qualche algoritmo a fini commerciali.

In secondo luogo, abbiamo il rischio che queste nuove possibilità non siano proposte in termini di **accessibilità pubblica e universalistica**, correndo dunque il rischio di sviluppare una medicina d'élite, in cui chi se lo può permettere può ricorrere a tutte le “meraviglie” proposte dalle nuove tecnologie, abbandonando al loro destino le persone più in difficoltà (che, spesso, sono anche le più fragili). L'attenzione a questo passaggio è centrale, non solo per una valutazione medico-scientifica, ma in ottica di difesa della nostra Costituzione e, in definitiva, della nostra stessa idea di democrazia. Vale la pena ricordare, infatti, che non vi è un vero e reale progresso umano e tecnologico se questo non è **messo a disposizione di tutti**, in particolare se pensiamo a temi quali la salute.

In definitiva, dunque, credo che queste grandi innovazioni richiedano, prima di tutto, un **nuovo umanesimo**, una visione rinnovata che, tuttavia, tenga le persone – con i loro bisogni, le loro aspettative, le loro bellezze – al centro, evitando il rischio di una tecnologizzazione disumanizzante che, non solo in ambito sanitario, aprirebbe a scenari inquietanti.

On. Ilenia Malavasi

Componente dodicesima Commissione Affari Sociali

Camera dei deputati

4.

È con grande piacere e profonda gratitudine che ho accolto l'invito di Fondazione Onda ETS a contribuire a questa decima edizione del "Libro bianco sulla salute della donna e di genere". Fondazione Onda ETS, con la sua dedizione nel promuovere la medicina di genere, ha giocato un ruolo cruciale nel trasformare questo approccio da una visione innovativa a una pratica consolidata all'interno del nostro sistema sanitario.

Durante il mio percorso professionale da Assessore al Welfare di Regione Lombardia, ho avuto l'onore di collaborare con Fondazione Onda e di contribuire a una serie di iniziative volte a rafforzare l'integrazione della medicina personalizzata e di genere nel contesto sanitario. La pandemia di Covid-19 ha rappresentato una sfida immensa, mettendo a dura prova i sistemi sanitari, ma ha anche accelerato il percorso di innovazione già in atto, costringendoci a ripensare profondamente il modo in cui offriamo cure e servizi ai cittadini.

Uno dei risultati più significativi di questo periodo è stata la promozione di riforme che hanno segnato un passaggio fondamentale verso un sistema sanitario più equo e orientato al paziente, allineandosi perfettamente ai principi della medicina personalizzata e di genere. Si è introdotto un modello di cura che riconosce l'importanza delle differenze biologiche e sociali tra uomini e donne, garantendo che ogni paziente riceva un'assistenza su misura, in linea con le sue specifiche esigenze.

Un aspetto centrale di queste iniziative è stato il rafforzamento della telemedicina, un settore che ha conosciuto un impulso decisivo grazie anche alle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). La telemedicina si è rivelata uno strumento essenziale per rendere la medicina più accessibile e personalizzata, rispondendo in modo più efficiente alle esigenze di pazienti con caratteristiche di genere diverse. In questo contesto, Regione Lombardia è stata scelta, insieme alla Regione Puglia, per

l'implementazione delle piattaforme verticali nazionali di Telemedicina, un progetto di grande rilevanza che ha posizionato queste regioni all'avanguardia in questo campo. Numerosi progetti pilota sono stati avviati, dimostrando l'efficacia di questo approccio, soprattutto nella gestione delle malattie croniche e nel monitoraggio a distanza delle condizioni di salute, riducendo così, in prospettiva, la necessità di spostamenti e decongestionando le strutture sanitarie.

Il PNRR ha offerto un'opportunità unica per potenziare ulteriormente queste tecnologie, con un focus particolare sulla digitalizzazione e sull'innovazione in sanità. Grazie a queste risorse, si è potuto investire in piattaforme tecnologiche avanzate che non solo supportano la telemedicina, ma favoriscono anche l'uso dei *big data* e dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica. Questi strumenti sono fondamentali per la medicina di genere, poiché permettono di analizzare grandi quantità di dati e di offrire trattamenti più precisi e personalizzati, migliorando così la qualità delle cure e riducendo le disparità di genere in ambito sanitario.

In questo contesto, non posso sottolineare abbastanza l'importanza della ricerca scientifica. La ricerca è il motore dell'innovazione, consentendoci di sviluppare nuove tecnologie e metodologie che migliorano l'efficacia delle cure. Sostenere la ricerca nel campo della medicina personalizzata e di genere, promuovendo collaborazioni tra istituti di ricerca, università e strutture sanitarie, è essenziale per garantire che l'innovazione tecnologica non rimanga confinata nei laboratori, ma venga tradotta in applicazioni concrete che possano realmente migliorare la vita dei pazienti.

Il «Libro bianco» che avete tra le mani è un contributo prezioso a questa visione di una sanità sempre più orientata verso il futuro, dove tecnologia e attenzione alle differenze di genere si uniscono per offrire una cura realmente su misura per ogni persona. Il lavoro di Fondazione Onda ETS è stato, e continua a essere, essenziale per promuovere una cultura della salute inclusiva e attenta alle specificità di genere, una cultura che ormai permea ogni aspetto del nostro sistema sanitario.

Esprimo quindi il mio più sincero ringraziamento a Fondazione Onda per l'impegno e la dedizione con cui porta avanti questa missione. Sono convinta che questa edizione del «Libro bianco» sarà uno strumento fondamentale per i professionisti della salute e per i decisori politici, offrendo loro le conoscenze e gli strumenti necessari per continuare a migliorare la sanità del nostro Paese, in particolare per quanto riguarda la salute delle donne.

Con gratitudine e stima,
On. Letizia Moratti
Parlamento Europeo

5.

Anche quest'anno Farindustria è vicina a Fondazione Onda ETS per la pubblicazione della X edizione del Libro Bianco, convinta dell'importanza di dare una lettura della salute della donna a fronte dell'impatto dell'intelligenza artificiale sulla medicina di genere.

L'ecosistema della salute è in grande trasformazione per la convergenza tra i progressi della Scienza, che generano maggiori conoscenze sulle caratteristiche genetiche degli individui, e gli avanzamenti della Tecnologia che consentono di elaborare un'enorme massa di dati per prevenire le malattie, migliorare le diagnosi, trovare farmaci nuovi, personalizzare le terapie per renderle più efficaci.

Grazie a questi *trend*, assistiamo a un rinascimento dell'innovazione nelle *life sciences*, con 2.000 miliardi di dollari che a livello globale saranno investiti in R&S dall'industria farmaceutica tra il 2024 e il 2029 e 23 mila farmaci e vaccini in sviluppo.

Protac, mRNA, TILs, TCRT, Stem cells, Gene editing (CRISPR/CAS9), Microbiome, NK-CAR, CAR-M, oggi sigle da specialisti, nel breve volgere di pochi anni garantiranno una migliore salute e una più lunga sopravvivenza a milioni di persone.

Stiamo vivendo un'accelerazione senza precedenti dei tempi nei quali queste tecnologie raggiungono livelli di maturità elevati. Accelerazione che ha caratteristiche peculiari: come la fase di R&S, condotta con il modello della *network innovation*, che vede protagonisti *team* multidisciplinari, caratterizzati dalla collaborazione fra medici, matematici, ingegneri, *data scientist*, bioinformatici, specialisti di nanomateriali, esperti di robotica. Oppure le applicazioni di Intelligenza Artificiale che rendono la scoperta dei farmaci più veloce, sicura ed economica e sono diffuse in tutta la catena del valore della Salute, dagli studi preclinici alla produzione, dalla *supply chain* alla farmacovigilanza, dalla diagnostica alla chirurgia.

Al centro di questa trasformazione ci sono processi come la digitalizzazione dei dati, algoritmi sempre più sofisticati e la crescita esponenziale della potenza di calcolo. Ma sarebbe sbagliato vedere nelle tecnologie il solo *driver* dell'innovazione. Il protagonista dell'innovazione è sempre l'uomo, che non viene sostituito dalle tecnologie, ma "aumentato" da queste in uno scambio simbiotico.

Per questo occorre lavorare in un'ottica multidisciplinare e con un percorso contraddistinto dalla "contaminazione" tra discipline nei diversi segmenti formativi (ad es. con le scuole secondarie superiori, con gli ITS

Academy, con Università e Politecnici) ai quali l'Industria può dare un importante supporto di *know how*. Un esempio di alleanza con le Istituzioni formative è la collaborazione di Farminindustria con l'ITS Pharma Academy di Roma, dove gli studenti vengono formati (su teoria e pratica) con metodi e tecnologie che utilizzano l'intelligenza artificiale, allo scopo di ridurre il *mismatch* e fornire le competenze utili al settore ma strategiche per i giovani per essere protagonisti nel mercato del lavoro.

Abbiamo bisogno di costruire un fronte comune con le Istituzioni per rendere più competitivo il Paese, a partire dalla ricerca clinica, che permette ai cittadini l'accesso a nuove terapie, genera risparmi per il SSN (per ogni euro investito dalle aziende in ricerca il SSN ne risparmia quasi 3) e fa crescere le competenze degli operatori della salute.

Sono tanti i campi in cui l'industria farmaceutica sta collaborando fattivamente con il Governo e le Istituzioni per realizzare un contesto Paese più attrattivo: dagli impianti di produzione green con il piano transizione 5.0, all'intelligenza artificiale nell'uso del supercalcolatore "Leonardo" per la ricerca di nuove molecole, alle terapie digitali con Agenas. E altri cantieri innovativi stanno partendo, come nel caso della medicina di genere, dove abbiamo centinaia di farmaci in sperimentazione per le patologie che mostrano maggiore incidenza tra le donne o nel campo dei *digital therapeutics*. Ma serve anche innovare la *governance* e la regolazione farmaceutica, liberandole dai fardelli e dai costi per le aziende che derivano dal passato.

Abbiamo una visione di come l'innovazione farmaceutica possa migliorare la salute degli italiani e la vogliamo perseguire condividendola con le Istituzioni per il bene comune. In questo senso la nostra collaborazione pluriennale con Onda prosegue sulle frontiere più avanzate dell'innovazione.

Marcello Cattani
Presidente Farminindustria

Prefazione

a cura di *Maria Rosaria Campitiello**

La Medicina non è una scienza esatta. Se il primo giorno di lezione del corso di laurea di Medicina avessero esordito così, in molti – probabilmente io stessa – si sarebbero alzati e avrebbero creduto preoccupati di aver sbagliato aula. Anche il giorno della laurea, anzi soprattutto in quel momento, nessun collega si sarebbe potuto dire d'accordo con questa affermazione. Eppure, dal primo momento dell'esercizio della professione, tutti diventiamo progressivamente consapevoli di quanto tale affermazione sia tutt'altro che errata.

La Medicina è una scienza, è chiaro: si fonda su evidenze razionali, su processi logici, su meccanismi di cinetica dei farmaci e oggettivi processi fisiopatologici. Ma non è esatta, non è matematica. In medicina si usano i numeri, si usa un metodo, si utilizza un approccio empirico, ma il valore algebrico assoluto non viene sempre rispettato, la regola va adattata alla situazione e l'approccio va contestualizzato.

Pertanto, le risposte ai bisogni di salute non possono essere univoche.

In questa mia proposta di destrutturazione dei dogmi concettuali e sociali in rapporto alla Medicina, ritengo sia utile provare a cambiare nuovamente prospettiva. Abbiamo appena appurato che le risposte non possano essere certe, ma vi invito ora a soffermarvi sulle domande. I bisogni di salute cui siamo stati chiamati a riscontrare sono anch'essi mutevoli e si adeguano alle conoscenze, al nostro potenziale terapeutico e, non ultimo, al background culturale della realtà in cui essi emergono.

La storia della medicina ci mostra come in principio la professione medica fosse chiamata a procurare risposte puntuali alle disfunzioni di un organo: alla lesione si cercava di fornire una cura specifica. Nel tempo

* Capo Dipartimento della Prevenzione, della Ricerca e delle Emergenze Sanitarie, Ministero della Salute.

l'approccio empirico ha evidenziato la necessità di un inquadramento olistico del soggetto, per definire le cause e le possibili cure a una patologia, riconoscendo l'interconnessione delle funzioni tra organi e successivamente tra apparati. Il mutato scenario culturale ha spinto successivamente alla valorizzazione dell'individuo nella sua globalità, includendo dunque nel concetto percepito di Salute il benessere non soltanto fisico, ma anche psicologico ed emotivo.

Ancora, il passaggio successivo ha portato a riconoscere, e certificare finanche nella nostra Costituzione, la Salute come bene e interesse della collettività, rafforzando un approccio di studio epidemiologico di popolazione, dunque con una visione su larga scala.

La Medicina non ha oggi la forma di uno strumento di terapia, ma assume connotato di presa in carico dell'individuo, tutelando l'interesse di un benessere completo, che si estende in maniera lata all'io, alla collettività e all'ambiente. La consapevolezza dell'interconnessione dei sistemi ha plasmato nuovi modelli di approccio ed è stata irrimediabilmente forgiata dal panorama socio-culturale del momento.

La Medicina, arricchita delle esperienze della propria evoluzione, ha intrapreso un percorso di riavvicinamento alle esigenze del singolo, declinando nella medicina di genere le differenze biologiche, socio-economiche e culturali e il loro impatto sullo stato di salute di ciascuna persona, fino ad arrivare alla medicina di precisione, che adatta le strategie di prevenzione e trattamento alle precise esigenze derivanti dalla variabilità individuale.

Il vantaggio, oggi, è la possibilità di avere a servizio e supporto strumenti e tecnologie che consentono di affiancare a questa nuova visione una potenza di analisi esponenziale rispetto a qualche decennio fa, integrata da mezzi di elaborazione dati e sviluppo di modelli predittivi. L'introduzione e l'espansione dell'Intelligenza Artificiale nella pratica quotidiana ha nuovamente mutato gli equilibri delle professionalità nel contesto ordinario.

Il vantaggio, domani, sarà dettato dalla sfida di un adattamento a un sistema in rapido cambiamento, ma dal potenziale enorme in termini terapeutici o di nuovi modelli organizzativi. In una corsa che non può basarsi su un mero inseguimento, l'obiettivo è sviluppare strategie che ci consentano di intercettare le spinte dell'innovazione, di sfruttarle al meglio, e al contempo trovare le giuste leve per amplificare l'impatto che la Medicina deve avere sulla popolazione.

Parte I

La salute delle donne in Italia

1. Analisi dei dati di popolazione

di Nicoletta Orthmann*

1.1. Indicatori demografici

Al 1° gennaio 2024, secondo i dati pubblicati dall'Istat, si stima che la popolazione residente ammonti a 58 milioni 990mila unità.

La popolazione residente ha un'età media di 46,6 anni, in crescita di due punti decimali (circa tre mesi) rispetto al 1° gennaio 2023.

La dinamica demografica italiana è da tempo condizionata, come noto, dal continuo calo delle nascite e dal progressivo invecchiamento della popolazione.

Con 379mila nascite, l'anno 2023 ha segnato il nuovo record di minore natalità registrato in Italia (erano 393mila l'anno precedente). La riduzione della natalità riguarda i nati di cittadinanza sia italiana che straniera. Questi ultimi, che costituiscono il 13,3% del totale dei neonati, sono 50mila, 3mila in meno rispetto al 2022.

A impattare sulla diminuzione delle nascite è la fecondità: il numero medio di figli per donna è sceso da 1,24 nel 2022 a 1,20 nel 2023. Oltre a una importante contrazione della fecondità, la diminuzione del numero dei nati residenti del 2023 è determinata dal calo della popolazione femminile nelle età convenzionalmente riproduttive (15-49 anni), scesa a 11,5 milioni al 1° gennaio 2024, da 13,4 milioni che era nel 2014 e 13,8 milioni nel 2004. Anche la popolazione maschile di pari età registra un calo nel medesimo arco temporale, passando da 13,9 milioni nel 2004 a 13,5 milioni nel 2014, fino agli attuali 12 milioni di individui.

In tale contesto, avanza la posticipazione delle nascite, fenomeno di significativo impatto sulla riduzione generale della fecondità: nel 2023 l'età media al parto si porta a 32,5 anni (+0,1 sul 2022).

* Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS.

La popolazione ultrasessantacinquenne, che nel suo complesso a inizio 2024 conta 14 milioni 358mila individui, costituisce il 24,3% della popolazione totale, contro il 24% dell'anno precedente. Aumenta il numero di ultraottantenni, i cosiddetti grandi anziani: con 4 milioni 554mila individui, quasi 50mila in più rispetto a 12 mesi prima, questo segmento della popolazione ha superato quello dei bambini sotto i 10 anni di età (4 milioni 441mila individui). Tale rapporto, ora sotto la parità, era di 2,5 a 1 venticinque anni fa e di 9 a 1 cinquant'anni fa.

Nel 2023 la speranza di vita alla nascita risulta pari a 83,1 anni (vs 82,4 anni nel 2021). Tra gli uomini la speranza di vita alla nascita raggiunge gli 81,1 anni (+6 mesi sul 2022), mentre tra le donne si riscontra un dato di 85,2 anni e un guadagno sul 2022 lievemente inferiore a quello maschile (+5 mesi). Di conseguenza, mentre gli uomini hanno recuperato i livelli di sopravvivenza ante pandemia (81,1 anni nel 2019), le donne presentano ancora margini di recupero (85,4 anni nel 2019).

Al Nord la speranza di vita alla nascita è di 81,7 anni per gli uomini e di 85,7 anni per le donne; al Centro, rispettivamente, 81,6 e 85,6 anni; al Sud, si registrano i valori pari a 80 e 84,3 anni.

1.2. Mortalità per età e causa

Considerando i grandi gruppi di cause, per entrambi i sessi, le malattie che si confermano maggiormente responsabili della mortalità sono, al primo posto, quelle del sistema circolatorio seguite dai tumori (nel complesso sono responsabili del 55% dei decessi totali).

Mentre tra le donne il tasso di mortalità per le prime è marcatamente superiore a quello per i tumori, tra gli uomini i due valori sono simili. Il Covid-19 si colloca al terzo posto in entrambi i sessi. La malattia di Alzheimer e le altre demenze, unico gruppo che presenta un tasso più elevato tra le donne rispetto agli uomini, nel 2021 sono al quarto posto tra le donne e al settimo tra gli uomini. Le malattie respiratorie, che negli anni precedenti avevano tassi inferiori solo alle circolatorie, ai tumori e al Covid-19 per entrambi i sessi, nel 2021 tra le donne scendono al quinto posto. Le cause esterne si posizionano al quinto posto tra gli uomini, mentre tra le donne sono al settimo.

Nel 2021, il tasso per tutte le cause è di 111,7 morti per 10mila abitanti per gli uomini e di 73,9 per le donne, ovvero gli uomini hanno livelli di mortalità 1,51 volte quelli delle donne.

La pandemia ha contribuito ad aumentare tali differenze: nel 2020 il gap di mortalità uomini/donne, che nel 2018-2019 era di 1,50, è salito a 1,54 a

causa di uno sproporzionato aumento della mortalità tra gli uomini, che è stato recuperato solo in parte nel 2021. Il gap uomini/donne è particolarmente elevato per il Covid-19 e le malattie respiratorie: per questi due gruppi gli uomini hanno un tasso di mortalità che risulta doppio rispetto alle donne.

Nel 2021, il tasso di mortalità totale si è ridotto, rispetto al 2020, del 6,4% tra gli uomini e del 4,9% tra le donne. Sono diminuiti di più per gli uomini i tassi di mortalità per tumori, Covid-19, malattia di Alzheimer e altre demenze e diabete. Il tasso per malattie del sistema circolatorio è diminuito nella stessa misura nei due sessi, mentre il tasso per malattie del sistema respiratorio ha subito una riduzione più marcata tra le donne.

Il tasso per cause esterne è aumentato in entrambi i sessi, ma in maggior misura tra gli uomini. L'andamento delle morti violente è stato determinato in gran parte dall'andamento degli incidenti di trasporto, soprattutto nelle classi di età più giovani, dove causano una quota molto rilevante di decessi. Per quanto riguarda il tasso di mortalità per suicidio, nel 2021 c'è stato un aumento in quasi tutte le classi di età, con l'eccezione dei 50-64enni. Particolarmente rilevante è l'aumento fra i più giovani, per i quali il livello raggiunto nel 2021 di 0,40 suicidi ogni 10mila abitanti è il massimo osservato dal 2015. Il suicidio si conferma assai più frequente tra gli uomini rispetto alle donne (dati Istat 2021 relativi alla popolazione over 15 anni: 3036 vs 834).

1.3. Tumori

Secondo l'ultimo rapporto "I numeri del cancro in Italia", nel 2023 sono stimate 395mila nuove diagnosi di tumore: 208mila negli uomini e 187mila nelle donne. Si registra, dunque, un trend in crescita nei tre anni post pandemia con +18.400 diagnosi (nel 2020 erano 376.600). Si stima che nei prossimi due decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche nel nostro Paese aumenterà in media ogni anno dell'1,3% negli uomini e dello 0,6% nelle donne.

Il tumore più frequentemente diagnosticato è il carcinoma della mammella (55.900 casi), seguito da colon-retto (50.500), polmone (44.000), prostata (41.100) e vescica (29.700). Il carcinoma mammario si conferma di gran lunga il tumore femminile più frequente, rappresentando il 30% di tutte le neoplasie nelle donne, seguito da colon-retto (12,7% dei tumori femminili), polmone (7,4%) ed endometrio (5,5%).

Nel 2022 si è registrato, a livello nazionale, un calo del 3% della copertura dello screening mammografico (43%); analizzando i dati per macroarea, la maggiore contrazione si registra al Nord, passando dal 63%

nel 2021 al 54% nel 2022, mentre si rileva un aumento di 3 punti percentuali al Sud e Isole (23% nel 2021 e 26% nel 2022) e vi è una sostanziale tenuta al Centro.

Il livello di copertura nazionale dello screening colon-rettale è decisamente inferiore ai valori registrati per quello mammografico, registrandosi nel 2022 una flessione di 3 punti percentuali rispetto al 2021; una maggiore riduzione dell'indicatore si osserva al Nord (dal 45% nel 2021 al 38% nel 2022) seguita da una flessione più contenuta al Centro (dal 31% al 28%). La macroarea Sud e Isole mostra un aumento di due punti percentuali, ma la copertura (12%) resta sub-ottimale.

Lo screening cervicale è passato da un livello di copertura del 35% nel 2021 al 41% nel 2022; il miglioramento riguarda principalmente il Nord e il Sud e Isole ed è associabile, almeno in parte, alla maggiore estensione degli inviti alla popolazione con una contemporanea transizione da Pap test a HPV test a partire dai 30 anni.

In Italia lo screening per il cancro del polmone non rientra tra quelli offerti dal Servizio Sanitario Nazionale, ma è attivo sul territorio un progetto pilota multicentrico, promosso dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che coinvolge 18 centri in 15 regioni italiane (RISP: Rete Italiana Screening Polmonare), basato sulla esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) a basso dosaggio ai polmoni in soggetti forti fumatori, dunque ad alto rischio, tra i 55 e i 75 anni. Studi randomizzati negli USA e in Europa, hanno dimostrato un maggior beneficio dello screening polmonare per il sesso femminile che presenta una riduzione di mortalità fino al 33%.

Riferimenti bibliografici

AIOM, ARTIUM *et al.*, *I numeri del cancro in Italia*, 2023.

Istat, *Report Indicatori demografici*, 2023 (pubblicato marzo 2024).

Istat, *Report Cause di morte in Italia*, 2021 (pubblicato giugno 2024).

2. Fattori di rischio e stili di vita

di Nicoletta Orthmann*

2.1. Fumo di tabacco

Secondo gli ultimi dati presentati dall'Istituto Superiore di Sanità (maggio 2024), in occasione della Giornata Mondiale senza tabacco promossa dall'Organizzazione mondiale della sanità, in Italia, la maggioranza degli adulti tra i 18 e i 69 anni non fuma (59%) o ha smesso di fumare (17%), ma un italiano su quattro è fumatore (24%). Il 20% riferisce un uso esclusivo di sigarette tradizionali e il 4% dichiara sia di fumare sigarette tradizionali sia di utilizzare un dispositivo elettronico (fra e-cig e tabacco riscaldato). A questi si aggiunge una quota di persone (3%) che fa invece un uso esclusivo di dispositivi elettronici.

Questa percentuale cresce tra i giovani (14-17 anni), di cui il 30,2% usa almeno un prodotto tra sigaretta tradizionale, tabacco riscaldato o sigaretta elettronica; tra le ragazze il consumo è in percentuale leggermente maggiore rispetto ai coetanei maschi.

Negli ultimi quindici anni la percentuale di fumatori si è ridotta: nel 2008 si attestava attorno al 30%. Tale riduzione riguarda tutte le fasce di età ed entrambi i generi, ma con ritmi differenti. In particolare, fra le donne risulta più lenta, tant'è che il loro vantaggio storico sugli uomini è in parte venuto meno. È tra le coorti più giovani che si registra una contrazione della quota di consumatori di sigarette tradizionali, ma di contro è aumentata la quota di consumatori, duali o esclusivi, di altri prodotti del fumo (fra e-cig e tabacco riscaldato).

Il consumo medio giornaliero è di circa 12 sigarette, tuttavia il 22% dei consumatori sono forti fumatori (più di 20 sigarette al giorno).

* Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS.

Il fumo di sigaretta è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne (28% vs 21%) e riguarda molto di più le persone con difficoltà economiche o bassa istruzione.

Un terzo dei fumatori intervistati dichiara di aver tentato di smettere di fumare nei 12 mesi precedenti, ma solo una bassa quota (11%) raggiunge l'obiettivo, riferendo di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.

2.2. Consumo di alcol

Secondo i dati pubblicati sul sito Epicentro dell'Istituto Superiore di Sanità che emergono dalle sorveglianze Passi e Passi d'argento, relative rispettivamente alla popolazione adulta (18-69 anni) e a quella over 65 anni, 4 adulti italiani su 10 dichiarano di non consumare bevande alcoliche, ma 1 su 6 (18%) ne fa un consumo a maggior rischio per la salute, per quantità o modalità di assunzione (9,6% degli adulti per *binge drinking* – consumi episodici eccessivi, corrispondenti a 5 o più unità alcoliche in una unica occasione per gli uomini e 4 o più per le donne –, il 10% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato – 3 o più unità alcoliche giornaliere per gli uomini e 2 o più per le donne). Tra gli over 65 coloro che dichiarano di non consumare alcol abitualmente sono 6 su 10, ma 2 su 10 riferiscono un consumo moderato e una percentuale lievemente inferiore, il 17%, a rischio.

Dal 2010 si osserva fra gli uomini un progressivo aumento del consumo a maggior rischio e una lenta riduzione del *binge drinking*; fra le donne, invece, il consumo di alcol a maggior rischio sembra stabile, ma si registra un trend di aumento della componente del consumo di tipo *binge*.

Tra gli over 65 si registra un trend di consumo a rischio più frequente tra gli uomini, che si riduce all'avanzare dell'età e rimane prerogativa delle classi socialmente più avvantaggiate.

Il consumo a maggior rischio è più frequente fra i giovani, soprattutto tra i giovanissimi (fra i 18-24enni la quota sfiora il 36%): circa 3 volte maggiore di quanto si osserva fra le generazioni più mature dei 50-69enni. Fra gli ultra trentacinquenni aumenta grazie alla crescita della componente del *binge drinking*, che dopo un calo legato all'emergenza pandemica ha ripreso a essere praticato.

Il *binge drinking* così come il consumo di alcol fuori pasto sono prerogative dei più giovani e socialmente più avvantaggiati, mentre il consumo abituale elevato è caratteristico di persone meno giovani e socialmente più svantaggiate.

2.3. Sovrappeso, obesità e sedentarietà

Secondo i dati raccolti nell'ambito della Sorveglianza PASSI, relativamente al biennio 2022-2023, si stima che 4 adulti su 10 siano in eccesso ponderale, di cui 3 in sovrappeso (indice di massa corporea compreso fra 25 e 29,9) e 1 obeso (indice di massa corporea ≥ 30). Dunque, circa un terzo della popolazione (32,7%) è in sovrappeso, mentre poco più di una persona su dieci è obesa (10,4%). L'essere in eccesso ponderale è una caratteristica più frequente al crescere dell'età, fra le persone con difficoltà economiche e con un basso livello di istruzione. Il gradiente geografico è a sfavore delle Regioni meridionali.

La condizione di eccesso ponderale in termini di sovrappeso è caratterizzata da un marcato differenziale di genere: risulta in sovrappeso il 40,9% degli uomini rispetto al 24,5% delle donne. Assai più ridotta risulta la differenza per quanto riguarda l'obesità: le percentuali sono, rispettivamente, pari a 11,1 e 9,7.

Relativamente al medesimo periodo di sorveglianza, risulta sedentario il 28,1% della popolazione, attivo il 48,3% e parzialmente attivo il 23,6%.

La sedentarietà aumenta con l'avanzare dell'età: si attesta intorno al 24% tra i 18 e i 34 anni, poi si registra un aumento che porta a raggiungere il 33% fra i 50 e i 69 anni.

È più frequente nelle donne (32% vs 24,2%), tra le persone con uno status socioeconomico più svantaggiato e si manifesta maggiormente nelle regioni del Sud.

Riferimenti bibliografici

Istituto Superiore Sanità, comunicato stampa n. 30/2024 (pubblicato il 30 maggio).
Istituto Superiore Sanità, Sorveglianza PASSI e PASSI D'ARGENTO, dati biennio 2022-23.

3. La salute delle donne nei diversi cicli vitali: i dati di Fondazione Onda ETS

di Nicoletta Orthmann*

3.1. Introduzione

L'attività di ricerca di Fondazione Onda ETS ha l'obiettivo di esplorare e approfondire specifiche tematiche di salute o patologie di interesse prevalentemente femminile. Viene svolta con l'istituto partner di ricerca Elma Research e consente di raccogliere preziose indicazioni per tracciare una panoramica dei diversi temi, evidenziando le aree di maggior criticità in termini di consapevolezza/informazione, accesso ai percorsi diagnostico-terapeutici, impatto sulla qualità della vita.

Nel capitolo sono presentati i risultati emersi da tre ricerche condotte nel corso del 2024 che riguardano, rispettivamente, la salute delle donne in relazione ai cambiamenti ormonali nelle diverse fasi della vita, la percezione e i vissuti correlati alla menopausa, la conoscenza e l'esperienza rispetto al rischio cardiovascolare al femminile.

3.2. Indagine “Il benessere ormonale nella popolazione femminile”

Attraverso metodologia CAWI (Computer Assisted Web Interviewing), sono state intervistate 602 donne, di età compresa fra i 16 e i 65 anni, con l'obiettivo di indagare come i cambiamenti ormonali legati alle diverse fasi della vita impattino sulla qualità della stessa, considerando la salute e il benessere femminili a tutto tondo. Nel dettaglio, sono stati oggetto della ricerca: percezione e credenze rispetto al benessere ormonale; impatto e

* Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS.

gestione delle fluttuazioni ormonali nella vita quotidiana e in relazione a specifici momenti del ciclo di vita della donna; livello di informazione, canali di influenza reali e gap rispetto a quelli desiderati.

Dall'indagine è emerso che le fluttuazioni ormonali sono un fenomeno familiare a tutte le donne: il 95% ne ha sentito parlare e il 75% sa di cosa si tratta. Questa consapevolezza è trasversale a tutte le donne, indipendentemente dall'età e dalla fase di vita in cui si trovano.

Le variazioni ormonali si presentano con un quadro ricco e articolato, che vede tratti comuni per tutte le fasi di vita, impattando dal punto di vista fisico, emotivo e della percezione di sé.

Nel complesso, gli sbalzi ormonali hanno un impatto sulla qualità della vita medio-alto per una buona percentuale della popolazione femminile, in particolare per le donne in menopausa (69% ciclo – 60% gravidanza e allattamento – 77% menopausa), ma solo il 19% si ritiene ben informata.

La conoscenza passa principalmente attraverso l'esperienza diretta e le principali fonti informative risultano internet, utilizzato dal 68% delle donne, e il “passaparola” (51%), ma il 76% delle intervistate dichiara di voler ricevere maggiori informazioni e maggiore sostegno dalle figure di riferimento, in particolare ginecologo e medico di medicina generale, considerati dal 92% poco proattivi su questo fronte. In genere, l'intervento del medico si attiva in occasione dei momenti caratterizzati da “grandi cambiamenti” ormonali, come la gravidanza e la menopausa.

Le donne vorrebbero trovare nel clinico il riferimento informativo, ma al tempo stesso internet resta un mezzo fondamentale, soprattutto fra le più giovani che attualmente rappresentano il segmento più fragile: meno informate e meno preparate nell'affrontare gli sbalzi ormonali.

Indicazioni sul corretto stile di vita da seguire (richieste dal 39% delle donne) e sulle possibili strategie di intervento (36%) e anche l'attivazione di un sostegno psicologico (35%) sono i principali bisogni espressi, trasversalmente alle fasi della vita e alle età.

3.3. Indagine “La menopausa nella vita delle donne”

La ricerca, che aveva l'obiettivo di indagare la percezione e i vissuti correlati alla menopausa, ha coinvolto un campione di 600 donne di età compresa fra i 45 e i 55 anni, in climaterio o in menopausa, intervistate mediante metodologia CAWI.

Il 56% delle donne ritiene di avere un livello di informazione medio-alto rispetto al tema della menopausa. Le informazioni sono principalmente raccolte attraverso esperienze di amiche e familiari (74%), consultazione

di siti internet di informazione (62%) e dialogo con figure professionali (ginecologo 65% e medico di medicina generale 39%). Tuttavia, la conversazione sembra rimanere a un livello superficiale e le figure professionali non sono, secondo le intervistate, proattive nel parlare di specifici aspetti legati alla menopausa.

Se oggi la comunicazione passa spesso attraverso canali non medici (quali passaparola e internet) e attraverso canali medici che si avvicinano solo reattivamente alla menopausa, per il futuro le donne desidererebbero un appoggio maggiore da parte delle figure sanitarie, in primis ginecologo, medico di medicina generale e farmacista.

La menopausa è vissuta come portatrice di grandi cambiamenti per la donna; tra i disturbi più frequenti sono citati i disturbi del sonno, le vampate di calore e la stanchezza, che spesso impattano sulla sfera sessuale e sul benessere fisico e psicologico. Tuttavia, circa la metà delle donne non assume alcun rimedio per prevenire o far fronte a questi disturbi.

L'indagine ha poi approfondito il tema delle vampate di calore, che risultano tra le più comuni manifestazioni della menopausa. Si tratta di un fenomeno di entità variabile a seconda della frequenza e dell'intensità della sintomatologia e che può provocare una sensazione di profondo disagio in ambito socio-relazionale e lavorativo oltre a interferire con il riposo notturno e, di conseguenza, con il tono dell'umore. Le vampate di calore, in particolare quando severe, frequenti e prolungate negli anni, non devono essere sottovalutate: oltre a peggiorare la qualità della vita, rappresentano un marcatore di suscettibilità alla carenza estrogenica e un indicatore del rischio cardio-metabolico.

Il 73% delle donne intervistate ha dichiarato di soffrire di vampate di calore, di cui il 54% in modo moderato-severo, con conseguente senso di imbarazzo e preoccupazione. Le vampate severe spesso non si presentano in modo isolato, ma si associano a uno spettro di numerosi altri disturbi legati alla menopausa, amplificando inevitabilmente l'impatto negativo sulla qualità della vita, in tutte le sue sfere. Nonostante ciò, la quota di donne che arriva ad assumere terapie per far fronte alle vampate di calore rimane limitata: solo il 55% tra le cd suffer severe e il 40% tra le cd suffer moderate.

Tutto ciò ha dei riscontri negativi sulla soddisfazione verso la gestione/prevenzione delle vampate di calore: il 49% delle suffer severe è poco soddisfatta vs il 15% delle suffer lievi.

Dall'indagine emergono le principali traiettorie di intervento per migliorare la salute e la qualità della vita delle donne che affrontano i cambiamenti biologici (e non solo) correlati alla menopausa:

- incrementare l'*awareness* sulla menopausa, tema che a oggi sembra essere «dato per scontato» anche dai medici e di cui si parla solo se

è la donna a richiederlo. Spesso la donna si rivolge ad altri canali per saperne di più;

- colmare il bisogno di conoscenza delle donne circa le possibili soluzioni terapeutiche;
- sensibilizzare le figure sanitarie, in particolar modo il ginecologo e il medico di medicina generale, affinché indaghino in maniera più proattiva la presenza di disturbi associati alla menopausa e il loro impatto sulla vita delle donne.

3.4. Indagine “Donne, menopausa e problematiche cardiovascolari”

L'indagine, condotta con metodologia CAWI, ha coinvolto un campione di 600 donne di età compresa fra i 45 e i 65 anni con i seguenti obiettivi: rilevare il legame percepito delle problematiche cardiovascolari (CV) in menopausa; indagare quali comportamenti le donne italiane mettono in atto in ottica di prevenzione; esplorare il livello informativo e i principali canali di riferimento.

Rispetto al campione, una donna su tre ha dichiarato di soffrire di almeno una patologia in ambito CV (in particolare ipertensione arteriosa, obesità e dislipidemia) e solo un terzo ha ricevuto informazioni in merito al proprio rischio CV da parte di un medico.

Dalla ricerca è emerso che c'è consapevolezza da parte delle donne rispetto ai cambiamenti e ai rischi che la menopausa comporta, ma le problematiche cardiovascolari correlate a questa fase della vita non ricevono appropriata attenzione. Solo il 41% delle donne, infatti, associa la menopausa a un aumentato rischio CV, mentre il 68% cita l'osteoporosi come conseguenza della menopausa, subito dopo le vampate (85%) e l'aumento di peso (79%). In particolare, l'osteoporosi, seppure silente, è l'effetto della menopausa più discusso con i medici.

Il 58% delle intervistate ha parlato con un medico di menopausa, ma solo il 41% di queste ha discusso di problematiche CV legate alla menopausa e risultano averlo fatto soprattutto le donne che hanno anamnesi positive per malattie CV.

Il fatto che il medico di riferimento per la menopausa sia il ginecologo e quello per le problematiche CV il medico di Medicina generale, porta di fatto a un vuoto comunicativo che ostacola l'associazione tra menopausa e rischio CV.

Il 65% delle donne ha ricevuto da parte di un medico (MMG o cardiologo) raccomandazioni rispetto allo stile di vita da seguire durante la

menopausa, che tuttavia rimangono limitate all'attività fisica e al controllo dell'alimentazione. Rispetto a tali indicazioni, le donne dichiarano di essere poco aderenti: solo la metà segue regolarmente una dieta e un terzo pratica attività fisica.

Inoltre, al di là dello stile di vita, i controlli per monitorare la salute CV vengono svolti regolarmente da meno di un terzo delle donne. L'unico esame svolto con regolarità (almeno una volta l'anno) da 3 donne su 4 è il prelievo del sangue. Solo il 27% dichiara di monitorare regolarmente la pressione sanguigna.

Emerge un gap informativo: il 66% sente forte il bisogno di ricevere maggiori informazioni sul tema della salute CV in menopausa. Sono soprattutto le donne più giovani nella fascia di età 45-54 anni, non ancora in menopausa, che si riconoscono meno informate.

Parte II

Dalla medicina di genere alla medicina personalizzata

4. Percorsi clinici

4.1. Prevenzione in ottica di genere

di *Luca Busani**, *Massimo D'Archivio**

4.1.1. Introduzione

La prevenzione in ottica di genere riconosce e valorizza le differenze biologiche, fisiologiche e sociali tra uomini e donne che influenzano la salute e la malattia, attraverso interventi che tengano conto delle differenze di sesso (l'insieme delle caratteristiche biologiche) e di genere (il costrutto sociale che definisce norme, ruoli e relazioni tra individui).

Questo approccio mira a sviluppare strategie di prevenzione che siano specifiche per ciascun genere, col fine ultimo di raggiungere l'appropriatezza e la personalizzazione degli interventi per migliorare la qualità della vita.

In questo senso, l'Italia si è posta in una posizione d'avanguardia nel panorama sanitario europeo, grazie ai principi sanciti nell'articolo 3 della legge 3 del gennaio 2018 "Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Nazionale", a cui hanno fatto seguito il "Piano per l'applicazione e diffusione della medicina di genere" (previsto dal comma 1) e l'istituzione dell'Osservatorio dedicato alla medicina di genere (comma 5).

Tali principi vengono riportati anche nel Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2020-2025, che persegue l'approccio di genere come un cambio culturale e di prospettiva, affinché la valutazione delle variabili biologiche, ambientali e sociali, dalle quali possono dipendere le differenze dello stato di salute tra individui, diventi una pratica ordinaria. La dimensione di gene-

* Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

re va considerata come un approccio da prevedere e sostenere in ogni ambito di intervento sanitario, dalla prevenzione e promozione della salute alla cura, per evitare stereotipi e al contempo definire strategie volte a contrastare le disuguaglianze e aumentare l'appropriatezza di interventi e prestazioni.

4.1.2. *Evidenze sperimentali*

Il PNP 2020-2025 basa l'azione e la governance della prevenzione sia su prove di efficacia, sia sulla misura dei risultati, con la valutazione di processo e di esito, secondo i principi dell'*evidence-based prevention* (EBP).

Il PNP è strutturato in sei macro-obiettivi, in ciascuno dei quali si evidenziano differenze di genere, ben documentate dalla letteratura, nella distribuzione dei determinanti di malattia e nell'impatto delle diverse patologie, che devono essere considerate e contestualizzate quando si definiscono azioni di prevenzione.

In particolare, nel macro-obiettivo 1: malattie croniche non trasmissibili, vengono considerati i comportamenti e gli stili di vita che influiscono sulla salute: alimentazione, attività fisica, fumo e consumo di alcolici.

Un esempio relativo alle differenze di sesso e genere riguarda le abitudini alimentari e l'attività fisica, con effetti diretti sul rischio di sovrappeso e obesità. L'analisi della distribuzione percentuale di soggetti in sovrappeso o obesi in Italia vede una predominanza del genere maschile rispetto al genere femminile. Infatti, nel 2020, come negli anni precedenti, è stata riportata una differenza statisticamente significativa (54,9% negli uomini verso 37,3% nelle donne).

Oltre a una differenza in termini di prevalenza, esiste una differente distribuzione del tessuto adiposo correlata al sesso. Per un dato indice di massa corporea (BMI), ci sono ben note differenze tra i sessi nella composizione corporea, tra cui una maggiore massa magra negli uomini e una maggiore adiposità nelle donne. Gli uomini di solito hanno una distribuzione centrale del tessuto adiposo (androide), mentre le donne mostrano una distribuzione periferica, particolarmente negli arti e nei fianchi, del tessuto adiposo (ginoide). La maggiore adiposità viscerale osservata negli uomini è associata a conseguenze metaboliche negative, come livelli elevati di insulina postprandiale, acidi grassi liberi e trigliceridi.

Le dinamiche di genere influenzano significativamente la scelta del cibo e le abitudini alimentari: le donne tendono a scegliere cibi più sani e a consumare pasti regolari, anche se spesso affrontano pressioni sociali per mantenere una figura snella, cosa che può portare a diete restrittive o a disordini alimentari. Al contrario gli uomini preferiscono una dieta ricca di

carne e proteine per conformarsi a ideali di forza e mascolinità. Questa analisi sottolinea che le differenze tra i modelli alimentari maschili e femminili sono influenzate non solo da fattori biologici intrinseci, come la genetica e le risposte ormonali, ma anche da norme sociali e contesti culturali; si evidenzia, pertanto, l'importanza di integrare diverse prospettive, fornendo così preziose informazioni sullo sviluppo di strategie di salute pubblica.

Studi recenti hanno dimostrato che, a causa di stereotipi di genere rispetto all'alimentazione, le persone mostrano maggiori rischi per la salute rispetto a quelli che seguono una dieta equilibrata.

Associata alla corretta alimentazione, l'attività fisica è un fattore di protezione verso sovrappeso e obesità, e anch'esso presenta variazioni legate al sesso e al genere. Studi evidenziano come i 2/3 dei bambini e adolescenti in Europa non svolgano sufficiente attività fisica, con notevoli differenze tra i sessi in base all'età e al paese/regione di residenza. L'attività fisica e l'attitudine alla sedentarietà tra gli adolescenti variano notevolmente, con le ragazze che più frequentemente svolgono minore attività fisica ma hanno attitudini meno sedentarie, mentre i ragazzi svolgono più attività fisica ma passano maggior tempo in attività sedentarie quali videogiochi e tv, e queste attitudini si associano a diversi rischi di sovrappeso e obesità. La diversa percezione dell'importanza dell'attività fisica in base a sesso e genere ha portato i servizi sanitari a sviluppare programmi di promozione "ritagliati" in base al genere, quali, per esempio, il "Men on the Move" in Irlanda che promuove l'attività fisica negli uomini adulti. Va comunque considerato che, in generale, sono le donne che svolgono minor attività fisica rispetto agli uomini, ma, nel caso di svolgimento di attività fisica equivalente fra uomini e donne, sono le donne ad avere i maggiori benefici in termini di riduzione di rischio cardiovascolare e mortalità.

4.1.3. *Misura dei progressi*

Per la prevenzione e il contrasto dell'obesità, il PNP 2020-2025 prevede la realizzazione di interventi caratterizzati da un approccio inter-settoriale, *life-course* e per *setting* (interventi a scuola, nell'ambiente di lavoro, nella comunità e nei servizi sanitari). Si tratta di interventi che, secondo un'ottica di sanità pubblica, devono mirare non solo a ridurre i fattori di rischio individuali, ma anche a rimuovere il più possibile le cause che impediscono l'adozione di uno stile di vita sano, integrando, quindi, cambiamento individuale e trasformazione sociale attraverso programmi di promozione della salute condivisi tra servizi sociosanitari, istituzioni educative, datori di lavoro, reti e comunità locali. Nella definizione degli

interventi di prevenzione e promozione della salute, la considerazione del genere in relazione ad altri possibili fattori correlati (individuali o di contesto) può aumentare l'efficacia e l'accettabilità degli stessi. Da queste considerazioni deriva l'importanza di promuovere una discussione critica sulla metodologia degli interventi di prevenzione disegnati in ottica di genere, sull'impatto e sull'efficienza delle politiche di salute pubblica che, come il PNP, sono orientate al genere.

È evidente quanto sia fondamentale sviluppare strumenti di misurazione dell'efficacia (indicatori «di genere») per i programmi di prevenzione. La selezione di indicatori di genere adeguati a misurare i progressi nella riduzione delle disuguaglianze risulta essere molto complessa e vi sono ancora oggi delle lacune nella concettualizzazione e nell'operatività di alcune misure relative a determinate dimensioni quali i diritti e l'*empowerment*. Un documento di riferimento, che raccoglie strumenti per la valutazione del genere nelle politiche e negli interventi sanitari, è il “Tools for Assessing Gender in Health Policies and Programs”.

Gli strumenti proposti sono organizzati in sezioni diverse, in relazione all'ambito di applicazione:

1. analisi e valutazione di genere;
2. integrazione del genere nelle politiche e nei programmi sanitari;
3. politiche e programmi su violenza di genere, emancipazione femminile ed *empowerment* maschile;
4. *mainstreaming* istituzionale di genere;
5. bilancio sensibile al genere;
6. monitoraggio e valutazione di genere, dati e indicatori.

Molti degli strumenti proposti richiedono considerazioni e adattamenti alle singole realtà operative regionali e nazionali, ma, nonostante ciò, si possono dimostrare estremamente utili per definire le modalità di valutazione e monitoraggio dei programmi. Nella definizione degli indicatori, è fondamentale avere a disposizione dati validati e rappresentativi. A questo proposito, i dati derivanti da flussi e sistemi di sorveglianza correnti (per esempio, PASSI, PASSI d'Argento) possono garantire un monitoraggio continuo ed estensibile anche oltre la fine del programma.

In caso i flussi correnti non siano disponibili o siano inadeguati, gli studi epidemiologici (per esempio, trasversali o di coorte) possono essere considerati valide alternative a fonti di dati e strumenti di misura. In questi casi specifici, ovviamente, è importante curare gli aspetti metodologici di disegno dello studio, raccolta e analisi dei dati per poter garantire qualità e affidabilità dei risultati.

4.1.4. Conclusioni

Includere in modo sistematico e coerente gli aspetti di genere nella pianificazione degli interventi sanitari è un cambiamento culturale necessario per chi opera nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN), per migliorare l'efficacia degli interventi stessi e garantire l'equità e l'uguaglianza delle prestazioni.

Gli elementi che rendono difficile l'applicazione sistematica dei principi della medicina di genere nelle azioni di prevenzione sono, da un lato, lacune informative legate all'assenza o alla scarsità di dati che intercettino il genere nel contesto dei sistemi informativi sanitari, dall'altro, evidenze di efficacia o indicazioni di buona pratica limitate a pochi esempi non sempre facilmente trasferibili alle diverse realtà regionali e locali.

Inoltre, nel percorso di conoscenza sugli aspetti specifici della medicina e della prevenzione di genere, va diffuso un vocabolario comune e condiviso per armonizzare le definizioni e utilizzare un linguaggio che consenta sia al personale del SSN sia alla popolazione una comprensione e un'alfabetizzazione su questo argomento.

Riferimenti bibliografici

- Adamczyk D., Modlińska K., Maison D., Pisula, W., "Gender, Masculinity, and the Perception of Vegetarians and Vegans: A Mixed-Methods Investigation", *Sex Roles: A Journal of Research*, 2023, 89(9-10): 595-609.
- Adi Wicaksono W., Braun M., Bernhardt J., Riedel K., Cernava T., Berg G., "Trade-off for survival: Microbiome response to chemical exposure combines activation of intrinsic resistances and adapted metabolic activity", *Environ Int*, 2022: 168.
- Bärebring L., Palmqvist M., Winkvist A., Augustin H., "Gender differences in perceived food healthiness and food avoidance in a Swedish population-based survey: a cross-sectional study", *Nutr J*, 2020, 19(1): 140.
- European Gender Medicine Network – EUGenMed., "Roadmap for implementation of sex and gender into biomedicine and health research in Europe, 2015", https://eige.europa.eu/sites/default/files/eugenmed_roadmap.pdf.
- Feraco A., Armani A., Amoah I., Guseva E., Camajani E., Gorini S., Strollo R., Padua Caprio M., Lombardo M., "Assessing gender differences in food preferences and physical activity: a population-based survey", *Front Nutr*, 2024, 11: 1348456.
- Guglielmi V., Sbraccia P., "Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications", *Eat Weight Disord*, 2018, 23(1): 3-14.
- Health T.L.P., "Time to tackle the physical activity gender gap", *Lancet Public Health*, 2019, 4(8): e360.

- Ji H., Gulati M., Huang T.Y., Kwan A.C., Ouyang D., Ebinger J.E. *et al.*, “Sex Differences in Association of Physical Activity With All-Cause and Cardiovascular Mortality”, *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(8): 783-93.
- Kelly L., Harrison M., Richardson N., Carroll P., Robertson S., Keohane A. *et al.*, “The impact of a gender-specific physical activity intervention on the fitness and fatness profile of men in Ireland”, *Eur J Public Health*, 2019 Dec 1, 29(6): 1154-60.
- “Legge n. 3 del 11.01.2018. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”, *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale 2018 n. 25 del 31.01.2018.
- “La normativa sulla medicina di genere in Italia”, *The Italian Journal of Gender Medicine*, 2019, 5(3): 1-48.
- Mello G.T. de, Bertuol C., Minatto G., Barbosa Filho V.C., Oldenburg B., Leech R.M. *et al.*, “A systematic review of the clustering and correlates of physical activity and sedentary behavior among boys and girls”, *BMC Public Health*, 2023 Feb, 21, 23(1): 372.
- Ministero della Salute, “Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025”, www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf.
- Ministero dell’Economia e delle Finanze, “Il Bilancio di genere per l’esercizio finanziario 2020”, Roma, MEF, 2021, www.rgs.mef.gov.it/_Documenti/VERSIONE-I/Attivit--i/Rendiconto/Bilancio-di-genere/2020/Presentazione-Bilancio-di-genere-2020_finale.pdf.
- “Piano per l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell’articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)”, www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/piano-medicina-genere.
- “Tools for Assessing Gender in Health Policies and Programs. Health Policy Project”, Washington DC, “Health Policy Project” 2014, www.healthpolicyproject.com/pubs/121_ToolsforAssessingGenderinHealthPolicFINAL.pdf.

4.2. La diagnostica personalizzata: la rivoluzione in oncologia

di *Umberto Malapelle**

4.2.1. Carcinoma all'Ovaio

Nell'era della medicina di precisione, la diagnostica molecolare ha acquisito un ruolo di primo piano nella gestione clinica del paziente oncologico.

In questo scenario, l'ottimizzazione di percorsi diagnostici finalizzati alla ricerca di biomarcatori a elevato impatto clinico (in termini di valenza diagnostica, prognostica o predittiva) è diventata cruciale per consentire il più corretto management clinico del paziente oncologico.

Negli ultimi anni, le pazienti affette da carcinoma dell'ovaio a istotipo sieroso di alto grado (HGSOC) hanno visto modificare profondamente l'algoritmo terapeutico disponibile in pratica clinica in relazione all'approvazione da parte degli enti regolatori nazionali e internazionali di biomarcatori predittivi di risposta al trattamento che guidano le scelte terapeutiche per le pazienti oncologiche in stadio avanzato. Il complesso di ricombinazione omologa (HR) del DNA viene considerato uno dei principali meccanismi molecolari chiamato in causa dalle cellule per stabilizzare la struttura degli acidi nucleici che hanno subito danni a carico degli acidi nucleici. L'integrità funzionale di questo complesso (HRD status) viene minata a causa di modificazioni genetiche e/o epigenetiche a carico delle proteine coinvolte attivamente in questo processo, in differenti neoplasie (ovaio, mammella, pancreas, colon, tratto genito-urinario) indicandone il ruolo cruciale nell'omeostasi tissutale. Qualora questo complesso risulti difettivo, il DNA subisce un aumento del tasso di modifiche strutturali, incrementando il potere di trasformazione neoplastica delle cellule caratterizzate da instabilità genomica. Ad oggi, sono state descritte circa 28 proteine che prendono sinergicamente parte alla stabilizzazione e funzionalizzazione del complesso molecolare HR svolgendo un ruolo di primo piano nella preservazione della stabilità genomica. Tra queste, le più conosciute e più frequentemente oggetto di valutazione sono le proteine codificate dai geni BRCA1 e 2, le cui mutazioni assumono rilevanza dal punto di vista diagnostico, prognostico e predittivo. In aggiunta, una quota non trascurabile (20%-40%) di alterazioni molecolari a elevato impatto clinico sono state identificate negli altri geni coinvolti nella *pathway* molecolare. Dinanzi a

* Università Federico II di Napoli.

questo complesso e composito panorama molecolare, gli studi clinici hanno individuato un biomarcatore indiretto di instabilità genomica che, al pari delle alterazioni patogenetiche dei geni BRCA1 e 2, possa stratificare le pazienti affette da HGSOC sulla base del beneficio clinico al trattamento con inibitori specifici dell'enzima PARP (PARPi). L'enzima PARP rappresenta un meccanismo di *escape* attivato dalla cellula tumorale per ripristinare la stabilità genomica quando il complesso HR risulta difettivo: il razionale biologico alla base di questo approccio consiste nel bloccare farmacologicamente (PARPi) i meccanismi che salvano la cellula dall'apoptosi qualora la cellula presenti alterazioni patogenetiche nel complesso HR (letalità sintetica). Nel tentativo di identificare tutte le condizioni che portano all'instabilità genomica, gli studi clinici hanno evidenziato una "cicatrice genomica" che include i processi responsabili della perdita di eterozigotità cromosomale (LOH), gli sbilanciamenti allelici a carico dei telomeri (TAI) e le transizioni genomiche di larga scala (LST), quale biomarcatore eleggibile al trattamento con PARPi. La combinazione di queste tre figure genomiche si traduce nell'elaborazione di uno *score* di instabilità (GIS) utilizzato nella stima dell'instabilità genomica. Ad oggi, è stato stimato che il 30-40% delle pazienti affette da HGSOC sono portatrici di instabilità genomica imputabile al disfunzionamento del complesso HR. In questo contesto, l'implementazione di tecnologie di sequenziamento genico di nuova generazione (NGS) diventa fondamentale per riuscire a valutare non solo le mutazioni patogenetiche nei geni BRCA1/2 ma per calcolare lo *score* di instabilità genomica (HRD status) attraverso la definizione della cicatrice genomica. In questo percorso diagnostico, l'ottimizzazione delle procedure di management preanalitico del campione biologico e l'implementazione di tecnologie analiticamente affidabili nella rilevazione di questi complessi aspetti molecolari diventano parte integrante di un flusso diagnostico che porta a ottimizzare la scelta terapeutica per la paziente affetta da HGSOC.

4.2.2. Carcinoma alla Mammella

Il carcinoma alla mammella ha rappresentato la porta di ingresso per la patologia molecolare predittiva in pratica clinica attraverso l'approvazione di anticorpi monoclonali (mAB) diretti contro il recettore di membrana HER2. Se le caratterizzazioni mediante immunostochimica (IHC) hanno portato a elaborare nuove classi diagnostico-prognostiche sulla base dell'assetto recettoriale delle cellule tumorali, solamente negli ultimi anni il panorama dei biomarcatori predittivi di risposta al trattamento nelle

pazienti affette da carcinoma alla mammella (BC) in stadio avanzato si è arricchito grazie all'utilizzo massivo di tecnologie di NGS, che hanno contribuito a elaborare percorsi diagnostici sequenziali sulla base del momento clinico in cui viene eseguito il test molecolare. Gli studi clinici hanno rivelato una popolazione non trascurabile (30 – 40%) di pazienti affette da BC caratterizzate da profilo recettoriale ER+/HER2- che mostra alterazioni attivanti a carico del gene *PIK3CA* codificante per un enzima coinvolto nella regolazione della proliferazione, crescita, sopravvivenza e metabolismo cellulare. Se negli stadi precoci di malattia le alterazioni attivanti *PIK3CA* sono associate a una prognosi migliore, negli stadi avanzati di malattia le alterazioni patogenetiche in *PIK3CA* comportano una riduzione del beneficio clinico derivante dallo schema di chemioterapia convenzionale.

Tuttavia, numerosi studi clinici hanno evidenziato in pazienti metastatici con profilo recettoriale ER+/HER2- positivi alle mutazioni attivanti *PIK3CA* un beneficio clinico (5,7 vs 11 mesi) in termini di sopravvivenza media libera da neoplasia (PFS) se sottoposti al trattamento con un inibitore selettivo della proteina codificata da *PIK3CA*. Nasce dai risultati dello studio SOLAR-1 l'esigenza di testare le mutazioni patogenetiche nel gene *PIK3CA* per garantire l'accesso al trattamento con inibitore selettivo di *PIK3CA* in combinazione con un farmaco anti-estrogenico alle pazienti positive al test molecolare finalizzato alla ricerca delle mutazioni attivanti di *PIK3CA*. Le mutazioni attivanti il gene *PIK3CA* sono identificate con maggior frequenza negli esoni 7, 9 e 20 anche se sono distribuite in tutta la regione chinasica della proteina. Questa eterogenea rappresentazione delle mutazioni con elevato impatto clinico dimostra l'affidabilità analitica delle piattaforme di NGS nella ricerca delle alterazioni molecolari eleggibili al trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.

Nel *setting* delle pazienti affette da BC in stadio avanzato di malattia, il campione biotipico spesso rappresenta la matrice biologica d'elezione su cui eseguire il test di profilazione genomica. La piccola biopsia risente di una ridotta quantità di cellule neoplastiche, spesso affette anche da scorrette procedure preanalitiche di allestimento del campione che impattano drasticamente sull'affidabilità diagnostica del campione tissutale per le analisi di caratterizzazione molecolare. Per questo motivo, la biopsia liquida, intesa come campione di sangue periferico, è diventata parte integrante del flusso di lavoro diagnostico finalizzato alle caratterizzazioni molecolari del gene *PIK3CA* nelle pazienti affette da BC ER+/HER2-. Dai dati di un'analisi secondaria dello studio SOLAR-1 è emersa una concordanza tra analisi molecolare condotta su campione tissutale e biopsia liquida del 90,0%, con un tasso di positivi del 36,5 e 35,6% nel campione

biottico e nella biopsia liquida, rispettivamente. Le potenzialità diagnostiche della biopsia liquida nelle pazienti con BC metastatico hanno trovato piena applicazione nella ricerca di mutazioni attivanti il gene *ESR1* in grado di eleggere le pazienti affette da BC ER+/HER2- al trattamento con una nuova classe di degradatori selettivi del recettore dell'estrogeno (SERD orali) dopo trattamento con inibitori dell'aromatasi.

L'introduzione in pratica clinica della ricerca delle mutazioni attivanti in *ESR1* rappresenta una novità assoluta perché, per la prima volta, la biopsia liquida diventa matrice biologica preferenziale per la profilazione molecolare a causa del momento clinico in cui vengono elicitate le mutazioni a carico del gene *ESR1*. Gli studi clinici, infatti, indicano una prevalenza del 30-35% di distribuzione delle mutazioni di *ESR1* dopo resistenza a una prima linea di trattamento con inibitori dell'aromatasi supportando il ruolo centrale della biopsia liquida quale campione biologico di primo livello per le analisi di profilazione molecolare.

Un altro aspetto di primaria importanza riguarda la scelta della tecnologia per la valutazione delle mutazioni in *ESR1*. I due principali studi focalizzati su questo *topic* sono stati costruiti su piattaforme di PCR digitale (dPCR) e di NGS che, con le dovute differenze legate al numero di alterazioni molecolari analizzabili dalle due tipologie di piattaforma, consentivano di raggiungere quella sensibilità analitica tale da individuare le mutazioni anche quando rappresentate a bassa frequenza. Questo aspetto evidenzia la necessità di armonizzare il percorso diagnostico della paziente affetta da BC in stadio avanzato attraverso l'ottimizzazione della gestione preanalitica del campione biologico e la scelta della tecnologia adeguata sulla base del quesito clinico.

4.2.3. Carcinoma all'Endometrio

Nelle pazienti affette da carcinoma all'endometrio (EC) la classificazione molecolare ha assunto un ruolo di primo piano nella stratificazione diagnostica. Nel 2013 il progetto Cancer Genome Atlas (TCGA) integrò i dati molecolari derivanti dall'implementazione di tecnologie di NGS con le informazioni cliniche per ottimizzare la tipizzazione delle pazienti affette da EC.

Da questo progetto vennero identificati quattro classi morfo-molecolari caratterizzate da:

1. pazienti "ultramutate" (>100 mutazioni/megabase) con alterazioni patogenetiche nel dominio chinasi di *POLE*;

2. pazienti “ipermutate” (10-100 mutazioni/megabase) alle quali è associato il deficit del complesso MMR o l’instabilità dei microsatelliti (dMMR/H-MSI);
3. pazienti con bassa variazione del numero di copie geniche (CNA-L) con assenza di varianti patogenetiche in *p53*;
4. pazienti con elevata variazione del numero di copie geniche (CNA-H) con iper-espressione o mutazioni patogenetiche di *p53*.

L’identificazione di quattro classi morfo-molecolari ha portato di pari passo a individuare caratteristiche cliniche peculiari associabili a ciascun gruppo. Sulla scia di questo risultato il progetto “Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer” (ProMisE) ha individuato quattro categorie di rischio avvalendosi dell’integrazione sequenziale di dati molecolari e profili di espressione basati su IHC. In particolare, questo algoritmo diagnostico si sviluppa in prima istanza con la valutazione tramite IHC del profilo dMMR o dell’H-MSI status mediante saggio di analisi dei frammenti, a cui fa seguito la valutazione delle mutazioni patogenetiche ricadenti nel dominio esonucleasico del gene *POLE* attraverso tecnologie di sequenziamento genico seguito, a sua volta, dalla valutazione dell’espressione di *p53* in IHC quale ultimo step diagnostico per la categorizzazione delle pazienti affette da EC. Alla luce della complessità del panorama molecolare identificato nelle pazienti affette da EC, diventa cruciale l’implementazione di piattaforme di NGS, integrata all’IHC, per la valutazione simultanea di tutti quei determinanti molecolari che rivestono un ruolo di primo piano per l’ottimizzazione del percorso clinico delle pazienti affette da EC. La scelta relativa all’applicazione di piattaforme di NGS assume ancora più rilevanza anche in relazione alla tipologia di campione (piccola biopsia) che, sottoposto a un algoritmo di analisi sequenziale, rischierebbe di non completare le caratterizzazioni molecolari richieste per l’inquadramento clinico-diagnostico della paziente. In aggiunta alla sempre crescente importanza che sta assumendo la profilazione molecolare nel *setting* diagnostico delle pazienti affette da EC, la valutazione del profilo dMMR/H-MSI mediante IHC/saggio di analisi dei frammenti acquisisce valenza alla luce della selezione delle pazienti affette da EC al trattamento con mAB specifici. Uno studio randomizzato di fase III ha evidenziato una progressione libera da neoplasia (PFS) del 61,4% nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (15,7%) rappresentato da pazienti indirizzate al trattamento con placebo. L’elezione del profilo dMMR/H-MSI a biomarcatore predittivo di risposta al trattamento sottolinea la necessità di percorsi diagnostici armonizzati per le pazienti affette da EC che forniscano ai clinici tutte le informazioni molecolari per la stratificazione diagnostica e predittiva delle pazienti affette da EC.

Riferimenti bibliografici

- Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. *et al.*, “Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update”, *J Clin Oncol*, 2020, 38: 1346-1366.
- Alsop K., Fereday S., Meldrum C. *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”, [published correction appears in *J Clin Oncol*, 2012 Nov, 30: 4180], *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2654-2663.
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G. *et al.*, “Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer”, *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929-1940.
- André F., Ciruelos E.M., Juric D. *et al.*, “Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1”, *Ann Oncol*, 2021, 32: 208-217.
- Bidard F.C., Kaklamani V.G., Neven P. *et al.*, “Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial” [published correction appears in *J Clin Oncol*, 2023, 41: 3962], *J Clin Oncol*, 2022, 40: 3246-3256.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. *et al.*, “Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma” [published correction appears in *Nature*, 2013, 500: 242], *Nature*, 2013, 497: 67-73.
- Consortium APG, “AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium”, *Cancer Discov*, 2017, 7: 818-31.
- Diéras V., Miles D., Verma S. *et al.*, “Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial” [published correction appears in *Lancet Oncol*, 2017, 18: e433] [published correction appears in *Lancet Oncol*, 2018, 19: e667], *Lancet Oncol*, 2017, 18: 732-742.
- Frey M.K., Pothuri B., “Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature”, *Gynecol Oncol Res Pract*, 2017, 4: 4.
- Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D., Bagrodia S., Cantley L.C., Abraham R.T., “The PI3K Pathway in Human Disease”, *Cell*, 2017, 170: 605-635.
- Fusco N., Malapelle U., Fassan M. *et al.*, “PIK3CA Mutations as a Molecular Target for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer”, *Front Oncol*, 2021, 11: 644737. Published 2021.
- Fusco N., Sajjadi E., Venetis K. *et al.*, “PTEN “Alterations and Their Role in Cancer Management: Are We Making Headway on Precision Medicine?””, *Genes* (Basel), 2020, 11: 719. Published 2020.

- Gadducci A., Multinu F., Cosio S., Carinelli S., Ghioni M., Aletti G.D., “Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes”, *Gynecol Oncol.* 2021, 162: 741-50.
- Gershenson D.M., “Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum”, *Ann Oncol.* 2016, 27 Suppl 1: i45-i9.
- Guo L., Kong D., Liu J. *et al.*, “Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy” [published correction appears in *Exp Hematol Oncol.* 2024, 13: 7], *Exp Hematol Oncol.* 2023, 12: 3. Published 2023.
- Kommoss S., McConechy M.K., Kommoss F. *et al.*, “Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series”, *Ann Oncol.*, 2018, 29: 1180-1188.
- “Legge n. 3 del 11.01.2018. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”, *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale 2018 n. 25 del 31.01.2018.
- Mangogna A., Munari G., Pepe F. *et al.*, “Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer: from the Biological Rationale to Current Diagnostic Approaches”, *J Pers Med.* 2023, 13: 284. Published 2023.
- Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz B.M., dePont Christensen R., Novák Z., Black D., Gilbert L., Sharma S., Valabrega G., Landrum L.M., Hanker L.C., Stuckey A., Boere I., Gold M.A., Auranen A., Pothuri B., Cibula D., McCourt C., Raspagliesi F., Shahin M.S., Gill S.E., Monk B.J., Buscema J., Herzog T.J., Copeland L.J., Tian M., He Z., Stevens S., Zografos E., Coleman R.L., Powell M.A., “RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer”, *N Engl J Med.* 2023, 388: 2145-2158.
- Niederacher D., Yan H.Y., An H.X., Bender H.G., Beckmann M.W., “CDKN2A gene inactivation in epithelial sporadic ovarian cancer”, *Br J Cancer.* 1999, 80: 1920-6.
- Pagni F., Guerini-Rocco E., Schultheis A.M. *et al.*, “Targeting Immune-Related Biological Processes in Solid Tumors: We do Need Biomarkers”, *Int J Mol Sci.* 2019, 20: 5452. Published 2019.
- Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H. *et al.*, “Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas”, *Clin Cancer Res.* 2014, 20: 764-75.
- Petrucelli N., Daly M.B., Feldman G.L., “Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2”, *Genet Med.* 2010, 12: 245-59.
- Prat J., Gallardo A., Cuatrecasas M., Catasús L., “Endometrial carcinoma: pathology and genetics”, *Pathology.* 2007, 39: 72-87.
- Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., Bradley L., Kwan E. *et al.*, “Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer”, *Am J Hum Genet.* 2001, 68: 700-10.
- Shah S.P., Roth A., Goya R. *et al.*, “The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers”, *Nature.* 2012, 486(7403): 395-399. Published 2012.

- Sokol E., Sivakumar S., Jin D., Danziger N., McGregor K. *et al.*, “Patient-matched tissue and liquid biopsies identify shared and acquired genomic alterations in breast cancer”, *Journal of Clinical Oncology*, 38, 15_suppl.
- Stover E.H., Fuh K., Konstantinopoulos P.A., Matulonis U.A., Liu J.F., “Clinical assays for assessment of homologous recombination DNA repair deficiency”, *Gynecol Oncol*, 2020, 159: 887-898.
- Talhok A., McConechy M.K., Leung S. *et al.*, “Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer”, *Cancer*, 2017, 123: 802-813.
- Wang Y.K., Bashashati A., Anglesio M.S., Cochrane D.R., Grewal D.S., Ha G. *et al.*, “Genomic consequences of aberrant DNA repair mechanisms stratify ovarian cancer histotypes”, *Nat Genet*, 2017, 49: 856-65.
- Zheng W., “Molecular Classification of Endometrial Cancer and the 2023 FIGO Staging: Exploring the Challenges and Opportunities for Pathologists”, *Cancers (Basel)*, 2023, 15: 4101. Published 2023.

4.3. Medicina Personalizzata e Intelligenza Artificiale in Oncologia

di *Adriana Albini**

4.3.1. Introduzione

La complessità del cancro è attribuibile alla sua eterogeneità genetica, fenotipica e antigenica, che influisce sia sulla crescita tumorale sia sulle risposte ai trattamenti. Fino a tempi recenti, il trattamento del cancro ha seguito un approccio “taglia unica”, che spesso portava a risultati subottimali. La medicina personalizzata, che si è affermata progressivamente negli ultimi vent’anni, adatta invece i trattamenti alle caratteristiche individuali del paziente, utilizzando dati genomici, proteomici e molecolari per ottimizzare i risultati terapeutici. L’integrazione dell’intelligenza artificiale (IA) nell’oncologia personalizzata non solo eleva la precisione diagnostica, ma consente anche di delineare terapie ottimali con maggiore efficacia. L’IA potenzia gli strumenti diagnostici avanzati come l’anatomia patologica e l’istopatologia, la risonanza magnetica, la PET e la tomografia assiale computerizzata, migliorandone la capacità di riconoscere e classificare le lesioni tumorali. Ciò permette una stadiazione più accurata della malattia e una pianificazione terapeutica altamente mirata.

A partire dagli anni Settanta, gli strumenti a disposizione della biologia molecolare hanno profondamente trasformato la ricerca sul cancro. Tecniche come il clonaggio genico e il sequenziamento hanno contribuito a identificare gli oncogeni (ad es. *ras*, *myc*) che alimentano il cancro e i geni oncosoppressori (ad es. *p53*, *Rb1*) il cui malfunzionamento porta al cancro. Il completamento del Progetto Genoma ha ulteriormente accelerato questo settore fornendo una mappatura completa del DNA umano. Le tecnologie genomiche e il perfezionamento della PCR (polimerasi a catena) hanno consentito dei passi avanti nel definire molecularmente sia le sequenze di DNA sia l’espressione di mRNA, facilitando lo sviluppo di terapie mirate come gli inibitori della tirosina chinasi e gli anticorpi monoclonali, che interferiscono con specifiche molecole coinvolte nella crescita e sopravvivenza delle cellule tumorali. Tra le prime tappe nell’oncologia personalizzata c’è stata l’introduzione di farmaci come imatinib, che inibisce specificamente la proteina di fusione BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica. Il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) è stato il bersaglio preferenziale nel trattamento del cancro del colon e del polmone mediante l’u-

* IRCCS Istituto Europeo di Oncologia (IEO) – Milano.

so di inibitori specifici. L'identificazione della sovraespressione di HER2 in alcuni tumori al seno ha portato allo sviluppo di terapie anti HER2 come trastuzumab, che hanno notevolmente migliorato trattamento e prognosi di questo sottotipo di cancro mammario. VEGF è stato uno dei primi bersagli nel microambiente che ha portato a terapie anti-angiogeniche. Negli ultimi decenni, sono stati fatti significativi progressi nella biologia molecolare del cancro grazie alle tecniche ad alto rendimento come il sequenziamento di nuova generazione (NGS) che ha permesso l'identificazione di numerose mutazioni driver e biomarcatori critici per la terapia mirata e la proteomica avanzata come SWATH (Sequential Window Acquisition of All Theoretical Mass Spectra). Queste tecnologie hanno generato enormi quantità di dati rivelando nuovi meccanismi molecolari dell'iniziazione e della progressione del tumore.

In anni più recenti si sono sviluppati i coniugati farmaco-anticorpo (ADC), trattamenti che veicolano i farmaci citotossici direttamente alle cellule tumorali utilizzando un anticorpo monoclonale a cui si lega un farmaco citotossico tramite un linker. Nel caso di HER2 il “trastuzumab deruxtecan” si è rivelato di grande interesse. Questo approccio riduce i danni alle cellule normali veicolando un “carico” (payload) citotossico a recettori definiti. Nonostante il loro potenziale, gli ADC devono ancora superare ostacoli quali una non assente tossicità e lo sviluppo di possibile resistenza. Piattaforme particolari hanno dimostrato che l'intelligenza artificiale può ottimizzare lo sviluppo degli ADC analizzando grandi set di dati per identificare bersagli e componenti ottimali, migliorando in tal modo l'efficienza della progettazione e riducendo costi e tempi di sviluppo.

Gli inibitori di PARP (poli ADP-riboso polimerasi) si sono dimostrati particolarmente efficaci nel trattamento dei tumori al seno e alle ovaie, che presentano mutazioni nei geni BRCA1 o BRCA2. Questi farmaci sfruttano un fenomeno noto come “letalità sintetica”, in cui la combinazione di mutazioni in due geni porta alla morte cellulare. Approcci guidati dall'intelligenza artificiale, come gli algoritmi ALICE ed Expansive AI, stanno migliorando la selezione dei pazienti e identificando nuovi biomarcatori, per poter ampliare l'efficacia di questi trattamenti oltre le mutazioni BRCA e i deficit di ricombinazione omologa (HRD).

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC), al cui tipo spesso appartengono i BRCA positivi, esibisce un'aggressività intrinseca e una limitata risposta alle terapie, ma l'intelligenza artificiale può identificare e ottimizzare l'uso dei più recenti inibitori delle chinasi dipendenti da ciclina (CDK) per il trattamento del TNBC. Modelli di IA sono efficaci nello screening degli inibitori per CDK7 e CDK9, cruciali nella disre-

golazione trascrizionale legata al cancro mammario. CDK4, identificato come regolatore delle cellule staminali tumorali, rappresenta un bersaglio terapeutico significativo, poiché può prevenire il rinnovamento delle cellule staminali tumorali e invertire il fenotipo mesenchimale. Con l'aiuto della bioinformatica e dell'intelligenza artificiale si possono identificare biomarcatori associati alla resistenza o alla risposta agli inibitori di CDK4, allo scopo di migliorare la selezione dei pazienti e sviluppare nuove terapie.

L'immunoterapia, altro pilastro della medicina personalizzata, sfrutta le difese naturali del corpo per combattere il cancro. I checkpoint sono meccanismi regolatori del sistema immune che preservano l'equilibrio impedendo attacchi a cellule sane e moderando la reattività immunitaria per evitare danni ai tessuti. Tuttavia, le cellule tumorali possono manipolare questi sistemi per evadere l'identificazione da parte del sistema immunitario, sfuggendo alla distruzione. Gli inibitori dei checkpoint di prima generazione, come nivolumab e pembrolizumab hanno mostrato notevoli successi nel trattamento di melanomi e tumori polmonari bloccando rispettivamente le proteine CD4 e PD1 che inibiscono le risposte immunitarie delle cellule T. La selezione dei pazienti per l'immunoterapia si basa normalmente su biomarcatori quali l'espressione del ligando di PD1, PD-L1 (pur non essendo strettamente correlata), l'immunoscore e l'instabilità dei microsattelliti o mancanza di *mismatch repair*, soprattutto nel caso di tumori al colon metastatici, per garantire che il trattamento sia somministrato solo a chi ha maggiori probabilità di trarne beneficio.

La capacità dell'IA di identificare pattern e informazioni che potrebbero passare inosservati con metodi tradizionali è stata fondamentale per avanzare la nostra comprensione del cancro. Dal primo dispositivo medico migliorato dall'IA approvato dalla FDA nel 1995, l'integrazione di intelligenza artificiale e machine learning in medicina si è notevolmente ampliata. Entro il maggio 2024, l'FDA ha autorizzato 882 dispositivi medici abilitati da IA/ML in vari campi medici, con una notevole concentrazione in radiologia e oncologia.

4.3.2. *Intelligenza artificiale in anatomia patologica*

La patologia è la specialità medica che studia le cause e gli effetti delle malattie attraverso l'esame di tessuti e fluidi corporei. L'anatomia patologica digitale coinvolge la conversione di vetrini tradizionali in immagini digitali ad alta risoluzione per la visualizzazione, l'analisi e la condivisione via computer. Questo processo di digitalizzazione offre numerosi vantaggi,

tra cui una migliorata efficienza del flusso di lavoro, una maggiore collaborazione e il potenziale per diagnosi assistite dall'IA.

I recenti avanzamenti nella patologia digitale sono stati resi possibili grazie a innovazioni nelle tecnologie di visualizzazione, archiviazione e scansione per vetrini, supportate da una maggiore capacità di elaborazione. Questi progressi hanno aumentato l'efficienza e l'accessibilità, abbattendo i costi e velocizzando i tempi di scansione. Inoltre, l'integrazione dell'intelligenza artificiale sta potenziando ulteriormente l'accuratezza diagnostica e l'efficacia operativa. Negli ultimi anni, l'uso dei flussi di lavoro digitali in patologia è diventato sempre più diffuso grazie alla condivisione delle esperienze pratiche da parte delle Istituzioni. Queste testimonianze hanno evidenziato i pro e i contro legati all'adozione della patologia digitale. Inoltre, organizzazioni sanitarie sia locali sia globali, hanno stilato raccomandazioni su come adottare e integrare la patologia digitale, fornendo una *roadmap* per una transizione efficace verso flussi di lavoro digitali. Ciononostante, il tasso di adozione globale della patologia digitale è ancora basso. Questo può essere attribuito a vari fattori, tra cui la complessità dell'integrazione di nuovi sistemi con le infrastrutture ospedaliere esistenti, l'investimento significativo richiesto per la tecnologia e la formazione, e la necessità di standardizzazione in ambienti sanitari diversi. Ogni ospedale ha una propria configurazione che comprende server per l'archiviazione delle immagini, sistemi di trasferimento dati, visualizzatori di immagini e interfacce per l'interazione dei medici. Per sfruttare appieno il potenziale dell'IA in patologia, è fondamentale ampliare l'adozione dei sistemi di patologia digitale. Tuttavia, le differenze nelle infrastrutture attualmente in uso rendono difficile una standardizzazione uniforme e ostacolano l'integrazione su larga scala dell'IA in questo settore.

4.3.3. *Intelligenza artificiale in imaging, radiomica e teranostica*

La stratificazione tradizionale del cancro si basa normalmente sull'analisi di caratteristiche patologiche e radiologiche, firme genetiche e marcatori sierici. Tuttavia, l'interpretazione manuale dei campioni istopatologici e delle immagini radiologiche può portare a variabilità tra gli osservatori.

Ciò è valido anche per le tecnologie di imaging. La radiomica quantifica i dati delle immagini diagnostiche per generare informazioni cliniche azionabili: esiste un crescente interesse nell'utilizzo di modelli IA basati sulla radiomica per identificare biomarcatori da imaging al fine di ottenere

una caratterizzazione più accurata e dettagliata dei tumori. L'IA può prevedere lo stadio del tumore e il potenziale metastatico, con alcune applicazioni particolarmente interessanti, per esempio, nel cancro alla prostata, dove potrebbe risparmiare la successiva biopsia prostatica, e nei tumori neuroendocrini, che con l'uso di traccianti diretti ai recettori della somatostatina sono più facilmente individuabili e classificabili.

La teranostica è un approccio all'avanguardia nell'oncologia di precisione che combina imaging diagnostico con terapia mirata per migliorare l'efficacia e la personalizzazione delle cure oncologiche. Utilizza tecniche di imaging avanzate come PET, SPECT, MRI e imaging ottico per visualizzare e caratterizzare i tumori in grande dettaglio, fornendo informazioni critiche per una diagnosi e una pianificazione del trattamento accurate. L'aspetto terapeutico della teranostica coinvolge l'uso di agenti mirati come radionuclidi, nanoparticelle caricate con farmaci chemioterapici e coniugati anticorpo-farmaco, che si legano selettivamente alle cellule tumorali. Questo targeting preciso migliora l'efficacia del trattamento e riduce gli effetti indesiderati, concentrando l'azione terapeutica su specifici marcatori molecolari presenti sulle cellule tumorali. Le applicazioni dell'IA nella teranostica includono interpretazione automatica delle immagini, segmentazione dei tumori e identificazione delle caratteristiche, che migliorano i processi diagnostici e la classificazione del rischio dei pazienti. Gli algoritmi di IA assistono nei calcoli di dosimetria, rendendo la dosimetria personalizzata più accessibile in ambito clinico. Radiomica e IA stanno migliorando il flusso di lavoro nei campi diagnostici e teranostici, in particolare per i radioligandi che mirano ai recettori della somatostatina e all'antigene prostatico specifico di membrana (PSMA). Sistemi automatizzati come Cluster-FLIM e qPCR Idylla™ stanno migliorando l'analisi del legame farmaco-recettore e la rilevazione delle mutazioni in oncologia.

4.3.4. Intelligenza artificiale in radioterapia

La radioterapia (RT) è la modalità di trattamento che utilizza diverse forme di radiazione per colpire e distruggere le cellule maligne. Comprende la radioterapia a fasci esterni (EBRT), che eroga radiazioni dall'esterno del corpo, la radioterapia metabolica (MRT), che utilizza radiofarmaci per interagire con il metabolismo cellulare, e la radioterapia interventistica (IRT), che prevede il posizionamento di sorgenti radioattive direttamente all'interno o vicino al tumore per massimizzare l'esposizione delle cellule cancerose alle radiazioni. Gli algoritmi di IA facilitano la precisa mappa-

tura dei contorni del tumore, ottimizzando la pianificazione del trattamento radioterapico e consentendo aggiustamenti in tempo reale per minimizzare i danni ai tessuti sani.

4.3.5. *Intelligenza artificiale in chirurgia oncologica*

Nella pianificazione preoperatoria, l'intelligenza artificiale può analizzare vasti set di dati clinici per prevedere potenziali complicazioni e suggerire strategie chirurgiche ottimali. Inoltre, è in grado di ricavare modelli 3D dettagliati dai dati di imaging, migliorando così la preparazione e l'efficacia degli interventi chirurgici. Questi modelli aiutano i chirurghi a visualizzare i tumori e le loro relazioni con i tessuti circostanti. Durante l'intervento, l'integrazione dell'IA nei sistemi robotici migliora l'interpretazione delle immagini e l'interazione con le interfacce robotiche, fornendo analisi dei dati e supporto decisionale in tempo reale. Nella chirurgia del tumore, la visione artificiale basata sull'IA può riconoscere le fasi chirurgiche, interpretare i segnali fluorescenti e identificare i piani di dissezione corretti. Gli strumenti guidati dall'IA analizzano i dati intraoperatori per migliorare i margini di resezione chirurgica, ridurre la durata dell'intervento e aumentare l'efficienza complessiva. Gli algoritmi di IA possono identificare con maggior esattezza i contorni del tumore, riducendo il rischio di lasciare residui di tessuto tumorale. Nel post-operatorio, l'IA monitora i pazienti e predice complicazioni analizzando i dati e le cartelle cliniche elettroniche in modo da rilevare l'eventuale insorgere di complicazioni, consentendo interventi tempestivi, migliorando il recupero dei pazienti e riducendo i tassi di ricovero ospedaliero post-operatorio.

4.3.6. *Intelligenza artificiale in chemioterapia*

In chemioterapia, i modelli di IA predicono le risposte dei pazienti a diversi regimi di trattamento, consentendo strategie più personalizzate ed efficaci. L'IA può esplorare nuovi genotipi e fenotipi attraverso studi di associazione sull'intero genoma (GWAS). Correlando le variazioni genetiche con le caratteristiche della malattia, l'IA aiuta a identificare potenziali bersagli per nuove terapie.

Prevedere come i pazienti risponderanno a farmaci specifici è un'altra importante applicazione dell'IA. Analizzando dati genomici e proteomici, l'IA può predire l'efficacia dei farmaci e i potenziali effetti indesiderati.

Questo è particolarmente importante per le immunoterapie con inibitori dei checkpoint, che generalmente hanno un basso tasso di risposta (circa il 20%), ma possono offrire notevoli e duraturi benefici clinici ad alcuni pazienti.

I sistemi di IA possono integrare vari tipi di dati, tra cui informazioni genomiche, proteomiche e cliniche, per raggiungere una comprensione approfondita delle interazioni farmaco-malattia. Questo approccio globale aiuta a scoprire nuovi effetti terapeutici e potenziali nuovi usi per farmaci già esistenti. Grazie all'utilizzo di ampi set di profili trascrizionali, come quelli forniti dalla Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS), l'IA accelera il processo di riposizionamento dei farmaci. Questa strategia, nota anche come drug repurposing, identifica nuove applicazioni per farmaci già esistenti, offrendo un'alternativa più efficiente, sicura ed economica rispetto ai tradizionali metodi di scoperta dei farmaci. L'IA ottimizza questo processo analizzando complessi profili di perturbazione genica e dati trascrizionali, individuando pattern e connessioni che potrebbero sfuggire all'osservazione umana.

In base a dati storici e informazioni attuali sui pazienti, l'IA aiuta i medici a predire la probabile evoluzione di una malattia e a individuare i trattamenti più efficaci. Questa capacità prognostica supporta un processo decisionale più informato e strategie di cura personalizzate.

4.3.7. La crescita di IA in medicina e oncologia

I “digital twins” o gemelli digitali, rappresentazioni virtuali di soggetti fisici, stanno emergendo come una tecnologia promettente in oncologia, che integra l'intelligenza artificiale per migliorare le cure personalizzate contro il cancro. Questi modelli digitali possono simulare le situazioni dei pazienti, supportare il processo decisionale clinico, potenzialmente consentire sperimentazioni cliniche virtuali e predire gli esiti. Combinando tecniche di modellazione multiscala con metodi avanzati di imaging e raccolta dati, i gemelli digitali possono fornire approfondimenti sulla distribuzione cellulare, molecolare e istologica specifica del paziente.

Negli ultimi dieci anni, un vasto numero di iniziative nazionali e internazionali ha generato estesi database in oncologia, profilando campioni tumorali attraverso l'uso di piattaforme e tecnologie ad alta produttività. Questi set di dati sono spesso utilizzati per costruire modelli predittivi per la ricerca e per le potenziali applicazioni cliniche. Il Cancer Genome Atlas (TCGA) è la raccolta più completa di profili tumorali disponibili pubblica-

mente, comprendente genomica, epigenomica, proteomica, istopatologia e immagini radiologiche. Il Pre-Cancer Atlas (PCA) è un'iniziativa che mira a classificare le lesioni precancerose per facilitare la prevenzione e l'intercettazione del cancro. Questo progetto fa parte della Human Tumor Atlas Network (HTAN) e si concentra sulla creazione di atlanti tridimensionali (3D). Altre importanti iniziative includono il Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG), METABRIC e GENIE di AACR, che hanno anch'esse raccolto e resi accessibili al pubblico vasti profili genomici del cancro.

L'uso e la condivisione di database ha aperto una serie di dibattiti e controversie sulla proprietà dei dati. L'accesso, infatti, da parte di istituzioni diverse da quella di afferenza al paziente necessita lo sviluppo di strategie di protezione della privacy e di valorizzazione del dato.

Il GDPR (General Data Protection Regulation) è un regolamento adottato dall'Unione Europea in materia di trattamento dei dati personali e privacy. Il GDPR stabilisce norme e requisiti per la raccolta, l'elaborazione, la conservazione e la condivisione dei dati personali, sia all'interno che all'esterno dell'UE, tra cui i record medici.

Il machine learning (ML), un sottoinsieme dell'IA, è stato applicato alla diagnosi e alla stadiazione del cancro utilizzando dati molecolari fin dai primi anni 2000. Diverse tecniche di ML, tra cui il clustering, le macchine a vettori di supporto (SVM) e le reti neurali artificiali, sono state inizialmente impiegate per analizzare i profili di espressione genica ottenuti da microarray. Queste applicazioni hanno permesso di migliorare la classificazione dei tumori e l'identificazione dei sottotipi. Nel corso degli anni, i progressi nelle tecnologie omiche sono andati di pari passo con le innovazioni negli algoritmi di machine learning. I modelli di deep learning (DL) che assistono i clinici a diagnosticare il cancro e identificano i sottotipi dalle immagini istopatologiche e altre immagini mediche hanno ricevuto molta attenzione nella ricerca recente. Le reti neurali profonde (DNN) sono algoritmi che, con sufficiente potenza di calcolo, possono analizzare grandi immagini come le immagini su vetrino intero (Whole Slide Imaging, WSI) colorate con H&E provenienti da biopsie o resezioni chirurgiche. Questi modelli eccellono nelle attività di classificazione delle immagini, determinando efficacemente se un vetrino digitalizzato colorato contiene cellule tumorali e consente di analizzarne la natura.

Le reti neurali convoluzionali (CNN) apprendono automaticamente caratteristiche rilevanti dai dati strutturati come i pixel delle immagini grezze attraverso una serie di trasformazioni non lineari, a differenza dei modelli tradizionali di apprendimento automatico che spesso richiedono la selezione manuale delle funzionalità. Il rovescio della medaglia delle CNN, tuttavia, è che possono essere "scatole nere" perché spesso non forniscono

una spiegazione comprensibile dei processi di classificazione sottostanti. Mentre possiamo osservare l'input (immagini) e l'output (classificazioni) delle CNN, è difficile comprendere i passaggi intermedi e il “ragionamento” dietro le decisioni del modello. Questa “black box” è particolarmente problematica in settori come l'oncologia, dove è fondamentale sapere come è stata raggiunta una diagnosi o una decisione. Le CNN sono complesse a causa della loro architettura multistrato, in cui ogni livello estrae i dati di input in modi sempre più complessi. Gli strati iniziali rilevano caratteristiche semplici come i contorni, mentre gli strati più profondi identificano schemi più intricati. La classificazione finale si basa su queste astrazioni di alto livello, che non sono facilmente interpretabili dagli esseri umani. Ciò può essere preoccupante quando le CNN apprendono da artefatti o rumore nei dati di addestramento invece che dalle caratteristiche mediche rilevanti. Per esempio, una CNN potrebbe erroneamente collegare certi elementi di sfondo o difetti dell'immagine con una diagnosi, portando a classificazioni errate su nuovi dati. Per affrontare questi problemi è importante pre-processare accuratamente le immagini. Questa operazione coinvolge la standardizzazione e la pulizia dei dati per garantire che il modello si concentri sulle caratteristiche rilevanti e minimizzi l'impatto di fattori estranei.

È fondamentale rendere l'intelligenza artificiale più comprensibile in campo medico, dove le scelte esercitano un impatto significativo sulla vita delle persone. L'IA spiegabile (X-AI) è un nuovo settore della scienza computazionale, che mira a chiarire modelli di machine learning complessi.

4.3.8. Sfide all'implementazione, potenziali soluzioni e direzioni future

Nonostante le promettenti prospettive, diverse barriere impediscono per ora una più vasta adozione dell'IA in oncologia. Tra queste vi sono dati eterogenei e in parte distorti, oneri di gestione e di raccolta dei dati, mancanza di standardizzazione nella ricerca, insufficiente convalida clinica, nonché quadri normativi e legali obsoleti. Va inoltre notato che gli attuali modelli di IA in oncologia si basano perlopiù su dati omici e di imaging, mentre i fascicoli sanitari elettronici (FSE), che contengono una grande quantità di informazioni sulla storia clinica e sulla salute del paziente, rimangono sottoutilizzati. Questo si deve alla natura non strutturata degli FSE, che spesso contengono rumore di fondo, incongruenze e annotazioni sparse che necessitano un ampio lavoro di pulizia dei dati. Per superare questi ostacoli sono sorte iniziative come il Common Data Model di Observational Medical Outcomes Partnership

(OMOP), o le Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) che mirano a riorganizzare i dati dei pazienti in database standardizzati e user-friendly con codici di malattia coerenti e una terminologia armonizzata.

Il panorama normativo ed etico per l'IA nel settore sanitario è ancora in evoluzione. Per essere accettate e utilizzate in modo appropriato, le tecnologie di intelligenza artificiale devono rispettare le normative vigenti e trovare soluzioni a questioni etiche come la riservatezza dei pazienti e la sicurezza dei dati. È anche necessario un costante monitoraggio post-marketing per garantire la continuativa sicurezza ed efficacia degli strumenti di IA.

Per superare le barriere e realizzare appieno il potenziale dell'IA in oncologia, si possono impiegare diverse strategie, tra cui la formazione e l'istruzione del personale sanitario dell'oncologia sull'intelligenza artificiale, la standardizzazione dei dati, l'attuazione di metodi per la convalida dei modelli, l'adeguamento alle normative legali e di sicurezza, nonché il finanziamento e la conduzione di studi clinici prospettici che dimostrino un miglioramento degli esiti per i pazienti e il coinvolgimento del paziente. L'uniformazione dei set di dati, delle relazioni di ricerca, dei metodi per la convalida è essenziale per un utilizzo affidabile e coerente dell'intelligenza artificiale in oncologia.

Ringraziamenti

Ringrazio Francesca Albini, PhD, per lettura critica e contributo editoriale.

Riferimenti bibliografici

Albini A., “Doctor AI: Will Artificial Intelligence be our next Oncology Expert?”, *Cancerworld*, 12 July 2023, <https://cancerworld.net/doctor-ai-will-artificial-intelligence-be-our-next-oncology-expert/>.

Belciug S., *Artificial Intelligence in Cancer: Diagnostic to Tailored Treatment*, Academic Press, 2020.

Belge Bilgin G. *et al.*, “Theranostics and artificial intelligence: new frontiers in personalized medicine”, *Theranostics*, 2024.

Benary M *et al.*, “Leveraging Large Language Models for Decision Support in Personalized Oncology”, *JAMA Netw Open*, 2023.

Bhinder B *et al.*, “Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine”, *Cancer Discovery 10th Anniversary Issue*, Apr. 2021.

Derbal Y., “Can artificial intelligence improve cancer treatments?”, *Health Informatics J.*, 2022.

- Dlamini Z. (Ed.), “Artificial Intelligence and Precision Oncology Bridging Cancer Research and Clinical Decision Support”, *Springer*, 2023.
- Farasati Far B. *et al.*, “Artificial Intelligence Ethics in Precision Oncology: Balancing Advancements in Technology with Patient Privacy and Autonomy”, *Explor Target Antitumor Ther*, 2023.
- Farina E. *et al.*, “An Overview of Artificial Intelligence in Oncology”, *Future Science*, 2022.
- Fionda B. *et al.*, “Artificial intelligence (AI) and interventional radiotherapy (brachytherapy): state of art and future perspectives”, *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 2020.
- Garrone O. *et al.*, “Artificial Intelligence for Precision Oncology of Triple-Negative Breast Cancer: Learning from Melanoma”, *Cancers*, 2024.
- Huss R. *et al.*, “Artificial intelligence and digital biomarker in precision pathology guiding immune therapy selection and precision oncology”, *Cancer Reports*, 2023.
- Kang J. *et al.*, “Artificial intelligence across oncology specialties: current applications and emerging tools”, *BMJ Oncology*, 2024.
- Khalifa M. *et al.*, “Artificial Intelligence for Clinical Prediction: Exploring Key Domains and Essential Functions”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update*, vol. 5, 2024.
- Liao J. *et al.*, “Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment”, *Front Oncol.*, 2023.
- Lynch S.M. *et al.*, “Precision Oncology, Artificial Intelligence, and Novel Therapeutic Advancements in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cancer: Highlights from the 59th Irish Association for Cancer Research (IACR) Annual Conference”, *Cancers*, 2024.
- Perez-Lopez R. *et al.*, “A framework for artificial intelligence in cancer research and precision oncology”, *npj Precis. Onc.*, 2023.
- Reis-Filho J.S. *et al.*, “Overcoming the challenges to implementation of artificial intelligence in pathology”, *J Natl Cancer Inst.*, 2023.
- Shreve J.T. *et al.*, “Artificial Intelligence in Oncology: Current Capabilities, Future Opportunities, and Ethical Considerations”, *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022.
- Tran W.T., “Towards Precision Oncology: Enhancing Cancer Screening, Diagnosis and Theragnosis Using Artificial Intelligence”, *Curr. Oncol.*, 2022.
- Unger M. *et al.*, “Deep learning in cancer genomics and histopathology”, *Genome Med*, 2024.
- Wei L. *et al.*, “Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) in precision oncology: a review on enhancing discoverability through multiomics integration”, *Br J Radiol*, 2023.
- Zhang C. *et al.*, “Novel research and future prospects of artificial intelligence in cancer diagnosis and treatment”, *J Hematol Oncol*, 2023.

5. Ricerca, formazione e comunicazione

5.1. Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici

di *Marialuisa Appetecchia**

5.1.1. Introduzione

La Medicina di Genere (MdG) studia l'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Si tratta di una dimensione trasversale a tutte le specialità della medicina che si interessa delle malattie che possono affliggere entrambi i sessi. Femmine e maschi, infatti, possono avere le stesse malattie ma con caratteristiche e risposte alle cure diverse. Oggi considerare la MdG rappresenta un necessario strumento di eccellenza scientifica. È nota l'importanza di promuovere una sempre maggiore attenzione alla prospettiva di sesso e genere nei vari ambiti dell'attività clinica e di ricerca, in coerenza con la più recente normativa nazionale. È ormai appurato quanto sia importante considerare nella ricerca preclinica e clinica gli aspetti relativi al sesso, di natura biologica (espressione genica sesso-specifica), e al genere, con riferimento agli aspetti psico-sociali, culturali ed economici che differenziano uomo e donna nella percezione di una determinata società. Tuttavia, siamo ancora lontani da inclusioni equilibrate di femmine e maschi negli studi preclinici e clinici.

Un importante progresso è stato compiuto nel 2019, quando, con decreto attuativo, il Ministero della Salute ha adottato il “Piano per l'appli-

* Direttore Endocrinologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena-IFO IRCCS di Roma.

cazione e la diffusione della Medicina di Genere” in Italia, (in attuazione dell’articolo 3, comma 1, Legge 3/2018), di fatto la prima legge in Europa, e forse nel mondo, ad avere normato l’utilizzo dei determinanti di sesso e genere in tutte le aree della medicina e nel SSN nel nostro Paese. Il suddetto Piano prevede quattro aree di intervento; tra queste l’area dedicata alla “Ricerca e Innovazione” che, nel suo Obiettivo specifico B.3, prevede l’azione “Contribuire alle linee di implementazione di piani sanitari nazionali e regionali e di linee guida sulla base delle conoscenze e innovazioni derivate dalle ricerche specifiche nell’ambito della Medicina di Genere”, obiettivo avente, tra gli indicatori, la produzione di Linee guida.

Nel 2020, la Commissione Europea ha richiesto, nel programma Horizon Europe, l’inclusione dell’analisi di genere nella progettazione della ricerca, incoraggiando così l’applicazione della medicina di genere nella ricerca. Anche da parte delle linee guida SAGER (Sex And Gender Equity in Research) del Gender Policy Committee dell’European Association of Science Editors (EASE), rivolte agli editori di riviste scientifiche e agli autori, è stata fatta richiesta di includere sesso e genere tra i parametri delle analisi di ricerca. Infine, nel marzo 2023, le differenze di sesso e genere sono state incluse negli standard metodologici per l’elaborazione e l’aggiornamento delle linee guida nella pratica clinica, pubblicati sul sito del Sistema Linee Guida Nazionale. Anche la Scienza di implementazione, ovvero lo studio scientifico dei metodi per promuovere la diffusione sistematica dei risultati della ricerca o altre innovazioni di comprovata efficacia nella routine clinica, con lo scopo di migliorare la qualità ed efficacia dei servizi sanitari, sostiene come sesso e genere dovrebbero essere sempre considerati nella ricerca di implementazione, in quanto importanti nel *decision making*, nella comunicazione, nell’interesse ad adottare gli interventi risultanti dalla ricerca.

Per quanto sopra detto e dando seguito a quanto previsto dal “Piano per l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere”, il Gruppo di Lavoro “Ricerca e innovazione”¹ dell’Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere, istituito in attuazione dell’articolo 3, comma 1, Legge 3/2018, con il compito di monitorare le azioni di promozione e di sostegno della medicina di genere attuate nel territorio nazionale sulla base delle indicazioni di cui al suddetto articolo, ha ritenuto importante redigere un documento che potesse essere uno strumento utile e concreto per coloro che vogliono includere i determinanti di sesso e genere nel loro protocollo di ricerca.

1. Gruppo di Lavoro “Ricerca e Innovazione” dell’Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere triennio 2021-2024: Marialuisa Appetecchia, Alice Borghini, Alessandra Carè, Maria Novella Luciani, Lorena Martini, Elena Ortona.

Il documento “Linee di indirizzo per l’applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici” è stato approvato dall’Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data 17/01/2023, (ultima revisione 28/02/2023) ed è fruibile sul sito dell’Osservatorio stesso e recentemente pubblicato. Alla sua redazione hanno collaborato i/le Referenti per la Medicina di Genere degli IRCCS presso il Ministero della Salute² e un gruppo di esperte³.

In prefazione il documento riporta indicazioni generali comuni per tutti i progetti di ricerca che vogliano tenere conto delle differenze di sesso e genere: 1. formulare ipotesi sugli effetti che sesso e genere hanno su determinate osservazioni oggetto dello studio; 2. identificare se le differenze di sesso e genere sono già state descritte in letteratura; 3. valutare se sesso e genere debbano essere considerati una variabile indipendente, un modificatore o un fattore confondente e qual è il motivo; 4. valutare/calcolare la potenza statistica della dimensione del campione da utilizzare nelle analisi; 5. raccogliere e analizzare dati disaggregati per sesso e genere; 6. considerare se sia necessario convalidare i dati in altri studi utilizzando coorti indipendenti stratificate per sesso e genere; 7. garantire che nella versione finale del manoscritto tutte le differenze tra sesso e genere siano riportate in tabelle, figure e siano utilizzate per ottenere conclusioni.

Il documento è, inoltre, diviso in capitoli che trattano di:

1. **Fattori alla base delle differenze di sesso, genere ed età**, ove sono considerati i fattori genetici, epigenetici, ormonali, il microbiota, gli aspetti legati alla immunità e all’infiammazione, lo stress, i fattori ambientali, culturali, etnici e psicologici come anche gli stili di vita.
2. **Studi preclinici**, con approfondimenti sul sesso delle cellule negli studi *in vitro* ed *ex vivo*, sulle colture cellulari e terreni di coltura, sugli studi in vivo su animali da esperimento, esplorando il ruolo degli ormoni gonadici dopo la pubertà.
3. **Studi clinici**, dove sono considerati gli indicatori di differenze di sesso e genere negli studi clinici e l’importanza dell’identificazione e validazione di biomarcatori sesso e/o genere specifici.

2. Tavolo dei Referenti per la Medicina di Genere degli IRCCS presso il Ministero della Salute: M. Appetecchia, M. Allena, I. Aprile, G. Banfi, S. Bargagna, N. Bergonzi Concesi, G. Borsellino, L. Brambilla, S. Castelvecchio, S. Franceschi, A. Cherubini, S. Chiocca, P. Cudia, L. Della Vecchia, L. Del Mastro, M.B. Donati, C. Farina, P. Fenu, E. Ferrazzi, M. Fini, L. Folini, B.M. Garavaglia, S. Gori, E. Grandone, S. Greggi, C. Invitti, V. Lapadula, G. Liuzzi, A. Maestro, A. Martini, R. Masetti, E. Mazzon, R. Miceli, P. Mosconi, O. Nanni, M. Napolitano, R. Nappi, M. Parravano, F. Pea, P. Pirola, F. Provini, E. Ravizza, B. Riboldi, G. Rosano, A. Sapino, C. Sommese, G. Toffoli, D. Trabattoni, T. M. Zacheo, G. Zollesi.

3. Esperte: Anna Maria Cattaneo, Eliana Ferroni, Cristina Mangia.

4. **Studi epidemiologici**, sull'importanza di disaggregare i dati per sesso, genere ed età, per fornire strumenti per un approccio di genere nella prevenzione e per una corretta valutazione delle dimensioni di sesso e genere in epidemiologia.

Alla fine del documento sono riportate delle tabelle in cui sono riassunti, per argomento, i suggerimenti e le indicazioni per redigere un corretto protocollo di ricerca che consideri i determinanti di sesso e genere e i riferimenti bibliografici.

5.1.2. *Fattori alla base delle differenze di sesso, genere ed età*

L'equità di sesso e di genere nella salute generale è ampiamente riconosciuta come una priorità globale.

Per applicare i discriminanti di sesso e di genere nella ricerca preclinica e clinica è necessario sviluppare e applicare metodi multidisciplinari che prendano in considerazione tutti i fattori biologici, psico-sociali, culturali ed economici che, interagendo con tali differenze, possono portare a differenze nello stato di salute e malattia degli individui.

Maschi e femmine presentano evidenti differenze legate a fattori genetici (correlati con la presenza di due cromosomi X nelle femmine e una singola copia dei cromosomi X e Y nei maschi), epigenetici (che regolano l'espressione genica in risposta a stimoli ambientali, attraverso la metilazione del DNA, la modifica degli istoni, la regolazione e il silenziamento genico mediato dagli RNA non codificanti o microRNA), ormonali (p.e. gli ormoni sessuali, che inducono modificazioni nei due sessi che variano nei diversi periodi della vita e influenzano diversi aspetti fisiologici, tra cui quelli legati alla sfera cognitiva e socio-emotiva e quelli legati p.e. al metabolismo lipidico e glicidico, la funzione cardiovascolare, epatica, polmonare, la risposta immunitaria e infiammatoria, o il cortisolo e l'adrenalina, che, se prodotti in maniera prolungata, possono avere effetti negativi sulla salute, aumentando il rischio per disturbi mentali, come la depressione e l'ansia, e per disturbi metabolici e cardiovascolari) ed esogeni (p.e esposizione ad agenti chimici, pesticidi, tabagismo, rischi professionali, stato socio-economico). Anche alcuni interferenti endocrini, presenti nell'ambiente o nel cibo e le terapie ormonali, contraccettive o sostitutive, possono avere un effetto fisiopatologico sesso-specifico.

Il microbiota ha un dimorfismo sessuale evidente già nei nati prematuri, che si manifesta in modo più evidente durante la pubertà. La sua composizione è intimamente associata ai livelli di ormoni sessuali ed è

esso stesso capace di produrre ormoni e di rispondere a quelli prodotti dall'ospite. È influenzato da diversi elementi: età, sesso, stile di vita, indice di massa corporea, terapie farmacologiche, incluse quelle ormonali, aspetti legati alla immunità e all'infiammazione, stress, fattori ambientali, culturali, etnici e psicologici. Può influenzare, in modo specifico per sesso, i sistemi immunitario, endocrino e metabolico, la suscettibilità alle malattie autoimmuni, psichiatriche, neuro-infiammatorie e neoplastiche, la risposta e la tossicità alle terapie antitumorali, contribuendo probabilmente alle disparità tra maschi e femmine nella suscettibilità a queste condizioni. La relazione tra microbiota, ormoni, metabolismo e sistema immunitario appare multidirezionale, con la disbiosi che causa uno squilibrio sistemico e uno squilibrio sistemico che porta alla disbiosi. Sembra, infine, esistere una reciproca influenza tra microbiota e cervello: i batteri e i segnali intestinali modulano l'attività cerebrale; allo stesso modo, il cervello è in grado di modificare l'equilibrio del microbiota, mediante sostanze chimiche e ormoni che agiscono direttamente a livello intestinale. Studiare il dimorfismo del microbiota è importante anche nei modelli animali che includano entrambi i sessi, nello stesso rapporto numerico. Allo stesso modo, negli studi che prevedono un trapianto fecale da paziente a modello animale, il sesso della persona e del modello animale trapiantato dovrebbe essere lo stesso.

Anche il sistema immunitario agisce in modo differente tra maschi e femmine; mentre i maschi sono generalmente più suscettibili alle infezioni da patogeni, le femmine sono più frequentemente colpite dalle malattie autoimmuni e rispondono maggiormente ai vaccini. Queste diversità nella risposta infiammatoria e immunitaria possono dipendere da numerose cause, tra cui lo stile di vita, l'ambiente, i fattori ormonali, genetici ed epigenetici. Anche le risposte a eventi stressanti possono innescare processi biologici distinti nei due sessi e quindi indurre una vulnerabilità differente anche in comorbidità come quelle cardiovascolari. Le differenze tra maschi e femmine legate a fattori ambientali, sociali, culturali, etnici, cognitivo-comportamentali contribuiscono a plasmare il concetto di "genere". È noto come lo stile di vita (alimentazione, esercizio fisico, tabagismo, tossine ambientali, farmaci, vitamine, agenti infettivi, rischi professionali e stress psicosociale) può indurre modificazioni genomiche ed epigenetiche negli adulti e nei bambini, modificando lo stato di salute e malattia delle persone. Le modificazioni epigenetiche sono reversibili ed ereditarie, possono essere trasmesse da una cellula all'altra e subire cambiamenti nel tempo in risposta a stimoli esterni. Inoltre, possono avvenire in diverse fasi della vita, non solo a livello embrionale ma anche quando l'organismo è già sviluppato.

5.1.3. Studi preclinici

Gli studi preclinici consentono, prima di qualsiasi sperimentazione sulla specie umana, di individuare, mediante l'uso di differenti modelli, meccanismi patogenetici, biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi e/o bersagli terapeutici appropriati, di valutare nuovi farmaci o dispositivi medici. Gli studi preclinici possono essere *in vitro* (su cellule isolate e coltivate in laboratorio o organi e tessuti isolati), *in vivo* (su animali da laboratorio), *ex vivo* (su materiale o cellule isolate di fresco da animali da esperimento o da soggetti umani volontari, per esempio dal sangue periferico) e *in silico* (modelli di simulazione e visualizzazione computerizzata di processi biologici).

È noto che cellule di origine maschile e femminile rispondono diversamente a stimoli chimici, ormonali e allo stress del microambiente eppure, in circa l'80% degli studi effettuati su modelli preclinici, non viene specificato il sesso di origine del donatore. L'omissione della variabile sesso può quindi rappresentare una perdita di opportunità nella comprensione della biologia di base e può rappresentare una delle componenti della non riproducibilità sperimentale tra i laboratori.

Molti terreni di coltura, inoltre, contengono componenti che esercitano azioni simili agli estrogeni e possono legarsi ai recettori degli estrogeni (ER) presenti nella maggior parte dei tipi di cellule, avviando segnali sia genomici che non genomici che influenzano la proliferazione, la differenziazione e il metabolismo cellulare. Essi possono, di per sé, cambiare l'esito degli esperimenti, influenzando i parametri che rispondono agli ormoni sessuali *in vitro*. Anche gli studi preclinici *in vivo*, nella maggior parte dei casi, sono stati condotti su animali di sesso maschile. I risultati sperimentali così ottenuti non consentono l'estrapolazione da un sesso all'altro e non supportano un loro possibile corretto trasferimento in ambito clinico da un sesso all'altro. Infatti, esistono possibili differenze legate al sesso in animali adulti, maschi e femmine della stessa età riproduttiva con gonadi intatte.

Importante considerare anche le fonti esogene di estrogeni presenti nel cibo per roditori (fitoestrogeni di soia), le lettiere (pannocchia), le gabbie e bottiglie d'acqua (bisfenolo-A della plastica), l'ora e la stagione in cui vengono effettuati gli esperimenti, per tenere conto delle oscillazioni ormonali conseguenti, che potrebbero influenzare alcuni parametri in modo sessualmente dimorfico. L'uso di animali con lo stesso background genetico, ma allevati in siti e ambienti diversi può p.e. introdurre differenze fenotipiche nella prole non correlate al sesso.

5.1.4. *Studi clinici*

Per quanto riguarda gli studi clinici, nel corso dei secoli le femmine sono state escluse o poco rappresentate, in quanto considerate non idonee, riducendo così la possibilità di generalizzare i risultati degli studi all'intera popolazione. Nella maggior parte degli studi clinici il campione di riferimento è rappresentato dal soggetto maschio, caucasico, di età compresa tra i 18 e 65 anni. Di conseguenza il sesso femminile poteva ricevere diagnosi errate, perdere opportunità di trattamento, ricevere dosi non appropriate di farmaci o, addirittura, ricevere prescrizioni farmacologiche errate. Le ragioni biologiche addotte (possibili danni al feto in caso di gravidanza, maggiore stabilità della fisiologia maschile) non sempre sono giustificate p.e. dal reale rischio teratogeno dei farmaci in studio.

In realtà, esiste una forte correlazione tra sesso e incidenza, prevalenza, sintomi, età di esordio e gravità di certe patologie comuni a entrambi i sessi, nonché una diversa risposta ai farmaci e nella comparsa di tossicità. Tuttavia, le donne sono sottorappresentate nei trial clinici randomizzati, p.e. la percentuale di donne arruolate supera di poco il 20% negli studi clinici di fase I. Ne risulta, quindi, che in alcuni casi l'approvazione dei farmaci si basa su risultati ottenuti su una popolazione prevalentemente di sesso maschile.

Differenze di sesso sono state osservate anche in alcuni biomarcatori che possono avere un valore diagnostico, prognostico o predittivo in un sesso ma non nell'altro e possono essere influenzati da fattori ormonali o fisici. Pertanto, nell'identificazione di un biomarcatore è importante anche considerare altre variabili, oltre quelle note, quali l'ora di raccolta del campione biologico, il tempo trascorso tra il prelievo e la misurazione, il tempo dall'assunzione del cibo, il luogo di residenza, l'età, l'abitudine al tabagismo e all'alcol, fattori ambientali, che possono determinare differenze nelle sue caratteristiche e proprietà in base al sesso, per la patologia o il trattamento per il quale si vogliono utilizzare.

5.1.5. *Studi epidemiologici*

La variabile "genere" non viene sempre considerata in modo appropriato neppure negli studi epidemiologici. Le analisi sono spesso presentate riportando un dato complessivo, che comprende sia gli uomini che le donne, non dando la possibilità a eventuali differenze di poter emergere. Questo aspetto è molto importante, soprattutto quando si tratta di studi di farmaco-epidemiologia, mirati a valutare efficacia e sicurezza di un trattamento

farmacologico. La stratificazione per genere è importante, inoltre, per una attenta lettura dello stato di salute della popolazione.

La ricerca epidemiologica in ottica di genere richiede la consapevolezza di come uomini e donne, oltre a essere diversi sul piano della fisiologia, abbiano ruoli sociali e culturali differenti, che si intrecciano con il dato biologico in modo variabile nel corso della vita e sono soggetti a condizionamenti e a pregiudizi che vanno a impattare in modo più o meno consapevole sul loro stato di salute.

Una ricerca epidemiologica può introdurre gli strumenti statistici più raffinati, ma non può fornire risposte adeguate se il disegno di studio o le domande poste non considerano i determinanti di genere. Anche gli attuali Piani Nazionale e Regionali della prevenzione tengono conto dell'importanza delle differenze di sesso e genere, da prevedere e sostenere in ogni ambito di intervento sanitario, dalla prevenzione e promozione della salute alla cura, per evitare stereotipi e al contempo definire strategie volte a contrastare le disuguaglianze e aumentare l'appropriatezza di interventi e prestazioni.

5.1.6. Conclusioni

In tutte le fasi della ricerca, dalla pianificazione del progetto alla raccolta dei dati, alla descrizione e discussione dei risultati è estremamente importante considerare i determinanti di sesso e genere, per valutare il loro ruolo sui parametri analizzati, eseguendo anche studi di replica per la validazione dei risultati ottenuti.

Riassumendo, nella ricerca pre-clinica è importante:

- progettare studi *in vitro* ed *ex vivo* che utilizzino cellule/tessuti che derivano da pazienti di entrambi i sessi;
- conoscere il sesso delle cellule e progettare studi di coltura cellulare che tengano conto dei possibili contributi dei cromosomi sessuali, includendo e comparando cellule di ciascun sesso;
- utilizzare, in modelli multidimensionali, co-colture di cellule (per esempio cellule immuni e cellule tumorali) o cellule e elementi del microambiente (per esempio cellule tumorali e microbiota) che derivano da individui dello stesso sesso;
- tenere in considerazione, in modelli sperimentali che derivano da paziente (patient-derived xenografts, PDX), il sesso del “donatore” (paziente) e del “ricevente” (modello animale);
- valutare l'esposizione a stimoli chimici, ormonali, del microambiente e dei terreni di coltura;

- includere negli studi *in vivo* animali maschi e femmine in egual numero, al fine di verificare se i meccanismi biologici sottostanti abbiano basi comuni o distinte.

Nella ricerca clinica:

- è mandatoria la maggiore inclusività delle femmine negli studi, soprattutto in quelli che valutano trattamenti destinati a una popolazione ampia, composta ugualmente da maschi e femmine;
- laddove sia prevista l'esclusione o la limitazione dell'arruolamento di uno dei due sessi è importante esplicitare chiaramente nel protocollo di studio le ragioni delle restrizioni e sostenerle con dati di studi preclinici, di farmacocinetica e farmacodinamica;
- bisogna tenere presente l'opportunità di includere rappresentanti delle diverse etnie presenti sul territorio nazionale.

Per tutti gli studi è necessario considerare sempre, laddove valutabili, i parametri legati alle differenze di genere ed elaborare statisticamente i risultati delle ricerche in funzione dei dati disaggregati.

Applicare un approccio di sesso e genere nella ricerca preclinica e clinica consente di migliorare la comprensione dell'impatto di questi determinanti sullo stato di salute e malattia delle persone, per garantire una maggiore equità di accesso alle cure, per una medicina focalizzata sulle caratteristiche degli individui, attenta alla «centralità della persona», sempre più personalizzata e di precisione. La consapevolezza dell'esistenza di una medicina sesso e genere specifica rappresenta una questione strategica per la salute pubblica.

Riferimenti bibliografici

Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici. Parte 1. Gruppo "Ricerca e Innovazione", Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere. www.iss.it/osmg-documenti.

Cattaneo A *et al.*, "Recommendations for the Application of Sex and Gender Medicine in Preclinical, Epidemiological and Clinical research". *J. Pers. Med.* 2024, 14,908. <https://doi.org/10.3390/jpm14090908>.

5.2. Formazione in Medicina di genere: traiettorie del Piano Nazionale

di *Tiziana Bellini**

5.2.1. *Approccio sesso genere specifico: l'importanza di una formazione secondo la legge*

Considerare l'influenza del sesso e del genere in medicina significa introdurre la corretta metodologia scientifica in una scienza il cui obiettivo è curare e prendersi cura delle persone. Diventa, pertanto, fondamentale la formazione per chi si occupa della salute come bene primario e, ancor più determinante, preparare e formare le nuove generazioni con questo corretto approccio metodologico. Nella scienza i risultati più importanti e ripetibili si hanno se, e solo se, i controlli sono corretti. In medicina, considerare l'influenza del sesso e del genere studiando lo stato di salute e di malattia delle persone dovrebbe essere una prassi normale. Purtroppo, solo dagli inizi del secondo millennio si è iniziato a considerare che non siamo tutti uguali e che le differenze di sesso e di genere influenzano in maniera determinante la nostra salute. Da ciò è diventato, quindi, necessario strutturare nuovi percorsi di prevenzione, diagnosi e terapia tenendo in considerazione queste differenze. La peculiarità della medicina è che la terza missione, dopo formazione e ricerca, è rappresentata dall'assistenza; questi tre aspetti devono essere però considerati come vasi comunicanti perché solo così diventano determinanti per una corretta metodologia e applicazione. Infatti, ciò che si scopre con la ricerca lo si insegna e si riversano le conoscenze e le competenze acquisite nell'assistenza al malato.

Risulta pertanto indispensabile approfondire, caratterizzare, formare, informare e divulgare alla collettività i fattori attraverso cui le differenze legate al sesso e al genere agiscono sul decorso di molte patologie, sulla risposta alle terapie e sulla prevenzione.

Nel numero 26/2016 dei Quaderni del Ministero della Salute il cui titolo è "Il genere come determinante di salute" la Ministra della Salute scriveva nella sua prefazione che "La dimensione di genere nella salute è pertanto una necessità di metodo e analisi che può anche divenire strumento di governo e di programmazione sanitaria" ritenendo fondamentale questo tipo di aggiornamento.

* Centro Strategico Universitario di studi sulla medicina di genere, Università degli studi di Ferrara.

In Italia, a differenza del resto del mondo, nel momento in cui si è compresa l'importanza di arrivare a una vera appropriatezza delle cure, è stata subito portata avanti una proposta di legge nel 2016 (da parte della senatrice Paola Boldrini dell'Università di Ferrara) che si è concretizzata nell'art. 3 della legge 11 gennaio 2018 n. 3 che riguarda la "Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio sanitario nazionale" in vigore dal 15 febbraio 2018.

In particolare, dell'art. 3 di questa legge del 2018, il comma 1 (riguardante "il Piano volto alla diffusione della medicina di genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che, nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura, tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio sanitario nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale") e il comma 4, sono stati oggetto di decreti attuativi particolarmente importanti. Questi decreti hanno riguardato la strutturazione e l'applicazione di questo nuovo, ma essenziale, approccio metodologico che tiene conto dell'influenza del sesso e del genere nella ricerca, nella formazione e nell'assistenza.

Il comma 4 dell'articolo 3, in particolare, riveste un ruolo fondamentale nella formazione perché cita:

Con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, è predisposto un Piano Formativo Nazionale per la medicina di genere, volto a garantire la conoscenza e l'applicazione dell'orientamento alle differenze di genere nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura. A tal fine, sono promossi specifici studi presso i corsi di laurea delle professioni sanitarie nonché nell'ambito dei piani formativi delle aziende sanitarie con requisiti per l'accreditamento nell'educazione continua in medicina.

Secondo quanto riportato nel comma 4, si evince che la formazione deve interessare non solo tutti gli operatori coinvolti a vario titolo nel SSN, ma, in particolare, le nuove generazioni e i soggetti in formazione che entreranno in futuro nel SSN, sia per promuovere una ricerca e una pratica che tengano conto delle differenze di sesso e genere, sia per garantire una programmazione e un'organizzazione dei servizi che assicurino equità nell'accesso al SSN stesso.

Al fine di rimarcare l'importanza della formazione di operatori sanitari docenti e studenti, è stato approvato il 23 marzo del 2023 il decreto attuativo del comma 4 definito appunto "Piano Formativo Nazionale" illustrato in uno specifico allegato (A) che ne costituisce parte integrante.

Il Piano Formativo Nazionale è articolato in tre sezioni:

- La prima sezione presenta un inquadramento generale riguardo la tematica della medicina di genere, fornendo le principali definizioni e i riferimenti nazionali e internazionali.
- La seconda sezione costituisce la parte centrale del Piano stesso, individua i soggetti coinvolti, le aree di applicazione, le modalità e i contenuti della formazione in medicina di genere.
- La terza sezione definisce le modalità della verifica dell'applicazione dei percorsi universitari pre- e post-laurea, corsi di perfezionamento, master universitari di I e II livello, corsi di educazione continua in medicina (ECM), sia residenziali che in modalità FAD o ambienti strutturati.

All'Università spetta il compito della formazione e della trasmissione del sapere e saper fare, intesi come sviluppo di attitudini e facoltà mentali, sociali e comportamentali in senso lato. Di conseguenza la formazione universitaria è ciò che garantisce che questo nuovo approccio metodologico, che considera le differenze di sesso e genere, venga portato avanti dalle future generazioni.

L'Università ha il compito di formare sugli aspetti della medicina di genere gli studenti in tutte le fasi del loro percorso, dal pre-laurea (laurea magistrale a ciclo unico, laurea triennale, laurea magistrale) al post-laurea (scuole di specializzazione di area sanitaria, dottorati di ricerca, master), con particolare riferimento ai corsi di area bio-medica.

A questo punto diventa fondamentale la modalità di erogazione della formazione nelle diverse aree di applicazione che dovrà essere necessariamente trasversale e polidimensionale.

5.2.2. Modalità di erogazione nel pre-laurea

Nel 2016 la Conferenza Permanente dei Presidenti di Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia (LM41) ha approvato all'unanimità una mozione che raccomandava a tutti i Corsi di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia di inserire la medicina di genere, in modo trasversale, negli obiettivi del corso di laurea, inserendo unità didattiche elementari a essa pertinenti, a partire dall'anno accademico 2017-2018.

Questa mozione ha dato l'avvio a un processo di aggiornamento nelle varie Università, che deve però essere completato e monitorato, per arrivare a declinare gli obiettivi nei vari insegnamenti con una descrizione dell'applicazione pratica dell'approccio *sex and gender based* nei programmi delle varie materie di insegnamento ovvero nei Syllabus.

Il Piano Formativo Nazionale prevede che questo processo sia supportato a monte dalla governance e che si trovi nel piano strategico dell'università, mediante l'inserimento di obiettivi e indicatori riguardanti l'approccio sesso/genere specifico, allo scopo di attuare anche le azioni positive individuate dal MUR che riguardano la valutazione degli atenei.

Analogamente le Aziende sanitarie e gli IRCCS devono prevedere a livello aziendale piani e percorsi formativi sul tema della medicina di genere come pure deve essere previsto un aggiornamento a livello delle Regioni.

Nella terza sezione del Piano Formativo Nazionale sono presenti gli indicatori a cui fare riferimento per un controllo ex post.

Una questione trasversale alle discipline viene data dall'approfondimento di alcuni aspetti, quali:

- Riconoscere la dignità scientifica degli studi sul genere ovunque possibile, introducendo le specificità di genere, diverse per ciascuna disciplina, nella declaratoria che definisce ciascun raggruppamento disciplinare.
- Evidenziare l'attenzione al genere nella governance delle Università, Aziende Sanitarie, IRCCS, a es. inserendo il bilancio di genere, al fine di monitorare il proprio progresso verso obiettivi di parità e l'applicazione tramite obiettivi di buone pratiche che siano monitorabili.
- Evidenziare l'esistenza e i risultati ottenuti di Centri dedicati allo studio delle dinamiche di genere all'interno delle singole discipline.
- Avere degli indicatori misurabili e applicabili in modo univoco.

Gli 11 indicatori selezionati dal piano Formativo Nazionale nella terza sezione si basano su informazioni tracciabili e rendicontabili: 3 sono specifici per le Università, 5 per le Aziende sanitarie, 2 per le regioni e 1 per gli IRCCS e danno indicazioni precise per i valori attesi e per i tempi di verifica.

Le attività di monitoraggio sono svolte, ciascuno per i propri ambiti di competenza, dal Ministero della Salute, dal Ministero dell'Università e della Ricerca, anche attraverso i loro organi consultivi e gli enti dagli stessi vigilati, nonché dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Risulta evidente che solo un'azione integrata tra Università ed Aziende sanitarie potrà garantire l'effettiva attuazione di una formazione aggiornata e qualificata.

Il piano Formativo Nazionale ribadisce l'importanza che la formazione sugli aspetti della medicina di genere provenga prima dalla governance e quindi declinata nei vari corsi pre- e post-laurea.

Un esempio strutturato per punti che tiene conto dei vari parametri e degli indicatori segnalati dal Piano Formativo Nazionale potrebbe essere quello attuato dall'Università di Ferrara, che parte dalle politiche di Ateneo per arrivare alla strutturazione dettagliata nei singoli corsi di laurea.

In questo modo con il piano strategico si declina la visione politica in obiettivi di valore pubblico e azioni strategiche, misurabili tramite opportuni indicatori di impatto considerando l'attenzione al genere.

A tal proposito le Politiche di Ateneo attuate dall'Università di Ferrara sono:

- Inserimento nel piano strategico di Ateneo di obiettivi che considerino l'approccio sesso/genere nelle varie missioni riguardanti didattica, ricerca e terza missione integrata con la sanità.
- Sviluppo di un Centro Strategico Universitario di studi sulla Medicina di Genere con funzione di raccordo e promozione di ricerche che tengano conto dell'influenza sesso/genere, progetti interdisciplinari, formazione e divulgazione in collaborazione con le Aziende Sanitarie, sia Universitarie sia territoriali, per la formazione dei docenti con erogazione di ambienti strutturati e di operatori sanitari aggiornati e con "Unife inclusiva" mediante un Piano di Azioni Positive, Bilancio di Genere e Gender Equality Plan.

Va aggiunto che contestualmente le Aziende sanitarie di riferimento hanno già adottato percorsi formativi locali/aziendali sul tema. Le politiche di ateneo vengono poi declinate nella formazione pre-e post-laurea.

Per quanto riguarda la formazione pre-laurea, questi sono i passaggi, attuati dall'Ateneo di Ferrara, nel Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia per la realizzazione pratica dell'inserimento dell'approccio sesso/genere:

1. Pubblicizzazione di questo approccio con evidenze presenti nel sito web del Corso di Laurea;
2. Inserimento dell'approccio Sesso/Genere negli Obiettivi del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, in particolare nella Scheda Unica Annuale (SUA CdS);
3. Declinazione di questi obiettivi nei vari programmi di insegnamento con evidenze nel Syllabus e inserendo in ogni programma anche l'adesione agli obiettivi della Agenda 2030 dell'ONU per lo Sviluppo Sostenibile (in particolare obiettivo 5 "uguaglianza di genere");
4. Monitoraggio del numero di tesi di laurea che hanno disaggregato i dati per sesso e/o genere (indicando una parola chiave relativa alla tematica al momento della presentazione della domanda di tesi). Questo al fine di evidenziare e monitorare i risultati di un insegnamento aggiornato;
5. Aggiornamento del Diploma Supplement, documento che viene allegato al titolo di studio finale, volto a migliorare la "trasparenza" internazionale e a facilitare il riconoscimento accademico e professionale delle qualifiche acquisite. In questo documento pertanto viene evidenziato il profilo del laureato in Medicina e Chirurgia di Unife con l'aggiornamento secondo il Piano Formativo Nazionale.

5.2.3. Modalità di erogazione nel post-laurea

Gli aggiornamenti operati nel Pre-Laurea devono poi avere un seguito anche nella formazione *sex/gender based* Post-Laurea. A tal proposito è stato inserito nel relativo manifesto degli studi delle Scuole di Specializzazione Sanitarie il mainstreaming di genere, in particolare negli Obiettivi formativi di base. Tale procedura è stata realizzata anche negli obiettivi di Dottorati di Ricerca, Master e Corso di Formazione in Medicina generale.

L'attuazione delle azioni di promozione, applicazione e sostegno alla Medicina di Genere è monitorata e supportata dal Centro Universitario di studi sulla medicina di genere di Ferrara, che è diventato Centro Strategico proprio perché dalla governance di Ateneo c'è stata una precisa indicazione di coinvolgere più dipartimenti universitari con i relativi corsi di laurea, corsi di specializzazione, master e dottorati.

Pertanto, il Centro Strategico, oltre a essere impegnato in ricerche effettuate con disaggregazione dei dati sulla base del sesso e/o del genere, fa da raccordo e promuove questo approccio metodologico anche per gli altri corsi di laurea in sinergia con le Aziende sanitarie di riferimento.

Il Corso di laurea in Infermieristica, per esempio, si è già attivato con l'aggiornamento degli obiettivi e dei Syllabus degli insegnamenti e così stanno facendo anche altri CdS di area biomedica.

In questo modo l'insegnamento aggiornato da studi *sex/gender based* ricadrà sull'assistenza, che dovrà essere monitorata dalle Aziende sanitarie di riferimento con condivisione a estensione regionale di convegni con tematiche inerenti alla Medicina di Genere con erogazione di FAD e/o Ambienti Strutturati con relativi ECM per migliorare l'appropriatezza ed equità delle cure.

Le attività di formazione e aggiornamento nell'ambito della Medicina di Genere hanno come obiettivo generale, sia secondo l'area C del decreto attuativo comma 1 (Piano per l'Applicazione e la diffusione della medicina di genere), sia secondo il Decreto attuativo comma 4 (Piano Formativo Nazionale), quello di diventare gli strumenti più rilevanti per combattere disuguaglianze e discriminazioni, di applicare un metodo scientificamente corretto nella ricerca, di puntare su una formazione aggiornata per le nuove generazioni che saranno gli operatori sanitari del futuro.

L'estensione di questa metodologia, che tiene conto dell'influenza del sesso/genere, oltre che all'area biomedica e psicologica anche all'area umanistica giuridica sarà di grande aiuto per operare quella rivoluzione culturale che ci porterà a una medicina più equa secondo quanto previsto dalla Costituzione e dal diritto comunitario, anche nel settore sanitario.

Riferimenti bibliografici

- Agenda 2030: https://temi.camera.it/leg19DIL/area/19_1_38/agenda-2030.html.
- Bellini T. con Signani F., “Approccio attento a sesso e genere nella formazione delle/i professionisti sanitari”, cap. 16 (2024), in F. Signani, *Potenziare la Gender Medicine – I saperi necessari*, Mimesis Editore, in pubblicazione.
- Bellini T., Raparelli V., Moncharmont B., Basili S., Lenzi A., *Una proposta per la formazione degli studenti di Medicina e Chirurgia alla Medicina di Genere*, 73, 2017, pp. 3310-3314, doi: 10.4487/medchir2016-73-1.
- Legge 11 gennaio 2018, n. 3, www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/31/18G00019/sg.
- Quaderni del Ministero della salute www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2490_allegato.pdf.
- Piano formativo nazionale per la medicina di genere Decreto attuativo Legge 3 /2018 Comma 4.
- Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere Decreto attuativo Legge 3 /2018 comma 1.
- Signani F., Basili S., Bellini T., *Medicina di genere: un ambiente strutturato on line per condividere conoscenze di base*, 77: 3566-3469, 2018, doi: 10.4487/medchir2018-77-3.
- Sito Unife Medicina: <https://corsi.unife.it/lm-medicina>.
- Unife “Inclusiva”: www.unife.it/it/ed.
- www.omceo.bg.it/modulistica-docman/aidm/1504-piano-formativo-nazionale-per-la-medicina-di-genere/file.html.
- www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf.

5.3. Nuove tecnologie e nuove competenze umane: l'Intelligenza Artificiale nel contesto della salute

di Ilaria Durosini, Gabriella Pravettoni**

L'evoluzione tecnologica degli ultimi anni ha portato a rilevanti cambiamenti nel mondo della sanità. L'Intelligenza Artificiale, per esempio, può oggi essere un supporto nell'identificazione delle diagnosi e nella personalizzazione dei trattamenti. Gli algoritmi possono essere d'aiuto per confrontare i dati del paziente con i dati disponibili nella letteratura scientifica. Queste entità artificiali possono anche fornire ai pazienti delle indicazioni su alcune attività da svolgere per la promozione della loro salute. Inoltre, in ambito organizzativo, l'Intelligenza Artificiale può essere per esempio impiegata per analizzare modelli gestionali, offrendo suggerimenti su come migliorare la distribuzione delle risorse o semplificare le procedure. Lo sviluppo delle tecnologie sta quindi evolvendo e le sue potenziali applicazioni possono diventare sempre più ampie e diversificate. Persino le case, gli ambienti comuni, le stanze di ospedale possono essere "intelligenti": grazie ad avanzati sistemi di sensoristica è possibile rilevare movimenti o eventuali emergenze.

Accanto allo sviluppo importante di queste tecnologie, sta acquistando sempre più spazio lo studio dell'implementazione delle stesse nei contesti professionali e l'analisi delle sfide a esse connesse. Dal punto di vista del professionista sanitario, è possibile individuare opinioni entusiastiche, ma anche dubbi, riguardo l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale in medicina. Gli algoritmi intelligenti possono agire come una "black box", svolgendo processi di elaborazione difficilmente comprensibili agli utilizzatori e fornendo dati, ma non spiegazioni, in merito all'elaborazione svolta. Questo aspetto può talvolta rendere difficile la presa di decisione in caso di incertezza o disaccordo. E ancora, quali effetti possono avere queste tecnologie sulla relazione medico-paziente? È possibile che l'Intelligenza Artificiale si collochi nello scenario medico con un ruolo di mediatore tra le richieste avanzate dal paziente e le raccomandazioni cliniche fornite dal medico? Potrebbe essere percepita come una sorta di "terzo incomodo" nella relazione tra medico e paziente? È possibile fare alcune previsioni sull'"effetto" delle Intelligenze Artificiali sulla relazione medico-paziente, basandoci su fenomeni già noti alla psicologia della salute e che potreb-

* Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Italia; Applied Research Division for Cognitive and Psychological Science, IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano, Italia.

bero essere presenti in modo simile nel contesto della salute supportata dalle tecnologie, anche se ulteriori studi sono necessari per comprendere ulteriormente il fenomeno.

È importante intraprendere un processo di contestualizzazione che riconosca il ruolo dell'Intelligenza Artificiale, tenendo conto dell'importante relazione umana, mantenendo e valorizzando il ruolo unico e attivo dei professionisti sanitari nel contesto della cura dei loro pazienti. Le Intelligenze Artificiali possono eccellere in alcuni compiti analitici, ma esistono delle competenze uniche dell'essere umano difficilmente sostituibili dalle entità artificiali e che acquistano grande importanza nell'assistenza e nella definizione della relazione medico-paziente, come per esempio l'intelligenza emotiva.

Studiata e dibattuta per anni, l'intelligenza emotiva è stata considerata per esempio da Salovey e Mayer (1990) come l'abilità di riconoscere e monitorare le proprie e altrui emozioni, discriminandole tra loro e utilizzandole per facilitare i pensieri e azioni. In un contesto che richiede un costante contatto con la malattia, il lutto, la sofferenza, possedere l'intelligenza emotiva può essere una risorsa importante da coltivare. I professionisti della salute potranno regolare il proprio bagaglio emotivo e promuovere una relazione empatica con l'assistito e con le figure a lui/lei vicine (e.g., caregiver). Per esempio, di fronte a una diagnosi oncologica è comune che le persone siano esposte a emozioni negative ad alto livello di intensità: tristezza, paura, ansia, angoscia, rabbia possono invadere il quotidiano e inficiare le attività. Talvolta gli obiettivi e i progetti personali, nonché le motivazioni individuali, possono essere fortemente ostacolati dalla diagnosi ricevuta.

Come è intuibile, quindi, i professionisti sanitari dovrebbero utilizzare le proprie caratteristiche umane uniche per favorire una migliore assistenza e relazione con la persona malata. Lo studio psicologico dell'interazione uomo-macchina permetterà sempre più di esplorare le dinamiche legate all'implementazione delle entità artificiali nell'ambito della salute.

La continua collaborazione tra psicologia, medicina e innovazioni tecnologiche potrà assicurare un continuo avanzamento dell'assistenza sanitaria, mettendo al centro le esigenze individuali dei pazienti.

Riferimenti bibliografici

- Adadi A., Berrada M. (2018), "Peeking inside the black-box: a survey on explainable artificial intelligence (XAI)", *IEEE access*, 6: 52138-52160.
- Bellini V., Guzzon M., Bigliardi B., Mordonini M., Filippelli S., Bignami E. (2020), "Artificial intelligence: a new tool in operating room management.

- Role of machine learning models in operating room optimization”, *Journal of medical systems*, 44(1): 20.
- Castelvecchi D. (2016), “Can we open the black box of AI?”, *Nature News*, 538(7623): 20.
- Durosini I., Pizzoli S.F.M., Strika M., Pravettoni G. (2024), “Artificial intelligence and medicine: A psychological perspective on AI implementation in healthcare context”, *Artificial Intelligence for Medicine* (pp. 231-237), Academic Press.
- Durosini I., Pravettoni G. (2023), “Patients’ representation of oncological disease: Psychological Aspects in the cancer journey”, *Frontiers in Psychology*, 14: 1087083.
- Durosini I., Savioni L., Triberti S., Guidi P., Pravettoni G. (2021), “The motivation journey: a grounded theory study on female cancer survivors’ experience of a psychological intervention for quality of life”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3): 950.
- Durosini I., Savioni L., Triberti S., Sebri V., Giudice A.V., Pravettoni G. (2022), “Living with a metastatic breast cancer: A qualitative study on altered psychological needs and life goals after the diagnosis”, *Annals of Oncology*, 33, S1200.
- Durosini I., Triberti S., Ongaro G., Pravettoni G. (2021), “Validation of the Italian version of the brief emotional intelligence scale (BEIS-10)”, *Psychological Reports*, 124(5): 2356-2376.
- Durosini I., Triberti S., Savioni L., Sebri V., Pravettoni G. (2022), “The role of emotion-related abilities in the quality of life of breast cancer survivors: a systematic review”, *International journal of environmental research and public health*, 19(19): 12704.
- Goleman D. (2020), *Emotional intelligence: Why it can matter more than IQ*, Bloomsbury Publishing.
- Hendler J., Mulvehill A.M., Hendler J., Mulvehill A.M. (2016), “Who Will Be Your Next Doctor?”, *Social Machines: The Coming Collision of Artificial Intelligence, Social Networking, and Humanity*, 14-28.
- Liu Q., Vaci N., Koychev I., Kormilitzin A., Li Z., Cipriani A., Nevado-Holgado A. (2022), “Personalised treatment for cognitive impairment in dementia: development and validation of an artificial intelligence model”, *BMC medicine*, 20(1): 45.
- Park J.H., Chun M., Jung Y.S., Bae S.H. (2017), “Predictors of psychological distress trajectories in the first year after a breast cancer diagnosis”, *Asian nursing research*, 11(4): 268-275.
- Pizzoli S.F.M., Durosini I., Strika M., Pravettoni G. (2024), “Artificial intelligence and digital worlds: New frontiers of integration between AI and other technological tools”, *Artificial Intelligence for Medicine* (pp. 63-72). Academic Press.
- Salovey P., Mayer J.D. (1990), “Emotional intelligence”, *Imagination, cognition and personality*, 9(3): 185-211.
- Sarwar S., Dent A., Faust K., Richer M., Djuric U., Van Ommeren R., Diamandis P. (2019), “Physician perspectives on integration of artificial intelligence into diagnostic pathology”, *NPJ digital medicine*, 2(1): 28.

- Topol E. (2019), *Deep medicine: How Artificial Intelligence can make healthcare human again*, Basic Books, New York.
- Triberti S., Durosini I., Curigliano G., Pravettoni G. (2020), “Is explanation a marketing problem? the quest for trust in artificial intelligence and two conflicting solutions”, *Public Health Genomics*, 23(1-2): 2-5.
- Triberti S., Durosini I., Pravettoni G. (2020), “A “third wheel” effect in health decision making involving artificial entities: A psychological perspective”, *Frontiers in Public Health*, 8: 117.

Parte III

Intelligenza artificiale tra presente e futuro

6. L'intelligenza artificiale entra nella pratica clinica

6.1. Intelligenza artificiale: la necessità di un approccio olistico

di *Stefano Gorla**

*La Sensibilità è l'abito più elegante e prezioso
di cui l'intelligenza possa vestirsi.*

Osho

6.1.1. Introduzione

Le tecnologie che comportano un uso di dati massicci, come l'Internet delle cose, l'intelligenza artificiale (IA), la robotica avanzata e i sistemi autonomi, portano alla creazione di nuovi prodotti e servizi che offrono maggiori e nuove opportunità per la nostra economia e società, creando anche ambienti complessi, che migliorano notevolmente la nostra vita quotidiana, con aumento però dei rischi.

Diventa fondamentale realizzare il duplice obiettivo di promuovere l'adozione dell'IA e affrontare i rischi associati agli utilizzi di tale tecnologia. L'IA deve rappresentare uno strumento per le persone e un fattore positivo per la società, con il fine ultimo di migliorare il benessere degli individui. Le regole per l'IA devono pertanto essere incentrate sulle persone, affinché queste ultime possano confidare nel fatto che la tecnologia sia usata in modo sicuro e conforme alla legge, nel rispetto dei diritti fondamentali.

È forse opportuno introdurre alcune definizioni relative all'intelligenza in generale.

* Artificial Intelligence, Cybersecurity e Privacy Manager c/o Profice Srl; Membro del Comitato di Presidenza di ENIA (Ente Nazionale per l'Intelligenza Artificiale); Direttore ENIA Academy.

Citando l'enciclopedia Treccani:

In cibernetica, i. artificiale (traduz. dell'ingl. artificial intelligence), riproduzione parziale dell'attività intellettuale propria dell'uomo (con particolare riguardo ai processi di apprendimento, di riconoscimento, di scelta) realizzata o attraverso l'elaborazione di modelli ideali, o, concretamente, con la messa a punto di macchine che utilizzano per lo più a tale fine elaboratori elettronici (per questo detti cervelli elettronici).

Dal gruppo indipendente di esperti istituito dalla Comunità Europea:

“Intelligenza artificiale” (IA) indica sistemi che mostrano un comportamento intelligente analizzando il proprio ambiente e compiendo azioni, con un certo grado di autonomia, per raggiungere specifici obiettivi [...].

Marvin Minsky definisce così l'IA:

L'intelligenza artificiale è la scienza del far eseguire alle macchine le cose che richiederebbero intelligenza se fatte dall'uomo.

Kaplan e Haenlein definiscono l'IA come:

La capacità di un sistema di interpretare correttamente i dati esterni, di apprendere da tali dati e di utilizzare tali apprendimenti per raggiungere obiettivi e compiti specifici attraverso l'adattamento flessibile.

Poole e Mackworth definiscono l'IA come:

Il campo che studia la sintesi e l'analisi di agenti computazionali che agiscono in modo intelligente.

Dobbiamo, a questo punto, introdurre il concetto di agente. Un agente è qualcosa (o qualcuno) che agisce. Un agente è intelligente quando:

- le sue azioni sono appropriate alle sue circostanze e ai suoi obiettivi;
- è flessibile per cambiare gli ambienti e cambiare gli obiettivi;
- impara dall'esperienza e
- fa scelte appropriate date le sue limitazioni percettive e computazionali.

Russell e Norvig affermano che l'IA è:

Lo studio di agenti, però intelligenti, che ricevono precetti dall'ambiente e agiscono. Ciascuno di questi agenti è implementato da una funzione che mappa le percezioni alle azioni, esistono diversi modi per rappresentare queste funzioni: come sistemi di produzione, agenti reattivi, pianificatori logici, reti neurali e sistemi di teoria delle decisioni.

Russell e Norvig identificano anche quattro scuole di pensiero per l'IA che hanno interpretato i sistemi intelligenti, intrecciando due dicotomie distinte: il pensiero e l'azione, l'umano e il razionale.

I sistemi intelligenti possono quindi essere definiti rispettivamente come:

- sistemi che pensano come gli esseri umani;
- sistemi che agiscono come esseri umani;
- sistemi che pensano razionalmente;
- sistemi che agiscono razionalmente.

La grande quantità di dati necessari, la dipendenza da algoritmi e l'opacità del processo decisionale dell'intelligenza artificiale rendono più difficile prevedere il comportamento dei prodotti basati sull'intelligenza artificiale e comprendere le possibili cause di un danno. Infine, la connettività e l'apertura possono anche esporre i prodotti basati sull'intelligenza artificiale e sull'Internet delle cose a minacce informatiche.

Risulta opportuno avere un approccio multidisciplinare e olistico, che permetta il controllo e la visione del sistema infatti: un Sistema viene definito come insieme di oggetti e di relazioni tra gli oggetti e, come tale, un'organizzazione è per definizione un sistema.

Dalla Teoria dei Sistemi abbiamo:

Sistema è ciò che può essere distinto, sulla base di qualche criterio specifico agli scopi dell'osservatore, da ciò che è considerato esterno al sistema stesso, il suo ambiente.

L'IA è quindi un sistema connesso con noi e il mondo, interagisce con i nostri sensi, con i nostri dispositivi e con il mondo esterno attraverso sensori e reti, non solo interagisce con gli esseri umani che hanno scritto i suoi algoritmi e interagisce al suo interno attraverso gli stessi.

L'IA in quanto sistema è legata da flussi continui, da processi e calcoli che devono essere misurati e controllati.

Non solo dobbiamo pensare all'IA come un sistema (che prevede un'analisi completa e che riesce a comprendere le interazioni, gli input e gli output) ma serve proprio un approccio olistico interdisciplinare che permetta di affrontare l'argomento da diversi punti di vista e non solo tramite una sola disciplina: sarà quindi necessario affrontare l'IA da un punto di vista matematico, fisico, biologico, legale, etico, filosofico, ecc. offrendo così uno sguardo generale che permetta la comprensione del sistema IA.

Anche il Regolamento Europeo sull'IA entra nel merito dei Sistemi di Gestione, infatti:

- L'art. 6 riporta le regole di classificazione per i sistemi IA ad alto rischio, l'art. 9 pone il focus su un sistema di gestione dei rischi. Tale sistema di gestione richiama sia modelli che metodologie note, che contemplano il concetto di sistema e che possono in qualche modo essere d'aiuto integrandosi con altri framework per esempio: la ISO 31000, il CSF NIST e il NIST 800-53, la ISO 27005, la ISO 23894, la ISO 42001, ecc.
- L'art. 10 riporta la governance dei dati e l'art. 12 richiama alcuni concetti fondamentali della ISO 27001 e ISO 42001, cioè la registrazione e la gestione degli eventi (log) che permettono il monitoraggio, la gestione del loro ciclo di vita dei rischi e la gestione della tracciabilità.
- L'art. 13 tratta la trasparenza (principi) e il 14 la supervisione umana.
- L'art. 15 tratta gli argomenti tipici della cybersecurity, della resilienza, della gestione dei back up.
- L'art. 17 invece richiama proprio il concetto di Sistema di Gestione della Qualità.
- L'allegato III riporta l'elenco dei sistemi AI ad alto rischio.

Senza dimenticare che, possono venire in aiuto anche le norme ISO dedicate all'IA, in primis quella relativa a un sistema di gestione dell'IA, la norma ISO 42001 (con i relativi controlli) e come supporto tutte le norme di contorno a partire dalla ISO 42005 relativa alla valutazione d'impatto, la ISO 23894 dedicata ai rischi, le norme ISO della serie 250XX dedicata alla qualità dei dati e del software oppure quelle relative alla gestione e validazione degli algoritmi di Machine Learning e le norme ISO 18988 (Applicazione delle tecnologie IA all'informatica sanitaria) e ISO 22443 (Guida su come affrontare le preoccupazioni sociali e le considerazioni etiche) che sono in fase di pubblicazione al momento della scrittura di questo capitolo.

Per comprendere meglio quanto il sistema IA sia efficace possiamo porci quattro domande di sintesi:

1. L'IA è trasparente?
2. Chi è responsabile e di cosa?
3. Quali misure chiave bisogna considerare?
4. È stato messo in atto un framework di analisi?

Il controllo diventa quindi fondamentale, come la misura e i test che ci permettono di verificare i modelli realizzati. Il controllo deve essere effettuato su tutto il sistema IA: sia sulla scrittura degli algoritmi (ma anche sulla competenza, sensibilità, conoscenza, etica delle persone) sia sulla correttezza, completezza, sicurezza, giustezza dei dati.

6.1.2. Modelli di apprendimento

Un sistema di IA utilizza dati, modelli e output e, prima di approcciare il tema degli algoritmi (modelli) Machine Learning, è necessario fare una breve introduzione alla analisi dei dati e alla scienza dei dati.

Per poter sfruttare al meglio le sue potenzialità, l'IA deve avere dei dati corretti, di qualità, nella giusta quantità.

La Data Science è un settore interdisciplinare che utilizza e combina inferenza di dati, metodi statistici, sviluppo di algoritmi e tecnologie informatiche al fine di risolvere problemi altamente complessi ed estrarre valore dai dati.

Mentre la Data Analysis è definita come un processo di pulizia, trasformazione e modellazione dei dati per scoprire informazioni utili che vengono utilizzate per aiutare le organizzazioni e le aziende a prendere decisioni aziendali migliori.

A questo punto introduciamo il Machine Learning (ML).

L'apprendimento automatico (ML) è un campo dell'informatica nato dalla ricerca sull'intelligenza artificiale. La forza dell'apprendimento automatico rispetto ad altre forme di analisi è nella sua capacità di scoprire intuizioni nascoste e prevedere i risultati di input futuri non visibili. A differenza degli algoritmi iterativi in cui le operazioni sono esplicitamente dichiarate, gli algoritmi di machine learning prendono in prestito concetti dalla teoria della probabilità per selezionare, valutare e migliorare i modelli statistici.

Il ML non è certo completamente automatizzato ma necessità di attività umane per poter apprendere in che modo programmarsì e operare in modo automatico.

Il ML utilizza degli algoritmi che si basano sulle probabilità di accadimento di un evento e sui relativi pesi (escludono alcune ipotesi o preferiscono delle ipotesi rispetto ad altre) e, come precedentemente detto, anche molte tecniche statistiche.

Le attività classiche e tipiche del ML sono sotto riportate:

- clustering;
- classificazione;
- categorizzazione;
- filtro/selezione;
- riconoscimento (pattern recognition);
- simulazione di giochi;
- comportamento autonomo.

In generale, qualsiasi problema di apprendimento automatico può essere assegnato a una delle due classificazioni:

- apprendimento supervisionato;
- apprendimento senza supervisione.

L'apprendimento supervisionato è un tipo di algoritmo di apprendimento automatico che utilizza un set di dati noto (chiamato set di dati di addestramento) per effettuare previsioni. L'apprendimento supervisionato ha lo scopo di trovare modelli nei dati che possono essere applicati a un processo di analisi.

L'apprendimento senza supervisione ci permette di affrontare i problemi con poca o nessuna idea di come dovrebbero essere i nostri risultati.

L'apprendimento non supervisionato è più adatto quando il problema richiede un'enorme quantità di dati senza etichetta.

Esiste poi anche l'apprendimento di rinforzo, che è un modello di apprendimento comportamentale. L'algoritmo riceve feedback dall'analisi dei dati in modo che l'utente sia guidato al miglior risultato. L'apprendimento per rinforzo si distingue da altri tipi di apprendimento supervisionato perché il sistema non è addestrato con il set di dati di esempio. Il sistema prova attraverso tentativi ed errori.

Dobbiamo considerare anche il Deep Learning (DL) o apprendimento profondo.

L'Apprendimento profondo è una parte dell'apprendimento automatico in cui le reti neurali artificiali multistrato (stati successivi) sono utilizzate con lo scopo di apprendere in modo iterativo, regolandosi continuamente fino a raggiungere uno specifico punto di arresto. Il DL cerca di emulare/simulare il funzionamento del nostro cervello attraverso lo studio dei neuroni e delle sinapsi, riproducendo delle reti artificiali in modo che i computer possano essere addestrati ad affrontare astrazioni e problemi scarsamente definiti. Le reti neurali e il DL sono spesso utilizzati nelle applicazioni di riconoscimento delle immagini, riconoscimento vocale e visione artificiale.

Un altro aspetto da considerare è il Natural Language Processing (NLP).

Il NLP si riferisce al trattamento informatico (*computer processing*) del linguaggio naturale, per qualsiasi scopo, indipendente dal livello di approfondimento dell'analisi. Per linguaggio naturale si intende la lingua che usiamo nella vita di tutti i giorni, come l'Inglese, il Russo, il Giapponese, il Cinese, ed è sinonimo di linguaggio umano. Il NLP è un modo per i computer di analizzare, comprendere e derivare il significato dal linguaggio umano in modo intelligente e utile.

6.1.3. *Classificazione dei sistemi di IA*

Come abbiamo raccontato sopra, le tecnologie di IA sono classificate in base alla loro capacità di imitare le caratteristiche umane, la tecnologia che usano per farlo, le loro applicazioni nel mondo reale e la teoria della mente. Utilizzando queste caratteristiche come riferimento, tutti i sistemi di intelligenza artificiale, reali e ipotetici, rientrano in uno di tre tipi:

- intelligenza artificiale stretta (ANI), che ha una gamma ristretta di abilità, definita anche come debole o AI stretta;
- intelligenza generale artificiale (AGI), che è alla pari con le capacità umane, definita anche come AI forte o profonda;
- super intelligenza artificiale (ASI), che risulta più capace di un essere umano.

Forniamo, per una veloce comprensione, una breve descrizione.

ANI

L'intelligenza artificiale stretta (ANI), nota anche come IA debole o IA stretta, è l'unico tipo di intelligenza artificiale che abbiamo realizzato con successo fino a oggi. L'intelligenza artificiale stretta è orientata agli obiettivi, progettata per eseguire compiti singoli, come per esempio riconoscimento facciale, riconoscimento vocale, assistenti vocali, guidare un'auto o cercare in Internet, ed è molto intelligente nel completare l'attività specifica per cui è programmata.

AGI

L'intelligenza generale artificiale è il concetto di una macchina con intelligenza generale che imita l'intelligenza e/o i comportamenti umani, con la capacità di apprendere e applicare la sua intelligenza per risolvere qualsiasi problema. AGI può pensare, capire e agire in un modo che è indistinguibile da quello di un essere umano in una determinata situazione.

ASI

La super intelligenza artificiale è la fantascientifica IA che non si limita a imitare o comprendere l'intelligenza e il comportamento umano; l'ASI è il luogo in cui le macchine acquisiscono consapevolezza di sé e superano le capacità dell'intelligenza e delle capacità umane, evolvendosi per essere così simile alle emozioni e alle esperienze umane, che non solo le comprende, ma evoca emozioni, bisogni, convinzioni e desideri propri.

6.1.4. *Dai principi generali ai rischi*

L'applicazione di un agente/prodotto/sistema di IA richiede, anzitutto, che siano rispettati i seguenti principi:

- dignità e supervisione umana;
- robustezza e sicurezza;
- privacy e governance dei dati;
- trasparenza;
- diversità, non discriminazione ed equità;
- benessere sociale e ambientale;
- *accountability*.

Ma oltre ai principi è necessario considerare gli impatti che produce e, ancor di più, a quali rischi si va incontro facendone uso, ossia:

- generalità;
- correttezza;
- sicurezza;
- *safety*;
- tutela della privacy;
- robustezza;
- trasparenza e spiegabilità.

In particolare, i rischi specifici relativi all'IA possono così definiti:

- Perdita di autonomia personale. Lo sviluppo di assistenti intelligenti può aiutare a gestire le attività amministrative e comuni di tutti i giorni, ma potrebbe comportare una diminuzione dell'intelligenza e dell'autonomia dell'utente.
- Responsabilità per i danni causati dai sistemi di IA. I sistemi di intelligenza artificiale sono sempre di più utilizzati in sostituzione dell'attività svolta dagli esseri umani. Questo solleva il problema dell'attribuzione delle responsabilità, vale a dire chi dovrebbe essere considerato responsabile nel caso di potenziali danni causati dal loro funzionamento.
- Rischio di errori e manipolazione dell'IA. Utilizzare e implementare l'intelligenza artificiale significa utilizzare e implementare software e sistemi informatici. È possibile che questi sistemi, per natura intrinseca dell'informatica, possano non funzionare correttamente o che si possano verificare diversi errori.
- I sistemi IA possono inoltre essere manipolati e possono contenere vulnerabilità o carenze dei sistemi di sicurezza.
- Perdita della privacy. Solo attraverso una accurata raccolta ed elaborazione dei dati i sistemi di IA possono prendere decisioni.

- Mancanza di trasparenza dell'IA. I sistemi di intelligenza artificiale hanno subito innumerevoli critiche a causa della loro mancanza di trasparenza. La trasparenza è necessaria per costruire la fiducia nell'uso di un sistema di intelligenza artificiale e, inoltre, per comprendere cosa farà un sistema di intelligenza artificiale in diverse circostanze.
- Perdita degli aspetti umani nelle relazioni sociali e mancanza di protezione della vita umana e della dignità umana. Una maggiore automazione decisionale e dipendenza dall'IA nella nostra vita quotidiana può portare a una diminuzione dei contatti sociali. Le applicazioni di intelligenza artificiale, come i robot sanitari, quelli di servizio per anziani o quelli utilizzati nel campo del turismo o addirittura i giocattoli, possono comportare un importante aumento dell'interazione uomo-macchina.
- Restrizione della pluralità delle opinioni e della concorrenza. Un altro rischio è che le applicazioni di IA riflettono il contesto e la distorsione della fonte che le ha programmate. L'uso crescente degli algoritmi può ridurre la pluralità delle opinioni, livellando i risultati o creando/alimentando dei pregiudizi, influenzando le decisioni o distorcendo le varie opinioni.
- Perdita dei posti di lavoro. Il cambiamento tecnologico è stato generalmente accompagnato da cambiamenti sociali, spesso con implicazioni in campo lavorativo. Questo solleva preoccupazioni e incertezze con la paura che la IA possa sostituire il lavoro umano sia da un punto di vista dell'analisi che da un punto di vista operativo.

Il Regolamento europeo fa riferimento a 4 tipologie di rischio:

1. Rischio inaccettabile: i sistemi di IA considerati una chiara minaccia per la sicurezza, i mezzi di sussistenza e i diritti delle persone saranno vietati. Sono compresi i sistemi o le applicazioni di IA che manipolano il comportamento umano per aggirare il libero arbitrio degli utenti (per esempio, giocattoli che utilizzano l'assistenza vocale per incoraggiare i comportamenti pericolosi dei minori) e i sistemi che consentono ai governi di attribuire un "punteggio sociale".
2. Rischio alto: sono considerati ad alto rischio i sistemi in cui la tecnologia di IA è utilizzata:
 - in infrastrutture critiche (per esempio i trasporti), poiché potrebbe mettere a rischio la vita e la salute dei cittadini;
 - nell'istruzione o formazione professionale, poiché può determinare l'accesso all'istruzione e il percorso professionale della vita di una persona (per esempio, attribuzione del punteggio degli esami);
 - in componenti di sicurezza dei prodotti (per esempio un'applicazione di IA utilizzata nella chirurgia assistita da robot);
 - nell'ambito dell'occupazione, della gestione dei lavoratori e dell'accesso al lavoro;

- in servizi pubblici e privati essenziali (per esempio, lo scoring del credito che può negare ai cittadini la possibilità di ottenere un prestito);
 - in attività di contrasto che possono interferire con i diritti fondamentali delle persone;
 - nella gestione della migrazione, dell'asilo e del controllo delle frontiere (per esempio, verifica dell'autenticità dei documenti di viaggio);
 - nell'amministrazione della giustizia e nei processi democratici (per esempio, applicazione della legge a una serie concreta di fatti).
3. Rischio limitato, ossia sistemi di IA con specifici obblighi di trasparenza: quando utilizzano sistemi di IA come le chatbot, gli utenti dovrebbero essere consapevoli del fatto che stanno interagendo con una macchina, in modo da poter decidere con cognizione di causa se continuare a usarli oppure no.
 4. Rischio minimo: la proposta legislativa consente il libero utilizzo di applicazioni quali videogiochi o filtri spam basati sull'IA. La grande maggioranza dei sistemi di IA rientra in questa categoria.

6.1.5. *Rischi in ambito sanitario*

Nello specifico ambito sanitario, possono essere considerati alcuni documenti, quali per esempio il report dedicato all'IA in ambito sanitario emesso nel 2023 dalla World Health Organization, dove si precisa che:

Questo documento fornisce una panoramica delle considerazioni normative sull'IA per la salute coprendo argomenti chiave quali: documentazione e trasparenza, gestione del rischio e ciclo di vita dello sviluppo dei sistemi di IA l'uso previsto e la convalida analitica e clinica, la qualità dei dati, la privacy e la protezione dei dati l'impegno e la collaborazione.

In particolare, il documento, suddiviso in 6 aree, descrive gli impatti e i rischi ai quali è soggetta l'applicazione con riferimento alla salute delle persone:

- Documentazione e trasparenza: specificare in anticipo e documentare lo scopo medico previsto nel processo di sviluppo, quali la selezione e l'uso di set di dati, norme di riferimento, parametri, metriche, deviazioni dai piani originali e aggiornamenti durante le fasi di sviluppo, dovrebbero essere in modo da consentire di tracciare le fasi di sviluppo, se del caso.
- Deve essere considerato un approccio basato sul rischio anche per il livello di documentazione e di conservazione dei dati, sviluppo e validazione di sistemi di IA.

- Bisogna considerare un ciclo di vita totale del prodotto/sviluppo legato alla gestione del rischio di sistemi di IA, vale a dire: gestione dello sviluppo, sorveglianza post-commercializzazione e gestione del cambiamento.
- Destinazione d'uso e convalida analitica e clinica: fornire inizialmente una documentazione trasparente dell'uso previsto del sistema di IA. Dettagli della composizione del set di dati di training alla base di un sistema di IA, comprese le dimensioni, l'impostazione e la popolazione, i dati di input e output e composizione demografica dovrebbero essere documentati in modo trasparente e forniti agli utenti.
- È fondamentale prendere in considerazione la possibilità di dimostrare le prestazioni al di là dei dati di addestramento e test attraverso validazione analitica in un set di dati indipendente.
- La convalida può essere presa in considerazione in una prova di distribuzione e implementazione nel mondo reale che include un comparatore pertinente che utilizza gruppi accettati.
- Qualità dei dati: gli sviluppatori dovrebbero valutare se i dati disponibili sono di qualità sufficiente per supportare lo sviluppo del sistema di IA per raggiungere lo scopo previsto, compresa l'implementazione di rigorose valutazioni pre-rilascio.
- Privacy e protezione dei dati: la privacy e la protezione dei dati dovrebbero essere considerate durante la progettazione e la diffusione dei sistemi di IA.
- Coinvolgimento e collaborazione durante lo sviluppo della tabella di marcia per l'innovazione e la diffusione dell'IA. È necessario considerare lo sviluppo di piattaforme accessibili e informative che facilitino l'impegno e la collaborazione tra le principali parti interessate.

Il report analizza anche i rischi in ambito sanitario dell'IA classificandoli come Critici, Seri e Non Seri collegandoli a errori sulle diagnosi e gestione delle informazioni cliniche.

Risulta utile anche il documento “Artificial intelligence in healthcare Applications, risks, and ethical and societal impacts” dell'EPRS (European Parliamentary Research Service), che riporta i 7 rischi che emergono in un sistema/agente di AI indicandone anche le misure di *remediation*:

1. danni al paziente dovuti a errori di intelligenza artificiale;
2. uso improprio degli strumenti di IA medica;
3. rischio di *bias* nell'IA medica e perpetuazione delle disuguaglianze;
4. mancanza di trasparenza;
5. problemi di privacy e sicurezza;
6. lacune nella responsabilità dell'IA;
7. ostacoli all'implementazione nell'assistenza sanitaria nel mondo reale.

Anche il Garante della Privacy italiano si è espresso con il recente

(marzo 2024) “Compendio sul trattamento dei dati personali effettuato attraverso piattaforme volte a mettere in contatto i pazienti con i professionisti sanitari accessibili via web e app”.

Nello specifico, si tratta di un documento che fornisce indicazioni su come devono essere trattati i dati nei casi in cui il contatto tra medico e paziente avvenga attraverso una piattaforma o una app, ossia mediante strumenti innovativi che contengono sistemi di IA.

I sistemi di ml utilizzati in sanità risultano importanti per:

- diagnosi della malattia;
- medicina personalizzata;
- produzione di farmaci;
- svolgimento dei test clinici;
- radioterapia e radiologia;
- raccolta elettronica dei dati;
- previsione delle epidemie.

6.1.6. *Conclusioni*

Come sopra riportato, l'Intelligenza Artificiale è uno strumento a disposizione per l'essere umano, è al suo servizio per migliorarne la vita e le sue attività, non è il viceversa. Ma tale strumento deve dare alle persone tutte le informazioni necessarie affinché l'essere umano possa prendere decisioni corrette e possa fidarsi degli output forniti. Risulta allora necessario considerare l'IA come un sistema globale dove devono essere considerati i rischi, i principi e i controlli negli sviluppi degli algoritmi, la correttezza e qualità dei dati, la correttezza dei modelli e del tipo di IA utilizzati nonché la “statistica” utilizzata. Le decisioni che devono essere prese a seguito i risultati di una black box (dove non è chiaro come sia arrivata all'output) devono essere supportate da verifiche e analisi.

Implementare un sistema di gestione, con i relativi controlli, permette allora di governare in maniera efficace un sistema IA.

Riferimenti bibliografici

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_18_3362.

Regulatory considerations on artificial intelligence for health,

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373421/9789240078871-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

[www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_STU\(2022\)729512](http://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_STU(2022)729512).

6.2. Potenzialità dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica

di *Riccardo Bellazzi**

6.2.1. *Intelligenza Artificiale in medicina e in clinica: lo scenario di riferimento*

La rapida evoluzione di un insieme di varie tecnologie denominate collettivamente come “intelligenza artificiale”, avvenuta negli ultimi anni, ha determinato un crescente interesse anche in campo clinico. Una delle definizioni adottate anche dal Parlamento Europeo descrive l'intelligenza artificiale (IA) come “l'abilità di una macchina di mostrare capacità umane quali il ragionamento, l'apprendimento, la pianificazione e la creatività. L'intelligenza artificiale permette ai sistemi di capire il proprio ambiente, mettersi in relazione con quello che percepisce e risolvere problemi, e agire verso un obiettivo specifico. I sistemi di IA sono capaci di adattare il proprio comportamento analizzando gli effetti delle azioni precedenti e lavorando in autonomia”.

Fin dagli anni '60 del secolo scorso sono stati sviluppati sistemi di IA per il supporto alla pratica clinica caratterizzati da capacità diagnostiche, abilità nel monitoraggio delle condizioni dei pazienti, competenze nel supporto alla scelta e alla pianificazione terapeutica, e infine capacità di aiuto nell'autogestione dei pazienti. Le prime generazioni dei sistemi di IA in campo clinico, in particolare i “sistemi esperti”, hanno posto grande attenzione alla realizzazione di algoritmi in grado di emulare i meccanismi di ragionamento umano e di sfruttarli per affrontare i diversi casi clinici. Un esempio sono le linee guida computerizzate, che possono essere tradotte informaticamente in un complesso sistema di regole e rese disponibili in una cartella clinica elettronica. La situazione clinica di un paziente viene riconosciuta automaticamente da questi sistemi analizzando i dati disponibili e le porzioni delle linee guida rilevanti vengono proposte ai medici, al personale sanitario e, se indicato, ai pazienti stessi. Questi sistemi hanno avuto una certa diffusione, ma hanno comunque l'esigenza di un grande sforzo per effettuare l'operazione di traduzione informatica di testi complessi, come appunto le linee guida informatizzate, e per il mantenimento dell'insieme di regole a esse collegate con l'acquisizione di nuove conoscenze cliniche.

* Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione, Università di Pavia; IRCCS ICS Maugeri.

Nel corso dell'ultimo decennio si sono viceversa affermate alcune strategie in grado di generare comportamenti intelligenti sulla base dell'esperienza, espressa in termini di dati informatizzati, da cui poter desumere associazioni, regolarità e schemi di comportamento. Questi sistemi sono basati su metodi di apprendimento automatico ("machine learning").

Le strategie di machine learning impiegate attualmente traggono origine dalle tecniche di statistica inferenziale e dai modelli statistici. Uno dei più semplici modelli statistici è la regressione lineare, che lega una o più variabili indipendenti (o ingressi del sistema) con una variabile dipendente (o uscita del sistema) mediante una relazione lineare (una linea di tendenza)¹. Apprendere il modello consiste nello stimare i coefficienti (detti parametri) della retta (o dell'iperpiano se ci sono più ingressi) da dati che sono stati appositamente raccolti per descrivere l'evento di interesse, ovvero la relazione fra gli ingressi e le uscite, che si assume essere, appunto, di natura statistica. I metodi di machine learning generalizzano questo approccio, proponendo modelli complessi e con molti parametri da stimare dai dati disponibili. In questo ambito sono state studiate diverse strategie per valutare la capacità del modello di fornire estrapolazioni (predizioni), ovvero prevedere le uscite in corrispondenza di valori degli ingressi non ancora osservati. Tipicamente i modelli di apprendimento vengono progettati per affrontare diverse situazioni:

- Apprendimento supervisionato: si vuole trovare una relazione ingresso/uscita sulla base di un insieme di esempi a disposizione. Quando l'uscita è una variabile numerica, come per esempio un valore di laboratorio, il problema viene detto di regressione. Quando viceversa l'uscita è una variabile categorica, come per esempio "sano/malato", il problema viene detto di classificazione.
- Apprendimento non supervisionato: si hanno a disposizione le sole variabili in ingresso e si vuole capire se esistono delle regolarità, come per esempio dei gruppi di pazienti con caratteristiche cliniche simili (*cluster analysis*). Sono stati proposti, implementati e impiegati in clinica molti modelli di apprendimento supervisionato e non supervisionato, alcuni dei quali con discreto successo nel supporto alla diagnostica, alla prognosi, e infine nella medicina di precisione;
- Apprendimento con rinforzo: ci si trova in una situazione in cui il sistema deve agire nell'ambiente, come nel caso di un robot in grado di muoversi autonomamente in uno spazio, e si vuole che il sistema

1. Un noto esempio di relazione lineare è rappresentato dalle variabili emoglobina e ematocrito: quando una variabile sale anche l'altra aumenta con una proporzione costante.

apprenda le migliori strategie di azione sulla base dei risultati delle azioni precedenti; vi sono alcuni esempi di impiego di questi metodi in campo farmaceutico.

Un algoritmo che ha avuto grande successo nel campo dell'apprendimento automatico, in particolare nel settore dell'apprendimento supervisionato, è stato chiamato rete neurale, perché ispirato al funzionamento del neurone biologico. Il modello lega le variabili in ingresso alla variabile in uscita mediante la combinazione di una funzione lineare degli ingressi, i cui parametri vengono chiamati pesi, con una funzione non lineare (a soglia nel modello originale) che modula la dipendenza della variabile di uscita con il valore della somma pesata dei valori degli ingressi. Questa unità di calcolo elementare può essere resa più complessa sia parallelizzandola, ovvero utilizzando più relazioni ingresso uscita con valori diversi dei pesi delle combinazioni lineari, sia mettendo più unità in serie (con una logica multistrato). Sono state inoltre proposte diverse strategie di combinazione delle variabili in ingresso e diversi tipi di funzioni non lineari per prevedere l'uscita. Nel caso dei modelli multistrato le uscite dei modelli dei primi strati possono essere utilizzate come ingressi degli strati successivi, sino ad arrivare alla previsione della variabile di uscita effettivamente misurata. I modelli che hanno queste caratteristiche vengono detti di deep learning, perché appunto propongono relazioni ingresso/uscita a "più strati". Questi modelli hanno proprietà interessanti: in particolare, permettono di trasformare matematicamente le variabili in ingresso, evidenziandone alcune proprietà, e mettendo poi queste proprietà in relazione con le uscite. Per esempio, se i dati in ingresso sono i pixel di un'immagine digitalizzata, questi algoritmi permettono di estrarre rappresentazioni intermedie, come per esempio evidenziare i bordi o la trama dell'immagine stessa, che possono essere impiegate nel passo finale di predizione.

I modelli di deep learning sono caratterizzati da un elevato numero di parametri e hanno quindi la necessità di essere appresi da grandi quantità di dati. Permettono, grazie all'abbondanza di parametri utilizzati, di riconoscere configurazioni complesse nei dati di ingresso e relazioni altrettanto complesse con le variabili di uscita. Consentono inoltre di utilizzare tutti i dati in formato digitale come ingressi del sistema, dalle immagini, ai segnali, fino ai testi. Una proprietà interessante di questi modelli profondi è inoltre la possibilità di riutilizzare i parametri dei primi strati, quelli che "trasformano" le variabili di ingresso evidenziandone le caratteristiche, anche in contesti diversi da quelli utilizzati per apprendere i modelli stessi. Per esempio, è stato possibile impiegare dei parametri appresi per distinguere immagini generiche contenenti fotografie di oggetti, animali e piante per costruire dei sistemi di classificazione dei tumori della pelle.

L'aumentata disponibilità di dati digitalizzati, il corrispondente aumento della capacità di calcolo (supportata anche da processori sviluppati nell'ambito dei giochi elettronici, come le Graphical Processing Units, GPU) e il raffinamento dei metodi di apprendimento profondo hanno portato a un enorme miglioramento delle prestazioni dei sistemi di machine learning, in particolare nel campo dell'analisi delle immagini e dei testi. In campo clinico ciò ha prodotto un rilevante aumento di sistemi di IA che, a valle di una sperimentazione clinica, sono diventati dispositivi medici software, riconosciuti dagli enti di certificazione e quindi approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) o marcati CE. Un recente aggiornamento dell'elenco dei prodotti di IA approvati dall'FDA vede il campo della radiologia come il settore più numeroso (679), seguito a grande distanza dalla cardiologia (90) e dalla neurologia (32). Il miglioramento della diagnostica per immagini rappresenta quindi l'ambito in cui l'IA è oggi divenuta realtà nella pratica. In campo radiologico è stato possibile realizzare studi clinici con elevati standard qualitativi grazie sia alla disponibilità di algoritmi performanti che alla qualità e alla riproducibilità dei dati.

In questo momento le soluzioni software che impiegano l'IA devono sottostare a diverse normative: il regolamento sui dispositivi medici, il regolamento sulla protezione dei dati personali (GDPR), e, nel futuro prossimo, il nuovo regolamento sui prodotti di Intelligenza Artificiale (AI-act).

Di recente, ci sono stati sviluppi tecnologici significativi che hanno portato a risultati sorprendenti, trasformando il panorama dell'uso dell'IA e creando nuove opportunità e sfide.

Da una parte sono state messe a punto delle strategie per realizzare dei modelli di apprendimento detti "generativi". Questi modelli sono stati ampiamente utilizzati, per esempio, per aumentare la qualità delle immagini fornendo sia come input sia come output del modello di apprendimento supervisionato i medesimi esempi. In altre parole, il modello è in grado di riprodurre i dati in ingresso. Con qualche accorgimento in termini di strumenti matematici sottostanti, la riproduzione dei dati in uscita può essere cambiata, fornendo una nuova "versione" del dato in ingresso, per esempio meno rumorosa, e, nel caso delle immagini, più definita. Con ulteriori opportune strategie computazionali è poi possibile usare questi modelli per generare nuovi dati, ovvero dati che si discostano maggiormente dai dati originali. I modelli generativi possono quindi essere usati per creare i cosiddetti "dati sintetici", che sono dati con le stesse caratteristiche statistiche dei dati originali, ma che possono avere numerosità più ampia e hanno problemi di protezione dei dati personali e clinici largamente inferiori. Questi dati possono essere per esempio utilizzati nel contesto di studi multicentrici che simulino studi osservazionali.

Dall'altra parte, l'enorme disponibilità di testi in formato digitalizzato ha consentito di utilizzare con grande successo un approccio noto come apprendimento auto-supervisionato (*self-supervised learning*). Il testo può essere visto come una sequenza di parole e quindi, partendo da un testo digitalizzato, è possibile costruire moltissimi scenari di apprendimento, come prevedere la prossima parola note le parole precedenti o la prima parola note le parole che sono state scritte in seguito o infine una parola che è preceduta o seguita da altre parole. Inoltre, tutti questi problemi possono essere studiati anche congiuntamente apprendendo modelli in parallelo fra loro.

La combinazione degli approcci usati nell'analisi dei testi con i modelli generativi ha permesso di costruire dei sistemi computazionali in grado di generare testi partendo da descrizioni date in ingresso e di rispondere quindi a domande degli utenti. Questi approcci sono caratterizzati da modelli con elevatissima complessità (multipli di miliardi di parametri) che vengono appresi da centinaia o migliaia di terabyte di dati. Questi sistemi sono detti Large Language Models (LLM) e il loro impiego rappresenta una delle attuali frontiere dell'IA, risultando quindi di grande interesse anche in campo clinico.

Un aspetto interessante dei modelli con grandi quantità di parametri è legato alla loro capacità descrittiva, che permetterebbe di affrontare problemi senza dover "riallenare" i modelli su dati a disposizione di un centro clinico, o al più potendoli raffinare stimando solo una piccolissima porzione dei loro parametri. Recentemente, sono stati sviluppati diversi modelli su grande scala (ma non così grande come alcuni LLM) specializzati nel prevedere regolarità, utilizzando per esempio cartelle cliniche informatizzate. Questi modelli vengono chiamati Modelli Fondazionali o "Foundational Models".

La valutazione e validazione delle performance dei modelli generativi è un tema complesso, che, differentemente dai modelli predittivi, deve ancora trovare strade completamente soddisfacenti.

6.2.2. Applicazioni in campo clinico

In accordo con alcuni recenti lavori di rassegna, possiamo classificare gli ambiti di applicazione dell'IA in clinica come segue: i) sistemi di supporto alla diagnostica; ii) sistemi di assistenza al trattamento; iii) sistemi di supporto alla pianificazione sanitaria e per la salute pubblica; iv) sistemi di supporto ai pazienti.

Sistemi di supporto alla diagnostica

Molti sistemi che sono stati pubblicati e poi sono divenuti dispositivi medici sono dedicati a migliorare le capacità diagnostiche, in particolare

aumentando le capacità di analisi dei sistemi di analisi delle immagini. In questi casi l'IA è impiegata in tutte le fasi dell'analisi delle immagini: dalla raccolta dati, al miglioramento della qualità dei dati stessi e infine alla loro interpretazione. Sono presenti diverse soluzioni commerciali che riguardano l'analisi dei dati di risonanza, TAC e l'interpretazione delle mammografie. Vi sono poi vari lavori e sistemi informatizzati che riguardano l'analisi della retina e lo studio delle lesioni cutanee e dei tumori della pelle.

Aree di interesse sono anche rappresentate dall'automazione delle analisi di laboratorio e dalla generazione di report standardizzati.

Un ambito dove l'IA ha trovato largo spazio è rappresentato dall'interpretazione dei dati molecolari, come i dati di genomica e proteomica. In particolare, vi sono anche prodotti commerciali che effettuano l'analisi delle varianti geniche in modo semiautomatizzato, con applicazioni nell'ambito dei tumori e delle malattie rare.

Sistemi di assistenza al trattamento

L'informatizzazione delle linee guida per la gestione di molte patologie e la successiva traduzione in un sistema di supporto alle decisioni in grado di interpretare i dati dei pazienti e identificare le raccomandazioni più opportune è uno degli ambiti più studiati nel campo dell'IA "basata-su-conoscenza" (ovvero non sugli approcci di apprendimento automatico). Viceversa, i metodi di IA basati su strategie di apprendimento sono stati spesso impiegati in alternativa ai metodi statistici tradizionali per derivare prognosi dei pazienti e quindi per supportare la pianificazione terapeutica. Svariate applicazioni includono sia l'analisi dei dati in contesti clinici critici, come le unità di terapia intensiva, sia previsioni a lungo o lunghissimo termine nel campo delle malattie croniche, come il diabete, sia infine l'impiego di biomarcatori per la scelta delle terapie nella medicina di precisione. È interessante notare come tra i prodotti commerciali vi siano anche sistemi di navigazione chirurgica in odontoiatria, urologia e chirurgia plastica.

Sistemi di supporto alla pianificazione sanitaria e per la salute pubblica

Seppure solo limitatamente collegati alla clinica, i sistemi di IA per la salute pubblica possono essere visti come una naturale evoluzione degli approcci provenienti dall'analisi statistica (data science) uniti ad algoritmi di pianificazione propri della ricerca operativa.

È stato paradigmatico il caso del Covid-19, che ha spinto alla realizzazione di iniziative di cooperazione a livello internazionale per condividere e analizzare i dati, descrivere mediante modelli di IA l'evoluzione della patologia e studiare le relazioni fra l'andamento della patologia e le diverse politiche di intervento che le differenti nazioni e regioni hanno messo in atto.

Sistemi di supporto ai pazienti

L'IA è stata impiegata, e verosimilmente lo sarà sempre più nel prossimo futuro, nel supporto ai pazienti attraverso il supporto all'autogestione e le terapie digitali.

Gli assistenti virtuali, progettati per simulare una conversazione umana, possono offrire supporto personalizzato ai pazienti. Questi strumenti consentono di aiutare i pazienti a identificare problemi di salute, fornire consigli medici, ricordare di assumere farmaci, programmare appuntamenti e monitorare i segni vitali. Possono anche raccogliere informazioni sulla salute dei pazienti e inviarle agli operatori sanitari, riducendo il carico di lavoro e migliorando i risultati per i pazienti.

Le terapie digitali sono soluzioni tecnologiche che forniscono interventi terapeutici per mezzo di tecnologie digitali per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia. Le terapie digitali devono essere approvate seguendo un paradigma simile all'approvazione della terapia farmacologica.

Un'area promettente nel campo delle terapie digitali è rappresentata dagli interventi nel campo della salute mentale. Applicazioni basate su IA possono assistere nella diagnosi precoce e nel monitoraggio delle condizioni di salute mentale, migliorando l'aderenza ai trattamenti. L'impiego di modelli generativi sembra a riguardo promettente, seppure permangano dei dubbi sulle strategie più opportune per la sperimentazione e la definizione di elementi di salvaguardia per il paziente durante il loro impiego.

Un'area complementare a quanto descritto è quella che riguarda l'educazione sanitaria dei pazienti su diagnosi, opzioni di trattamento e misure preventive. I sistemi di IA possono adattare i materiali educativi a diversi livelli di lettura, migliorando la comprensione e l'autogestione dei pazienti.

6.2.3. Intelligenza artificiale generativa e impatto in clinica

L'impiego dell'intelligenza artificiale generativa in clinica è uno degli attuali argomenti di frontiera della ricerca. Dall'avvento di ChatGPT il numero di articoli pubblicati è cresciuto vertiginosamente e sono stati pubblicati anche alcuni studi clinici che ne hanno visto l'utilizzo per scopi diversi. Per esempio, uno studio ha confrontato le risposte date alle domande dei pazienti di un sistema basato su IA e dei medici clinici e ha notato come le prime fossero giudicate oltre che corrette, più empatiche rispetto a quelle dei clinici. L'impiego sistematico di modelli generativi e

Large Language Models deve essere effettuato con grande cautela, a causa di diversi punti critici che devono essere considerati con attenzione. Tali punti includono: i) la difficoltà nel dare garanzie sulla correttezza delle risposte, ii) le enormi conseguenze negative di errori diagnostico/terapeutici, iii) la necessità di spiegare le risposte date, iv) la salvaguardia della proprietà intellettuale, v) la difficoltà di modificare i flussi di lavoro clinici e infine vi) la privacy e la sicurezza dei dati dei pazienti. Non a caso, in alcuni centri strumenti come GPT vengono impiegati per supportare le attività che non impattano direttamente su scelte diagnostico/terapeutiche. Per esempio, è possibile impiegarli per fare sintesi di documenti esistenti, per generare la documentazione amministrativa o infine per la registrazione e trascrizione automatica delle conversazioni con i pazienti.

6.2.4. Verso sistemi di IA “degni di fiducia”

Su iniziativa della Commissione Europea tra il 2019 e il 2020, grazie a un gruppo di esperti di alto livello sull'intelligenza artificiale (AI HLEG), sono stati definiti alcuni criteri per la definizione di sistemi di intelligenza artificiale “degni di fiducia” (Trustworthy AI). Questi principi sono stati tenuti in considerazione anche nella formulazione del Regolamento Europeo sull'Intelligenza Artificiale.

L'IA degna di fiducia è basata su sette requisiti chiave: i) supervisione umana dei processi decisionali; ii) robustezza tecnica e sicurezza; iii) privacy e governance dei dati; iv) trasparenza; v) non discriminazione, equità, rispetto per le diversità; vi) attenzione per il benessere ambientale e sociale; vii) responsabilità. Il rispetto di questi requisiti è ovviamente fondamentale nel campo delle applicazioni cliniche, che sono per loro natura “critiche per la sicurezza” (safety critical). Ricercatori, tecnologi, imprese e personale sanitario hanno quindi il dovere fondamentale di lavorare verso la realizzazione di soluzioni che permettano di costruire un ambiente degno di fiducia, dove le tecnologie di IA possano essere impiegate per il massimo beneficio dei pazienti e per supportare nel modo migliore possibile gli operatori sanitari. Molte attività in questo campo sono in corso e la loro piena realizzazione sarà una condizione ineludibile perché non avvengano altri “inverni” per l'IA, fatti di disillusione dopo che è stata generata un'aspettativa eccessiva nei suoi confronti.

Riferimenti bibliografici

- Alowais S.A., “Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice”, *BMC Medical Education*, 2023, 23: 689.
- Anonymous, “Assessment List for Trustworthy Artificial Intelligence (ALTAI) for self-assessment”, *Shap. Eur. Digit. Future – Eur. Comm.* 2020, <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/assessment-list-trustworthy-artificial-intelligence-altai-self-assessment> (accesso 5 luglio 2024).
- Arabzadeh N., Bagheri E., “A self-supervised language model selection strategy for biomedical question answering.”, *J Biomed Inform*, 2023 Oct, 146: 104486.
- Ayers J.W. *et al.*, “Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum”, *JAMA Intern Med*, 2023 Jun 1, 183(6): 589-596.
- Barkan E., Porta C. *et al.*, “Artificial intelligence-based prediction of overall survival in metastatic renal cell carcinoma”, *Front Oncol*, 2023 Feb 16, 13: 1021684.
- Caulfield B., “CPU vs GPU: What’s the difference?”, *NVIDIA Blog* (2009). <https://blogs.nvidia.com/blog/2009/12/16/whats-the-difference-between-a-cpu-and-gpu/> (accesso 24 aprile 2024).
- Center for Devices and Radiological Health, Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices, FDA (2024), www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices (accesso 5 luglio 2024).
- Chew H.S.J., “The Use of Artificial Intelligence-Based conversational agents (Chatbots) for weight loss: scoping review and practical recommendations”, *JMIR Med Inform*, 2022, 10(4): e32578.
- Curtis R.G. *et al.*, “Improving user experience of virtual Health Assistants: scoping review”, *J Med Internet Res*, 2021, 23(12): e31737.
- Dagliati A., Marini S. *et al.*, “Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications”, *J Diabetes Sci Technol*, 2018 Mar, 12(2), 295-302.
- Esteva A., Robicquet A., Ramsundar B., Kuleshov V., DePristo M., Chou K., Cui C., Corrado G., Thrun S., Dean J., “A guide to deep learning in healthcare”, *Nat Med*, 2019 Jan, 25(1): 24-29.
- Fitzpatrick K.K., Darcy A., Vierhile M., “Delivering cognitive behavior therapy to young adults with symptoms of depression and anxiety using a fully automated conversational agent (woebot): a randomized controlled trial”, *JMIR Mental Health*, 2017, 4(2): e19.
- Goodfellow I., Bengio Y., Courville A., *Deep Learning*, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2016.
- Görtz M. *et al.*, “An artificial intelligence-based chatbot for prostate cancer education: design and patient evaluation study”, *Digit Health*, 2023, 9.
- Gouda W., Sama N.U., Al-Waakid G., Humayun M., Jhanjhi N.Z., “Detection of Skin Cancer Based on Skin Lesion Images Using Deep Learning”, *Healthcare* (Basel), 2022 Jun 24, 10(7): 1183.
- Graham S. *et al.*, “Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an overview”, *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(11): 116.

- Haug C.J., Drazen J.M., “Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine”, *N Engl J Med.*, 2023, 388(13): 1201-8.
- Haykin S., *Neural networks and learning machines*, Pearson Education, Upper Saddle River, NJ, Third edition, 2009.
- James G., Witten D., Hastie T., Tibshirani R., *An Introduction to Statistical Learning*, Springer, 2023.
- Kim J.W., Jones K.L., D’Angelo E., “How to prepare prospective psychiatrists in the era of Artificial Intelligence”, *Acad Psychiatry*, 2019, 43(3): 337-9.
- Lee P., Goldberg C., Kohane I., *The AI revolution in medicine: GPT-4 and beyond*, Pearson, 2023.
- Mervak B.M., Fried J.G., Wasnik A.P., “A Review of the Clinical Applications of Artificial Intelligence in Abdominal Imaging”, *Diagnostics (Basel)*, 2023 Sep 8, 13(18): 2889.
- Mitchell T., *Machine Learning*, McGraw-Hill, 1997.
- Musen M.A., van der Lei J., “Knowledge engineering for clinical consultation programs: modeling the application area”, *Methods Inf Med*, 1989 Jan, 28(1): 28-35.
- Novoloaca A., Broc C., Beloeil L., Yu W.H., Becker J., “Comparative analysis of integrative classification methods for multi-omics data”, *Brief Bioinform*, 2024 May 23, 25(4): bbae331.
- Ong A.Y. *et al.*, “AI as a Medical Device for Ophthalmic Imaging in Europe, Australia, and the United States: Protocol for a Systematic Scoping Review of Regulated Devices”, *JMIR Res Protoc*, 2024 Mar, 14, 13: e52602.
- Ozaki Y. *et al.*, “Integrating Omics Data and AI for Cancer Diagnosis and Prognosis”, *Cancers (Basel)*, 2024 Jul 3, 16(13): 2448.
- Pala D. *et al.*, “A New Interactive Tool to Visualize and Analyze COVID-19 Data: The PERISCOPE Atlas”, *Int J Environ Res Public Health*, 2022 Jul 26, 19(15): 9136.
- Peleg M., “Computer-interpretable clinical guidelines: a methodological review”, *J Biomed Inform*, 2013 Aug, 46(4): 744-63.
- Podrecca C *et al.*, “A comparative analysis of the effects of containment policies on the epidemiological manifestation of the Covid-19 pandemic across nine European countries”, *Sci Rep*, 2023 Jul 19, 13(1): 11631.
- Prediger L., Jälkö J., Honkela A., Kaski S., “Collaborative learning from distributed data with differentially private synthetic data”, *BMC Med Inform Decis Mak*, 2024 Jun 14, 24(1): 167.
- Rajaram S., Mitchell C.S., “Data Augmentation with Cross-Modal Variational Autoencoders (DACMVA) for Cancer Survival Prediction”, *Information (Basel)*, 2024 Jan, 15(1): 7.
- Reitsam N.G., Enke J.S., Vu Trung K., Märkl B., Kather J.N., “Artificial Intelligence in Colorectal Cancer: From Patient Screening over Tailoring Treatment Decisions to Identification of Novel Biomarkers”, *Digestion*, 2024 Jun, 12: 1-14.
- Roski J., Maier E.J., Vigilante K., Kane E.A., Matheny M.E., “Enhancing trust in AI through industry self-governance”, *J Am Med Inform Assoc*, 2021 Jul 14, 28(7): 1582-1590.

- Schmidt L., Pawlitzki M., Renard B.Y., Meuth S.G., Masanneck L., “The three-year evolution of Germany’s Digital Therapeutics reimbursement program and its path forward”, *NPJ Digit Med*, 2024 May 24, 7(1): 139.
- Scott I.A., Zuccon G., “The new paradigm in machine learning – foundation models, large language models and beyond: a primer for physicians”, *Intern Med J*, 2024 May, 54(5): 705-715.
- Shortliffe E.H., “Mycin: A Knowledge-Based Computer Program Applied to Infectious Diseases”, *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care*, 1977, 66-69.
- Sim I., Gorman P., Greenes R.A., Haynes R.B., Kaplan B., Lehmann H., Tang P.C., “Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine”, *J Am Med Inform Assoc*, 2001 Nov-Dec, 8(6): 527-34.
- Taha I. *et al.*, “Phenotypic Variation in Two Siblings Affected with Shwachman-Diamond Syndrome: The Use of Expert Variant Interpreter (eVai) Suggests Clinical Relevance of a Variant in the KMT2A Gene”, *Genes (Basel)*, 2022 Jul 23, 13(8): 1314.
- Taylor C.R., Monga N., Johnson C., Hawley J.R., Patel M., “Artificial Intelligence Applications in Breast Imaging: Current Status and Future Directions”, *Diagnostics (Basel)*, 2023 Jun 13, 13(12): 2041.
- Tosca E.M., De Carlo A., Ronchi D., Magni P., “Model-Informed Reinforcement Learning for Enabling Precision Dosing Via Adaptive Dosing”, *Clin Pharmacol Ther*, 2024 Jul 11.
- Trager M.H., Gordon E.R., Breneman A., Weng C., Samie F.H., “Artificial Intelligence for Non-Melanoma Skin Cancer”, *Clin Dermatol*, 2024 Jun, 24: S0738-081X(24)00100-7.
- Umeton R. *et al.*, “GPT-4 in a Cancer Center – Institute-Wide Deployment Challenges and Lessons Learned”, *NEJM AI*, 2024, 1(4).
- Vandenberg O., Durand G., Hallin M., Diefenbach A., Gant V., Murray P. *et al.*, “Consolidation of clinical Microbiology Laboratories and introduction of Transformative Technologies”, *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(2).
- www.europarl.europa.eu/topics/it/article/20200827STO85804/che-cos-e-l-intelligenza-artificiale-e-come-viene-usata (accesso 14 luglio 2024).
- Yang J., Hao S. *et al.*, “The application of artificial intelligence in the management of sepsis”, *Med Rev*, 2023 Nov 28, 3(5): 369-380.

6.3. Rischi dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica

di *Eugenio Santoro**

Le applicazioni dell'intelligenza artificiale in medicina e nella pratica clinica sono state ben documentate nel precedente capitolo. Notevoli passi sono stati fatti nell'ambito dello sviluppo di strumenti di supporto nel campo diagnostico e predittivo, di sistemi di supporto alle decisioni (specialmente quando queste fanno riferimento a trattamenti farmacologici), di strumenti di comunicazione medico-paziente, per la ricerca clinica e farmacologia, e per l'organizzazione del lavoro di medici e ospedali.

L'uso di questa tecnologia, l'impiego di questi strumenti, non è tuttavia privo di rischi. Da sempre l'uso delle nuove tecnologie, soprattutto quelle digitali, ha comportato diversi rischi, tra cui la vulnerabilità a cyber attacchi, la violazione della privacy dei dati personali e l'ineguaglianza nell'accesso che può ampliare il divario sociale ed economico. Nel caso dell'intelligenza artificiale usata nel contesto clinico, ci si trova però ad affrontare rischi nuovi, che, se non attentamente conosciuti e propriamente affrontati, potrebbero pregiudicare l'esito delle cure e la salute degli assistiti. Questo capitolo illustra i principali rischi e descrive le principali proposte per affrontarli e ridurle, per quanto possibile, la portata.

6.3.1. *Il rischio dei bias*

Uno dei rischi più importanti e documentati riguarda i possibili bias (o distorsioni) che possono minare l'equità delle applicazioni cliniche.

Un esempio, recentemente pubblicato su *Jama Network Open*, può dare una idea di quanto i bias possono condizionare la risposta a una semplice domanda. Questo studio ha analizzato le immagini generate da 5 sistemi diversi di intelligenza artificiale generativa (specializzati in generazione di immagini) di medici statunitensi (questa era stata la richiesta fornita dai ricercatori ai rispettivi motori di ricerca), confrontandole con i dati demografici della effettiva popolazione medica che opera negli Stati Uniti. Di 1.000 immagini create dalle piattaforme, l'82% riguardava medici bianchi e il 93% medici uomini, evidenziando una significativa sottorappresentazione di medici asiatici, latini e donne (rispettivamente presenti nei database ufficiali con percentuali del 21%, 7% e 38%). Inoltre, ogni piattaforma

* Responsabile dell'Unità per la ricerca in sanità digitale e terapie digitali. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

mostrava differenze significative nella distribuzione di razza, etnia e genere con alcune che non restituivano, per esempio, alcuna immagine di medico donna o di medico asiatico.

I bias nell'intelligenza artificiale possono derivare da diversi fattori, tra cui la tipologia di dati utilizzati per addestrare gli algoritmi. Se i dataset non rappresentano adeguatamente la popolazione generale, l'intelligenza artificiale può fornire risultati imprecisi e discriminatori. Per esempio, in alcune applicazioni di diagnosi precoce, un algoritmo potrebbe funzionare peggio per specifici gruppi di pazienti, portando a diagnosi tardive e trattamenti inadeguati. Inoltre, i bias possono influenzare le decisioni cliniche, alterando le raccomandazioni terapeutiche e amplificando le disuguaglianze nel sistema sanitario. Esistono in letteratura casi documentati in cui strumenti di intelligenza artificiale non potevano rispondere correttamente a domande diagnostiche o prognostiche perché i pazienti in questione non erano adeguatamente rappresentati nel campione di addestramento. Per esempio, per alcuni sistemi di intelligenza artificiale per la diagnosi dei melanomi, è stata dimostrata una limitata presenza di immagini di pazienti afro-americani, evidenziando un problema significativo nella formazione dei modelli di apprendimento.

Un altro problema associato ai bias è l'interpretazione dei dati. Gli algoritmi possono amplificare pregiudizi umani già presenti nei dati storici, perpetuando stereotipi e pratiche scorrette. Per affrontare questi problemi, è cruciale implementare strategie di mitigazione, come la diversificazione dei dataset e l'adozione di tecniche di auditing per identificare e correggere i bias.

6.3.2. *Il fenomeno della black box*

Il fenomeno della “black box” nell'ambito dell'intelligenza artificiale si riferisce alla difficoltà di comprendere e spiegare il funzionamento interno di algoritmi complessi, specialmente quelli basati su tecniche di apprendimento profondo. Questi modelli, sebbene possano produrre risultati estremamente accurati, operano in modo tale che le loro decisioni appaiono come un mistero. Le reti neurali, per esempio, elaborano enormi quantità di dati attraverso molteplici strati, ciascuno dei quali contribuisce in modo non lineare al risultato finale. Questo rende praticamente impossibile ricostruire il processo decisionale in modo chiaro e comprensibile.

La mancanza di trasparenza può essere problematica in settori critici, come la sanità. Per esempio, un algoritmo di intelligenza artificiale potrebbe formulare una determinata diagnosi, una specifica prognosi o un dato sug-

gerimento sul trattamento più efficace per un paziente e i medici potrebbero voler sapere come sono state formulate quelle decisioni. Senza una spiegazione adeguata, il rischio di sfiducia nei confronti della tecnologia aumenta, rendendo i medici più riluttanti ad adottare queste soluzioni innovative.

Un altro aspetto preoccupante del fenomeno della black box è il potenziale per l'amplificazione di bias esistenti. Se i dati di addestramento utilizzati per sviluppare un modello contengono pregiudizi razziali, di genere o socioeconomici, l'algoritmo potrebbe perpetuare queste ingiustizie, portando a risultati discriminatori.

Per affrontare queste problematiche, si sta sviluppando il campo dell'“Explainable AI” (XAI), che mira a rendere i processi decisionali degli algoritmi più trasparenti e comprensibili. Tecniche di XAI cercano di fornire spiegazioni sui risultati in un linguaggio accessibile, permettendo agli utenti di capire le motivazioni alla base di una decisione automatizzata. Questo non solo promuove la fiducia, ma anche la responsabilità, poiché consente di valutare l'equità e l'accuratezza delle decisioni prese.

La sfida principale consiste quindi nel bilanciare la complessità dei modelli con la necessità di trasparenza. È importante che i ricercatori e gli sviluppatori di intelligenza artificiale siano consapevoli delle implicazioni etiche e sociali delle loro creazioni. La progettazione di sistemi di intelligenza artificiale che siano sia efficaci sia giusti richiede un approccio multidisciplinare, coinvolgendo esperti di etica, sociologia e diritto.

6.3.3. La validità scientifica delle soluzioni di intelligenza artificiale

Prima di un loro definitivo impiego nella pratica clinica, i sistemi di intelligenza artificiale dovrebbero essere validati dal punto di vista scientifico. Tutte le autorità regolatorie internazionali sono d'accordo sul fatto che tali sistemi siano associati a dispositivi medici e quindi regolamentati (sia dal punto di vista della approvazione all'immissione nel mercato, sia a eventuali meccanismi di prescrivibilità e rimborsabilità) dalle normative in vigore in ciascuno dei loro Paesi. Sebbene in generale ciò accada (nella Unione Europea il processo è regolato dal Regolamento UE 2017/745), occorre registrare il fatto che non sempre i modelli di intelligenza artificiale sono accuratamente testati dal punto di vista scientifico e clinico. Gli esperti sono infatti concordi nel ritenere che andrebbero condotti studi clinici metodologicamente più accurati, che coinvolgano più centri e ospedali e che valutino gli effetti dei sistemi di intelligenza artificiale su un

adeguato campione rappresentativo della popolazione presa in esame, in un contesto clinico di real world. Tali esperti osservano infatti che molte delle validazioni (anche quelle pubblicate sulle riviste mediche) si basano su studi retrospettivi, monocentrici (che impediscono quindi di generalizzare i risultati), quasi mai prospettici o basati su sperimentazioni cliniche randomizzate, considerate oggi il gold standard anche per la valutazione scientifica delle tecnologie digitali.

Prendiamo, per esempio, gli strumenti basati sull'intelligenza artificiale approvati dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti, che oggi sono stimate in oltre 950. Uno studio recentemente pubblicato su Nature medicine che ha esaminato 521 applicazioni disponibili fino allo scorso anno ha dimostrato che 144 sono state etichettate come “convalidate retrospettivamente”, 148 sono state “convalidate prospetticamente” e che solo 22 sono state convalidate utilizzando studi clinici randomizzati. In particolare, questo studio ha evidenziato che il 43% dei 521 dispositivi medici approvati non disponeva di dati di validazione clinica pubblicati.

Queste considerazioni, a ben vedere, erano già contenute nel 2021 in un documento intitolato “Linee guida sull’uso dei sistemi di intelligenza artificiale in ambito diagnostico” pubblicato dal Ministero della Salute e che, unico nel suo genere nel panorama istituzionale, rappresenta uno strumento importante per chi sviluppa e studia sistemi di intelligenza artificiale.

D'altra parte, a queste conclusioni è giunto anche il National Health Service inglese che in anni recenti si è espresso contro l'impiego nella pratica clinica di sistemi di intelligenza artificiale in uno specifico ambito (quello diagnostico) in attesa di ottenere da studi clinici prospettici (e possibilmente randomizzati) condotti in un contesto clinico reale prove di sicurezza ed efficacia più solide.

6.3.4. *Il fenomeno del deskilling*

Il fenomeno del “deskilling” in ambito medico si riferisce alla perdita di abilità e competenze da parte dei professionisti a causa dell'uso crescente di tecnologie avanzate. Con l'adozione di strumenti automatizzati e intelligenza artificiale per diagnosi e trattamenti, i medici possono diventare meno coinvolti in alcune procedure cliniche. Questo può portare a una diminuzione della loro capacità di prendere decisioni autonome e risolvere problemi complessi. Inoltre, una dipendenza eccessiva dalla tecnologia può ridurre le opportunità di apprendimento pratico, con il rischio che le nuove generazioni di medici non sviluppino le competenze

necessarie. È cruciale trovare un equilibrio tra l'uso della tecnologia e la formazione continua, garantendo che i professionisti mantengano le loro abilità cliniche fondamentali.

6.3.5. *Privacy e sicurezza informatica*

La privacy e la sicurezza informatica sono aspetti cruciali nell'ambito dello sviluppo e dell'impiego di sistemi di intelligenza artificiale, specialmente quando tali sistemi raccolgono, elaborano e rendono disponibili e utilizzabili i dati clinici. I sistemi di intelligenza artificiale richiedono grandi quantità di dati, spesso sensibili, per addestrare i modelli. Questo solleva preoccupazioni riguardo alla protezione delle informazioni personali e alla gestione etica dei dati. Un uso improprio dei dati raccolti può portare a violazioni della privacy, discriminazione e mancato rispetto delle normative vigenti.

Per garantire la sicurezza informatica, è fondamentale implementare misure robuste di protezione dei dati, come la crittografia e l'accesso limitato. Il Regolamento UE 2017/745 che disciplina l'immissione nel mercato di strumenti di intelligenza artificiale in ambito medico, contiene numerosi riferimenti alla normativa su privacy e sicurezza a cui tali strumenti devono aderire. Tuttavia, è importante che le organizzazioni adottino politiche chiare sulla raccolta e l'utilizzo dei dati, assicurando trasparenza verso gli utenti. La formazione continua del personale sulla gestione dei dati sensibili è altrettanto essenziale. In un contesto in cui l'intelligenza artificiale sta diventando sempre più pervasiva, è cruciale bilanciare innovazione e rispetto della privacy, per costruire fiducia e garantire un uso responsabile delle tecnologie.

6.3.6. *Le responsabilità di chi usa i sistemi di intelligenza artificiale*

Uno dei motivi che rallentano l'uso dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica è la questione della responsabilità. Se un sistema non funziona bene, chi è responsabile? È il medico che lo utilizza o l'azienda che lo ha creato? La legge chiarisce che il medico è sempre l'ultimo a prendere le decisioni. Oggi, i sistemi di intelligenza artificiale sono considerati dispositivi medici e possono essere utilizzati dai medici come qualsiasi altro strumento medico. Quindi, non dobbiamo pensare all'intelligenza artificiale come a qualcosa che sostituisce il medico, ma piuttosto come a uno strumento che lo supporta e lo aiuta nel suo lavoro.

6.3.7. *La conoscenza da parte dei medici*

La (limitata) conoscenza da parte dei medici e degli operatori sanitari dell'intelligenza artificiale applicata alla medicina e al campo medico riduce inevitabilmente l'impiego di tali strumenti. Diversi studi condotti negli ultimi mesi sono concordi nel quantificare in circa il 10% la percentuale di coloro che conoscono la materia e sono pronti a utilizzare queste nuove tecnologie. Serve quindi un ampio programma di formazione su queste tematiche che veda coinvolti non solo esperti di tecnologia e di clinica, ma anche metodologi, avvocati, ingegneri, data scientists, università, società scientifiche, ordini dei medici ed eticisti.

6.3.8. *Gli aspetti etici*

Un altro aspetto che ostacola l'uso dell'intelligenza artificiale in medicina è la questione etica. Questo solleva diverse domande importanti: fino a che punto può arrivare un medico nell'utilizzare questi sistemi? Esiste un limite che non si dovrebbe superare? E con quale livello di autonomia, trasparenza ed equità può un medico usare queste tecnologie? Queste sono questioni che richiedono riflessioni approfondite. Inoltre, il tema etico si intreccia inevitabilmente con quello economico. Negli Stati Uniti, per esempio, alcuni assicurati hanno intentato cause legali contro le compagnie di assicurazione per l'uso di algoritmi che limitano le cure post-acute, nonostante le preoccupazioni dei medici sul fatto che i pazienti non potessero essere dimessi in sicurezza. Esistono molti documenti che trattano questi temi, tra cui quelli dell'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblicati nel 2021 e nel 2023. Questi documenti sottolineano l'importanza di proteggere l'autonomia umana, promuovere il benessere e la sicurezza, e garantire trasparenza, equità, inclusività e affidabilità, nonché la valutazione delle tecnologie da parte di enti indipendenti dalle aziende produttrici.

6.3.9. *Conclusioni*

In conclusione, l'intelligenza artificiale ha il potenziale di trasformare radicalmente il panorama medico, migliorando l'efficienza, la precisione e la personalizzazione delle cure. Tuttavia, è fondamentale conoscere i rischi che possono emergere e affrontare le sfide associate a queste tecnologie per garantirne un utilizzo equo e responsabile. Con un approccio

attento e collaborativo, che veda coinvolte Istituzioni, società scientifiche e professionisti provenienti da mondi contigui a quello dell'intelligenza artificiale (ingegneri, ricercatori, clinici, metodologi, comunicatori e divulgatori scientifici, data scientists, esperti di diritto, filosofi), i rischi e i limiti all'uso dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica possono essere affrontati al fine di identificare percorsi e soluzioni che avvicinino il medico a questo mondo.

Riferimenti bibliografici

- Santoro E. (2023), "Intelligenza artificiale in medicina: siamo pronti?", *Recenti Prog Med*, 114(3):142-144. doi 10.1701/3981.39636.
- Lee S.W., Morcos M., Lee D.W., Young J. (2024), "Demographic Representation of Generative Artificial Intelligence Images of Physicians", *JAMA Netw Open*, 7(8): e2425993. doi: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2822031>.
- Wen D. *et al.*, "Characteristics of publicly available skin cancer image datasets: a systematic review", *The Lancet Digital Health*, 4(1): e64-e74.
- Sajid A. (2023), "Explainable Artificial Intelligence (XAI): What we know and what is left to attain Trustworthy Artificial Intelligence", *Information Fusion*, 99: 101805. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2023.101805>
- Unione Europea. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio. Unione Europea, 5 aprile 2017. Url: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>.
- Nagendran M., Chen Y., Lovejoy C.A., Gordon A.C., Komorowski M., Harvey H., Topol E.J., Ioannidis J.P.A., Collins G.S., Maruthappu M. (2020), "Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies", *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m689. <https://doi.org/10.1136/bmj.m689>.
- Han R. *et al.*, "Randomised controlled trials evaluating artificial intelligence in clinical practice: a scoping review", *The Lancet Digital Health*, 6(5): e367-e373.
- Muralidharan V., Adewale B.A., Huang C.J. *et al.* (2024), "A scoping review of reporting gaps in FDA-approved AI medical devices", *npj Digit. Med.*, 7, 273. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01270-x>.
- Ministero della Salute. I sistemi di intelligenza artificiale come strumento di supporto alla diagnostica. Ministero della Salute, 9 novembre 2021. Url: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3218_allegato.pdf.
- Wise J. (2023), "NICE says there is insufficient evidence to support use of AI for lung cancer diagnosis", *BMJ (Clinical research ed.)*, 383: 2284. <https://doi.org/10.1136/bmj.p2284>.
- Gallazzi E., La Maida G.A., Cabitza F. (2023), "Editorial: Clinical Integration of Artificial Intelligence in Spine Surgery: Stepping in a new Frontier", *Frontiers in surgery*, 10, 1351643. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1351643>.

Doctor 33, *Intelligenza artificiale, timori nell'uso tra i medici. Solo il 10% si considera pronto a usarla*. Doctor 33 11 ottobre 2024. Url: www.doctor33.it/articolo/62426/intelligenza-artificiale-timori-nelluso-tra-i-medici-solo-il-10-si-considera-pronto-a-usarla.

WHO (2024), *Ethics and governance of artificial intelligence for health: Guidance on large multi-modal models*, WHO. Url: <https://iris.who.int/handle/10665/375579>.

WHO (2021), *Ethics and governance of artificial intelligence for health*, WHO, 28 giugno. Url: www.who.int/publications/i/item/9789240029200.

7. Applicazioni della intelligenza artificiale nella clinica e nella ricerca

7.1. Nuove frontiere della prevenzione

di *Stefania Boccia**, *Francesco Andrea Causio**, *Sara Farina**

7.1.1. *Prevenzione personalizzata: dalla predizione del rischio individuale all'intervento di prevenzione*

La prevenzione rappresenta uno degli aspetti fondamentali per garantire la sostenibilità a lungo termine dei sistemi sanitari, soprattutto in Italia, dove l'invecchiamento della popolazione e l'aumento delle malattie croniche incidono significativamente sull'uso delle risorse sanitarie e sulla qualità della vita. Un approccio preventivo basato sulle migliori evidenze di efficacia ha il potenziale di ridurre l'incidenza delle malattie e limitare la necessità di trattamenti costosi e complessi, migliorando allo stesso tempo la qualità della vita delle persone. Tuttavia, affinché sia efficace nella vita reale, la prevenzione deve andare oltre le raccomandazioni generali e considerare le caratteristiche uniche di ciascun individuo.

In questo contesto, la “prevenzione personalizzata” rappresenta un approccio finalizzato a prevenire l'insorgenza, la progressione e la ricorrenza di malattie attraverso interventi mirati che tengano conto delle informazioni biologiche, ambientali, comportamentali, socioeconomiche e culturali di ciascun individuo; tali interventi dovrebbero essere tempestivi, efficaci ed equi, al fine di mantenere il miglior equilibrio possibile nella traiettoria della salute nel corso della vita. Questa definizione è stata fornita dal consorzio del progetto PROPHET – *a PeRsOnalised*

* Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Prevention roadmap for the future HEalThcare, finanziato dal programma Horizon Europe, che mira a sviluppare un'agenda strategica di ricerca e innovazione (SRIA) per supportare l'implementazione di programmi di prevenzione personalizzati. In particolare, PROPHET si concentra su diversi aspetti chiave della prevenzione personalizzata, inclusa la raccolta e l'analisi di dati genomici e omici, lo sviluppo di modelli predittivi per la stratificazione del rischio e l'implementazione di interventi preventivi mirati, puntando a integrare queste componenti in un sistema sanitario coeso ed efficiente.

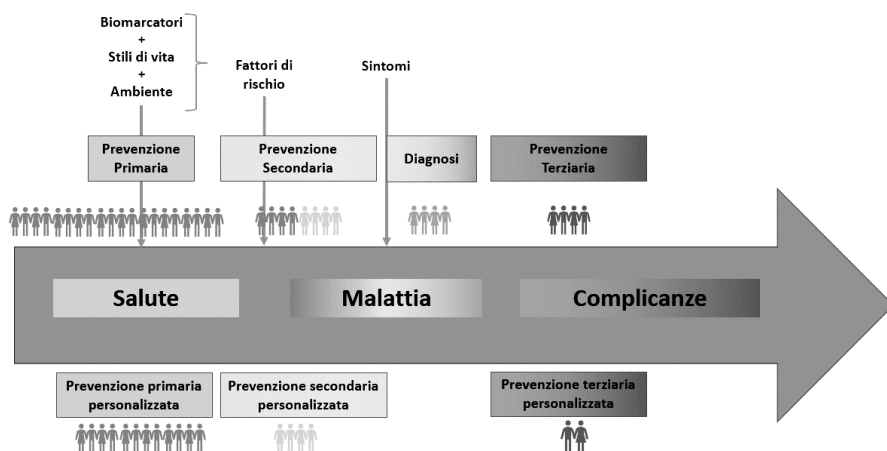
È importante sottolineare, infatti, che i dati biologici (quali biomarcatori, dati genetici o omici), integrati con altre informazioni individuali, possono limitarsi a fornire informazioni sul rischio personale di sviluppare condizioni di salute future. Tuttavia, ciò non basta per una prevenzione efficace: è fondamentale che i test genetici o omici, così come i modelli predittivi di rischio o prognostici, siano utilizzati per guidare in maniera più efficace gli interventi preventivi già adottati nella pratica clinica. A tal proposito, è essenziale sviluppare strategie e percorsi completi che includano le fasi di consulenza, valutazione individuale del rischio e pianificazione e implementazione di interventi personalizzati, garantendo al contempo un monitoraggio costante e un supporto continuo al paziente. Tuttavia, è importante sottolineare che questi approcci innovativi non debbano sostituirsi, ma integrarsi con quelli tradizionali già offerti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

In questo contesto, la prevenzione personalizzata può essere suddivisa classicamente in tre livelli (Figura 1), in base all'intervento preventivo che viene guidato dal test o dal modello predittivo:

- **Prevenzione personalizzata primaria:** si concentra su misure e interventi destinati a prevenire l'insorgenza delle malattie prima che si manifestino. Include la promozione di stili di vita sani, vaccinazioni e trattamenti preventivi specifici basati su test genetici e altri fattori di rischio individuali. Per esempio, le persone con una predisposizione genetica a determinate malattie possono ricevere consigli personalizzati su dieta, esercizio fisico e monitoraggio medico regolare.
- **Prevenzione personalizzata secondaria:** mira a rilevare e trattare le malattie in fase precoce, prima che i sintomi si manifestino. Utilizza tecniche di screening avanzate e test di biomarcatori per identificare individui ad alto rischio e avviare interventi precoci. Per esempio, nello screening oncologico, la stratificazione del rischio basata su dati genetici e altri fattori personali può aiutare nell'anticipazione della diagnosi e la conseguente tempestività dei trattamenti.

- **Prevenzione personalizzata terziaria:** si concentra sulla gestione delle malattie croniche per ridurre la progressione e prevenire ricorrenze. Questo approccio utilizza test genetici, immunoistochimici o farmacogenomici per personalizzare i trattamenti, prevenire reazioni avverse e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Fig. 1 - Le fasi di malattia e i tre livelli di prevenzione tradizionali e “personalizzati”



7.1.2. Prevenzione personalizzata nella salute femminile: approcci innovativi

La stratificazione del rischio è un elemento cruciale nella prevenzione personalizzata, particolarmente per quel che riguarda le malattie croniche. Identificare i gruppi di popolazione con maggiore predisposizione a sviluppare specifiche malattie permette di ottimizzare le risorse sanitarie e migliorare l'efficacia degli interventi, anche per quanto riguarda la salute femminile.

Esistono già strategie di prevenzione personalizzata rivolte principalmente o esclusivamente alle donne, che analizzano mutazioni genetiche specifiche, storia familiare e altri fattori individuali per differenziare le pazienti in base al rischio e personalizzare i protocolli di prevenzione, diagnosi e trattamento. Un esempio, ormai consolidato nella pratica clinica, è l'utilizzo del test per la ricerca delle mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* nelle donne già a rischio di tumore della mammella e dell'ovaio, che consente, insieme alla valutazione di altre caratteristiche individuali, di identificare le donne ad alto rischio, perché portatrici di varianti patogenetiche, e

di intervenire tempestivamente attraverso la chirurgia profilattica, le terapie preventive e l'indirizzamento a interventi di screening strumentali personalizzati (più precoci, più frequenti, o con tecniche di imaging più accurate).

Inoltre, esistono approcci innovativi promettenti, sebbene non ancora del tutto utilizzati correntemente nella pratica clinica, come il polygenic risk score o score di rischio poligenico (PRS), che consente di calcolare un punteggio individuale basato sulla presenza di numerose varianti del DNA associate a una determinata patologia. Questa tecnologia è stata definita e validata per diverse malattie, tra cui il tumore alla mammella, permettendo di perfezionare ulteriormente la predizione del rischio insieme ad altri fattori all'interno di modelli predittivi. Score di rischio poligenico esistono anche per altre patologie, come quelle cardiovascolari, che risultano ancora la prima causa di morte per il sesso femminile in Italia. Pertanto, inserire le donne in programmi di screening con test predittivi per il rischio di malattie cardiovascolari potrebbe essere vantaggioso per mettere in atto una prevenzione primaria e secondaria attraverso misure personalizzate su stile di vita, terapie preventive e *follow-up*. Tuttavia, le attuali evidenze scientifiche a supporto dell'utilità clinica del PRS sono tuttora scarse, risultando nell'assenza di linee guida nazionali o internazionali sull'utilizzo di tale tecnologia in maniera efficace e sostenibile nella pratica clinica.

Significativi progressi sono stati compiuti nella sperimentazione di terapie personalizzate, in particolare nel campo oncologico. Terapie ormonali e target, basate sulle caratteristiche genetiche o immunoistochimiche del tessuto tumorale e non solo, hanno dimostrato di essere efficaci nel trattamento di tumori come quello al seno.

Anche la farmacogenomica, che analizza i geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci, è diventata un'importante tecnologia per impostare le terapie in modo personalizzato. Questo approccio consente di dosare correttamente i farmaci, riducendo il rischio di effetti collaterali e aumentando la loro efficacia. In campo oncologico, per esempio, la farmacogenomica è utilizzata per selezionare la terapia con 5-fluorouracile nel trattamento palliativo del tumore mammario, attraverso l'analisi del gene *DPYD*, che è coinvolto nel metabolismo del farmaco. La farmacogenomica ha anche applicazioni significative nella prevenzione e cura di patologie non oncologiche, come quelle cardiovascolari e neurodegenerative che, oltre a essere molto frequenti nel genere femminile, sono caratterizzate da terapie responsabili di numerosi effetti collaterali.

È quindi evidente come, grazie ai rapidi progressi nella ricerca clinica, le nuove tecnologie per la prevenzione personalizzata stiano guadagnando sempre più importanza nel promuovere il benessere e migliorare la qualità della salute femminile.

7.1.3. *Ruolo dell'intelligenza artificiale nella prevenzione personalizzata*

L'intelligenza artificiale (IA) sta emergendo come uno strumento potente per la prevenzione personalizzata in oncologia. Grazie alla sua capacità di analizzare grandi quantità di dati eterogenei, l'IA può identificare pattern complessi e predire il rischio individuale di sviluppare malattie complesse o tumori.

Uno degli ambiti più promettenti è l'utilizzo dell'IA per sviluppare modelli predittivi del rischio basati su dati genomici, clinici e di stile di vita. Questi modelli possono stratificare la popolazione in base al rischio e guidare interventi preventivi mirati, come screening più frequenti per gli individui ad alto rischio. L'IA può anche supportare la prevenzione attraverso l'identificazione precoce di lesioni precancerose. Algoritmi di deep learning applicati a immagini mediche come mammografie e TAC possono rilevare anomalie con un'accuratezza pari o superiore a quella degli esperti umani, consentendo diagnosi più tempestive. Inoltre, l'IA può personalizzare le raccomandazioni sullo stile di vita analizzando dati comportamentali e suggerendo modifiche su misura per ridurre il rischio di cancro, come smettere di fumare o aumentare l'attività fisica.

Tuttavia, questi algoritmi vengono detti di tipo “black box” in quanto producono delle raccomandazioni i cui fondamenti non sono sempre chiari. Questi modelli di apprendimento automatico sono complessi e opachi, i processi decisionali interni spesso non spiegabili. Questa mancanza di trasparenza può portare a *bias* indesiderati e decisioni discriminatorie, specialmente quando applicati in ambito sanitario. Per realizzare appieno il potenziale dell'IA nella prevenzione personalizzata, è fondamentale garantire la qualità e la rappresentatività dei dati utilizzati per addestrare gli algoritmi, affrontare questioni etiche come privacy e discriminazione, e validare i modelli in studi prospettici su larga scala. A tal fine, sono necessari:

- grandi dataset rappresentativi della popolazione, che includano dati genomici, clinici, di imaging e di stile di vita;
- algoritmi di IA con *bias* mitigati, con un focus particolare sull'interpretabilità dei risultati e la loro trasparenza, per permettere ai fruitori di prendere decisioni coerenti;
- validazione prospettica dei modelli di IA su coorti ampie e diversificate;
- considerazione delle questioni etiche e di equità nell'implementazione dell'IA.

Similmente, è importante evitare di utilizzare dataset di addestramento non rappresentativi o distorti, che possono portare a raccomandazioni errate o discriminatorie; effettuare una validazione insufficiente dei modelli di IA in contesti clinici reali; trascurare le implicazioni etiche e sociali dell'applicazione dell'IA nella prevenzione.

7.1.4. *Bias esistenti nella costruzione dei database di dati sanitari*

Nonostante i progressi dell'IA in biomedicina, molte tecnologie attuali non tengono conto dei *bias* legati al sesso e al genere. Questi *bias* possono portare a risultati subottimali e discriminatori se non affrontati adeguatamente.

Uno dei principali *bias* deriva dalla sottorappresentazione delle donne nei dati utilizzati per sviluppare gli algoritmi. Per esempio, le donne sono spesso sottorappresentate negli studi clinici, portando a modelli che potrebbero non generalizzarsi bene alla popolazione femminile. Questo è particolarmente problematico per condizioni con differenze di sesso/genere nell'epidemiologia o nella presentazione clinica.

Un altro *bias* comune è l'aggregazione dei dati di uomini e donne senza considerare le differenze biologiche e socioculturali. Questo approccio *gender-blind* può oscurare importanti differenze di sesso/genere e portare a conclusioni errate.

Inoltre, i *bias* possono emergere da stereotipi e discriminazioni di genere incorporati nei dati. Per esempio, le cartelle cliniche elettroniche possono riflettere pregiudizi inconsci dei medici, come la tendenza a sottostimare il dolore nelle pazienti di sesso femminile. Per affrontare questi *bias*, è fondamentale garantire una rappresentanza equilibrata di sessi/generi nei dati, analizzare separatamente uomini e donne quando appropriato, e utilizzare tecniche di *debiasing* per mitigare i pregiudizi discriminatori nei dati e negli algoritmi.

A tal fine, è necessario assicurare:

- rappresentanza equilibrata di sessi e generi nei dataset utilizzati per sviluppare algoritmi di IA;
- analisi stratificate per sesso e genere quando appropriato;
- tecniche di *debiasing* per identificare e mitigare i *bias* discriminatori nei dati e negli algoritmi;
- maggiore consapevolezza e formazione sui *bias* di sesso e genere nella comunità di IA biomedica.

Tab. 1 - Tabella con i diversi tipi di bias più frequenti nei database che impattano il genere femminile

Bias	Esempio	Potenziale impatto
Sottorappresentazione delle donne	Dati genomici principalmente da uomini europei	Ridotta accuratezza dei modelli predittivi nelle donne e nelle minoranze etniche
Aggregazione dei dati di uomini e donne	Analisi di dati clinici senza stratificazione per sesso	Mancata identificazione di differenze rilevanti tra i sessi nella risposta ai farmaci
Stereotipi di genere nei dati	<i>Bias</i> nella diagnosi di depressione basata su scale con sintomi più comuni nelle donne	Sovradiagnosi nelle donne e sottodiagnosi negli uomini

È importante, pertanto, evitare di utilizzare dataset con rappresentanza squilibrata di sessi e generi, o aggregare i dati di uomini e donne senza considerare le differenze biologiche e socioculturali. Questo comportamento porta a ignorare i potenziali *bias* di sesso e genere incorporati nei dati, specie in assenza di tecniche di *debiasing* e di valutazione dell'equità degli algoritmi di IA.

7.1.5. *Rischi e criticità legati all'uso di Large Language Models costruiti su database portatori di bias*

I grandi modelli di linguaggio (*Large Language Models*, LLM) come GPT-3.5 sono sempre più utilizzati in applicazioni biomediche, dal riassunto di cartelle cliniche alla generazione di ipotesi di ricerca. Tuttavia, questi modelli possono ereditare e amplificare i *bias* presenti nei dati testuali su cui sono addestrati. Uno studio recente ha evidenziato come GPT-3.5 (alla base della versione gratuita di ChatGPT) generi frequentemente affermazioni discriminatorie legate al genere quando gli vengono forniti prompt sulle professioni.

Per esempio, con il prompt “The nurse said...”, il modello tende a generare pronomi femminili, mentre con “The doctor said...” usa più spesso pronomi maschili, riflettendo stereotipi di genere radicati. Questi *bias* possono avere conseguenze dannose se i modelli vengono utilizzati per compiti come la prioritizzazione dei pazienti o la raccomandazione di trattamenti.

Affermazioni discriminatorie generate dai modelli potrebbero influenzare le decisioni cliniche a sfavore di certi gruppi di pazienti. Inoltre, i *bias* di genere negli LLM potrebbero perpetuare disparità nella ricerca biomedica. Se utilizzati per generare ipotesi o analizzare la letteratura, questi

modelli potrebbero dare priorità a linee di indagine che trascurano le differenze di sesso/genere o le esigenze di salute delle donne.

Per mitigare questi rischi, è cruciale sviluppare metodi per quantificare e ridurre i *bias* negli LLM biomedici. Ciò include l'uso di dataset di addestramento più equilibrati, l'applicazione di tecniche di “*debiasing*” post-hoc e l'implementazione di misure di equità nella valutazione dei modelli. Inoltre, i risultati degli LLM dovrebbero sempre essere interpretati criticamente dagli esperti del dominio alla luce dei potenziali *bias*.

Tab. 2 - Potenziali impatti dei *bias* di genere negli LLM biomedici

Applicazione	Esempio di <i>bias</i>	Potenziale impatto
Riassunto di cartelle cliniche	Associazione di certi sintomi o comportamenti a specifici generi	Influenza sulle decisioni cliniche a sfavore di certi gruppi
Generazione di ipotesi di ricerca	Prioritizzazione di linee di indagine che trascurano le differenze di sesso/genere	Perpetuazione di lacune nella ricerca sulla salute delle donne
Chatbot per la salute	Risposte stereotipate o discriminatorie alle domande degli utenti	Consigli inadeguati o dannosi per certi gruppi di pazienti

Per mitigare questi *bias*, è pertanto necessario:

- identificare e adottare metodi di quantificazione e mitigazione dei *bias* di sesso e genere negli LLM biomedici;
- ricercare e creare dataset di addestramento più equilibrati in termini di rappresentanza di sessi e generi;
- implementare tecniche di *debiasing* post-hoc per ridurre i *bias* discriminatori nei modelli addestrati;
- valutare criticamente i risultati degli LLM grazie a esperti di dominio consapevoli dei potenziali *bias*;
- garantire maggiore ricerca sull'equità e la spiegabilità degli LLM in ambito biomedico.

In conclusione, l'integrazione della dimensione del sesso e del genere nello sviluppo e nell'applicazione dell'IA in biomedicina è fondamentale per realizzare il pieno potenziale di queste tecnologie nel migliorare la salute e il benessere di tutti gli individui. Ciò richiede uno sforzo concertato per aumentare la consapevolezza dei *bias*, garantire la rappresentatività dei dati, sviluppare algoritmi equi e spiegabili e promuovere una valutazione critica dei risultati. Solo affrontando proattivamente queste sfide potremo

sfruttare l'IA per far progredire la medicina di precisione in modo etico ed equo per tutti i pazienti, indipendentemente dal loro sesso o genere.

7.1.6. *Sfide e prospettive future per l'implementazione della prevenzione personalizzata*

La prevenzione personalizzata e l'intelligenza artificiale sono campi innovativi che, nonostante le promesse di trasformazione, sono ancora in fase di esplorazione e presentano numerose barriere e sfide per la loro completa implementazione, soprattutto nel contesto clinico. Per esempio, la mancanza di evidenze solide a supporto dell'utilità clinica di molte strategie di prevenzione personalizzata rappresenta ancora un ostacolo significativo. Ciò è in parte dovuto alla complessità di condurre studi clinici su approcci altamente individualizzati, che richiedono campioni di grandi dimensioni e lunghi periodi di *follow-up* per dimostrarne l'efficacia. Inoltre, la conoscenza da parte del personale sanitario, dei decisori politici, dei cittadini e dei pazienti circa queste tecnologie è ancora insufficiente. Questo può portare a una mancanza di fiducia e di accettazione da parte dei pazienti, che potrebbero essere riluttanti ad accettare approcci preventivi innovativi. Infine, mancano standard e regolamentazioni sia per la valutazione di queste tecnologie, sia per la loro implementazione e adozione da parte dei sistemi sanitari. Questo vuoto normativo rappresenta un ulteriore ostacolo alla piena integrazione di queste innovazioni nella pratica clinica.

Nonostante queste sfide, l'Europa sta investendo significativamente negli ambiti della personalizzazione delle cure, della genomica e dell'intelligenza artificiale, finanziando progetti di ricerca e sviluppo volti a esplorare il potenziale di queste tecnologie nella prevenzione delle malattie. Tuttavia, è necessario intensificare gli sforzi, aumentando ulteriormente gli investimenti nella ricerca primaria e nella formazione e nella sensibilizzazione di tutte le parti interessate. Inoltre, è fondamentale definire criteri comuni di valutazione delle tecnologie e regolamentarle adeguatamente, garantendo al contempo il rispetto della privacy e di altri aspetti etici e legali. Il tutto al fine di creare un sistema sanitario più efficace e sostenibile, che migliori il benessere della popolazione.

Riferimenti bibliografici

Allman R., Spaeth E., Lai J., Gross S.J., Hopper J.L., "A streamlined model for use in clinical breast cancer risk assessment maintains predictive power and is further improved with inclusion of a polygenic risk score", *PLoS One*. 2021, 16(1): e0245375. Published 2021 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0245375.

- Bebo A., Jarmul J.A., Pletcher M.J. *et al.*, “Coronary heart disease and ischemic stroke polygenic risk scores and atherosclerotic cardiovascular disease in a diverse, population-based cohort study”, *PLoS One*, 2023, 18(6): e0285259. Published 2023 Jun 16. doi:10.1371/journal.pone.0285259.
- Boccia S., Ricciardi W., “Personalized prevention in oncology: integrating the current approaches for the benefit of population health”, *Eur J Public Health*, 2023, 33(1): 1-2. doi:10.1093/eurpub/ckac163.
- Chalkidou A., Macmillan T., Grzeda M.T. *et al.*, “Stereotype and skew: Quantifying gender bias in pre-trained and fine-tuned language models”, *Proceedings of the 16th Conference of the European Chapter of the Association for Computational Linguistics*, 2021: 1972-1985. doi:10.18653/v1/2021.eacl-main.168.
- Cirillo D., Catuara-Solarz S., Morey C. *et al.*, “Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare”, *NPJ Digit Med*, 2020, 3: 81. doi:10.1038/s41746-020-0288-5.
- GBD 2019, “Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019” [published correction appears in *Lancet*, 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1], *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Pastorino R., De Vito C., Migliara G. *et al.*, “Benefits and challenges of Big Data in healthcare: an overview of the European initiatives”, *Eur J Public Health*. 2019, 29(Supplement_3): 23-27. doi:10.1093/eurpub/ckz168.
- Pastorino R., Loreti C., Giovannini S., Ricciardi W., Padua L., Boccia S., “Challenges of Prevention for a Sustainable Personalized Medicine”, *J Pers Med*, 2021, 11(4): 311. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/jpm11040311.
- Pastorino R., Pezzullo A.M., Osti T., Adany R., Borry P., Barnhoorn, F., Fadil E., Kroese M., Metspalu A., Perez-Gomez B., Perola M., Quaggia D., Scollen S., Shabani M., Swartling Peterson S., van El C., Vicente A., Boccia S., “The PROPHET project paves the way for personalized prevention in the future healthcare”, *European Journal of Cancer Prevention*, 33(5) 387-389, September 2024. doi:10.1097/CEJ.0000000000000873.
- Pujol P., Barberis M., Beer P. *et al.*, “Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing”, *Eur J Cancer*, 2021, 146: 30-47. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.023.
- Report Cause di Morte in Italia. Anno 2021, Istat. Disponibile sul sito: www.istat.it/it/files//2024/06/Report-cause-di-morte-Anno-2021.pdf.
- Ricciardi W., Boccia S., “New challenges of public health: bringing the future of personalised healthcare into focus”, *Eur J Public Health*, 2017, 27(suppl_4): 36-39. doi:10.1093/eurpub/ckx164.
- Sadee W., Wang D., Hartmann K., Toland A.E., “Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine”, *Pharmacol Rev*, 2023 Jul, 75(4): 789-814. doi: 10.1124/pharmrev.122.000810. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36927888, PMCID: PMC10289244.
- Shimizu H., Nakayama K.I., “Artificial intelligence in oncology”, *Cancer Sci*, 2020, 111(5): 1452-1460. doi:10.1111/cas.14377.

7.2. L'importanza dei dati per lo sviluppo di sistemi di Intelligenza Artificiale umanocentrici nella R&S farmaceutica

di *Enrica Giorgetti**

7.2.1. Introduzione

Stiamo vivendo un'epoca di grande trasformazione nel mondo della salute. Tra le leve di innovazione – scientifica, clinica e organizzativa – utili a governare questa trasformazione, c'è la digitalizzazione: un processo continuo e interconnesso nel quale i farmaci sono parte di un percorso terapeutico-assistenziale, in combinazione con Intelligenza Artificiale (IA), dispositivi digitali, *companion diagnostics*, *medtech*, assistenza da remoto.

Al centro della trasformazione digitale della salute c'è il tema della generazione e della disponibilità dei dati sanitari elettronici, i “dati del mondo reale” (*Real World Data*), non solo per uso primario di assistenza e cura, ma anche per uso secondario di ricerca, sviluppo e programmazione.

La “Data Health Economy” rappresenta, secondo le stime più accreditate, circa il 30% di tutto il volume dei dati prodotto ogni anno a livello mondiale, con un tasso di crescita medio tra il 2020 e il 2025 del 36% (Coughlin *et al.* 2018).

Secondo gli esperti si tratta di miliardi di dati sanitari, (circa 60 zettabyte nel 2026)¹ prodotti e raccolti da fonti eterogenee, tra cui direttamente macchine e sensori, senza l'intermediazione umana, comunemente definiti “Big Data” e contraddistinti da 4 caratteristiche: Varietà, Velocità, Veridicità e Volume, che ne generano il Valore.

Ma per produrre valore è necessario completare e uniformare la qualità della digitalizzazione dei processi di raccolta, analisi e trasformazione in evidenze (cosiddetta *Real World Evidence*), e mantenere al centro dell'incessante sviluppo tecnologico il ruolo delle decisioni umane e le scelte dei professionisti sanitari, perché i dati di salute possono:

- salvare le vite migliorando le cure. Solo nel 2023 in Europa si stima che circa 50.000 persone siano morte a causa di errori di comunicazione o per mancanza di dati di salute corretti. Informazioni giuste, alle persone giuste, al momento giusto e nel contesto giusto, possono

* Direttore Generale, Farindustria.

1. Elaborazioni su dati IDC 2020 e Statista.

salvare migliaia di persone ogni anno, migliorando i risultati sanitari (Sutherland e Keelara 2024);

- garantire efficienza ai sistemi di welfare. Secondo le stime più conservative, la gestione digitale dell'uso primario dei dati sanitari accoppiata all'uso delle nuove tecnologie potrebbe migliorare l'efficienza della spesa sanitaria pubblica per almeno l'8%, con punte fino al 15% di quella ospedaliera (Socha-Dietrich 2021), liberando risorse da reinvestire nella sanità;
- attrarre investimenti in R&S, sperimentazione clinica e produzione. Dal lato dell'uso secondario dei dati i benefici per il sistema economico potrebbero crescere dagli attuali 25 miliardi fino a 43 miliardi stimati al 2028².

7.2.2. *Big Data, Algoritmi e Intelligenza Artificiale*

I Big Data vengono analizzati tipicamente attraverso algoritmi che sono diventati sempre più sofisticati, fino a realizzare tecniche di “deep learning” (in particolare le reti neurali) e “machine learning” che, insieme alla crescita esponenziale della capacità di calcolo dei microprocessori (Legge di Moore), hanno dato vita, in questo primo ventennio del terzo millennio, a software e sistemi di Intelligenza Artificiale realmente innovativi rispetto al passato (Vespignani 2019).

In questo senso gli esperti valutano che l'intelligenza artificiale possa sbloccare il 97% dei dati sanitari attualmente sottoutilizzati per migliorare i processi decisionali (Anderson e Sutherland 2024).

Tra IA e big data esiste una relazione quasi simbiotica, nel senso che i sistemi di IA sono “affamati di dati” e si nutrono di grandi quantitativi di dati per perfezionarsi e, al tempo stesso, i dati possono beneficiare di sistemi di IA per migliorare in qualità ed essere utilizzati appieno. Occorre considerare che il corpo umano, da solo, è già un formidabile produttore di big data (circa 270 Gigabytes all'anno che dovrebbero triplicare entro la fine del 2025)³.

Il modo con cui raccogliamo queste informazioni cambia sempre più velocemente. Sono sempre più diffusi orologi, braccialetti e anelli intelligenti, sensori in grado di registrare e comunicare da remoto un numero sempre più elevato di dati di salute e parametri vitali.

2. European Commission Staff Working Document: “Impact Assessment Report Accompanying the document Proposal for a regulation of the EP and of the Council on the European Health Data Space”, 2022.

3. Stime IDC 2020.

Questa “sensorizzazione della realtà” (Accoto 2017) produce nuovo “senso”, contribuisce cioè a ridefinire i concetti chiave con cui conosciamo il mondo e produce allo stesso tempo un nuovo “mondo”, ci aiuta cioè a costruire la nuova realtà fatta di dati e tecnologie.

È il caso della medicina personalizzata e di precisione. Grazie ai dati clinici, a quelli biometrici e a quelli di monitoraggio quotidiano della nostra salute, della nostra alimentazione e stili di vita, raccolti dai sensori, e grazie ai sistemi di intelligenza artificiale, i medici avranno la possibilità di creare un vero e proprio *digital twin* o “gemello digitale” del singolo paziente, e potranno simulare terapie e interventi chirurgici sempre più precisi, “tailor made” prima di prescrivere una terapia o intervenire sul corpo fisico del paziente (Canducci 2018).

Hanno fatto il giro del mondo le immagini di Kevin Piette, tedorfo paraplegico che ha portato la fiamma olimpica nella cerimonia di inaugurazione delle Olimpiadi 2024, correndo sulle sue gambe per le strade di Parigi grazie a un esoscheletro, una “macchina intelligente” in grado di consentire il movimento delle gambe nonostante il grave problema di salute. Questo è un esempio di come l’insieme di dati e tecnologie stiano dando nuovo “senso” a un mondo nuovo, dove l’essere umano non viene sostituito dalle macchine, ma “aumentato”.

E l’intelligenza artificiale sta avendo un forte impatto anche sulla medicina di genere (Yoldemir 2020). La previsione degli esiti di salute è stata ampiamente studiata nel caso del cancro dell’endometrio nelle donne in postmenopausa. Allo stesso modo, l’intelligenza artificiale ha stimato l’impatto dei tipi di papillomavirus nell’influenzare la recidiva della displasia cervicale. E molto ampio è stato il ricorso all’IA per migliorare la lettura dell’imaging mammario (mammografie, ecografie e risonanze magnetiche) nello screening del cancro al seno ed è emerso che l’integrazione di un sistema di supporto decisionale basato sull’intelligenza artificiale nell’analisi delle immagini ha migliorato le prestazioni diagnostiche.

7.2.3. *Intelligenza Artificiale e ricerca farmaceutica*

Big Data, Algoritmi, Sistemi e Tecnologie di Intelligenza Artificiale stanno dunque trasformando anche il settore primario della Salute.

Sta cambiando il modo in cui si fa ricerca farmaceutica per identificare le molecole; sta cambiando il modo in cui possiamo prevenire, identificare e trattare le malattie di origine genetica ma anche quelle a elevata trasmissibilità come i virus; sta cambiando, grazie alla granularità informativa della diagnostica per immagini, la capacità di analizzare i dati radiologici

per identificare in modo prematuro le malattie oncologiche. Il tutto in modo più efficiente per la collettività. Pensiamo a come sta cambiando l'assistenza sanitaria, dal ricovero ospedaliero alla cura a distanza attraverso il monitoraggio e l'elaborazione da remoto dei dati di salute.

Nello specifico le aziende farmaceutiche stanno sviluppando sistemi di intelligenza artificiale per rendere la scoperta dei farmaci più veloce, sicura ed economica. Seguendo un iter tradizionale, una nuova molecola impiega in media circa 13 anni per raggiungere l'approvazione. Simulando il comportamento dei potenziali farmaci nell'organismo e selezionando "in anticipo" i composti che hanno maggiori probabilità di successo, si possono ridurre le tempistiche delle fasi di laboratorio (secondo le stime fino al 40% dell'iter tradizionale), quelle in vitro ma anche i test su animali e diminuisce il rischio di fallimento nella fase clinica della ricerca (80-90% il tasso di successo delle molecole scelte dall'IA in fase 1, più alto della media storica stimata tra il 40% e il 55-65%) (Madura 2024).

Già nel 2020 un gruppo di ricercatori del MIT di Boston aveva sottoposto a screening con un algoritmo di IA oltre cento milioni di composti chimici in pochi giorni per arrivare a scoprire una molecola, originariamente sviluppata per il trattamento del diabete, in grado di uccidere 35 tipi di batteri potenzialmente mortali tra cui *Escherichia coli* e tubercolosi (Stokes 2020).

Nel 2023 ricercatori nordamericani hanno fatto di più: hanno istruito un apposito programma di IA con tutte le possibili informazioni relative alla struttura e alla vulnerabilità di *Acinobacter baumannii*, in modo da far "imparare" al sistema informatico la strategia più efficace per combatterlo. Gli studiosi hanno quindi messo a confronto 7.500 possibili strutture di farmaci e hanno individuato una molecola in grado di combattere uno dei batteri più resistenti ai farmaci negli ambienti ospedalieri (Liu 2023).

Attualmente si stima in 13 miliardi di dollari il valore globale degli accordi tra aziende farmaceutiche e piattaforme di IA⁴ per lo sviluppo con sistemi di intelligenza artificiale di un centinaio di potenziali farmaci, soprattutto nel campo delle malattie rare.

Siamo, però, ancora agli inizi di una rivoluzione tecnologica e digitale e gli sviluppi in termini di realizzazione di nuovi farmaci sono ancora tutti da esplorare. Ma grazie all'aumento esponenziale dei dati e delle capacità di elaborazione dei supercalcolatori, i sistemi di deep learning dell'intelligenza artificiale stanno accumulando esperienza a una velocità inaspettata.

4. McKinsey.

Anche il “quantum computing”⁵ è un ambito promettente per la medicina di precisione, se associato all’utilizzo di algoritmi di IA. Una delle applicazioni di maggior interesse è relativa alla scoperta di nuovi farmaci. I computer quantistici potrebbero ulteriormente accelerare l’identificazione di molecole, in grado di rispondere ai bisogni specifici dei pazienti. Il 34% delle aziende ritiene che sia una tecnologia promettente e che ci sia interesse ad applicarla in azienda e un altro 9% dichiara di aver già iniziato a sperimentarla, a livello internazionale⁶.

Si prevede che l’IA nel settore sanitario raggiungerà un valore globale intorno ai 40 miliardi di dollari a fine 2026 crescendo a un tasso di crescita annuale pari al 50%⁷. Anche il mercato italiano dell’intelligenza artificiale in Sanità è in forte crescita: è praticamente raddoppiato nel biennio 2022-2023 e si stima che supererà i 500 milioni nel 2026.

7.2.4. Il problema della qualità dei dati e l’etica per l’Intelligenza Artificiale

Siamo di fronte a un’ondata innovativa straordinaria nel settore sanitario che sta trasformando la ricerca, l’assistenza e la sanità pubblica. Se utilizzata in maniera responsabile, l’IA può rendere i sistemi sanitari più resilienti, sostenibili, equi e incentrati sulla persona.

Naturalmente non mancano gli ostacoli, quali per esempio l’insufficiente digitalizzazione e standardizzazione dei dati sanitari, requisiti indispensabili per un funzionamento ottimale degli algoritmi di IA.

I dati creati da più operatori e sistemi sanitari locali in Italia sono spesso cartacei (almeno il 40% delle strutture sanitarie pubbliche è ancora privo di Cartelle Cliniche Elettroniche) o incompatibili tra loro (come accade attualmente con i Fascicoli Elettronici Sanitari regionali, nonostante lo sviluppo del progetto finanziato dal PNRR sul FSE 2.0), rendendo difficile l’analisi da parte dei sistemi di IA. La preoccupazione è che i modelli di Machine Learning e Deep Learning possano essere suscettibili di distorsioni a causa di dati di scarsa qualità o della sottorappresentazione storica

5. Supercalcolatori che usano processori basati sulla fisica quantistica, raffreddati a temperature bassissime per consentire agli elettroni di muoversi senza resistenza in modo velocissimo e di fare calcoli che i computer normali non riescono a realizzare in minor tempo.

6. Osservatorio Lifescience del Politecnico di Milano, 2024.

7. Elaborazioni su dati Acumen.

incorporata nei dati. I dati sintetici⁸ possono essere una risposta, poiché la normativa vigente equipara il processo di sintetizzazione dei dati a quello di anonimizzazione, rendendoli dati di tipo non personale. Questo consente di ridurre il rischio di uso improprio dei dati, offrendo un ambiente sicuro per la ricerca e lo sviluppo di nuove soluzioni.

I rischi legati all'intelligenza artificiale includono pregiudizi, privacy, sicurezza, discriminazione, mancanza di trasparenza, mancanza di supervisione, spersonalizzazione del lavoro, nonché applicazione errata di fattori dipendenti dal contesto.

Ci sono aree in cui il rischio dell'IA è basso e il beneficio sarà elevato. Una di queste è l'automazione dei compiti per consentire agli operatori sanitari di avere più tempo per l'assistenza ai pazienti e che potrebbe ridurre gli oneri amministrativi del 10-30% tramite chatbot e assistenti virtuali per organizzare appuntamenti, ottenere informazioni sanitarie, gestire il monitoraggio dei pazienti cronici (Anderson e Sutherland 2024).

Altre aree, tipicamente quelle legate alla diagnosi e alle terapie richiedono necessariamente la supervisione dei professionisti. La vera differenza non sarà (e non dovrà essere) tra sistemi di intelligenza artificiale e professionisti sanitari, quindi tra la tecnologia e l'uomo, ma tra medici che sapranno usare e valorizzare i servizi di IA e i professionisti sanitari che continueranno a gestire il lavoro in modo poco produttivo e con risultati meno brillanti in termini di diagnosi, terapia e cura. La tecnologia non è un valore di per sé, ma solo se "aumenta" le capacità umane.

L'intelligenza artificiale deve restare "umanocentrica", ovvero al servizio dell'uomo, dei pazienti, dei ricercatori e dei medici. Per questo servono regole e controlli, codici di condotta basati su comportamenti etici e soprattutto tanta formazione. Non solo degli specialisti, ma anche degli utenti. Più c'è comprensione e capacità di utilizzo delle tecnologie, maggiore è la fiducia e minori sono i rischi connessi a possibili abusi.

Le aziende farmaceutiche, dal canto loro, stanno già implementando internamente linee guida e codici di autoregolamentazione basati sui principi etici sanciti a livello internazionale dall'OCSE e dalla Federazione Internazionale dell'Industria Farmaceutica (IFPMA) che riguardano: responsabilità, controllo umano, equità e superamento dei pregiudizi, privacy e sicurezza fin dalla progettazione, trasparenza, intelligibilità dei sistemi di IA.

8. Dati artificiali generati grazie a un modello addestrato da specifici algoritmi per riprodurre le caratteristiche e la struttura dei dati reali originali di input, depurati da informazioni "sensibili" di carattere personale.

C'è poi un problema infrastrutturale che viene spesso sottovalutato. Con il boom dell'intelligenza artificiale la richiesta di centri dati ha subito un'impennata. Però occupano spazio e consumano tanta energia: secondo un recente studio commissionato dalla Commissione Europea⁹ inviarli con dei satelliti nell'orbita terrestre bassa, che non è soggetta a sovranità nazionale (Benanti 2024), potrebbe contribuire a risolvere questi problemi e a far nascere una innovativa collaborazione tra industria della salute e industria aerospaziale.

7.2.5. EHDS e Fascicolo Sanitario Elettronico 2.0

In questo scenario bene ha fatto la Commissione Europea a presentare nel maggio del 2022 la proposta di regolamento per lo Spazio Europeo dei Dati Sanitari con l'obiettivo primario di creare una rete di dati sanitari (*Federated Data Network*) in grado di facilitare lo scambio sicuro e interoperabile di dati sanitari tra gli Stati membri dell'UE e le parti interessate nel settore della salute. Il Regolamento, approvato definitivamente ad aprile 2024 entrerà in vigore a fine anno, anche se con tempistiche diverse. Nonostante alcuni limiti consideriamo l'iniziativa e auspichiamo, così come per l'AI Act, che la sua implementazione possa migliorare la ricerca medica, la prevenzione delle malattie, la diagnosi e il trattamento, nonché di favorire l'innovazione e lo sviluppo di nuove terapie e tecnologie mediche.

Altrettanto bene ha fatto il nostro Paese, ancor prima della proposta della Commissione Europea, a investire le risorse del PNRR nel progetto del Fascicolo sanitario elettronico (FSE 2.0).

È fondamentale, infatti, consentire il dialogo (interoperabilità) tra i dati dei Fascicoli regionali e realizzare un Ecosistema dati di sanità costituito da una Rete federata di centri (*Federated Data Network*) che interconnetta in formato digitale i dati relativi alla salute del paziente, consentendone la condivisione sicura e rapida non solo a uso primario, ma anche per uso secondario a fini di ricerca e programmazione.

È necessario ora accelerare questo processo estendendolo ad altri dataset. L'Italia, infatti, è stato il primo Paese a introdurre registri di monitoraggio dei farmaci, rappresentando una best practice europea.

9. <https://it.euronews.com/next/2024/07/09/perche-leuropa-sta-valutando-la-possibilita-di-spostare-i-data-center-nello-spazio>.

7.2.6. Ruolo e iniziative di Farmindustria

Crediamo fermamente che in un mondo in continuo cambiamento, con sfide estremamente complesse, sia fondamentale lavorare insieme, Istituzioni e Industria, con una visione che possa tenere il passo delle innovazioni. Per questo come Farmindustria abbiamo attivato una serie di collaborazioni istituzionali di valorizzazione dei progetti di digitalizzazione.

Proprio sulla promozione della fiducia nella condivisione dei dati e delle potenzialità del Fascicolo Sanitario Elettronico 2.0 stiamo lavorando a delle iniziative di formazione/informazione condivise con le Istituzioni.

Sempre sul tema dei dati stiamo lavorando, con alcune reti di IRCSS, a un progetto di studio per estrarre evidenze dai dati di *real world*.

Con Agenas abbiamo siglato un Protocollo di collaborazione per modellizzare un pilota di *Health Technology Assessment* (HTA) sui *Digital Therapeutics*¹⁰ e per realizzare un framework sui sistemi di intelligenza artificiale applicati ai dati che verranno generati dai servizi di Telemedicina.

Con l'Istituto Superiore di Sanità abbiamo collaborato alla realizzazione di una ricerca su come promuovere l'uso delle nuove tecnologie digitali negli studi clinici decentralizzati (DCT).

7.2.7. L'urgenza di una Digital Health Strategy Nazionale

Nonostante i progetti e gli ingenti finanziamenti dedicati dal PNRR alla digitalizzazione della Sanità (oltre 6 miliardi di euro) l'Italia deve attuare una organica "Digital Health Strategy" nazionale basata su un corpus normativo (con relativi finanziamenti specifici) che metta a sistema aspetti connessi alla trasformazione digitale della sanità, quali in particolare:

- istituire un organismo nazionale per il *secondary use* dei dati di salute che realizzi anche una "data health governance" (con adozione di standard di interoperabilità dei sistemi e dei dati stessi) e coordini una rete di centri di dati nell'ambito dell'*European Health Data Space* dove tutti i soggetti, pubblici e privati, possano condividere i dati, opportunamente anonimizzati, per garantire una migliore ricerca, una reale "connected care" e una maggiore equità dei servizi. In questo senso occorre realizzare "servizi di piattaforma" legati a es. ai dati dell'ana-

10. Si definisce terapia digitale (DTx) il software sanitario destinato a trattare o alleviare una malattia, un disturbo, una condizione o un infortunio, generando e fornendo un intervento medico che abbia un impatto terapeutico positivo dimostrabile sulla salute di un paziente.

grafe nazionale vaccini, da inserire nel contesto dell'Ecosistema Dati Sanità (insieme ai registri e ad altre banche dati);

- assegnare competenze e risorse specifiche per la governance dell'Intelligenza Artificiale, come previsto dall'AI Act, e facilitare l'iter di approvazione delle applicazioni di IA destinate alla salute;
- sviluppare competenze digitali specifiche, con riferimento sia al sistema di istruzione secondaria e terziaria (STEM), che ai processi di *upskilling* e *reskilling* del personale del SSN e delle aziende, sia alla formazione dei pazienti e dei *caregiver*;
- migliorare l'attrattività del sistema italiano degli studi clinici (con particolare riferimento alla semplificazione normativa per le sperimentazioni decentralizzate e, dal punto di vista della privacy, a una nuova base giuridica per facilitare l'uso secondario dei dati);
- consentire l'accesso alle nuove terapie digitali (*Digital Therapeutics*) con relativo finanziamento per chi intende svilupparle e renderle disponibili gratuitamente ai pazienti;
- finanziare e potenziare infrastrutture di supercalcolo, set di dati e spazi di sperimentazione (*regulatory sandbox*) condivisi e dedicati alla Salute, da mettere a disposizione delle aziende e della ricerca pubblico-privata in modalità *free of charge* per accelerare la R&S a beneficio delle nuove terapie per i pazienti;
- rafforzare i meccanismi nazionali a presidio della *Cybersecurity* della catena del valore della salute.

Riferimenti bibliografici

Accoto C., *Il mondo dato*, Egea, 2017.

Anderson B., Sutherland E. (2024), "Collective action for responsible AI in health", *OECD Artificial Intelligence Papers*, n. 10, OECD Publishing, Paris.

Benanti P., *La lezione attuale degli acquadotti romani*, Il Sole 24 Ore, 24 luglio 2024.

Canducci M., *Vite Aumentate*, FrancoAngeli, 2021.

Colli Franzone P., *The Healthcare Digital Revolution*, PKE, 2018.

Coughlin *et al.*, *Looking to tomorrow's healthcare today*, 2018.

European Commission Staff Working Document: "Impact Assessment Report Accompanying the document Proposal for a regulation of the EP and of the Council on the European Health Data Space", 2022.

<https://it.euronews.com/next/2024/07/09/perche-leuropa-sta-valutando-la-possibilita-di-spostare-i-data-center-nello-spazio>

Liu G., Catacutan D.B., Rathod J., Jaakkola T. *et al.*, "Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*", *Nature Chemical Biology*, 2023, 19.

- Madura K.P. Jayatunga M., Ayers, Bruens L., Jayanth D., Meier C., “How successful are AI-discovered drugs in clinical trials? A first analysis and emerging lessons”, *Drug Discovery Today*, 2024, 29(6).
- Stokes J.M., Yang K., Swanson K., Jaakkola T., Barzilay R., Collins J.J., “A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery”, *Cell*, 2020, 180(4).
- Sutherland E., Keelara R., *AI in health: huge potential, huge risks*, OECD, 2024.
- Socha-Dietrich K. (2021), *Empowering the health workforce to make the most of the digital revolution*, OECD Health Working Papers, n. 129, OECD Publishing, Paris.
- Vespignani A., *L'algoritmo e l'oracolo*, Il Saggiatore, 2019.
- Yoldemir T., “Artificial intelligence and women’s health”. *Climacteric*, 2020, 23(1): 1-2.

7.3. Applicazione dell'intelligenza artificiale nell'imaging

di *Giuseppe Pellegrino**, *Serena Carriero***, *Carolina Lanza***,
*Laura Bracchi****, *Gianpaolo Carrafiello**o*

Negli ultimi anni, l'intelligenza artificiale (IA) ha contribuito a rivoluzionare, tra gli altri, anche il settore dell'imaging. Grazie alla capacità delle reti neurali di riconoscere schemi complessi e apprendere da grandi quantità di dati, l'IA ha migliorato significativamente la qualità, la velocità e la precisione delle tecnologie di imaging, introducendo nuove possibilità per la diagnosi medica e per l'elaborazione delle immagini.

7.3.1. Introduzione

L'imaging si riferisce a qualsiasi processo che consente di catturare, elaborare e analizzare immagini, con l'obiettivo di ottenere informazioni clinicamente significative da esse. La qualità dell'imaging dipende da diversi fattori, come la risoluzione, il contrasto e la capacità di rilevare dettagli critici. Tradizionalmente, l'elaborazione delle immagini era una disciplina limitata a tecniche matematiche e statistiche, ma l'avvento dell'IA ha portato a una rivoluzione nel settore. L'IA, e in particolare il "deep learning", ha trasformato l'imaging grazie all'uso di reti neurali convoluzionali (CNN). Si tratta di algoritmi in grado di apprendere automaticamente caratteristiche complesse dalle immagini. In passato, era necessario progettare manualmente filtri e algoritmi per estrarre informazioni dalle immagini. Ora, con le reti neurali, questi processi vengono appresi autonomamente fornendo grandi quantità di dati qualitativamente elevati all'algoritmo, che ne "apprende" le caratteristiche fondamentali.

7.3.2. Applicazioni cliniche nell'Imaging medico

L'imaging è uno dei campi della medicina in cui l'intelligenza artificiale ha avuto un impatto più profondo. La capacità delle reti neurali di analizzare immagini complesse ha permesso di migliorare la diagnosi e il

* Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Milano.

** Reparto di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

*** Cerba Healthcare Italia, Milano.

o Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano.

trattamento di numerose patologie. Le metodiche che prevedono l'impiego dell'intelligenza artificiale spaziano dalla radiografia alla risonanza magnetica (MRI) fino alla tomografia computerizzata (TC). Un'importante applicazione dell'IA nell'imaging medico è la diagnosi assistita delle malattie. Per esempio, le reti neurali sono in grado di identificare anomalie in esami diagnostici, spesso con una precisione pari o superiore a quella dei radiologi umani. Un caso emblematico è l'uso dell'IA per la rilevazione precoce del cancro al seno attraverso mammografie. Gli algoritmi di deep learning sono stati addestrati su vasti database di immagini per riconoscere pattern associati a tumori maligni, consentendo diagnosi più rapide e accurate. Inoltre, alcuni programmi di screening mammografico, mirato alla ricerca di lesioni mammarie ad alto potenziale di malignità nella popolazione di donne sane e tradizionalmente condotti mediante doppio lettore in cieco, hanno testato la possibilità di utilizzare l'intelligenza artificiale come "secondo lettore" in aggiunta a un lettore umano, per costituire una conferma oppure un contraddittorio per il medico, per garantire una miglior qualità diagnostica e riduzione del personale impiegato per la pratica di screening mammografico.

Il supporto decisionale è un'altra area in cui l'IA sta giocando un ruolo cruciale. I sistemi basati su IA possono suggerire trattamenti o analizzare la progressione di una malattia nel tempo, fornendo ai medici informazioni utili per prendere decisioni cliniche. Questo è particolarmente importante in campi come l'oncologia, dove il trattamento tempestivo può fare la differenza in termini di sopravvivenza del paziente. Le correnti applicazioni dell'IA suggeriscono sempre di più la possibilità di essere di ausilio e assistenza al medico radiologo più che di sostituirlo totalmente, perché ancora manchevoli di caratteristiche critiche e di profonda conoscenza clinica delle condizioni del paziente.

7.3.3. Segmentazione automatizzata delle immagini

Un altro contributo fondamentale dell'IA nell'imaging medico è la segmentazione automatizzata delle immagini. La segmentazione consiste nel suddividere un'immagine in regioni di interesse, come un organo o una lesione, per un'analisi più approfondita. Prima dell'IA, questo processo richiedeva spesso l'intervento manuale di esperti, un compito lungo e soggetto a errori. Le reti neurali convoluzionali sono in grado di segmentare automaticamente immagini mediche complesse, riducendo significativamente il tempo necessario per l'analisi e migliorando la precisione dei risultati. Inoltre, siccome le indagini radiologiche includono spesso un ammontare di immagini molto elevato, l'assistenza dell'IA può consentire di risparmiare

molto tempo al medico radiologo, che può dunque concentrarsi sulle implicazioni prettamente cliniche del singolo paziente. Un esempio di applicazione nella segmentazione delle immagini dell'IA è nell'ambito della risonanza magnetica cerebrale, dove può segmentare automaticamente diverse aree del cervello, permettendo ai medici di monitorare l'evoluzione di malattie neurodegenerative come l'Alzheimer o la sclerosi multipla. Allo stesso modo, nella tomografia computerizzata (TC), gli algoritmi di intelligenza artificiale possono delineare in modo accurato i contorni di un tumore, fornendo informazioni essenziali per la pianificazione del trattamento radioterapico, il quale prevede migliori risultati e minor tossicità nel caso in cui la radiazione venga focalizzata su un'area il più possibile esigua.

7.3.4. Applicazioni in Radiologia Interventistica

L'IA svolge un ruolo cruciale anche nel comparto di imaging finalizzato alle procedure mininvasive caratteristiche della Radiologia Interventistica. Per esempio, ciascun paziente può essere selezionato sulla base di dati estratti dalle indagini radiologiche pre-procedurali, consentendo una valutazione rapida ed efficace di una vasta gamma di informazioni, come dati clinici e immagini radiologiche preoperatorie. Questo processo consente di personalizzare le terapie, migliorando la capacità di identificare i pazienti più idonei e riducendo il rischio di complicanze o trattamenti inefficaci. Un esempio rilevante è l'utilizzo dell'IA nell'oncologia interventistica per selezionare i pazienti candidati alla chemoembolizzazione epatica. Studi hanno dimostrato che l'IA può prevedere il successo del trattamento analizzando i dati provenienti da immagini di risonanza magnetica e da altre fonti cliniche, come la presenza di cirrosi e l'intensità del segnale in RM. L'IA è in grado di classificare i pazienti in responders e non responders, supportando i medici nell'ottimizzazione del trattamento e consentendo di adottare un approccio personalizzato, migliorando gli esiti clinici e riducendo le complicanze. L'IA inoltre consente di analizzare le immagini pre-trattamento del paziente e di personalizzare la procedura in base alle caratteristiche anatomiche specifiche. Per esempio, nell'ambito delle ablazioni tumorali o della navigazione endovascolare, l'IA può supportare i medici nella scelta delle traiettorie ottimali per evitare strutture critiche e migliorare il *targeting* delle lesioni. Questo approccio personalizzato riduce i rischi e ottimizza i risultati clinici. L'intelligenza artificiale ha il potenziale per trasformare profondamente il campo della radiologia interventistica, migliorando la precisione, l'efficienza e la sicurezza delle procedure. Tuttavia, è fonda-

mentale affrontare con attenzione le sfide tecniche ed etiche, garantendo che l'adozione dell'IA avvenga in modo regolamentato e sicuro, offrendo ai medici strumenti per ottimizzare e personalizzare la cura dei pazienti.

7.3.5. *Sfide e Considerazioni etiche*

Nonostante i notevoli progressi dell'IA nell'imaging, esistono ancora sfide significative da affrontare, sia dal punto di vista tecnico che etico. L'affidabilità degli algoritmi di IA è una delle principali preoccupazioni, specialmente in ambiti critici come la medicina. Anche se l'IA può migliorare la precisione diagnostica, rimane il rischio di falsi positivi o negativi, che potrebbero avere gravi conseguenze per i pazienti. Inoltre, il suo uso nell'imaging solleva questioni di privacy e sicurezza. L'addestramento degli algoritmi richiede grandi quantità di dati, spesso sensibili, come immagini mediche o biometriche. La gestione di questi dati deve essere conforme alle normative sulla privacy e occorre garantire che non vengano utilizzati in modo improprio.

In conclusione, l'intelligenza artificiale ha rivoluzionato il campo dell'imaging, apportando innovazioni in settori che spaziano dalla medicina all'industria, dall'arte alla sicurezza. Grazie alla capacità delle reti neurali di elaborare grandi quantità di dati visivi, l'IA ha permesso di migliorare la diagnosi medica, automatizzare i processi di segmentazione e migliorare anche nel campo operativo della Radiologia Interventistica. Tuttavia, nonostante i numerosi progressi, restano ancora molte sfide da affrontare, sia dal punto di vista tecnico che etico. Affinché l'IA possa essere utilizzata in modo sicuro e responsabile, sarà fondamentale continuare a migliorare la trasparenza e l'affidabilità degli algoritmi, affrontando le questioni legate alla privacy e ai bias. Solo così sarà possibile sfruttare appieno le potenzialità di questa tecnologia trasformativa nel campo dell'imaging.

Riferimenti bibliografici

- Abajan M. *et al.*, “Artificial Intelligence for Predicting Chemoembolization Outcomes in Hepatocellular Carcinoma”, *European Journal of Radiology*, 2022.
- Ardila D. *et al.*, “End-to-End Lung Cancer Screening with Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography”, *Nature Medicine*, 2019, 25(6): 954-961.
- Esteva A. *et al.*, “Dermatologist-level Classification of Skin Cancer with Deep Neural Networks”, *Nature*, 2017, 542(7639): 115-118.

- Giger M.L., “Machine Learning in Medical Imaging”. *Journal of the American College of Radiology*, 2018, 15(3): 512-520.
- Hinton G. *et al.*, “Deep Learning – A Technology with the Potential to Transform Health Care”, *JAMA*, 2018, 320(11): 1101-1102.
- Lång K. *et al.*, “Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study”, *The Lancet Oncology*, 24(8): 936-944.
- Lanza C. *et al.*, “Robotics in Interventional Radiology: Review of Current and Future Applications”, *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2023.
- Litjens G. *et al.*, “A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis”, *Medical Image Analysis*, 2017, 42: 60-88.
- Lundervold A.S., Lundervold A., “An Overview of Deep Learning in Medical Imaging Focusing on MRI”, *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2019, 29(2): 102-127.
- McKinney S.M. *et al.*, “International Evaluation of an AI System for Breast Cancer Screening”, *Nature*, 2020, 577(7788): 89-94.
- Park S.H., “Artificial Intelligence in Radiology: Current Status and Future Challenges”, *Korean Journal of Radiology*, 2020, 21(1): 70-84.
- Shen D., Wu G., Suk H.I., “Deep Learning in Medical Image Analysis”, *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2017, 19: 221-248.
- Tacher V. *et al.*, “Robotic Assistance in Interventional Radiology: Dream or Reality?”, *European Radiology*, 2020.

7.4. Integrazione delle tecnologie d'intelligenza artificiale in cardiologia

di *Elisa Lodi**, *Maria Luisa Poli**, *Maria Grazia Modena**

7.4.1. Introduzione

Negli ultimi anni, l'intelligenza artificiale (IA) ha mostrato un potenziale straordinario per trasformare la cardiologia, una delle discipline più sofisticate e cruciali della medicina. Grazie alla sua capacità di analizzare grandi volumi di dati complessi, l'IA sta migliorando diagnosi, trattamenti personalizzati e gestione delle malattie cardiovascolari. Tecniche di machine learning e algoritmi avanzati consentono diagnosi più accurate e un uso efficiente delle risorse sanitarie.

Nonostante i progressi tecnologici, l'adozione dell'IA in cardiologia è stata lenta, spesso limitata a progetti pilota o istituti di ricerca avanzati. Questo capitolo esplora come l'IA può essere applicata in cardiologia, analizzando le opportunità e le sfide legate alla sua implementazione. Verranno esaminate le tecnologie alla base dell'IA, le applicazioni cliniche potenziali e le considerazioni etiche e pratiche. In sintesi, l'IA offre prospettive entusiasmanti per la cardiologia, ma la sua adozione diffusa richiede ulteriori sviluppi e un approccio consapevole alle questioni irrisolte.

7.4.2. Tecnologie di Intelligenza Artificiale in Cardiologia

L'intelligenza artificiale (IA) comprende tecnologie avanzate che permettono alle macchine di analizzare, elaborare e apprendere grandi volumi di dati, utilizzando algoritmi che percepiscono, comprendono, agiscono e apprendono similmente agli esseri umani. Si distingue in IA "ristretta" o "debole", focalizzata su compiti specifici, e IA "generale", che mira a replicare l'intelligenza umana completa, sebbene questa rimanga teorica e non ancora pratica.

In cardiologia, l'IA supporta i clinici nell'elaborazione di big data per migliorare diagnosi e prognosi. Ci sono due approcci principali: il "simbolico", che usa rappresentazioni logiche per trarre conclusioni dai dati, e lo "statistico", che impiega tecniche come machine learning (ML) e deep learning (DL) per analizzare dati complessi e non strutturati come immagini mediche.

* Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Dipartimento CHIMOMO; Centro PASCIA (Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio) – AOU Policlinico di Modena.

Il ML sviluppa algoritmi che permettono ai computer di migliorare le loro performance su compiti specifici. In cardiologia, analizza elettrocardiogrammi (ECG) e dati da dispositivi indossabili, identificando aritmie e altre anomalie con precisione comparabile a quella dei cardiologi esperti. Utilizza sia il *supervised learning*, che impiega dataset etichettati per prevedere esiti medici, sia l'*unsupervised learning*, che individua pattern nascosti nei dati. Il *supervised learning* associa input a output noti, consentendo ai modelli di apprendere relazioni tra caratteristiche cliniche e esiti medici. Questo permette di prevedere esiti per nuovi pazienti e personalizzare le terapie. L'*unsupervised learning*, invece, non richiede dati etichettati e si focalizza sull'individuazione di pattern nascosti, utile per il clustering di pazienti e la scoperta di nuovi biomarcatori.

Il DL, una sottoclasse del ML, utilizza reti neurali profonde per elaborare dati non strutturati. In cardiologia, il DL è efficace nell'interpretazione delle immagini mediche e nella scoperta di pattern complessi nei dati clinici. Le reti neurali convolutive (CNN) analizzano immagini ecocardiografiche, migliorando l'identificazione di malattie cardiache strutturali.

Il Natural Language Processing (NLP) si occupa dell'interazione tra computer e linguaggio umano, sviluppando algoritmi per comprendere, interpretare, generare e rispondere al linguaggio naturale. In ambito clinico, il NLP analizza documenti medici e record clinici elettronici, facilitando la diagnosi e la gestione delle informazioni dei pazienti.

7.4.3. Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale in Cardiologia

Diagnosi automatizzata

L'IA sta rivoluzionando la diagnostica cardiologica, migliorando l'accuratezza e la tempestività nell'identificare condizioni critiche attraverso l'analisi avanzata dei dati e delle immagini. Tradizionalmente, la diagnosi si affidava all'interpretazione umana di anamnesi, esami fisici, immagini e test.

Ora, grazie all'IA, è possibile analizzare grandi volumi di dati clinici e di imaging, riducendo gli errori diagnostici e ampliando l'accesso a test avanzati, aprendo nuove prospettive per una cura cardiologica più efficace e personalizzata.

Un ambito cruciale è l'applicazione dell'IA ai test di imaging cardiaco. Per esempio, nell'ECG, l'IA può individuare aritmie e segnali precoci di malattie cardiache strutturali che potrebbero non essere facilmente identificabili alla lettura tradizionale. Questi algoritmi possono anche predire il rischio evolutivo di condizioni cardiologiche note, come l'insufficienza cardiaca, attraverso l'analisi dei dati anamnestici e clinici dei pazienti.

Nell'ecocardiografia, l'IA migliora l'accuratezza e la standardizzazione delle valutazioni. Grazie ad algoritmi di ML, è possibile ottimizzare la qualità delle immagini, classificare le diverse sezioni ecografiche e identificare anomalie strutturali e funzionali, come valvulopatie e cardiomiopatie. Nella risonanza magnetica cardiaca, l'IA ha permesso progressi nella misurazione delle dimensioni cardiache, nella caratterizzazione dettagliata del tessuto miocardico e nella valutazione dei flussi sanguigni e delle strutture valvolari cardiache.

Nell'ambito della cardiologia nucleare, gli algoritmi di IA sono utilizzati per l'elaborazione delle immagini, consentendo una correzione automatica del movimento e una quantificazione avanzata dei risultati della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) per la perfusione miocardica, migliorando così la previsione della malattia coronarica e supportando il successivo iter diagnostico e terapeutico.

Stratificazione del rischio e decisione clinica

L'IA sta trasformando la diagnosi e il trattamento delle malattie cardiache, specialmente nella stratificazione del rischio, fondamentale per personalizzare il trattamento del paziente. Utilizzando modelli di IA, i clinici possono identificare i pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci e adattare le terapie preventive in base a variabili complesse come dati genetici, stili di vita e storia clinica, offrendo una valutazione del rischio più accurata rispetto ai metodi convenzionali.

Gli algoritmi di ML possono identificare relazioni complesse e non lineari tra variabili cliniche, migliorando significativamente la prognosi per condizioni come la malattia coronarica, lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale e l'ictus. Integrando dati clinici con parametri diagnostici derivanti da ECG, ecocardiografia, tomografia computerizzata e risonanza magnetica, l'IA ha dimostrato di poter stratificare il rischio dei pazienti con una precisione superiore rispetto ai metodi tradizionali.

Trattamento personalizzato

L'IA sta giocando un ruolo cruciale nel trattamento personalizzato dei pazienti. Gli algoritmi di IA possono analizzare dettagliatamente i dati dei pazienti per determinare il trattamento più efficace, tenendo conto delle caratteristiche individuali. Questo approccio promettente ha il potenziale di migliorare l'efficacia dei trattamenti e di ridurre gli effetti collaterali. Per esempio, l'analisi di vasti dataset clinici ha portato allo sviluppo di modelli predittivi per la risposta ai farmaci in pazienti con condizioni come scompenso cardiaco e ischemia miocardica.

La medicina di precisione sarà notevolmente potenziata dall'IA, consentendo lo sviluppo di piani di trattamento personalizzati basati su dati

genomici e clinici specifici di ciascun paziente. Gli algoritmi possono suggerire terapie mirate che migliorano gli esiti clinici e riducono gli effetti collaterali associati.

L'IA offre anche supporto nella decisione clinica quotidiana, migliorando l'efficienza e la precisione. Gli algoritmi possono elaborare enormi quantità di dati in tempo reale e fornire raccomandazioni basate su evidenze per il trattamento dei pazienti, aiutando i cardiologi a prendere decisioni informate e migliorando complessivamente gli esiti clinici.

Monitoraggio continuo e Telecardiologia

L'introduzione di dispositivi indossabili e sensori avanzati, insieme all'IA, sta rivoluzionando la medicina cardiovascolare. Questi strumenti consentono la raccolta in tempo reale di dati cruciali come l'attività elettrica cardiaca, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa dai pazienti, permettendo un monitoraggio continuo e preciso. Gli algoritmi di IA analizzano questi dati per individuare tempestivamente anomalie indicative di condizioni acute come infarti e ictus o peggioramenti del quadro clinico, agevolando interventi preventivi rapidi.

Grazie a dispositivi indossabili sempre più sofisticati e al potenziamento dell'IA nel monitoraggio dei parametri vitali, i professionisti sanitari possono fornire diagnosi più accurate e trattamenti aggiornati in tempo reale attraverso piattaforme di telemedicina. Questi avanzamenti aprono la strada a una medicina proattiva, predittiva e personalizzata, dove la continua sorveglianza e la predizione precoce delle complicanze cardiovascolari diventano prassi comune nelle cure cliniche quotidiane.

La riabilitazione cardiologica è un campo in cui l'IA sta migliorando significativamente l'efficacia dei programmi di recupero. L'IA offre strumenti avanzati per monitorare e ottimizzare il progresso del paziente, personalizzando i percorsi di riabilitazione in base alle risposte individuali e ai dati clinici. Utilizzando algoritmi di ML, è possibile analizzare in tempo reale i dati raccolti dai dispositivi indossabili e dai sensori, fornendo feedback immediati e adattando il programma di riabilitazione alle necessità specifiche del paziente.

Genomica cardiovascolare

Gli algoritmi di IA analizzano dati genetici e biomarcatori per identificare predisposizioni genetiche a malattie cardiovascolari e personalizzare i trattamenti basati sul profilo genetico del paziente. Gli algoritmi utilizzano tecniche di ML per esaminare vasti dataset genomici, individuando varianti genetiche correlate a condizioni come l'aterosclerosi e le cardiomiopatie. Questo approccio predice il rischio individuale basato sul profilo genetico

unico di ciascun paziente e contribuisce allo sviluppo di nuovi biomarcatori e modelli di rischio poligenici.

L'IA supporta diagnosi più tempestive e precise, consentendo interventi terapeutici mirati che migliorano significativamente gli esiti clinici e riducono i costi sanitari associati alle malattie cardiovascolari.

Ottimizzazione delle Risorse Ospedaliere

L'IA rappresenta una rivoluzione nell'ottimizzazione delle risorse ospedaliere, promuovendo una gestione avanzata dei flussi di lavoro e riducendo i tempi di attesa. Grazie ad algoritmi predittivi sofisticati, l'IA anticipa le necessità dei pazienti, migliorando l'efficienza operativa e contenendo i costi sanitari. Inoltre, offre soluzioni all'avanguardia per ottimizzare i percorsi diagnostici e terapeutici, limitando gli esami non necessari nei pazienti con sospetto di malattia coronarica.

Le tecniche di DL ampliano ulteriormente le prospettive, consentendo l'identificazione di fenotipi correlati a un elevato rischio di malattia coronarica con una precisione superiore rispetto ai modelli convenzionali. Queste tecnologie migliorano la precisione delle diagnosi e la personalizzazione dei trattamenti, rivoluzionando la pratica clinica e migliorando gli esiti per i pazienti. Questo progresso non solo accresce l'efficacia dei servizi sanitari, ma promuove anche una maggiore sostenibilità economica nel settore sanitario, aprendo la strada a nuove frontiere nell'assistenza sanitaria personalizzata e basata sull'evidenza.

7.4.4. Sfide, considerazioni etiche e prospettive future

L'integrazione dell'IA nella cardiologia è promettente, migliorando la qualità delle cure con tecnologie avanzate come il deep learning e l'analisi predittiva. Tuttavia, per garantire l'efficacia di tali sistemi, è fondamentale affrontare vari aspetti critici.

La qualità dei dati è essenziale: dati incompleti o di bassa qualità possono compromettere l'affidabilità degli algoritmi, mettendo a rischio la sicurezza dei pazienti. È cruciale che i dati utilizzati per l'addestramento siano accurati, completi e rappresentativi della popolazione di riferimento.

Un'altra sfida significativa è il rischio di *bias* nei dati di addestramento, che può portare a disparità nei risultati tra diversi gruppi di pazienti. È quindi essenziale sviluppare e testare gli algoritmi su dataset diversificati per ridurre il *bias* e promuovere l'equità nelle decisioni cliniche.

La sicurezza e l'affidabilità degli algoritmi sono aspetti critici, soprattutto nel contesto clinico. Errori nei modelli di IA possono avere conse-

guenze gravi sulla salute dei pazienti; pertanto, è necessario sottoporre gli algoritmi a rigorosi processi di test, validazione e monitoraggio continuo prima e durante la loro implementazione clinica.

Dal punto di vista etico, la trasparenza degli algoritmi è cruciale per la fiducia dei clinici nei risultati prodotti dall'IA. Molti sistemi di IA sono "scatole nere", il che rende difficile comprendere il processo decisionale sottostante e limita così l'accettazione dell'IA nella pratica clinica. Inoltre, la protezione della privacy dei dati dei pazienti e la gestione dei conflitti di interesse sono temi che richiedono attenzione.

Guardando al futuro, per sfruttare appieno il potenziale dell'IA in cardiologia, è necessario promuovere la collaborazione interdisciplinare tra informatici, ingegneri, clinici e ricercatori. Solo attraverso una cooperazione stretta sarà possibile superare le sfide tecniche e implementare soluzioni di IA che migliorino effettivamente la qualità delle cure cardiovascolari. Infine, investire nella formazione dei professionisti sanitari sull'utilizzo responsabile dell'IA è cruciale per garantire il miglioramento continuo delle cure offerte ai pazienti.

7.4.5. Conclusioni

L'integrazione delle tecnologie di IA in cardiologia rappresenta una vera rivoluzione verso una medicina più precisa, efficiente e personalizzata. Grazie alla capacità dell'IA di analizzare enormi volumi di dati complessi, sono stati raggiunti significativi miglioramenti nell'accuratezza delle diagnosi, nella stratificazione del rischio e nella personalizzazione dei trattamenti per pazienti affetti da malattie cardiovascolari. Questi progressi non solo promettono di ottimizzare le cure cliniche, ma anche di ridurre i costi sanitari e migliorare gli esiti per i pazienti.

Nonostante i successi finora ottenuti, l'adozione diffusa dell'IA in cardiologia è ancora limitata da sfide significative. È cruciale continuare a investire in ricerca e sviluppo, affiancati da una rigorosa governance etica, per guidare una crescita responsabile delle tecnologie di IA nel campo cardiologico.

Sebbene l'IA offra prospettive entusiasmanti per il miglioramento della cardiologia, il suo successo futuro dipenderà dalla capacità di affrontare in modo efficace ed etico le sfide rimanenti. Solo così ogni innovazione potrà tradursi in benefici tangibili per i pazienti, migliorando globalmente la qualità dell'assistenza sanitaria e la salute cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici

- Alowais S.A., Alghamdi S.S., Alsuhebany N. *et al.*, “Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice”, *BMC Med Educ*, 2023, 23, 689, <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>.
- Bernardini A., Bindini L., Antonucci E. *et al.*, “Machine learning approach for prediction of outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation”, *International Journal of Cardiology*, 2024, 407, 132088, ISSN 0167-5273, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132088>.
- Brahier M.S., Kochi S., Huang J., Piliponis E., Smith A., Johnson A., Poian S., Abdulkareem M., Ma X., Wu C., Piccini J.P., Petersen S., Vargas J.D., “Machine Learning of Cardiac Anatomy and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After TAVR”, *JACC Clin Electrophysiol*, 2024, PMID: 38842977. doi: 10.1016/j.jacep.2024.04.006. Epub ahead of print.
- Cappelletti P., Golato M., “Medicina di Laboratorio 4.0. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio”, *Italian Journal of Laboratory Medicine*, 2018, 14.10.1007/s13631-018-00212-5.
- Documento di consensus nazionale sulla telemedicina per le patologie cardiovascolari: indicazioni per la teleriabilitazione e il telemonitoraggio, Roma: Rapporti ISTISAN, 2023, vii, 76 p. (Rapporti ISTISAN; 23/21).
- Khera R, Oikonomou E, Nadkarni G. *et al.*, “Transforming Cardiovascular Care With Artificial Intelligence: From Discovery to Practice: JACC State-of-the-Art Review”, *JACC*, 2024 Jul, 84(1): 97-114, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.003>.
- Lopez-Jimenez F., Attia Z, Arruda-Olson A.M., Carter R., Chareonthaitawee P., Jouni H., Kapa S., Lerman A., Luong C., Medina-Inojosa J.R., Noseworthy P.A., Pellikka P.A., Redfield M.M., Roger V.L., Sandhu G.S., Senecal C., Friedman P.A., “Artificial Intelligence in Cardiology: Present and Future”, *Mayo Clin Proc*, 2020 May, 95(5): 1015-1039, doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.038. PMID: 32370835.
- Nearing B.D., Verrier R.L., “Novel application of convolutional neural networks for artificial intelligence-enabled modified moving average analysis of P-, R-, and T-wave alternans for detection of risk for atrial and ventricular arrhythmias”, *J Electrocardiol*, 2024, 83: 12-20. PMID: 38185007. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.12.012. Epub 2023 Dec 26.
- Nicolosi G., Casolo G., “Artificial intelligence in cardiology”, *Giornale italiano di cardiologia* (2006), 2022, 23: 761-770. 10.1714/3881.38641.
- Pianca F., “The Crumbling Pillar. Ethical Considerations on Medicine in the Age of AI”, *Medicina E Morale*, 2024, 73(1): 51-64. <https://doi.org/10.4081/mem.2024.1259>.
- Shi B., Wang H.Y., Liu J. *et al.*, “Prognostic Value of Machine-Learning-Based PRAISE Score for Ischemic and Bleeding Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention”, *J Am Heart Assoc*, 2023 Apr 4, 12(7): e025812, doi: 10.1161/JAHA.122.025812.

Epub 2023 Mar 28. Erratum in: J Am Heart Assoc. 2023 Apr 18;12(8):e027677. doi: 10.1161/JAHA.122.027677. PMID: 36974761; PMCID: PMC10122888.

Volpe M., Rengo G., Pontremoli R. *et al.*, “Prevenzione Italia 2021. Un update del Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia”, *Giornale italiano di cardiologia*, 2021, 22(5 Suppl. 1): e1-e105. doi: 10.1714/3605.35841.

7.5. Intelligenza artificiale nella Procreazione Medicalmente Assistita

di *Eleonora Porcu**

7.5.1. Introduzione

Per intelligenza artificiale (IA) si intende un insieme di tecnologie sviluppate per imitare l'intelligenza umana in compiti quali il riconoscimento delle immagini o il processo decisionale. L'intelligenza artificiale è stata integrata in molti campi, tra cui il supporto decisionale clinico in medicina. Di queste tecnologie fa parte anche il Machine Learning (ML), ossia l'apprendimento automatico, che utilizza la statistica per analizzare i modelli di dati e generare output predittivi, sfruttando i vantaggi dei progressi dell'informatica per la gestione di grandi set di dati per migliorare la cura del paziente e aumentare l'efficienza operativa. L'integrazione dell'IA e degli algoritmi di apprendimento automatico nell'assistenza medica è stata al centro di uno sviluppo nell'ultimo decennio, in particolare nel campo delle tecnologie di riproduzione assistita e della fecondazione *in vitro*, come supporto al processo decisionale, soprattutto nell'ambito delle valutazioni sia mediche che degli embrioni in laboratorio.

La Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) prevede l'utilizzo di protocolli complessi e l'assunzione di decisioni da parte dei professionisti, medici ed embriologi, basate sulle evidenze cliniche e sull'esperienza maturata sul campo negli anni. Queste valutazioni sono operatori dipendenti con conseguente notevole dipendenza dall'esperienza clinica. Tale soggettività può costituire un limite in quanto l'impatto sui risultati clinici risulta non riproducibile. È possibile però superare questa limitazione grazie alla grande mole di dati che vengono raccolti con l'attività clinica. Infatti, i dati generati dai cicli di fecondazione assistita hanno consentito lo sviluppo di tecnologie di intelligenza artificiale in grado di fornire indicazioni in merito a diversi aspetti, quali per esempio il dosaggio dei farmaci, il monitoraggio del ciclo, l'induzione della maturazione degli ovociti e la selezione dei gameti ed embrioni, che possono concorrere alla decisione finale del clinico, migliorando così i risultati ottenuti. L'IA risulta dunque ideale per gestire, elaborare e analizzare set di dati temporali grandi e dinamici, comprendenti più risultati intermedi generati durante un ciclo di fecondazione assistita.

* Professore Alma Mater Università di Bologna.

7.5.2. Ambiti di applicazione della IA nella PMA

L'applicazione dell'IA può avvenire in diverse fasi e campi della PMA, fra cui: la valutazione preliminare al trattamento, il dosaggio delle gonadotropine per la stimolazione ovarica, l'induzione alla maturazione degli ovociti, il laboratorio di embriologia, la valutazione dei gameti maschili (motilità, morfologia, frammentazione del DNA), la valutazione degli ovociti e la selezione degli embrioni (morfocinetica, morfologia e aneuploidie).

Per quanto riguarda la valutazione iniziale, le stime utilizzate tradizionalmente per informare i pazienti della loro probabilità complessiva di successo spesso non riescono a tenere in considerazione, oltre all'età, altri fattori determinanti, quali i cicli di trattamento precedenti, la riserva ovarica o la probabile risposta ovarica. Sono stati quindi utilizzati dei dataset per sviluppare dei modelli che tengano conto sia dei dati generali della popolazione che di quelli clinici specifici. In particolare, sono stati sviluppati algoritmi per prevedere la probabilità di gravidanza e di bambini nati vivi utilizzando gli esiti clinici e demografici delle pazienti. Per esempio, McLernon *et al.* hanno sviluppato modelli di regressione logistica per stimare le probabilità di bambini nati vivi per pazienti al loro primo ciclo e per pazienti che, a seguito di un primo ciclo con esito negativo, stanno tentando un secondo, dimostrando che questi nuovi modelli di previsione forniscono stime clinicamente rilevanti che potrebbero aiutare i medici e le coppie a pianificare il trattamento.

Nell'ambito della stimolazione ovarica, Letterie e Mac Donald hanno descritto un sistema che impiega algoritmi di ML per analizzare i dati della paziente, tra cui età, peso, livelli ormonali e riserva ovarica, per adattare i protocolli di stimolazione alle sue specifiche caratteristiche. Questo studio consiste di 1.853 cicli di fecondazione omologa e 750 cicli di fecondazione eterologa per un totale di 7.376 visite. A questi sono stati aggiunti altri 556 cicli unici, che sono stati utilizzati per testare la piattaforma e calcolare la precisione dell'algoritmo. Le variabili di input includevano le concentrazioni di estradiolo, le misurazioni dei diametri dei follicoli, il giorno del ciclo durante la stimolazione e la dose di ormone ricombinante follicolo-stimolante durante la stimolazione ovarica. Gli autori hanno dimostrato che il loro algoritmo suggeriva decisioni accurate e conformi a quelle basate sulle evidenze in merito al continuare o sospendere il trattamento, al *trigger*, alla programmazione del prelievo degli ovociti, al dosaggio dei farmaci o alla previsione del numero di giorni per il *follow-up* della paziente, offrendo una potenziale piattaforma per ottimizzare le decisioni cliniche durante il trattamento di fecondazione assistita.

Considerato che le decisioni di trattamento relative alla stimolazione ovarica possono variare in modo significativo a seconda del medico o della clinica, l'aggregazione dei dati che contengono questa eterogeneità ha consentito l'addestramento dei modelli di IA per predire quale sarà la risposta a trattamenti differenti, quali il dosaggio delle gonadotropine e la scelta del protocollo di stimolazione.

Per quanto riguarda nello specifico il dosaggio delle gonadotropine, l'applicazione di approcci di machine learning a set di dati retrospettivi è stata utilizzata per personalizzare la dose somministrata di FSH. Un esempio è lo studio retrospettivo di Fanton *et al.* in cui viene presentato un modello di apprendimento automatico interpretabile per ottimizzare la dose iniziale di gonadotropine durante la stimolazione ovarica in termini di ovociti maturi (metafase II-MII), ovociti fecondati e blastocisti utilizzabili per massimizzare i risultati di laboratorio e ridurre l'utilizzo di FSH. Lo studio è stato condotto utilizzando i dati relativi a 100 pazienti che hanno svolto trattamenti di fecondazione omologa dal 2014 al 2020 in 3 centri degli Stati Uniti. Per ogni ciclo effettuato da una paziente è stata generata una curva dose-risposta individuale a partire dalle 100 pazienti più simili. Le pazienti sono state classificate come dose-reattive se la loro curva dose-risposta mostrava una regione che massimizza gli ovociti MII o altrimenti come non responsive. Gli autori hanno dimostrato che l'utilizzo di un modello di apprendimento automatico, applicando quindi una curva dose-risposta per selezionare la dose iniziale di FSH, può consentire risultati di laboratorio ottimali riducendo la quantità di FSH iniziale e totale utilizzato e, potenzialmente, riducendo anche i costi associati al trattamento.

In un altro studio retrospettivo, anch'esso condotto su pazienti che hanno svolto trattamenti di fecondazione omologa dal 2014 al 2020 in 3 centri degli Stati Uniti, Fanton *et al.* hanno dimostrato che è possibile sviluppare un modello di apprendimento automatico interpretabile per ottimizzare, in termini di ovociti maturi (MII), ovociti fecondati e blastocisti utilizzabili, la giornata in cui effettuare il *trigger* durante la stimolazione ovarica, migliorando i risultati per molte pazienti.

L'utilizzo di un modello di ML per determinare i giorni ottimali per il *trigger* può migliorare i risultati del ciclo con protocollo antagonista in tutti i gruppi di età nei cicli *freeze-all* o con transfer da fresco. L'implementazione di questi modelli può prevedere con maggiore precisione il numero di ovociti recuperati, ottimizzando così le decisioni dei medici e creando protocolli più standardizzati, ma specifici per la paziente.

La tempistica del *trigger* dipende, però, da molteplici fattori e risulta quindi necessaria una convalida prospettica dei modelli sviluppati, in cui

l'insieme dei dati utilizzati sia ampliato in dimensioni ed eterogeneità per dimostrare il miglioramento dei risultati ottenuti.

Anche la pianificazione dell'inseminazione è stata di recente oggetto dello sviluppo di un modello di Machine Learning, basato non solo sulle analisi del sangue, in grado di integrare molteplici fattori e non fare affidamento esclusivamente sul picco dell'ormone luteinizzante. In questo modo vengono migliorate l'accuratezza e l'efficienza della previsione dell'ovulazione, aumentando la probabilità di concepimento.

L'applicazione dell'IA trova uno dei suoi maggiori riconoscimenti nell'ambito del laboratorio e dell'embrilogia, grazie alla sua capacità di analizzare oggettivamente grandi quantità di dati complessi come immagini e timelapse (tecnica che cattura immagini continue dello sviluppo dell'embrione senza disturbare l'ambiente di coltura), con una valutazione non invasiva dei gameti e degli embrioni. Questo può ridurre la necessità di risorse specializzate, automatizzando alcuni dei processi coinvolti e riducendo i costi.

Un primo ambito riguarda l'analisi spermatica assistita da computer (CASA), che mira a ridurre la soggettività legata all'operatore e la variabilità associata alla valutazione manuale. L'analisi CASA della concentrazione e della motilità ha mostrato una buona correlazione con la valutazione manuale, mentre le stime di motilità progressiva risultano significativamente legate ai tassi di fecondazione sia *in vivo* che *in vitro*.

L'ultimo manuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sull'analisi dello sperma (2021) ha riconosciuto la capacità di CASA per determinare con precisione la concentrazione di spermatozoi e i parametri di motilità progressiva attraverso l'uso di macchie fluorescenti del DNA e algoritmi di rilevamento della coda. Questi progressi hanno migliorato la distinzione tra spermatozoi immobili e residui di particelle, un problema che ha portato alla sovrastima della concentrazione e alla sottostima della mobilità progressiva, fin dall'inizio dell'utilizzo di sistemi computerizzati.

Tuttavia, la valutazione morfologica basata su CASA tende a essere meno correlata alla valutazione manuale, probabilmente a causa dell'eterogeneità all'interno di un dato campione di sperma e la natura soggettiva dell'interpretazione. Inoltre, sono stati sviluppati altri programmi di intelligenza artificiale in grado di valutare gli spermatozoi dal punto di vista della motilità, della morfologia e della frammentazione del DNA.

Sarebbe auspicabile sviluppare metodi non invasivi per valutare gli ovociti, in particolare per quanto riguarda la maturità del nucleo e citoplasmatica, e per predirne il potenziale riproduttivo. Una previsione accurata della qualità degli ovociti e delle prospettive di fecondazione consentirebbe una migliore stima dei nati vivi a partire da ovociti crioconservati. Attualmente,

la valutazione della maturità degli ovociti viene eseguita visivamente dagli embriologi in modo soggettivo prima della fecondazione, applicando sistemi di punteggio che valutano le caratteristiche morfologiche citoplasmatiche, quali la presenza di vacuoli, il grado di spazio perivitellino e la granularità citoplasmatica. I set di dati riguardanti gli ovociti a oggi disponibili risultano insufficienti. Nello sviluppo di un modello di IA, andrebbero considerati biomarcatori in grado di predire il potenziale dell'ovocita, come quelli relativi al liquido follicolare e alle caratteristiche citoplasmatiche come la funzione mitocondriale. La valutazione dell'utilizzo di questi metodi per guidare la selezione degli ovociti in futuro richiederebbe anche un'analisi per stabilire se siano attuabili e convenienti nella pratica quotidiana.

Durante la fecondazione *in vitro*, il processo di selezione dell'embrione è uno dei fattori chiave essenziali per garantire una gravidanza di successo e il minor tempo possibile per ottenerla. Gli embriologi eseguono una valutazione morfologica per determinare la qualità dell'embrione e scegliere quello migliore per il trasferimento nell'utero. Tuttavia, la selezione degli embrioni attraverso la valutazione morfologica è soggettiva e gli esseri umani possono valutare solo un numero limitato di parametri visivi. L'IA per la selezione degli embrioni è invece una tecnica oggettiva che può includere molti parametri, migliorando i risultati della fecondazione assistita. Gli strumenti basati sull'IA hanno un grande potenziale per la previsione della gravidanza e possono essere sempre più utilizzati nel futuro. L'IA per la selezione embrionale utilizza algoritmi basati su immagini, timelapse e informazioni cliniche. Questi modelli sono in grado di prevedere la probabilità di una gravidanza clinica di successo con maggiore precisione rispetto agli embriologi, dimostrando una maggiore affidabilità rispetto alla previsione umana. Tuttavia, è necessario che gli sviluppatori modifichino la loro percezione del risultato clinico, passando dall'avvenuto impianto alla gravidanza in corso o al parto. Inoltre, un'ulteriore limitazione riguarda i modelli esistenti, che si concentrano su database generati localmente, senza una convalida esterna.

L'applicazione degli algoritmi di IA all'imaging timelapse consente, grazie alla capacità di elaborare e analizzare rapidamente grandi quantità di dati, di studiare i video timelapse per tracciare i cambiamenti dinamici negli embrioni nel tempo, ottenendo progressi significativi nella previsione della qualità dell'embrione. Ciò fornisce una comprensione più dettagliata dello sviluppo dell'embrione, consentendo migliori decisioni di selezione. Infatti, la tecnologia TLS consente l'identificazione di alterazioni anomale dello sviluppo embrionale, come il collasso spontaneo della blastocisti umana, che può indicare una qualità inferiore e tassi più elevati di degenerazione e aneuploidia.

Un'ulteriore applicazione dell'intelligenza artificiale e del machine learning riguarda le tecniche di screening genetico, come i test genetici preimpianto (PGT). Queste tecnologie sono in grado di analizzare dati genetici complessi e identificare gli embrioni con il migliore profilo genetico, riducendo il rischio di malattie genetiche. Infatti, l'euploidia degli embrioni è imprevedibile prima del trasferimento senza l'utilizzo del test genetico pre-impianto.

Alcuni studi hanno suggerito che le caratteristiche morfocinetiche che utilizzano un modello basato sull'IA nel sistema di monitoraggio timelapse sono correlate con i risultati del trasferimento di embrioni congelati, ma l'efficacia predittiva del modello per l'euploidia deve essere perfezionata.

Gli strumenti attuali e futuri alimentati dall'IA dovrebbero essere volti a sostenere gli embriologi nel dare la priorità al trasferimento dell'embrione (o degli embrioni) che ha (hanno) maggiori probabilità di impianto, piuttosto che a prevedere l'euploidia. La diagnosi accurata dell'euploidia richiede però ancora tecnologie complete di test cromosomici.

In uno studio del 2024, Chavez-Badiola *et al.* hanno dimostrato che l'intelligenza artificiale, progettata come sistema di classificazione per assistere i clinici nelle decisioni relative al transfer degli embrioni e nella previsione della ploidia, può anche essere utile per fornire informazioni alle coppie sul rischio di aborto spontaneo. Ritengono però che siano necessari ulteriori studi in futuro che prendano in considerazione un campione più ampio ed effettuino anche un'analisi del cariotipo del tessuto abortivo.

7.5.3. Sfide aperte

L'IA ha quindi il potenziale per essere clinicamente uno strumento utile per migliorare i tassi di successo dei trattamenti di fecondazione assistita, ma comporta delle sfide. Infatti, ci sono numerose barriere che attualmente impediscono l'uso clinico di nuovi strumenti di IA in questo campo.

In alcuni casi si tratta di tecnologie che utilizzano algoritmi proprietari, ossia non trasparenti nel funzionamento. Un'altra critica all'uso degli strumenti digitali in PMA è la scarsità di prove mediche concrete per valutarne l'efficacia, ossia tecnologie approvate da organismi di regolamentazione. Inoltre, saranno necessari studi di *follow-up* per valutare lo stato di salute dei bambini concepiti con trattamenti di PMA che hanno utilizzato l'intelligenza artificiale, al fine di valutare eventuali conseguenze a lungo termine che potrebbero essere collegate all'uso di questi metodi.

Permane, inoltre, la necessità di diversificare le fonti dei dati e di esplorare varie tecniche di intelligenza artificiale per migliorare la preci-

sione delle previsioni e la standardizzazione dei modelli di IA. La ricerca in futuro dovrebbe dare priorità alle collaborazioni fra clinici e considerare l'utilizzo di set di dati pubblici, con l'obiettivo di previsioni guidate dall'IA più precise che, in ultima analisi, migliorino l'assistenza offerta ai pazienti e i tassi di successo della fecondazione assistita.

Riferimenti bibliografici

- AlSaad R., Abd-Alrazaq A., Choucair F., Ahmed A., Aziz S., Sheikh J., "Harnessing Artificial Intelligence to Predict Ovarian Stimulation Outcomes in In Vitro Fertilization: Scoping Review", *J Med Internet Res*, 2024 Jul 5, 26:e53396.
- Borna M.R., Sepehri M.M., Maleki B., "An artificial intelligence algorithm to select most viable embryos considering current process in IVF labs", *Front Artif Intell*, 2024.
- Chavez-Badiola A., Fariás A.F., Mendizabal-Ruiz G., Silvestri G., Griffin D.K., Valencia-Murillo R., Drakeley A.J., Cohen J., "Use of artificial intelligence embryo selection based on static images to predict first-trimester pregnancy loss", *Reprod Biomed Online*, 2024 Mar 5, 49(2): 103934
- Cimadomo D. *et al.*, "Human blastocyst spontaneous collapse is associated with worse morphological quality and higher degeneration and aneuploidy rates: a comprehensive analysis standardized through artificial intelligence", *Hum Reprod*, 2022, 37(10): 2291-306.
- Cimadomo D., Chiappetta V., Innocenti F., Saturno G., Taggi M., Marconetto A., Casciani V., Albricci L., Maggiulli R., Coticchio G., Ahlström A., Berntsen J., Larman M., Borini A., Vaiarelli A., Ubaldi F.M., Rienzi L., "Towards Automation in IVF: Pre-Clinical Validation of a Deep Learning-Based Embryo Grading System during PGT-A Cycles", *J Clin Med*, 2023 Feb 23, 12(5): 1806.
- Fanton M., Nutting V., Rothman A., Maeder-York P., Hariton E., Barash O., Weckstein L., Sakkas D., Copperman A.B., Loewke K., "An interpretable machine learning model for individualized gonadotrophin starting dose selection during ovarian stimulation", *Reprod Biomed Online*, 2022 Dec, 45(6): 1152-1159.
- Fanton M., Nutting V., Solano F., Maeder-York P., Hariton E., Barash O., Weckstein L., Sakkas D., Copperman A.B., Loewke K., "An interpretable machine learning model for predicting the optimal day of trigger during ovarian stimulation", *Fertil Steril*, 2022.
- Hanassab S., Abbara A., Yeung A.C. *et al.*, "The prospect of artificial intelligence to personalize assisted reproductive technology", *Digit. Med.*, 2024, 7: 55.
- Hariton E., Pavlovic Z., Fanton M., Jiang V.S., "Applications of artificial intelligence in ovarian stimulation: a tool for improving efficiency and outcomes", *Fertil Steril*, 2023

- Jiang V.S., Bormann C.L. “Artificial intelligence in the in vitro fertilization laboratory: a review of advancements over the last decade”, *Fertil Steril*, 2023 Jul, 120(1): 17-23.
- Letterie G., Mac Donald A., “Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization”, *Fertil Steril*, 2020, 114: 1026-31.
- Luong T.M.T., Le N.Q.K., “Artificial intelligence in time-lapse system: advances, applications, and future perspectives in reproductive medicine”, *J Assist Reprod Genet*, 2024, 41: 239-252.
- McLernon D.J., Raja E.A., Toner J.P., Baker V.L., Doody K.J., Seifer D.B. *et al.*, “Predicting personalized cumulative live birth following in vitro fertilization”, *Fertil Steril*, 2022, 117: 326-38.
- Organization W.H. *et al.*, *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 6th edn, vol. 2 (World Health Organization, 2021).
- Reuveny S., Youngster M., Luz A., Hourvitz R., Maman E., Baum M., Hourvitz A., “An artificial intelligence-based approach for selecting the optimal day for triggering in antagonist protocol cycles”, *Reprod Biomed Online*, 2024 Jan, 48(1): 103423.
- Salih M., Austin C., Warty R.R., Tiktin C., Rolnik D.L., Momeni M., Rezatofghi H., Reddy S., Smith V., Vollenhoven B., Horta F., “Embryo selection through artificial intelligence versus embryologists: a systematic review”, *Hum Reprod Open*, 2023 Aug, 15(3): hoad031.
- The Lancet Digital Health, *Enhancing the success of IVF with artificial intelligence*, Lancet Digit Health, 2023 Jan, 5(1): e1.
- Youngster M., Luz A., Baum M., Hourvitz R., Reuveny S., Maman E., Hourvitz A., “Artificial intelligence in the service of intrauterine insemination and timed intercourse in spontaneous cycles”, *Fertil Steril*, 2023 Nov, 120(5): 1004-1012. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.008.
- Yuan Z., Yuan M., Song X. *et al.*, “Development of an artificial intelligence based model for predicting the euploidy of blastocysts in PGT-A treatments”, *Sci Rep*, 2023, 13, 2322.

7.6. L'intelligenza artificiale a supporto dell'invecchiamento attivo

di Riccardo Naccarelli*, Ilaria Ciuffreda*, Nicole Morresi*, Sara Casaccia*, Gian Marco Revel*

7.6.1. Intelligenza artificiale e invecchiamento attivo: tecnologie e prospettive

L'invecchiamento della popolazione mondiale rappresenta una delle sfide più significative del nostro tempo, poiché l'aumento dell'aspettativa di vita richiede un impegno crescente per garantire una qualità di vita elevata agli anziani. In questo contesto, l'intelligenza artificiale (IA) emerge come una risorsa cruciale, non solo per monitorare le condizioni di salute ma anche per avanzare nella ricerca. L'IA gioca un ruolo fondamentale nell'identificare le traiettorie delle malattie, scoprire bersagli farmacologici e comprendere i processi biologici dell'invecchiamento, promuovendo uno stile di vita attivo e sano.

Secondo le proiezioni delle Nazioni Unite, entro il 2050 il numero di persone di età pari o superiore a 65 anni raddoppierà, raggiungendo oltre 1,5 miliardi a livello mondiale. Questo aumento significativo della popolazione anziana esercita pressioni sui sistemi sanitari e sociali, necessitando di approcci innovativi per garantire un elevato livello di qualità della vita.

L'IA offre soluzioni tecnologiche avanzate per migliorare la cura e l'assistenza agli anziani. Grazie all'utilizzo di sensori intelligenti, algoritmi di apprendimento automatico e robotica, è possibile fornire monitoraggio continuo, rilevamento precoce di problemi di salute e interventi personalizzati. Queste tecnologie non solo migliorano il benessere degli anziani, ma contribuiscono anche a ridurre i costi sanitari e a ottimizzare le risorse disponibili. Un esempio di questo potenziale è l'uso di assistenti virtuali e robot sociali, che gestiscono la salute quotidiana degli anziani, migliorano la loro connessione sociale e promuovono l'indipendenza. Inoltre, l'integrazione dell'IA nei dispositivi medici indossabili consente il monitoraggio in tempo reale dei parametri vitali, garantendo una risposta rapida e precisa in caso di emergenze sanitarie.

Nonostante i benefici, l'implementazione dell'IA nella cura degli anziani presenta sfide significative, come la privacy dei dati, la sicurezza e l'accettazione sociale delle nuove tecnologie. È fondamentale affrontare

* Dipartimento di Ingegneria Industriale e Scienze Matematiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona.

questi aspetti con attenzione per sviluppare soluzioni eticamente e socialmente responsabili.

In questo contesto, il gruppo di Misure Meccaniche e Termiche dell'Università Politecnica delle Marche partecipa attivamente da anni a progetti innovativi che hanno utilizzato l'IA per migliorare la qualità della vita degli anziani. Il Gruppo si è dedicato a sviluppare sistemi avanzati che integrano sensori ambientali e fisiologici, raccogliendo dati dettagliati sullo stato di salute e comportamentali degli anziani. Questi sforzi non solo hanno permesso interventi tempestivi in caso di necessità, ma hanno anche promosso uno stile di vita attivo, partecipativo e sicuro, migliorando significativamente l'autonomia e il benessere delle persone anziane.

7.6.2. Il ruolo dei dati e dei sensori

La raccolta e l'analisi dei dati sono fondamentali per sviluppare soluzioni di IA efficaci. I sensori giocano un ruolo centrale in questo processo, permettendo di monitorare diversi aspetti della vita quotidiana.

I sensori ambientali monitorano le condizioni dell'ambiente domestico, rilevando variazioni di temperatura, umidità, CO₂, ecc. Per esempio, un sensore di temperatura può segnalare un aumento anomalo della temperatura, attivando un avviso per prevenire potenziali rischi per la salute.

I sensori fisiologici monitorano parametri vitali come la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e il livello di glucosio nel sangue, offrendo dati cruciali per individuare precocemente problemi di salute e garantire assistenza medica tempestiva. Dispositivi come smartwatch e braccialetti fitness sono esempi di tecnologie indossabili che ospitano tali sensori.

I sensori di attività includono dispositivi che tracciano movimenti tramite accelerometri, giroscopi, telecamere RGB, sensori a ultrasuoni e oggetti intelligenti. Questi strumenti rilevano cadute, monitorano la mobilità e altre attività quotidiane, promuovendo l'indipendenza degli anziani. Inoltre, possono analizzare le abitudini dei residenti e le loro attività giornaliere, inclusa la rilevazione della presenza o assenza delle persone in una stanza.

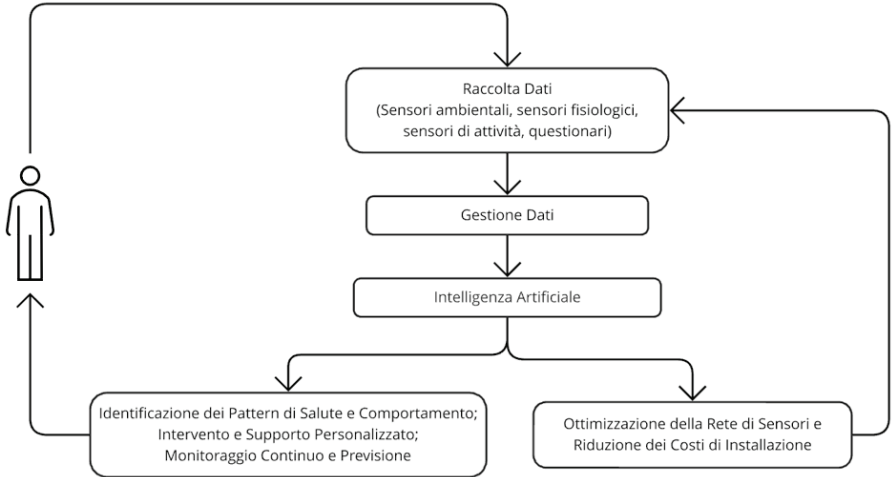
I questionari rappresentano strumenti di raccolta dati auto-riportati, utili per ottenere informazioni soggettive sullo stato di salute e benessere. Integrandosi con i dati raccolti dai sensori, forniscono una visione completa delle condizioni individuali. Questi strumenti possono essere somministrati attraverso dispositivi digitali come tablet e smartphone, semplificando e velocizzando il processo di raccolta delle informazioni.

L'IA interviene in questo processo non solo per analizzare dati e identificare pattern significativi di salute e comportamento, ma anche per otti-

mizzare la rete di sensori stessi. Utilizzando algoritmi avanzati, l'IA analizza i dati per determinare la posizione ottimale dei sensori. Questo approccio non solo massimizza l'efficacia del monitoraggio, ma riduce anche i costi di installazione e manutenzione delle infrastrutture di assistenza.

La figura 1 presenta il processo di integrazione dell'IA nel monitoraggio e nell'ottimizzazione della rete di sensori per supportare gli anziani.

Fig. 1 - Integrazione dell'IA nel processo di misura



7.6.3. Approcci dell'intelligenza artificiale nell'invecchiamento attivo

L'IA applicata all'invecchiamento attivo si articola in diversi approcci, tra cui l'apprendimento supervisionato e non supervisionato.

Nell'apprendimento supervisionato, modelli di IA vengono addestrati utilizzando dati etichettati per la classificazione e la previsione di eventi specifici. Per esempio, per il rilevamento di cadute o il monitoraggio di malattie croniche, un modello supervisionato può imparare da dati passati per identificare automaticamente situazioni simili in futuro.

L'apprendimento non supervisionato, invece, non richiede dati etichettati ed è impiegato per individuare pattern e anomalie nei dati, segnalando cambiamenti nello stato di salute o nel comportamento degli anziani. Un esempio è l'uso di algoritmi di clustering per identificare gruppi di comportamenti anomali, che possono indicare potenziali problemi di salute.

Inoltre, l'IA può offrire soluzioni personalizzate basate sui dati raccolti. Per esempio, analizzando costantemente i dati di un anziano, un sistema di IA può fornire raccomandazioni personalizzate riguardo a attività fisiche, dieta e gestione delle condizioni di salute. Queste raccomandazioni sono continuamente aggiornate in base ai nuovi dati raccolti, garantendo un supporto costante e su misura.

7.6.4. *Applicazione dell'intelligenza artificiale nei progetti*

Diversi progetti hanno dimostrato l'efficacia dell'IA nel promuovere l'invecchiamento attivo. La sicurezza dei dati è garantita attraverso connessioni sicure e crittografia, rispettando le normative sulla privacy, considerate in tutti i progetti elencati successivamente.

- **e-VITA “EU-Japan Virtual coach for smart ageing”**

Il progetto e-VITA (www.e-vita.coach/) è un esempio pionieristico di utilizzo dell'IA per supportare l'invecchiamento attivo e sano attraverso un coach virtuale. Finanziato dal Programma H2020 dell'Unione Europea e dal Ministero degli Affari Interni e della Comunicazione giapponese, ha coinvolto 11 partner europei e 11 giapponesi da gennaio 2021 a marzo 2024.

Il coach virtuale di e-VITA utilizza sensori avanzati per monitorare aspetti fisici, cognitivi, psicologici e sociali degli anziani, fornendo interventi personalizzati per migliorare il benessere. L'IA analizza dati provenienti dai sensori per suggerire azioni mirate, garantendo interazioni intuitive tramite modelli linguistici avanzati come OpenAI ChatGPT. Questo sistema mira a migliorare l'autonomia e la qualità della vita degli anziani, ottimizzando l'efficacia delle cure e riducendo i costi sanitari.

- **Guardian: “The social robot companion to support homecare nurses”**

Il progetto Guardian (<https://guardian-aal.eu/>) ha introdotto il robot sociale Misty per migliorare l'assistenza domiciliare. Finanziato dal programma Active and Assisting Living (AAL), il progetto ha coinvolto Italia, Svizzera e Olanda da gennaio 2020 a gennaio 2023.

Misty utilizza l'algoritmo You Only Look Once (YOLO) per rilevare la presenza degli anziani con un'accuratezza del 99,9%, garantendo interazioni non invasive. Questo ha contribuito a una piena accettabilità del sistema da parte degli anziani e dei loro caregiver. Il progetto promuove la sicurezza e la privacy dei dati, evitando il salvataggio di informazioni personali identificabili e migliorando l'efficienza delle cure.

- **Haal: “HeAlthy Ageing eco-system for peopLe with dementia”**

Il progetto HAAL (www.haal-aal.com) ha sviluppato un ecosistema di sensori per monitorare persone con demenza, supportando sia i pazienti che i caregiver informali e professionisti. Finanziato dal programma Active and Assisted Living (AAL), ha coinvolto Italia, Taiwan e Olanda per tre anni, da maggio 2021 a febbraio 2024.

HAAL utilizza l’IA per analizzare dati provenienti da sensori come il materasso intelligente per il monitoraggio del sonno e sensori di attività quotidiane, fornendo previsioni sul comportamento che aiutano a fornire interventi tempestivi e personalizzati. Il progetto ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti e dei caregiver, migliorando l’efficienza delle cure e sostenendo l’innovazione nel settore assistenziale.

- **Italian Smart Cities Project Health@Home: Smart community for citizens’ wellness**

Il progetto Health@Home (H@H) ha sviluppato una piattaforma di monitoraggio domestico per anziani e persone con disabilità, utilizzando sensori biomedici e di automazione domestica. L’IA analizza i dati raccolti per identificare condizioni di salute e comportamenti, offrendo servizi personalizzati che migliorano il benessere e la sicurezza.

H@H utilizza l’IA per prevedere il benessere degli utenti e monitorare la progressione di malattie come la demenza, migliorando l’efficienza delle cure e riducendo l’isolamento sociale. Il progetto ha un impatto significativo sulla qualità della vita degli utenti e riduce il carico di lavoro dei caregiver, promuovendo l’innovazione nel settore assistenziale. Il benessere degli anziani è predetto con un errore assoluto medio (MAE) del 32% utilizzando sensori ambientali e algoritmi di Machine Learning.

Di seguito è riportata una tabella riassuntiva che evidenzia le caratteristiche principali dei progetti.

Tab. 1 - Caratteristiche principali dei progetti

Progetto	Descrizione	Tecnologie chiave	Obiettivi principali	Impatto socio-economico
e-VITA	Piattaforma di coaching virtuale per anziani per migliorare salute e benessere attraverso l’IA.	IA, sensori intelligenti, dispositivi di coaching.	Monitoraggio e interventi personalizzati.	Miglioramento della qualità della vita, riduzione dei costi sanitari.

Tab. 1 - segue

Progetto	Descrizione	Tecnologie chiave	Obiettivi principali	Impatto socio-economico
Guardian	Robot sociale Misty per migliorare assistenza domiciliare utilizzando IA per monitoraggio non invasivo.	IA, algoritmo YOLO, robot sensorizzato.	Supporto agli anziani e caregiver.	Riduzione di tempo e costi nell'assistenza a lungo termine, innovazione nel settore sanitario.
HAAL	Ecosistema di sensori per monitorare il benessere delle persone con demenza integrando IA per gestione proattiva della salute.	IA, sensori intelligenti.	Monitoraggio avanzato della demenza.	Miglioramento della qualità della vita, supporto ai caregiver, innovazione nel settore assistenziale.
Health@ Home	Piattaforma di monitoraggio domiciliare per migliorare la qualità della vita di anziani e disabili utilizzando IA per servizi personalizzati e sicurezza dei dati.	IA, sensori biomedici, automazione domestica.	Servizi personalizzati, sicurezza dei dati.	Miglioramento della qualità della vita, riduzione dell'isolamento sociale, supporto ai caregiver.

7.6.5. Conclusioni: uno sguardo al futuro

L'IA si è dimostrata un potente e versatile alleato nel promuovere l'invecchiamento attivo, contribuendo significativamente a migliorare la qualità della vita degli anziani. Le tecnologie basate sull'IA stanno rivoluzionando la cura e l'assistenza, consentendo agli anziani di vivere in modo più autonomo, sicuro e sano.

Nel prossimo futuro, l'evoluzione delle tecnologie indossabili e dei sensori permetterà un monitoraggio continuo e altamente preciso, mentre l'IA personalizzata fornirà interventi sempre più adattati alle esigenze individuali. La robotica avanzata, con assistenti in grado di svolgere una vasta

gamma di compiti, e le interfacce intelligenti come gli assistenti vocali e la realtà aumentata diventeranno parte integrante della vita quotidiana degli anziani. L'integrazione e l'interoperabilità dei sistemi miglioreranno la coerenza e l'efficacia dell'assistenza, mantenendo al contempo la protezione dei dati e la privacy come elementi fondamentali per la fiducia e l'adozione delle nuove tecnologie.

La collaborazione interdisciplinare e il coinvolgimento attivo degli utenti saranno cruciali per sviluppare soluzioni che siano veramente utili e accettabili.

A lungo termine, le tecnologie di IA potranno supportare i sistemi sanitari e sociali, migliorando la qualità della vita degli anziani e garantendo un futuro con assistenza e sostegno migliori.

Riferimenti bibliografici

- Casaccia S. *et al.*, “Measurement of users’ well-being through domotic sensors and machine learning algorithms”, *IEEE Sensors Journal*, 2020.
- Ciuffreda I. *et al.*, “Design and development of a technological platform based on a sensorized social robot for supporting older adults and caregivers: GUARDIAN ecosystem”, *International Journal of Social Robotics*, 2023.
- Ciuffreda I. *et al.*, “Validation and accuracy estimation of a novel measurement system based on a mobile robot for human detection in indoor environment”, *2022 IEEE International Workshop on Metrology for Living Environment*, 2022.
- Ciuffreda I. *et al.*, “People detection measurement setup based on a DOA approach implemented on a sensorised social robot”, *Measurement: Sensors*, 2023.
- Miloulis S.T. *et al.*, “Application of Artificial Intelligence Towards Successful Ageing: A Holistic Approach”, *Advances in Human Services and Public Health*, 2022.
- Morresi N. *et al.* “Heterogeneous sensor network for the measurement of dementia progression and well-being: preliminary study”, *2022 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications*, 2022.
- Naccarelli R. *et al.*, “Empowering Smart Aging: Insights into the Technical Architecture of the e-VITA Virtual Coaching System for Older Adults”, *Sensors*, 2024.
- Naccarelli R. *et al.*, “Using a Smart Living Environment Simulation Tool and Machine Learning to Optimize the Home Sensor Network Configuration for Measuring the Activities of Daily Living of Older People”, *Buildings*, 2022.
- Zhavoronkov A. *et al.*, “Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives”, *Ageing Research Reviews*, 2019.

IA in medicina: stato dell'arte e prospettive. L'indagine 2024 di Fondazione Onda ETS

La conoscenza dell'IA da parte dei medici si sta gradualmente facendo strada, anche se oggi rimane ancora su un livello piuttosto superficiale. Sebbene tutti i medici abbiano sentito parlare di IA, la associano prevalentemente a ChatGPT.

Il livello informativo sull'applicazione dell'IA in ambito sanitario è limitato: solo 1 su 10 (9%) si sente ben informato. L'IA viene collegata soprattutto al supporto alla diagnosi (48%), nonostante le molte altre possibilità di utilizzo (supporto alla decisione terapeutica e alla ricerca clinica, allo sviluppo di device e alla chirurgia robotica). Questo scarso livello di conoscenza è confermato anche su sollecito: il supporto alla diagnosi è il più noto (88%) seguito dai software per rielaborare testi. Un po' più della metà riconosce come ambito di applicazione dell'IA il supporto alla comunicazione con il paziente (52%).

Dall'indagine emerge come nelle strutture ospedaliere l'IA sia implementata ancora marginalmente e soprattutto nel privato per scopi diagnostici (32%) mentre, a livello di esperienza personale, l'utilizzo è limitato agli strumenti normalmente impiegati nella vita privata come la traduzione di testi (28%) e la ricerca/consultazione della letteratura scientifica (23%).

L'indagine riporta come per i medici siano necessarie molte rassicurazioni poiché c'è ancora una scarsa fiducia nell'IA, soprattutto in merito a trasparenza (48%), sicurezza (41%) e utilizzo etico dei dati (40%). Dal punto di vista della sua applicazione però, nonostante i dubbi, i medici credono che l'IA possa avere in qualche modo degli effetti positivi sul miglioramento della vita dei pazienti (69%) e anche in termini di precisione degli strumenti (59%). Il 68% dichiara l'interesse a frequentare un corso di formazione sull'utilizzo dell'IA in ambito sanitario.

In considerazione di questo sentimento di "incertezza", per prendere in considerazione l'applicazione dell'IA in ambito sanitario, è fondamentale secondo i medici intervistati disporre di uno strumento di qualità (95%), che sia certificato (92%) e che rassicuri in termini di privacy e sicurezza dei dati. Fondamentali anche la formazione e l'aumento delle competenze in merito da parte degli operatori sanitari, che risultano ancora molto scarse (50%), nonché l'investimento di maggiori risorse (tecnologiche e di budget) nelle strutture sanitarie, che al momento rappresentano ancora una barriera per l'applicazione dell'IA (50%).

Caratteristiche della ricerca

Obiettivo

Indagare la conoscenza delle applicazioni dell'IA in medicina e del loro eventuale utilizzo, esplorando aspettative/barriere presso la classe medica, con particolare riferimento al ruolo dell'IA nella medicina preventiva

e predittiva, nella diagnosi, nella gestione e nel monitoraggio del paziente, nella ricerca medica, nell'aggiornamento e nella formazione professionale, nella gestione organizzativa ospedaliera.

Metodologia

Interviste CAWI della durata di 10-15 minuti.

Campione

200 oncologi, 80 neurologi Sclerosi multipla, 75 diabetologi, 77 cardiologi. Il campione è stato pensato per confrontare le aree terapeutiche con maggiore vs minore propensione al cambiamento e apertura/vicinanza al mondo digitale.

L'indagine è stata realizzata in collaborazione con l'istituto partner di ricerca Elma Research.

8. Il futuro dell'intelligenza artificiale

8.1. Big data management e tutela della privacy

di *Massimo Farina**

Abstract: l'Intelligenza Artificiale (IA) e i *big data* stanno plasmando una nuova era della medicina personalizzata, offrendo opportunità senza precedenti per la diagnosi, il trattamento e la gestione delle malattie. Tuttavia, questa rivoluzione tecnologica comporta anche numerose sfide, soprattutto in termini di protezione dei dati personali e di *privacy*. Nel contesto dell'Unione Europea, la regolamentazione di questi aspetti è fondamentale per garantire che le innovazioni nel settore sanitario siano accompagnate da un solido quadro normativo che protegga i diritti degli individui. In questo breve testo, senza pretesa di esaustività, si affronteranno alcune delle principali questioni, tuttora aperte, riguardanti l'utilizzo dell'IA in ambito sanitario, esaminando le implicazioni normative e le sfide caratterizzate dalla antitetica convivenza tra la necessità di operare su grandi volumi di dati, anche personali, e gli obblighi di *data protection*, che la disciplina europea impone. Un *focus* combinato tra il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) e il più recente Regolamento (UE) 2024/1689 in materia di Intelligenza Artificiale (*AI ACT*), farà da guida per la migliore comprensione dello scenario e per individuare nuove soluzioni anche in ottica *de jure condendo*.

8.1.1. Introduzione

La disponibilità sempre maggiore di insiemi di dati estremamente voluminosi e complessi, meglio noti come *big data*, rappresenta la base di estrazione di informazioni preziose che possono supportare decisioni sempre più “informate” in vari settori, tra cui la sanità e la ricerca scientifica.

* Università di Cagliari.

Tali obiettivi non possono essere raggiunti con tradizionali strumenti di elaborazione dei dati ma quando i *big data* incontrano e alimentano i modelli di intelligenza artificiale (IA) può determinarsi una vera trasformazione radicale, con significativo miglioramento della qualità delle diagnosi e dei conseguenti trattamenti terapeutici. Tuttavia, l'adozione di queste tecnologie solleva, tra le altre, importanti questioni relative alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei loro dati. Una valida base per la mitigazione dei rischi, che potrebbero determinarsi con l'uso improprio dei dati, è rappresentata dai principi e dalle regole codificate nel Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR), che da ultimo trova un perfetto alleato nel Regolamento (UE) 2024/1689 (*AI ACT*). Si tratta di strumenti normativi che cercano di bilanciare l'impiego dell'innovazione tecnologica con la protezione dei diritti fondamentali degli individui.

L'IA ha il potenziale per rivoluzionare il settore sanitario, portando a una medicina su misura in grado di rispondere in modo più accurato alle esigenze dei singoli pazienti. Tuttavia, questo potenziale innovativo comporta anche significative sfide etiche e giuridiche. Gli ultimi decenni ci conducono a una riflessione profonda sul limite intrinseco della pretesa umana di controllare e dominare ogni forma di cambiamento (Rodotà 2012). L'illusione di poter prevedere il corso degli eventi si scontra con la realtà della condizione umana, segnata da una costante incertezza. Questa consapevolezza si radica nella storia recente: quando, alla fine degli anni Cinquanta, si cominciò a concepire l'idea di una rete capace di interconnettere persone a grandi distanze, si trattava di un pensiero visionario, ma ancora lontano dal presagire quella che oggi riconosciamo come la quarta rivoluzione industriale (Floridi 2017). Tuttavia, è proprio questa presa di coscienza che ha permesso di comprendere come il ritmo dell'evoluzione tecnologica, accelerato in modo esponenziale, abbia segnato una cesura irreversibile con il passato, dove il tempo del progresso appariva rallentato (Cersosimo e Nuzzaci 2020).

La radice di questa trasformazione affonda nella proliferazione incontrollata dei dati, il cui volume eccede le capacità di gestione dei metodi tradizionali, richiedendo così l'intervento di processi automatici o semi-automatici basati su algoritmi addestrati. Qui si evidenzia una tensione fondamentale tra la capacità umana di creare e la necessità di regolare: l'emergere di questi strumenti tecnici solleva questioni di ordine etico e giuridico, in quanto lo sfruttamento dei *big data* da parte delle piattaforme digitali introduce dilemmi riguardanti la tutela della sfera privata.

L'utilizzo massivo di dati sanitari solleva interrogativi cruciali (Floridi, Taddeo 2016). Se da un lato, infatti, i *big data* possono contribuire al miglioramento della qualità delle cure e all'efficienza del sistema sanitario,

dall'altro lato la loro gestione pone serie preoccupazioni riguardo alla sicurezza dei dati e alla protezione dell'autonomia personale.

Nel contesto della medicina personalizzata, la raccolta, l'elaborazione e l'uso dei dati sono elementi essenziali per realizzare il pieno potenziale dell'IA. Tuttavia, l'enorme quantità di dati coinvolti e la sensibilità di queste informazioni rendono imprescindibile un approccio attento alla tutela della *privacy*. La sfida consiste nel bilanciare il potenziale beneficio collettivo con il rispetto dei diritti individuali, come il diritto alla riservatezza e all'autodeterminazione informativa (Cavoukian 2011).

Il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) dell'Unione Europea rappresenta il principale quadro normativo volto a garantire che la raccolta e l'uso dei dati personali, inclusi quelli sanitari, avvengano nel rispetto dei diritti degli individui. Esso introduce principi fondamentali come la liceità, correttezza e trasparenza nel trattamento dei dati, e stabilisce la necessità di adottare misure di sicurezza adeguate per proteggere i dati personali (Mittelstadt, Floridi 2016). Tuttavia, l'evoluzione rapida delle tecnologie solleva continuamente nuove esigenze di tutela della persona. In tal senso, il recente Regolamento (UE) 2024/1689 (*AI ACT*) integra le disposizioni del GDPR con un *focus* specifico sul settore sanitario. Stabilisce requisiti per garantire che le applicazioni dell'IA siano progettate in modo trasparente e spiegabile, per consentire ai pazienti e ai professionisti della salute di comprendere le modalità di utilizzo dei dati e le decisioni generate dall'IA: il rispetto dei requisiti di protezione dei dati deve sempre combinarsi con una progettazione e un funzionamento spiegabile agli utenti e agli operatori sanitari.

8.1.2. *Questioni aperte*

L'impiego dei *big data* in sanità, elaborati con sistemi di intelligenza artificiale (IA), sta rivoluzionando il settore medico, offrendo nuove possibilità per migliorare diagnosi, trattamenti e gestione delle malattie. Tuttavia, l'introduzione di queste tecnologie comporta anche numerosi dilemmi etici e sfide giuridiche che richiedono un'attenta analisi (Farina 2023).

Un primo e fondamentale problema è connesso alla necessità di addestramento dell'IA con dati sanitari, che spesso includono informazioni estremamente sensibili come diagnosi mediche e storie cliniche. Garantire che questi dati siano protetti da accessi non autorizzati è cruciale, soprattutto in un contesto in cui un loro uso improprio potrebbe avere gravi conseguenze per i pazienti. La gestione etica di questi dati deve quindi considerare non solo la loro protezione, ma anche l'adeguatezza del consenso

espresso dall'interessato, quale base giuridica per il trattamento lecito delle informazioni personali che lo riguardano. Da non confondere con il modello tradizionale di consenso informato, riferito al trattamento sanitario basato su una chiara comprensione delle informazioni fornite dal medico, il consenso al trattamento dei dati personali presenta nuove criticità di fronte alla complessità e alla vastità dei dati raccolti e analizzati attraverso l'IA. La natura di questa nuova generazione di trattamenti, in grado di restituire elevate *performance* soltanto con un adeguato addestramento dei modelli, è caratterizzata dal potenziale utilizzo dei *big data* per scopi non sempre prevedibili al momento della raccolta, con evidenti criticità di rispetto del principio di finalità.

In un contesto dove i dati possono essere utilizzati per molteplici scopi, talvolta imprevedibili, un ripensamento “dinamico”¹ del consenso potrebbe consentire agli individui di aggiornare, revocare o modificare il proprio consenso in base all'evoluzione delle circostanze. Il modello del “consenso dinamico”, già sperimentato nel settore delle bio-banche², può rappresentare una risposta alla complessità del trattamento dei dati in sanità, dove la ricerca scientifica può evolvere rapidamente e i dati raccolti per uno scopo possono rivelarsi utili per altri scopi. Tuttavia, per la sua implementazione su larga scala è necessario un grande sforzo tecnologico e organizzativo, nonché una maggiore consapevolezza da parte dei pazienti sui loro diritti e sulle modalità di esercitarli.

Strettamente connesso alle problematiche della necessità del consenso, o di altra base giuridica che possa giustificare l'addestramento dei modelli con dati sanitari, è la tecnica di approvvigionamento di dati denominata *web scraping*. Sul punto, il Provvedimento del Garante per la Protezione dei Dati Personali n. 329 del 20 maggio 2024³ ha espressamente chiarito che l'estrazione automatica di dati da siti *web*, deve essere condotta con trasparenza riguardo all'uso dei dati raccolti e in presenza di misure di sicurezza adeguate alla salvaguardia dei diritti e delle libertà delle perso-

1. A tal proposito, si v. sul punto J. Kaye, E.A. Whitley, D. Lund, M. Morrison, H. Teare, K. Melham, “Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks”, *European Journal of Human Genetics*, 2015; Vinci, A., Levrini, L., Tagliabue, A., Zuffi, M., “Consenso informato dinamico”, *Doctor. OS*, 2000.

2. Commissione europea, *Report of the Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research*, Biobanks for Europe. A Challenge for Governance, 2011; in argomento si veda anche Marilotti L., “Ipotesi per una gestione partecipata delle biobanche genetiche concepite come beni comuni”, *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto*, 2023/2.

3. Cfr. Garante per la Protezione dei Dati Personali, “Web scraping e intelligenza artificiale generativa – nota informativa e possibili azioni di contrasto”, disponibile su: www.garanteprivacy.it [doc. web n. 10020334]

ne. La raccolta, peraltro, non può essere totalmente automatizzata e indiscriminata anche per ragioni connesse alla qualità del risultato (Ziccardi 2024). In tal senso, va opportunamente evidenziato che la correttezza nella predizione dell'IA è direttamente proporzionale alla qualità e all'accuratezza dei dati in ingresso. Se i dati forniti sono imprecisi o poco accurati, è possibile giungere a predizioni sbagliate. Va mantenuto un ruolo centrale dell'uomo nelle fasi di selezione dei dati di ingresso da elaborare per ottenere output di qualità.

La scarsa qualità del dato comporta anche il **rischio di discriminazione e disuguaglianza**. Gli algoritmi di IA, infatti, possono riflettere o amplificare i *bias* presenti nei dati utilizzati per il loro addestramento. Se i dati contengono pregiudizi, per esempio legati a disparità socioeconomiche o di genere, l'IA potrebbe perpetuare queste disuguaglianze, influenzando negativamente l'accesso alle cure o la qualità delle stesse per determinati gruppi di persone. Ancora una volta va posto l'accento sull'importanza di un controllo umano rigoroso dei dati impiegati e sulla necessità di adozione di misure adeguate a mitigare i suddetti rischi. Si assiste, in tal senso, a un ampio uso di tecniche di anonimizzazione e pseudonimizzazione ma anche queste soluzioni, da ultimo, hanno presentato limiti significativi dati dalla possibilità di re-identificazione dei dati anonimizzati, attraverso tecniche avanzate di *data mining* e l'uso di fonti di dati esterne⁴. Questo mette in discussione l'efficacia di tali misure di sicurezza come soluzioni di protezione *data protection* a lungo termine⁵.

La **trasparenza degli algoritmi** rappresenta un'altra questione significativa. Molti sistemi di IA, in particolare quelli basati su tecniche avanzate come il *deep learning*, operano in modo opaco (Price 2017) (spesso sono descritti come "black boxes"), rendendo difficile capire come vengono prese le decisioni. Questa mancanza di trasparenza può compromettere la fiducia dei medici e dei pazienti nei confronti delle decisioni proposte dall'IA e pone interrogativi su come tali tecnologie possano essere integrate in modo sicuro nella pratica clinica (Pasquale 2015). La trasparenza degli algoritmi è quindi un imperativo etico e giuridico, particolarmente in ambito sanitario, dove le decisioni basate su IA possono avere un impatto diretto sulla vita e sulla salute delle persone (Doshi-Velez, Kim 2017).

4. Per approfondimenti, si v. Y.-A. De Montjoye, "Unique in the Shopping Mall: On the Reidentifiability of Credit Card Metadata", *Science*, 2015.

5. Sul punto, tra i tanti, si vedano P. Ohm, "Broken promises of privacy: Responding to the surprising failure of anonymization", *UCLA Law Review*, 2010; A. Narayanan, V. Shmatikov, "Myths and fallacies of 'personally identifiable information'", *Communications of the ACM*, 2010.

In risposta a queste sfide, sono emerse soluzioni tecnologiche innovative come il *federated learning* e l'uso di dati sintetici. Il *federated learning* permette di addestrare modelli di IA senza la necessità di centralizzare i dati personali, riducendo così il rischio di violazioni della *privacy* (Dwork 2006). In questo modello, i dati rimangono sui dispositivi degli utenti e solo i modelli vengono condivisi e aggiornati centralmente. Questa tecnologia offre una protezione superiore rispetto ai modelli tradizionali di apprendimento automatico, poiché minimizza il rischio di esposizione dei dati personali.

L'uso di dati sintetici rappresenta un'altra soluzione promettente per proteggere la *privacy* durante l'addestramento dei modelli di IA. I dati sintetici vengono generati artificialmente e non sono direttamente collegati a individui reali, il che consente di addestrare i modelli senza compromettere la *privacy*. Tuttavia, anche l'uso di dati sintetici presenta delle criticità (Mantelero 2017). Se i modelli di IA utilizzati per generare questi dati si basano su dati raccolti in modo illecito o sono affetti da *bias*, esiste il rischio che tali *bias* vengano trasferiti anche nei dati sintetici. Inoltre, i dati sintetici potrebbero non rappresentare accuratamente la complessità del mondo reale, compromettendo l'efficacia dei modelli di IA nei contesti clinici. Questo pone la necessità di regolamentazioni specifiche per garantire che i dati sintetici siano utilizzati in modo etico e responsabile.

La raccolta, in addestramento, e l'utilizzo, da parte dei modelli di IA, di dati personali in assenza di una base giuridica valida, non pone esclusivamente problemi di mera violazione del dato normativo ma solleva anche gravi questioni etiche (Rodotà 2012): modelli di IA che prendono decisioni cruciali riguardo alla salute delle persone; algoritmi con *bias* intrinseci, che potrebbero amplificare le disuguaglianze esistenti e portare a decisioni discriminatorie (Mantelero 2017).

8.1.3. Conclusioni

La gestione dei *big data* nel contesto della medicina personalizzata rappresenta una delle sfide più complesse e rilevanti dell'era digitale. L'integrazione dell'intelligenza artificiale nel settore sanitario offre opportunità straordinarie per migliorare la qualità delle cure e la precisione delle diagnosi, ma comporta anche rischi significativi per la *privacy* e i diritti fondamentali degli individui. È fondamentale sviluppare un quadro etico-giuridico che possa guidare l'implementazione di queste tecnologie, garantendo al contempo il rispetto della dignità umana e dell'autodeterminazione informativa.

La sfida principale è trovare un equilibrio tra il potenziale beneficio collettivo derivante dall'uso dei *big data* e la protezione dei diritti individuali. Le soluzioni tecnologiche come il *federated learning* e l'uso di dati sintetici offrono nuove possibilità per minimizzare i rischi associati al trattamento dei dati personali, ma devono essere integrate con una governance adeguata e un costante aggiornamento delle normative⁶. La trasparenza e l'*accountability* degli algoritmi di IA sono elementi essenziali per garantire che queste tecnologie vengano utilizzate in modo equo e responsabile (Pasquale 2015).

Il futuro della medicina personalizzata dipenderà dalla capacità di creare un ecosistema digitale in cui i *big data* e l'intelligenza artificiale possano essere utilizzati in modo etico e sicuro, proteggendo al contempo i diritti e le libertà fondamentali degli individui. Questo richiederà un impegno costante nella ricerca, nel dialogo interdisciplinare e nell'adattamento continuo delle normative alle nuove realtà tecnologiche (Floridi 2013). L'evoluzione verso una medicina veramente personalizzata, che sfrutti appieno il potenziale dei *big data* e dell'IA, richiederà non solo avanzamenti tecnologici, ma anche una profonda riflessione etica e giuridica (Bobbio 1990).

Riferimenti bibliografici

- Bobbio N., *L'età dei diritti*, Einaudi, 1990.
- Canevello G., *Privacy e protezione dei dati personali: Fondamenti giuridici e casi pratici*, Giuffrè, 2019.
- Capotorto F., *La regolamentazione dei Big Data: Profili giuridici e normativi*, ESI, 2020.
- Cavoukian A., *Privacy by Design: The 7 Foundational Principles*, 2011.
- Cersosimo D., Nuzzaci A., *Tecnologia e diritto: Nuove sfide per l'era digitale*, Laterza, 2020.
- Comanducci P., *Analisi e diritto: Ricerche di giurisprudenza analitica*, Giappichelli, 2007.
- Commissione europea, *Report of the Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research, Biobanks for Europe. A Challenge for Governance*, 2011.
- De Montjoye Y.-A., "Unique in the Shopping Mall: On the Reidentifiability of Credit Card Metadata", *Science*, 2015.
- Doshi-Velez F., Kim B., "Towards a rigorous science of interpretable machine learning", *arXiv:1702.08608*, 2017.

6. Cfr. C. Dwork, *op. cit.*; A. Mantelero, *op. cit.*

- Dwork C., “Differential privacy”, *Automata, Languages, and Programming*, Springer, 2006.
- Farina M., *Innovazione tecnoetica dell’assistenza sanitaria*, in Aa.Vv., *Scritti in onore di Pietro Ciarlo*, ESI, Napoli, 2022.
- Farina M., *Ambienti, agenti e intelligenze artificiali nella sanità potenziale. Dilemmi etici e giuridici*, Editoriale Scientifica, Napoli, 2023.
- Floridi L., *La quarta rivoluzione: Come l’infosfera sta trasformando il mondo*, Raffaello Cortina, Milano, 2017.
- Floridi L., Taddeo M., “What is data ethics?”, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2016.
- Floridi L., *The Ethics of Information*, Oxford University Press, 2013.
- Garante per la Protezione dei Dati Personali, “Web scraping e intelligenza artificiale generativa – nota informativa e possibili azioni di contrasto”, disponibile su: www.garanteprivacy.it [doc. web n. 10020334].
- Kaye J., Whitley E.A., Lund D., Morrison M., Teare H., Melham K., “Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks”, *European Journal of Human Genetics*, 2015.
- Kuner C., *The General Data Protection Regulation: A Commentary*, Oxford University Press, 2017.
- Mantelero A., “Personal data for decisional purposes in the age of analytics: From an individual to a collective dimension of data protection”, *Computer Law & Security Review*, 2017.
- Mantelero A., *Protezione dei dati personali: Verso un diritto fondamentale globale*, Giappichelli, 2013.
- Marilotti L., “Ipotesi per una gestione partecipata delle biobanche genetiche concepite come beni comuni”, *BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto*, 2023/2.
- Mayer-Schönberger V., *Delete: The virtue of forgetting in the digital age*, Princeton University Press, 2009.
- Mittelstadt B.D., Floridi L., “The ethics of big data: current and foreseeable issues in biomedical contexts”, *Science and Engineering Ethics*, 2016.
- Narayanan A., Shmatikov V., “Myths and fallacies of ‘personally identifiable information’”, *Communications of the ACM*, 2010.
- Ohm P., “Broken promises of privacy: Responding to the surprising failure of anonymization”, *UCLA Law Review*, 2010.
- Pasquale F., *The black box society*, Harvard University Press, 2015.
- Perlingieri P., *Manuale di diritto civile*, Edizioni Scientifiche Italiane, 2018.
- Price W.N., “Regulating black box medicine”, *Michigan Law Review*, 2017, 116(3).
- Raghupathi W., Raghupathi V., “Big data analytics in healthcare: promise and potential”, *Health Information Science and Systems*, 2014.
- Resta G., *Il diritto alla protezione dei dati personali nell’era digitale*, ESI, 2019.
- Rodotà S., *Il diritto di avere diritti*, Laterza, 2012.
- Rodotà S., *La vita e le regole: Tra diritto e non diritto*, Feltrinelli, 2007.
- Rossi E., *Profilazione e consenso nel Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR)*, Cedam, 2020.
- Rumbold J.M., Pierscionek B., “The effect of the General Data Protection Regulation on Medical Research”, *Journal of Medical Internet Research*, 2017.

- Sartor G., *L'Intelligenza artificiale e il diritto*, Giappichelli, 2022.
- Sartor G., *Legal Reasoning: A Cognitive Approach to the Law*, Springer, 2005.
- Sweeney L., “k-Anonymity: A Model for Protecting Privacy”, *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems*, 2002.
- Vinci A., Levrini L., Tagliabue A., Zuffi M., *Consenso informato dinamico, DOCTOR. OS*, 2000.
- Viola F., Villa V., Urso M., *Interpretazione e applicazione del diritto tra scienza e politica*, CELUP, 1974.
- Voigt P., Von dem Bussche A., *The EU General Data Protection Regulation (GDPR): A Practical Guide*, Springer, 2017.
- Ziccardi G., *Dati avvelenati. Truffe, virus informatici e falso online*, Raffaello Cortina, Milano, 2024.

8.2. Divario Digitale di Genere tra luoghi comuni e realtà

di Valeria Lazzaroli*

Dedicare un capitolo al *Gender Digital Divide* (GDD) nel 2024 può procurare inadeguatezza e frustrazione non solo nel lettore ma anche a chi scrive. Eppure, quando ci si avventura su trattazioni nell'area STEM, quindi di innovazione tecnologica piuttosto che educazione digitale, algidi dati quantitativi forniscono fotografie di uno status quo che non lascia spazio a proiezioni auspicabili.

Iniziamo con evidenziare che tutto ciò sia in essere nonostante la contribuzione femminile all'informatica nel tempo, citando personalità come Ada Lovelace o le programmatrici dell'ENIAC con definito background in matematica e fisica. Ma nonostante la loro influenza significativa nel mondo digitale, la commercializzazione dei computer negli anni '80 definisce, quasi chirurgicamente, come il target di utente interessato sia costruito ad arte per rivolgersi all'universo maschile. Tutto ciò non impedisce di ricordare i risultati di donne importanti nel campo della tecnologia come Angela Robles, con la creazione del primo lettore di e-book nel 1949, Hedy Lamarr su GPS e Wi-Fi o Margaret Hamilton con la sua determinante competenza nella missione Apollo 11.

Ma l'urgenza di consentire all'universo femminile di garantire un egualitario accesso al digitale è, anche, sulla scorta delle previsioni del World Economic Forum (WEF) che nell'evidenziare l'aumento della spesa tecnologica con la creazione di nuovi posti di lavoro nei servizi IT, urla l'imperativo di responsabilizzare le donne nel settore tecnologico per sfruttare i loro talenti e le loro prospettive per guidare l'innovazione e lo sviluppo socioeconomico equo per il futuro.

Finché il GDD esisterà, palesando i connotati di un fenomeno sociale che nei fatti nega l'accesso alle tecnologie, a internet e ai servizi associati all'Educazione 4.0 a donne e uomini in tante parti del nostro Pianeta, a carico tanto nel sistema pubblico che privato, occorrerà attivare ogni strategia perché tale fenomeno cessi. E quindi, in un momento storico, in cui pare che l'Intelligenza Artificiale (IA) lasci alle spalle i suoi inverni che ciclicamente dal 1956 a oggi, l'hanno vista rilanciata più volte per rientrare nei ranghi con altrettanta forza, chiedersi su come porre urgenti rimedi per consentire la riduzione di questo divario è motivo di grande allarme sociale. E non è difficile intuire che la preoccupazione poggi sul fatto che i progressi tecnologici attuali ma soprattutto la diffusione in ambiti dispa-

* Sociologa dell'innovazione, Ente Nazionale per l'Intelligenza Artificiale ENIA®.

ti, possano far diventare il gap incolmabile. E quindi, quasi come un mantra, politiche governative di plurimi Paesi ogni anno si pongono propositi e obiettivi per una sempre più efficace alfabetizzazione comunicativa, che consenta di scalare conoscenze, aumentare la disponibilità delle competenze e quindi migliorare la postura per consentire la determinazione di nuove forme di espressione mediatica al fine di una migliore interazione, più efficace negli ambienti virtuali.

Recentemente, dunque, il convincimento che, tra gli strumenti più efficaci, il perpetrare logiche divulgative attraverso la “Educazione 4.0” sia tra i mezzi più efficaci. Un approccio aggiornato e permeabile all’evoluzione tecnologica che converge verso un modello di istruzione concentrato su un addestramento degli studenti per una crescita e sviluppo all’interno di un mondo sempre più digitale e tecnologico. L’approccio si sviluppa lungo tre principi pedagogici che svolgono, ognuno per il proprio presidio, l’enfaticizzazione sull’uso dell’abitare tecnologico come nuovo ambiente di quotidianità per lo svolgimento del proprio agire, un apprendimento svolto attraverso una maggiore consapevolezza della propria identità attraverso l’autodeterminazione e la collaborata attuazione nel sistema di cui si è parte¹:

1. pedagogia informatica: disciplina attestante di come l’informatica si palesi come strumento estremamente efficace di inclusione sociale e scolastica;
2. eutagogia: partire dal focus sull’importanza dell’upskilling, per arrivare al principio di imprenditività e quindi della capacità di dirigere sé stessi e il proprio apprendimento;
3. peeragogia: trae fondamento dal processo decisionale peeragogico, caratterizzato da una diretta evoluzione dei quattro principi della democrazia parlamentare che poggia sul diritto di parlare, di venire ascoltati, di ascoltare, di cooperare nella proliferazione delle opzioni e di “co-condurre” all’interno del sistema decisionale.

Recenti studi di ricerca scientifica aventi come oggetto l’analisi dell’alfabetizzazione comunicativa e del pensiero complesso attraverso un’esperienza formativa basata sul quadro pedagogico dell’Educazione 4.0 in ambienti digitali², hanno dimostrato differenze di genere significative nel pensiero sistemico laddove le donne hanno una media leggermente più alta. I risultati, infatti, supportano la scoperta che il 90% delle donne eccelle nel pensiero sistemico. Ciò suggerisce che gli ambienti digitali immersivi possono migliorare efficacemente l’alfabetizzazione comunicativa e il pensiero

1. Valeria Lazzaroli (2023).

2. <https://repositorio.tec.mx/handle/11285/652342>.

complesso. Inoltre, possono essere spazi in cui sia le donne sia gli uomini raggiungono livelli simili di alfabetizzazione digitale. Tale scoperta, quindi, razionalizza come il “digital gender gap” sia un fenomeno che possa ridursi drasticamente nel tempo visto che i dati del 2022 ci dicono che la differenza tra i sessi, pur sostanziale, si sta riducendo, riscontrando che il 69% degli uomini a livello globale utilizza Internet, rispetto al 63% delle donne. Quindi, giusto gli studi di cui sopra, una tecnologia più immersiva, consentirà di colmare il gap e quindi annullare quella differenza che vede 259 milioni di uomini in più rispetto alle donne nell’accesso ai *digital device*. Statistiche del 2023 evidenziano come la percentuale di uomini sia salita al 70% contro il 65% delle donne, con un divario di 244 milioni, e le ragazze adolescenti e le giovani donne hanno una prevalenza significativamente inferiore di competenze digitali rispetto ai loro coetanei maschi, laddove ogni 100 giovani maschi che hanno competenze digitali, tra le giovani femmine solo 65 ne hanno.

Attraverso queste poche righe, l’auspicio di aver rappresentato uno status quo significativo circa la varietà di correlazioni sia positive che negative nei diversi Paesi, laddove il suggerimento e l’auspicio è quello che le soluzioni esplicative per rafforzare le politiche equilibrate di genere debbano perseverare nell’affrontare e rispettare le differenze interculturali, pianificando attentamente le attività congiunte per compiere progressi verso l’uguaglianza di genere complessiva.

Riferimenti bibliografici

- Arisoy Gedik C., Ceyhan A. İlkay, communication paper *The Gender Gap in the Digital Era: Reaching Algorithmic Fairness and Technological Inclusivity in Network Society*, 2024.
- Kerras H., Bautista S., Santos Piñeros Perea D., De-Miguel Gómez M.D., *Closing the Digital Gender Gap among Foreign University Students: The Challenges Ahead*, 2022.
- Radman-Funarić M., Pisker B., *Scientific paper “Digital Gender Gap in the European Union ICT employment*, 2022.

8.3. Umanizzazione delle tecnologie

di *Gilberto Corbellini**

8.3.1. *Le tecnologie in medicina e i modelli di cura*

Ma può essere utile anche la tecnologizzazione di processi decisionali o comportamenti umani, nel senso che le tecnologie potrebbero in quanto tali restituire o migliorare le dimensioni peculiarmente umane della medicina. Potrebbero essere due volti di una stessa medaglia, l'umanizzazione delle tecnologie e la tecnologizzazione delle scelte umane, entrambi con risvolti positivi per la medicina e le relazioni tra medico, paziente e organizzazione sanitaria.

L'accelerazione tecnologica in corso, forse per la prima volta, vede le nuove tecnologie, in particolare l'Intelligenza Artificiale (IA), non tanto come elementi che generano ulteriori distanze tra medico e paziente, trasformando le malattie in nuovi dati oggettivi, ma come procedure automatizzate ma adattative che possono migliorare azioni e decisioni umane, usando i dati più eterogenei e controllando le scelte attraverso prove di efficienza e precisione. Il timore prevalente è che le tecnologie deumanizzino le procedure di consulto, la raccolta di informazioni cliniche e le scelte dei trattamenti. Con macchine dotate di una propria intelligenza e per certi aspetti con intelligenze migliori di quelle umane, si può anche immaginare che possa avvenire qualcosa di nuovo, come il prodursi delle condizioni per recuperare una parte della migliore umanità alle persone coinvolte nelle relazioni medico-sanitarie.

Nella storia della medicina le tecnologie, cioè le strumentazioni per raccogliere dati clinici oggettivi, hanno progressivamente creato distanze tra medico e paziente, riducendo la quantità e la qualità dei contatti fisici e della comunicazione, sin dall'invenzione agli inizi dell'Ottocento dello stetoscopio. Contatti e comunicazione sono attesi, in generale, dal paziente e sono i canali attraverso cui scorre la fiducia. Inoltre, via via che la medicina progrediva scientificamente e i medici capivano la natura delle malattie, le dimensioni etiche cambiavano, anche per proteggere dai rischi delle sperimentazioni i pazienti, che diventavano consapevoli dei loro diritti. Paradossalmente gli avanzamenti della medicina e la conquista dell'autonomia del paziente hanno ridotto, negli ultimi decenni, la soddisfazione del medico per una professione sempre più fisicamente e psicologicamente impegnativa e quella del paziente per una mancanza di tempi e modi personalizzati di comunicazione.

* Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma.

Le nuove macchine, che sono in grado di apprendere statisticamente dall'esperienza, in modo completamente diverso da come lo facciamo noi umani, ma con risultati simili o migliori in diversi casi, prefigurano scenari diversi e migliori rispetto al passato, perché sono in grado ridurre attivamente gli errori medici, di migliorare le capacità diagnostiche e terapeutiche, di dialogare o stabilire una comunicazione significativa anche per il paziente, di acquisire e usare sempre più diverse categorie di dati per scopi clinici anche se con rischi per la privacy. Per cui, in qualche modo o in linea di principio la cosiddetta umanità del medico, in termini di tempo e qualità della relazione con il paziente o per istruirlo sulla presenza dell'IA, per migliorare l'efficacia della prestazione clinica, per usare con maggiore precisione le informazioni da comunicare al paziente, di ricorrere a tecnologie per terapie digitali, ecc. può essere rigenerata o valorizzata dalla tecnologia, che restituisce al medico spazi di riflessione e di negoziazione col paziente. Piuttosto che far temere i nuovi dispositivi come rischio di deumanizzare il medico forse si dovrebbe vedere nella tecnologia qualcosa che lo aiuta a essere più vicino ai pazienti e a riguadagnare fiducia. Non solo.

È credenza diffusa, soprattutto tra le popolazioni economicamente e culturalmente più sviluppate, che coltivare tratti umani significativi automaticamente diventare migliori. Ma questo se pensiamo che le etiche della società liberale siano una condizione di default. Ci dimentichiamo o ci nascondiamo che la nostra specie può essere naturalmente aggressiva e compiere atti disumani in particolari contesti. E i medici, nella storia, non si sono tirati indietro, come testimoniano numerosi crimini che li hanno visti protagonisti anche su scale non ridotte. Crediamo altresì che se qualcosa di non umano, cioè fisico e strumentale, come una macchina, si frammette tra le persone rendendo meccaniche le scelte altrimenti frutto di negoziazioni comunicative speciali potrebbe portare verso il "lato oscuro", per cui si deve fare qualcosa per regolamentare o per umanizzare la tecnologia. Soprattutto quando nuotiamo o andiamo alla deriva nel mare delle decisioni e dei comportamenti medico-sanitari, che da oltre un secolo e mezzo ricorrono a tecnologie che devono la loro efficacia, il loro senso epistemologico per la medicina, anche al fatto di mettere tra parentesi i malati come persone, per studiarne le patologie e sviluppare procedure tecnologiche basate su conoscenze scientifiche. Le tecnologie vanno regolate ma a fronte di prove controllate dei rischi che il loro uso può comportare e non sulla base di paranoie filosofiche.

Mentre l'Europa si è solo premurata di regolare su basi speculative e moralistiche l'IA, gli Stati Uniti hanno sviluppato innumerevoli piattaforme utili in ogni settore, e senza fare tanti danni.

La medicina ha una lunga storia, fatta di successi formidabili e straordinari ma anche fatta di discriminazioni dei pazienti, abusi di persone che sono state usate per trattamenti innovativi pericolosi e senza consenso, di torture e omicidi nei campi di sterminio o nelle pratiche eutanasiche naziste, ecc. La letteratura dei nostri giorni abbonda di conseguenze che le condizioni di stress e burnout dei medici producono ai danni ai pazienti, che subiscono estraniamento, oggettivazione e al limite deumanizzazione. Nei corsi di medicina si somministrano insegnamenti di *medical humanities* e bioetica anche per provare a vaccinare i medici contro il rischio che aspetti umani ma negativi della psicologia umana vadano a discapito della qualità della relazione medico-paziente.

Noi siamo sospettosi o avversi alle innovazioni, come dimostrano diverse vicende quali la storia del caffè in Occidente, quella della litografia, quella della margarina in nord America, la meccanizzazione agricola nell'Ottocento, l'elettrificazione, il fonografo, gli Ogm, ecc. L'IA per taluni aspetti subisce discriminazioni tecnofobiche.

8.3.2. *Tra limiti e potenzialità della “macchinizzazione”*

L'evoluzione tecnologica della medicina è inarrestabile e quello che sta oggi accadendo prefigura scenari che sfidano medici, pazienti e società a sfruttare le opportunità di migliori diagnosi, cure e assistenza, in un quadro di potenziamento di scelte ritagliate sugli individui o responsabili e riducendo i rischi di abusi.

Le tecnologie basate su ingenti quantità di dati molecolari, biochimici, fisici, ambientali, ecc., e IA dimostrano, già nel loro stato embrionale, di cambiare lo scenario della medicina e della sanità. La sempre più diffusa e articolata “macchinizzazione” algoritmica delle decisioni probabilmente faciliterà che i medici reclutino conoscenze culturali, in particolare etiche, per umanizzare l'uso di queste tecniche. Ovvero per evitare di trasferire con i dati da essi raccolti e le decisioni prese quelle inclinazioni psicologiche innate che portano i medici a commettere errori di categorizzazione o a non essere equi. “Macchinizzazione” non è necessariamente un termine negativo, stante che noi siamo macchine biologiche che sono addestrabili attraverso l'affettività, l'intelligenza e l'educazione a usare il potenziale di libertà individuale per cooperare e migliorare le prestazioni. La tecnologia dell'IA dimostra di sapere scalare le nostre prestazioni o di saper estrarre con più efficienza regolarità pertinenti nell'ecosistema delle esperienze umane, ma anche di replicare le nostre cattive intuizioni.

Ergo i pericoli, verosimilmente, non vengono dalle macchine, che non potranno mai evolvere una coscienza o strutture nervose capaci di integrare funzionalmente le informazioni sulla base del valore che le scelte assumono in vista di esperienze individuali adattative. Se le macchine possono causare problemi, come è accaduto, è stato proprio applicando *bias* cognitivi e impliciti, che hanno estratto, per così dire, da comportamenti umani, cioè da come i medici raccolgono i dati e decidono. I *bias* impliciti in medicina, cioè discriminazioni di persone di colore, donne, persone obese, stranieri, ecc. sono già quasi un'emergenza, come denunciano importanti riviste mediche.

Oltre che saper parlare come una persona, come sanno fare le IA generative, le macchine possono avere sembianze umane. Cosa succede nell'interazione tra i pazienti o il personale sanitario e i robot? Sono stati pubblicati studi sulle percezioni in funzione delle interazioni che le macchine più o meno intelligenti possono intrattenere con il personale sanitario e i pazienti, in diversi modi che vanno dal semplice dialogo vocale alla manipolazione della macchina sulle persone e l'ambiente. Tutti suggeriscono l'importanza di allineare l'implementazione dell'IA in ambito clinico con le esigenze e le aspettative dei pazienti, sottolineando la necessità dell'interazione umana nell'assistenza sanitaria.

L'interazione fra robot e pazienti, in particolare anziani, è un ambito indagato a sé. Alcuni ricercatori nel campo dell'interazione uomo-robot stanno esplorando l'uso di robot per l'assistenza sanitaria. A causa della natura sensibile delle diagnosi e delle cure, le preoccupazioni relative alla privacy giocano un ruolo significativo nel determinare l'utilità e l'adozione dei robot. La somiglianza umana dei robot (bassa, media e alta) e il tipo di scenario/compito (sala d'attesa dell'ospedale/robot di supporto al check-in, stanza del paziente dell'ospedale/robot di supporto alla mobilità, assistenza domiciliare/robot di supporto alla neuroriabilitazione) vanno studiati per capire quali strategie usare per introdurre con miglior efficacia l'uso di robot nel mondo reale.

8.3.3. *Fiducia e umanità, i cardini del futuro tecnologico*

Le differenze demografiche nelle percezioni e nelle preoccupazioni sottolineano l'importanza di un'educazione personalizzata dei pazienti sull'IA medica. Considerazioni legali ed etiche, in particolare per quanto riguarda la responsabilità degli errori e la natura di "scatola nera" dell'IA, si ritiene che richiedano lo sviluppo di un'IA sempre più spiegabile (e di quadri etici e di governance standardizzati) in grado di garantire la sostenibilità etica

dell'IA e di mantenere e rafforzare la fiducia dei pazienti. Tuttavia, un requisito etico fondamentale, difeso quasi ovunque rimane quello di considerare l'IA sempre come uno strumento abilitante e potenziante, che non dovrebbe mai sostituire del tutto la valutazione umana dei dati o ostacolare l'interazione e la comunicazione diretta tra medico e paziente.

La questione della spiegabilità dell'IA non è definita del tutto chiaramente. Si chiede che i procedimenti attraverso i quali l'IA giunge a una decisione o risultato siano trasparenti, cioè che sia possibile descrivere quali dati sono stati usati, in che modo sono stati raccolti e computati per giungere a un determinato risultato. Il problema è che gli algoritmi usati dall'IA sono appunto “scatole nere”, vale a dire che di norma non si sa in che modo hanno prodotto il risultato o la scelta in questione. Il problema accentua quello che è il timore principale nei rapporti con l'IA, cioè la fiducia. Le comunità umane, tanto più quelle altamente tecnologizzate, si basano sul fatto che noi ci fidiamo reciprocamente e diamo per scontata la competenza di chi esegue un compito. Questo però non vuol dire che noi chiediamo a un professionista i dettagli della prestazione che svolge, perché non capiremmo e questi non saprebbe spiegarci tutto. Quando saliamo sull'aereo non ci facciamo spiegare dal pilota tutta l'aeronautica, che egli conosce solo in parte. Noi ci fidiamo dei medici in modi soprattutto intuitivi, perché sappiamo che hanno studiato e si sono specializzati, perché stiamo male e abbiamo bisogno di aiuto, ecc. e togliamo loro fiducia se sappiamo o vediamo che sbagliano o sono maleducati. Non perché quello che fanno è per noi spiegabile, dato che spesso nemmeno loro lo sanno spiegare: esistono manuali, articoli e pratiche passate al vaglio di enti di valutazione e regolazione che più o meno sanno come sono prese decisioni e compiute azioni pertinenti.

E se l'opacità fosse una condizione costitutiva dell'IA, cioè degli algoritmi che auto-apprendono? In altre parole, così come noi non sappiamo spiegare spesso come arriviamo a determinati risultati, soprattutto quando questi risultati sono nuovi, altrettanto potrebbe valere per gli algoritmi di deep learning. Non ci sono prove che la non spiegabilità non sia parte della capacità degli algoritmi di realizzare le performance di eccellenza, come nel caso di sistemi adattativi che acquisiscono nuove capacità che non sono spiegabili sulla base di quelle precedenti. Come ha scritto il noto filosofo e scienziato cognitivo Daniel Dennett, peraltro molto molto pessimista sull'impatto sociale dell'IA, una parte naturale dell'evoluzione dell'intelligenza stessa consiste nella creazione di sistemi in grado di svolgere compiti che i loro creatori non sanno fare. Il problema diventa se questa condizione minaccia significativamente la fiducia nell'IA, compromettendone l'uso, e quale regolamentazione adottare per identificare in modo saggio gli standard da esigere all'IA e a noi stessi.

8.3.4. *Impiego di chatbot a supporto della salute mentale*

Una frontiera interessante è l'uso dei chatbot per rispondere alle domande di salute di coloro che soffrono per disturbi mentali. Alcuni sondaggi mostrano che nella popolazione generale non sono apprezzate (PEW Center 2023). Al di là di quello che le persone credono, questi strumenti si stanno rivelando un discreto successo perché generano risultati efficaci almeno nelle forme cliniche non gravi e quanto quelli riportati dai medici in studi controllati. Certo solo per alcune condizioni definite, come ansia e depressione. Il mercato di questi strumenti è in rapida crescita e passerà da 1,35 miliardi di dollari nel 2024 a, si stima, 6,5 miliardi di dollari nel 2032. Il servizio sanitario britannico ha investito oltre 30 milioni di sterline per realizzare la piattaforma Wysa che consente alle persone con disagi mentali di interagire con un chatbot che prova a gestire i problemi applicando i principi della terapia cognitivo-comportamentale (l'unica che abbia dimostrato efficacia nei trial clinici). Wysa è usata da 65 Paesi nel mondo, tra cui anche Singapore, ma il dato viene dal sito dell'impresa che dichiara un uso regolare da parte di 4 milioni di pazienti. Wysa e Woebot sono stati valutati dall'FDA, che ha assegnato un riconoscimento come algoritmi che possono essere d'aiuto ai pazienti anche se non si possono ancora fornire dati di efficacia specifici.

I chatbot per i disturbi mentali possono essere studiati e discussi come caso esemplare della complessa questione dei rapporti tra IA, pazienti e medici. Si tratta di supporti scalabili e accessibili, raggiungendo una popolazione più ampia e superando barriere come le limitazioni geografiche, i vincoli di orario o le resistenze psicologiche a parlare con persone. Questa scalabilità consente di rivolgersi a un'ampia gamma di individui in cerca di assistenza per disagio che può essere grave. Viene sfruttata la potenza dell'analisi dei dati per ottenere informazioni sul comportamento degli utenti, sulle loro preferenze e sulle tendenze della salute mentale. Questo aiuta a sviluppare interventi più personalizzati ed efficaci, migliorando la qualità complessiva del supporto alla salute mentale fornito dai chatbot.

Sarà interessante capire fino a che punto i chatbot potranno essere in grado di rispondere a tutte le aspettative, come nel caso di pazienti che si aspettano una connessione emotiva, offerta dalla terapia tradizionale. È probabile che questi limiti si manifesteranno soprattutto per le persone con condizioni di salute mentale complesse o che preferiscono l'interazione umana diretta. La crescente consapevolezza dei problemi di salute mentale ha portato a un aumento della domanda di servizi di supporto alla salute mentale accessibili e a prezzi contenuti. I chatbot rappresentano un'opportunità per soddisfare questa domanda, soprattutto nelle aree poco servite o nelle regioni con risorse limitate.

I chatbot per il supporto alla salute mentale sono ancora relativamente nuovi e l'accettazione e la fiducia degli utenti possono variare. Gli operatori del mercato devono dimostrare l'efficacia, l'affidabilità e la sicurezza delle soluzioni per ottenere la fiducia degli utenti e incoraggiare un'adozione diffusa. L'uso di chatbot per il supporto alla salute mentale è soggetto a controlli normativi e a requisiti di conformità.

Quello che ci si aspetta per le prestazioni in ambito medico-sanitaria dall'IA in generale.

Riferimenti bibliografici

- Corbellini G., Lalli C., *Bioetica per perplessi. Una guida per perplessi*, Mondadori, Milano, 2016.
- Hoogendoorn C.J., Rodríguez N.D., “Rethinking dehumanization, empathy, and burnout in healthcare context. *Curr Opin Behav Sci*, 2023, 52: 101285. doi: 10.1016/j.cobeha.2023.101285.
- Huang R., Li H., Suomi R., Li C., Peltoniemi T. “Intelligent Physical Robots in Health Care: Systematic Literature Review”, *J Med Internet Res*, 2023, 18 (25): e39786. doi: 10.2196/39786..
- Kleinau F. *et al.*, “Effectiveness of a chatbot in improving the mental wellbeing of health workers in Malawi during the Covid-19 pandemic: A randomized, controlled trial”, *medRxiv*, xiv 2023.01.24.23284959, <https://doi.org/10.1101/2023.01.24.23284959>.
- MacNeill A.L., Doucet S., Luke A., “Effectiveness of a Mental Health Chatbot for People With Chronic Diseases: Randomized Controlled Trial”, *JMIR Form Res*, 2024, 30: 8:e50025. doi: 10.2196/50025.
- McNeil T., “Daniel Dennett’s Been Thinking about Thinking – and AI, *Tufts Now*, October 2, 2023, <https://now.tufts.edu/2023/10/02/daniel-dennetts-been-thinking-about-thinking-and-ai>.
- Omar S.H., Waytz A., “Dehumanization in Medicine”, *Perspectives on Psychological Science*, 2012, 17: 176-186.
- Sabin J.A., “Tackling Implicit Bias in Health Care”, *N Engl J Med*, 2022, 387: 105-107.
- Tyson, A. *et al.*, “60% of Americans Would Be Uncomfortable With Provider Relying on AI in Their Own Health Care”, *Pew Research Center*, February 22, 2023, www.pewresearch.org/science/2023/02/22/60-of-americans-would-be-uncomfortable-with-provider-relying-on-ai-in-their-own-health-care/.
- Weerarathna I.N., Raymond D., Luharia A. “Human-Robot Collaboration for Healthcare: A Narrative Review”, *Cureus*, 2023, 21, 15(11): e49210. doi: 10.7759/cureus.49210.

Vi aspettiamo su:

www.francoangeli.it

per scaricare (gratuitamente) i cataloghi delle nostre pubblicazioni

DIVISI PER ARGOMENTI E CENTINAIA DI VOCI: PER FACILITARE
LE VOSTRE RICERCHE.



Management, finanza,
marketing, operations, HR

Psicologia e psicoterapia:
teorie e tecniche

Didattica, scienze
della formazione

Economia,
economia aziendale

Sociologia

Antropologia

Comunicazione e media

Medicina, sanità



Architettura, design,
territorio

Informatica, ingegneria

Scienze

Filosofia, letteratura,
linguistica, storia

Politica, diritto

Psicologia, benessere,
autoaiuto

Efficacia personale

Politiche
e servizi sociali



FrancoAngeli

La passione per le conoscenze

Copyright © 2024 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy. ISBN 9788835169727

La decima edizione del Libro bianco di Fondazione Onda ETS volge lo sguardo a un tema di grande attualità, l'introduzione dell'Intelligenza Artificiale nella pratica clinica e nella ricerca, focalizzandosi in particolare sul suo contributo, tra potenzialità e criticità, per una medicina sempre più personalizzata.

Dopo una sintetica presentazione dei dati di popolazione e dei principali fattori di rischio in ottica di genere, con un approfondimento sulla salute femminile declinata nei diversi cicli vitali attraverso le indagini realizzate nel 2024, vengono approfondite le traiettorie di intervento e sviluppo della Medicina di genere, definite dal Piano attuativo del 2019, rappresentate da percorsi clinici, ricerca, formazione e comunicazione.

L'approccio genere-specifico, la personalizzazione delle cure e l'innovazione tecnologica sono i fili conduttori di questa edizione che, partendo dallo stato dell'arte dell'Intelligenza Artificiale nella pratica clinica e passando attraverso alcuni ambiti di applicazione delle nuove tecnologie – prevenzione, ricerca farmacologica, imaging, cardiologia, medicina della riproduzione, gerontologia – proietta lo sguardo verso il futuro, delineandone le sfide etiche e sociali per una IA equa, sicura e inclusiva.

Dalla medicina di genere alla medicina personalizzata. Il ruolo dell'Intelligenza Artificiale intende, quindi, offrire spazi di approfondimento e spunti di riflessione utili per cogliere le opportunità offerte dalla rivoluzione tecnologica in atto, che rende necessaria la costruzione di nuovi paradigmi di cura nell'ambito dei quali dovrà essere garantita una efficace e armoniosa coniugazione tra digitalizzazione e umanizzazione.