

LIBRO BIANCO 2024
DALLA MEDICINA DI GENERE ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA
Il ruolo dell'Intelligenza Artificiale
FrancoAngeli Editore

Approccio genere-specifico, personalizzazione delle cure e innovazione tecnologica sono i protagonisti della decima edizione del Libro bianco di Fondazione Onda ETS, realizzato grazie al sostegno incondizionato di Farmindustria.

Come da tradizione, il Libro bianco si apre con gli interventi delle Istituzioni, presentando i contributi a firma della Sen. Maria Cristina Cantù, dell'On. Ugo Cappellacci, dell'On. Ilenia Malavasi, dell'On. Letizia Moratti e del Presidente di Farmindustria Marcello Cattani.

La prima parte del volume presenta i dati di popolazione e i principali fattori di rischio in ottica di genere, con un approfondimento sulla salute femminile attraverso le indagini realizzate nel 2024.

Le traiettorie di intervento e sviluppo della Medicina di genere, definite dal Piano attuativo del 2019 e rappresentate da percorsi clinici, ricerca, formazione e comunicazione, costituiscono il focus della seconda parte.

Dall'approccio di genere si passa poi alla medicina personalizzata, ambito in cui l'intelligenza artificiale (IA) trova diverse applicazioni, grazie alla sua capacità di elaborare una grande mole di dati. Questo tema sarà il fulcro della terza parte del libro che, partendo dallo stato dell'arte dell'IA nella pratica clinica e passando attraverso alcuni ambiti di applicazione – prevenzione, ricerca farmacologica, imaging, cardiologia, medicina della riproduzione, gerontologia – delinea le sfide etiche e sociali per una IA equa, sicura e inclusiva, che possa sostenere una medicina sempre più a misura di persona.

Prefazione

di *Maria Rosaria Campitiello*

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

La Medicina è una scienza fondata su evidenze razionali, processi logici e dati oggettivi, ma il suo approccio empirico non è assoluto bensì contestualizzabile e adattabile alla situazione.

Quindi, non soltanto le risposte ai bisogni di salute non possono essere univoche ma anche i bisogni stessi sono mutevoli e dipendono dalla realtà socioeconomica da cui emergono.

La Medicina, arricchita delle esperienze della propria evoluzione, ha intrapreso un riavvicinamento alle esigenze del singolo, declinando nella medicina di genere le differenze biologiche, socioeconomiche e culturali e il loro impatto sullo stato di salute individuale, fino ad arrivare alla medicina di precisione, che adatta le strategie di intervento alle esigenze della persona.

L'introduzione dell'IA nella pratica quotidiana ha mutato tale contesto, fornendo strumenti e tecnologie che consentono di affiancare a questa nuova visione una potenza di analisi esponenziale rispetto a qualche decennio fa.

La sfida sarà adattarsi a un sistema in rapido cambiamento, ma dall'enorme potenziale, per sviluppare strategie che consentano di sfruttare al meglio le innovazioni e, al contempo, trovare le giuste leve per amplificare l'impatto della Medicina sulla popolazione.

Capitolo 1 – Analisi dei dati di popolazione

di Nicoletta Orthmann

Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS.

Secondo i dati Istat, al 1° gennaio 2024, la popolazione residente ammonta a 58 milioni e 990mila, mentre l'età media è pari a 46,6 anni.

Con 379mila nascite, l'anno 2023 ha segnato il nuovo record di minore natalità registrato in Italia. Una delle cause è la fecondità: il numero medio di figli per donna è sceso da 1,24 nel 2022 a 1,20 nel 2023. A ciò si aggiunge il calo della popolazione femminile in età riproduttiva (15-49 anni).

Al contrario, aumenta il numero di ultraottantenni: con 4 milioni 554mila individui, questo segmento della popolazione ha superato quello dei bambini sotto i 10 anni di età (4 milioni 441mila individui). Tale rapporto era di 2,5 a 1 venticinque anni fa e di 9 a 1 cinquant'anni fa.

La speranza di vita alla nascita risulta pari a 83,1 anni, 81,1 anni per gli uomini e a 85,2 anni per le donne. Questi dati evidenziano che gli uomini hanno recuperato i livelli di sopravvivenza ante pandemia (81,1 anni nel 2019), mentre le donne presentano ancora margini di recupero (85,4 anni nel 2019).

Vengono sinteticamente presentate le cause principali di mortalità per classi di età e genere, evidenziando in particolare che, per entrambi i sessi, le malattie più impattanti sono quelle del sistema circolatorio seguite dai tumori (55% dei decessi totali).

La mortalità per cause esterne è aumentata in entrambi i sessi, soprattutto tra gli uomini. Per quanto riguarda i suicidi, nel 2021 c'è stato un aumento in quasi tutte le classi di età, in particolare fra i più giovani, per i quali il livello raggiunto di 0,40 suicidi ogni 10mila abitanti è il massimo osservato dal 2015.

Capitolo 2 – Fattori di rischio e stili di vita

di Nicoletta Orthmann

Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS.

Il capitolo presenta una sintetica rassegna degli ultimi dati presentati dall'Istituto Superiore di Sanità relativi agli stili di vita della popolazione, con focus su abitudine tabagica, consumo di alcool ed eccesso ponderale. In Italia una persona su quattro è fumatrice (24%). Negli ultimi quindi anni questa percentuale si è progressivamente ridotta (30% nel 2008). Tale riduzione riguarda tutte le fasce di età ed entrambi i generi, ma risulta più lenta fra le donne. Un terzo dei fumatori intervistati dichiara di aver tentato di smettere di fumare nei 12 mesi precedenti, ma solo l'11% vi riesce, riferendo di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.

Per quanto riguarda l'uso di alcool, 4 adulti italiani su 10 dichiarano di non consumarne, ma 1 su 6 ne fa un consumo a maggior rischio per la salute, per quantità o modalità di assunzione.

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

Si stima che un terzo della popolazione italiana (32,7%) sia in sovrappeso, mentre poco più di una persona su dieci è obesa (10,4%).

La condizione di sovrappeso è caratterizzata da una forte differenza di genere, venendo riportata dal 40,9% degli uomini rispetto al 24,5% delle donne. Relativamente all'obesità il divario è più ridotto: le percentuali sono, rispettivamente, pari a 11,1 e 9,7.

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

di Nicoletta Orthmann

Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS.

Il capitolo presenta i risultati emersi da tre ricerche condotte da Fondazione Onda ETS in collaborazione con l'Istituto di ricerca partner Elma Research nel 2024 che riguardano, rispettivamente, la salute femminile in relazione ai cambiamenti ormonali, la percezione e i vissuti correlati alla menopausa, la conoscenza rispetto al rischio cardiovascolare al femminile.

Tutte le indagini sono state condotte tramite metodologia CAWI su un campione di 600 donne.

Per quanto riguarda la prima ricerca, è emerso che le fluttuazioni ormonali sono familiari alla gran parte delle donne: il 75% le conosce. Questa consapevolezza è trasversale a tutte le donne, indipendentemente dalla fase

di vita. Nel complesso, gli sbalzi ormonali hanno un impatto medio-alto sulla qualità della vita per una buona percentuale della popolazione femminile, ma solo il 19% si ritiene ben informata.

Dalla seconda indagine è risultato che il 56% delle donne ritiene di avere un livello di informazione medio-alto rispetto alla menopausa. Le informazioni sono raccolte attraverso esperienze di amiche e familiari (74%), consultazione di siti internet (62%) e dialogo con figure professionali (ginecologo 65% e medico di medicina generale 39%). Se oggi la comunicazione passa spesso attraverso canali non medici 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.

Dalla terza ricerca è emerso che le donne sono consapevoli dei cambiamenti e dei rischi che la menopausa comporta, ma non prestano un'attenzione appropriata alle problematiche cardiovascolari correlate. Infatti, solo il 41% delle donne associa la menopausa a un aumentato rischio cardiovascolare (CV).

Il 58% delle intervistate ha parlato con un medico di menopausa, ma solamente il 41% di queste ha discusso di problematiche CV legate alla menopausa.

Capitolo 4 – Percorsi clinici

4.1. - Prevenzione in ottica di genere

di *Luca Busani, Massimo D'Archivio*

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

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 e genere.

Questo approccio segna un cambio culturale e di prospettiva: la valutazione delle variabili biologiche, ambientali e sociali va prevista e sostenuta in ogni ambito di intervento sanitario, dalla prevenzione alla terapia, per evitare stereotipi e ideare strategie utili a contrastare le disuguaglianze e aumentare l'appropriatezza degli interventi.

Un esempio relativo alle differenze di sesso e genere riguarda 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. Al contrario gli uomini preferiscono una dieta ricca di carne e proteine per conformarsi a ideali di forza e mascolinità. Ciò evidenzia come i modelli alimentari maschili e femminili siano influenzati anche da norme sociali e contesti culturali; è pertanto fondamentale integrare diverse prospettive, fornendo così preziose informazioni sullo sviluppo di strategie di salute pubblica.

Nella definizione degli interventi di prevenzione, includere in modo sistematico e coerente gli aspetti di genere può aumentare l'efficacia degli stessi, riducendo non solo i fattori di rischio individuali ma anche rimuovendo le cause che impediscono l'adozione di uno stile di vita sano.

Tuttavia, vi sono alcuni fattori che rendono difficile tale inclusione: da un lato, l'assenza o la scarsità di dati correlati al genere nel contesto dei sistemi informativi sanitari, dall'altro, l'esiguità delle best practice, limitate a pochi esempi non sempre facilmente trasferibili alle diverse realtà locali.

4.2. - La diagnostica personalizzata: la rivoluzione in oncologia

di *Umberto Malapelle*

Università Federico II di Napoli.

Il capitolo analizza le prospettive diagnostico-terapeutiche offerte dalle nuove tecnologie relativamente a tre carcinomi femminili, ovarico, mammario e dell'endometrio, evidenziando come nell'era della medicina di precisione, la diagnostica molecolare abbia 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 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 carcinoma alla mammella ha rappresentato la porta di ingresso per la patologia molecolare predittiva in pratica clinica attraverso l'approvazione di anticorpi monoclonali diretti contro il recettore di membrana HER2

e negli ultimi anni il panorama dei biomarcatori predittivi di risposta al trattamento nelle pazienti affette da carcinoma alla mammella in stadio avanzato si è arricchito grazie all'utilizzo massivo di tecnologie di NGS. Nelle pazienti affette da carcinoma all'endometrio la classificazione molecolare ha assunto un ruolo di primo piano nella stratificazione diagnostica. A fronte della complessità del panorama molecolare, diventa cruciale l'implementazione di piattaforme di NGS 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 questa tipologia di tumore.

4.3. - Medicina Personalizzata e Intelligenza Artificiale in Oncologia

di *Adriana Albini*

IRCCS Istituto Europeo di Oncologia (IEO) – Milano.

La capacità dell'IA di identificare pattern e informazioni che potrebbero sfuggire ad un'analisi tradizionale è stata fondamentale per avanzare la nostra comprensione del cancro. In ambito oncologico, l'IA potenzia specialità mediche e modalità di trattamento quali anatomia patologica, imaging, radiomica e teranostica, radioterapia, chirurgia oncologica e infine chemioterapia, migliorandone le capacità diagnostiche ed interventistiche.

Inoltre, 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.

I “digital twins”, rappresentazioni virtuali di soggetti fisici, stanno emergendo come una tecnologia promettente in oncologia, che integra l'IA per migliorare le cure personalizzate. Questi modelli digitali possono simulare le condizioni dei pazienti, supportare il processo decisionale clinico, permettere sperimentazioni cliniche virtuali e predirne 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 del singolo paziente.

Per superare le barriere e realizzare appieno il potenziale dell'IA in oncologia occorre investire sulla formazione e l'istruzione del personale sanitario, 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. 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.

Capitolo 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*

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

La Medicina di Genere (MdG) è una disciplina medica trasversale che studia le malattie che affliggono entrambi i sessi. Femmine e maschi, infatti, possono avere le stesse patologie ma con caratteristiche e risposte alle cure diverse. Per integrare la MdG nella ricerca preclinica e clinica è necessario implementare metodi multidisciplinari che considerino tutti i fattori biologici, psico-sociali, culturali ed economici che possono portare a differenze nello stato di salute degli individui.

Un importante progresso in questa direzione è stato compiuto nel 2019, quando il Ministero della Salute ha adottato il “Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere”, normando l'utilizzo dei determinanti di sesso e genere in tutte le aree della medicina.

Per concretizzare le misure del Piano, il Gruppo di Lavoro “Ricerca e innovazione” dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere ha redatto un documento per supportare praticamente i ricercatori che vogliono includere i determinanti di sesso e genere nei loro studi.

Tale documento, dopo aver riportato indicazioni generali utili a tutti i progetti di ricerca in ottica di genere, richiama dei suggerimenti specifici per gli studi preclinici e clinici. In particolare, sottolinea l'importanza di considerare il sesso delle cellule impiegate nelle colture e di valutare l'esposizione a stimoli chimici, ormonali, del microambiente e dei terreni di coltura nella ricerca pre-clinica; mentre evidenzia la necessità di includere egualmente persone dei due sessi e valutare la possibilità di includere rappresentanti delle diverse etnie presenti sul territorio nazionale nella ricerca clinica.

Applicare un approccio di sesso e genere nella ricerca consente di migliorare la comprensione dell'impatto di questi determinanti sullo stato di salute delle persone e garantire una maggiore equità di accesso alle cure.

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

di *Tiziana Bellini*

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

Come evidenziato nel precedente capitolo, in medicina dovrebbe essere prassi comune considerare l'influenza del sesso e del genere esaminando lo stato di salute delle persone. Occorre però aggiornare i medici e soprattutto preparare e formare le nuove generazioni di operatori sanitari con questo approccio metodologico. In linea con questi obiettivi, il 23 marzo 2023 è stato approvato il "Piano Formativo Nazionale", articolato in tre sezioni:

- inquadramento generale sulla medicina di genere;
- individuazione dei soggetti coinvolti, delle aree di applicazione, delle modalità e dei contenuti della formazione;
- definizione delle modalità di verifica dell'applicazione dei percorsi universitari pre- e post-laurea, corsi di perfezionamento, master universitari di I e II livello, corsi ECM.

L'Università ha quindi il compito di formare sugli aspetti della medicina di genere gli studenti in tutte le fasi del loro percorso, dal pre- al post-laurea. Il Piano Formativo Nazionale prevede che questa attività sia supportata in primis dalla governance e che sia inserita nel piano strategico delle Università, venendo poi declinata nei vari corsi pre- e post-laurea.

Gli aggiornamenti operati nel pre-laurea devono proseguire nella formazione post-laurea: a tal proposito il mainstreaming di genere è stato inserito nel manifesto degli studi delle Scuole di Specializzazione Sanitarie. Tale procedura è stata realizzata anche negli obiettivi di Dottorati di Ricerca, Master e Corso di Formazione in Medicina generale.

Le attività di formazione e aggiornamento nell'ambito della Medicina di Genere hanno come obiettivo generale quello di diventare gli strumenti più rilevanti per combattere disuguaglianze e discriminazioni, applicare un metodo scientificamente corretto nella ricerca, puntare su una formazione aggiornata per le nuove generazioni di operatori sanitari.

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

di *Ilaria Durosini^{1,2}, Gabriella Pravettoni^{1,2}*

¹*Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Italia;*

²*Applied Research Division for Cognitive and Psychological Science, IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano, Italia.*

Lo sviluppo delle tecnologie sta evolvendo e le sue applicazioni possono diventare sempre più ampie e diversificate: l'IA contribuisce a una più rapida identificazione delle diagnosi e una maggiore personalizzazione dei trattamenti, confrontando i dati del paziente con quelli disponibili nella letteratura scientifica.

Accanto allo sviluppo di queste tecnologie, risulta sempre più importante lo studio della loro implementazione e l'indagine delle sfide correlate. Gli algoritmi spesso agiscono come "black box", svolgendo complessi processi di analisi e fornendo dati, ma non spiegazioni, per l'elaborazione svolta. In caso di incertezza o disaccordo, ciò può rendere difficile prendere una decisione.

Non si può quindi dare per scontata l'introduzione delle nuove tecnologie nel contesto della salute. Occorre avviare un processo di contestualizzazione che riconosca il ruolo dell'IA, considerando l'imprescindibile relazione umana tra medico e paziente.

È infatti importante mantenere e valorizzare il ruolo unico e attivo dei professionisti sanitari nel processo di cura. Le IA possono eccellere nei compiti analitici, ma esistono delle competenze uniche dell'essere umano difficilmente sostituibili dalle entità artificiali e che acquistano grande rilevanza nell'assistenza e nella definizione della relazione medico-paziente, come per esempio l'intelligenza emotiva.

Quindi, i professionisti sanitari dovrebbero impiegare l'IA per facilitare il proprio operato, esaltando le proprie componenti umane per favorire una migliore interazione con la persona malata.

L'introduzione delle nuove tecnologie potrà rappresentare una rivoluzione positiva per la salute se sarà in grado di supportare i professionisti sanitari nei compiti tecnici, dando loro la possibilità di dedicare più tempo alla relazione con i loro assistiti.

Capitolo 6 - L'intelligenza artificiale entra nella pratica clinica

6.1. Intelligenza artificiale: la necessità di un approccio olistico

di *Stefano Gorla*^{1,2,3}

¹*Artificial Intelligence, Cybersecurity e Privacy Manager c/o Profice Srl;*

²*Membro del Comitato di Presidenza di ENIA (Ente Nazionale per l'Intelligenza Artificiale);*

³*Direttore ENIA Academy.*

Il capitolo si apre con una definizione generale di IA e una rassegna delle sue attività tipiche. Vengono poi presentati sinteticamente i principali modelli di IA: Machine Learning, Deep Learning, Natural Language Processing.

Gli algoritmi di Machine Learning adottano concetti dalla teoria della probabilità per selezionare, valutare e migliorare i modelli statistici. Vengono impiegati tecniche statistiche e algoritmi che si basano sulle probabilità di accadimento di un evento, escludendo alcune ipotesi o preferendone altre.

Nel Deep Learning (DL) le reti neurali artificiali multistrato sono strutturate per apprendere in modo iterativo, regolandosi continuamente fino a raggiungere un preciso punto di arresto. Il DL simula il funzionamento del cervello umano, in modo che i computer possano essere addestrati ad affrontare astrazioni e problemi scarsamente definiti.

Il Natural Language Processing (NLP) si riferisce al trattamento informatico del linguaggio umano, per qualsiasi scopo, indipendente dal livello di approfondimento dell'analisi. Il NLP è un modo per i computer di esaminare e comprendere il significato dal linguaggio umano in modo intelligente e utile.

Successivamente, vengono illustrati i principi da rispettare per l'applicazione di un sistema di IA, tra i quali si sottolineano dignità e supervisione umana, trasparenza, non discriminazione ed equità.

Inoltre, a completamento del quadro panoramico, l'Autore indica i rischi specifici relativi all'adozione dell'IA, come la perdita di autonomia personale, la mancanza di trasparenza o la possibilità di errori e di manipolazione dell'IA.

In conclusione, l'Autore ricorda che l'IA deve rappresentare uno strumento utile e un fattore positivo per la società, con il fine ultimo di migliorare il benessere degli individui. Tale strumento deve fornire tutte le informazioni necessarie affinché l'essere umano possa prendere decisioni corrette e possa fidarsi degli output forniti.

Risulta quindi opportuno avere un approccio multidisciplinare e olistico, che permetta di comprendere l'IA e controllarla.

6.2. Potenzialità dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica

di *Riccardo Bellazzi*^{1,2}

¹*Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione, Università di Pavia;*

²*IRCCS ICS Maugeri.*

La rapida evoluzione delle tecnologie di IA ha determinato un crescente interesse anche in campo clinico, trasformando il panorama della sanità e creando nuove opportunità e sfide.

In ambito clinico, l'IA trova applicazione nei seguenti sistemi: i) supporto alla diagnostica; ii) assistenza al trattamento; iii) supporto alla pianificazione sanitaria e per la salute pubblica; iv) supporto ai pazienti.

L'aumentata disponibilità di dati digitalizzati, l'incremento della capacità di calcolo 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 sono diventati software medici riconosciuti dagli enti di certificazione.

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 sistemi, detti Large Language Models (LLM), sono caratterizzati da un'elevata complessità, in quanto vengono appresi da centinaia o migliaia di terabyte di dati.

L'impiego sistematico di modelli generativi e LLM deve essere effettuato con grande cautela, a causa di diversi punti critici che sollevano, quali ad esempio: la difficoltà nel garantire la correttezza delle risposte, le conseguenze negative di errori diagnostico/terapeutici e la difficoltà di modificare i flussi di lavoro clinici.

Tra il 2019 e il 2020, su iniziativa della Commissione Europea, sono stati definiti i criteri per la definizione di sistemi di IA "degni di fiducia".

Essa si basa 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 cruciale nel campo delle applicazioni cliniche, che sono naturalmente "critiche per la sicurezza".

6.3. Rischi dell'intelligenza artificiale nella pratica clinica

di *Eugenio Santoro*

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

Le applicazioni dell'IA in medicina e nella pratica clinica sono ben documentate in letteratura, rimarcando i progressi fatti nello sviluppo di strumenti di supporto nel campo diagnostico e predittivo, di sistemi di supporto alle decisioni, di strumenti per la comunicazione medico-paziente nonché nella ricerca clinica e farmacologia, nell'organizzazione del lavoro di medici e ospedali.

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 le disparità nell'accesso che possono amplificare le ineguaglianze sociali ed economiche. Nel caso dell'IA in ambito clinico, ci si trova però ad affrontare rischi nuovi, che, se non adeguatamente conosciuti e affrontati, potrebbero pregiudicare l'esito delle cure e la salute degli assistiti. Il capitolo illustra tali rischi, quali ad esempio il *deskilling*, i *bias* e la responsabilità etica e giuridica degli utilizzatori, e presenta le principali proposte per affrontarli e ridurre gli effetti. In particolare, il *deskilling* consiste nella perdita di competenze da parte dei medici a causa dell'uso crescente di tecnologie avanzate, che li rendono meno coinvolti in alcune procedure cliniche. Ciò può provocare una diminuzione della loro capacità di prendere decisioni autonome e risolvere problemi complessi.

Si sottolinea in conclusione che un approccio attento e collaborativo, che coinvolga Istituzioni, società scientifiche e professionisti legati al mondo dell'IA (ingegneri, ricercatori, clinici, metodologi, comunicatori e divulgatori scientifici, data scientists, esperti di diritto, filosofi), può essere determinante nell'identificare percorsi e soluzioni che avvicinino il medico a queste nuove tecnologie.

Capitolo 7 - Applicazioni della intelligenza artificiale nella clinica e nella ricerca

7.1. Nuove frontiere della prevenzione

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

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

La prevenzione ha un valore chiave nel garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari. In particolare, la "prevenzione personalizzata" è un approccio finalizzato a prevenire le patologie attraverso interventi mirati che considerano le informazioni biologiche, ambientali, comportamentali, socioeconomiche e culturali dell'individuo.

L'IA sta emergendo come uno strumento potente per la prevenzione personalizzata. 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 lo sviluppo di modelli predittivi del rischio basati su dati genomici, clinici e di stile di vita. Inoltre, l'IA può personalizzare le raccomandazioni sullo stile di vita analizzando dati comportamentali e suggerendo modifiche su misura.

Tuttavia, molte tecnologie attuali non tengono conto dei *bias* legati al sesso e al genere, che possono portare a risultati subottimali e discriminatori. 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* incorporati nei dati, specie in assenza di tecniche di *debiasing* e di valutazione dell'equità degli algoritmi di IA.

L'integrazione della dimensione di sesso e 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. Ciò richiede un impegno comune per aumentare la consapevolezza dei *bias*, garantire la rappresentatività dei dati, sviluppare algoritmi equi e spiegabili e promuovere una valutazione critica dei risultati. 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.

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

di *Enrica Giorgetti*
Direttore Generale, Farmindustria.

Big data, algoritmi, sistemi e tecnologie di IA stanno trasformando il settore della Salute.

IA e big data sono strettamente correlati, in quanto i sistemi di IA impiegano 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. La medicina personalizzata e di precisione beneficerà di questo processo.

L'IA sta inoltre innovando la ricerca farmaceutica. A questo proposito, le aziende farmaceutiche stanno sviluppando sistemi di IA per rendere la scoperta dei farmaci più veloce, sicura ed economica. Simulando il comportamento dei potenziali farmaci nell'organismo e selezionando i composti che hanno maggiori probabilità di successo, si possono ridurre le tempistiche delle diverse fasi sperimentali e il rischio di fallimento nella fase clinica della ricerca.

Se impiegata responsabilmente, l'IA può rendere i sistemi sanitari più resilienti, sostenibili ed equi. Non mancano tuttavia gli ostacoli, come l'insufficiente digitalizzazione e standardizzazione dei dati sanitari, indispensabili per un funzionamento ottimale degli algoritmi.

L'IA deve restare "umanocentrica", ovvero al servizio dei pazienti, dei ricercatori e dei medici. Occorrono quindi regole e controlli, codici etici di condotta e soprattutto formazione, sia per gli specialisti sia per gli utenti. 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.

7.3. Applicazione dell'intelligenza artificiale nell'imaging

di *Giuseppe Pellegrino*¹, *Serena Carriero*², *Carolina Lanza*², *Laura Bracchi*³, *Gianpaolo Carrafiello*^{2, 4}

¹*Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Milano;*

²*Reparto di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;*

³*Cerba Healthcare Italia, Milano;*

⁴*Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano.*

Negli ultimi anni, l'IA ha rivoluzionato il settore dell'imaging, grazie all'impiego delle reti neurali convoluzionali (CNN), algoritmi in grado di apprendere automaticamente caratteristiche complesse dalle immagini. La capacità di analisi delle reti neurali ha permesso di migliorare la diagnosi e il trattamento di numerose patologie.

Un'importante applicazione dell'IA nell'imaging medico è la diagnosi assistita delle malattie: le CNN possono identificare anomalie in esami diagnostici, spesso con una precisione pari o superiore a quella dei radiologi umani.

Il supporto decisionale è un'altra area in cui l'IA si sta dimostrando efficace. I sistemi di IA possono, infatti, suggerire trattamenti o analizzare la progressione di una malattia, fornendo ai medici informazioni utili per prendere decisioni cliniche.

Un ulteriore contributo dell'IA nell'imaging medico è la segmentazione delle immagini. Prima dell'IA, questo processo richiedeva l'intervento manuale di esperti, un compito lungo e soggetto a errori. Le CNN sono in grado di segmentare automaticamente immagini mediche complesse, riducendo il tempo necessario per l'analisi e migliorando la precisione dei risultati. L'assistenza dell'IA consente al medico radiologo di risparmiare tempo, che può dedicare alle implicazioni prettamente cliniche del singolo paziente.

Ancora, l'IA permette di analizzare le immagini pre-trattamento del paziente e di personalizzare le procedure cliniche in base alle caratteristiche anatomiche specifiche, riducendo i rischi e ottimizzando i risultati.

Tuttavia, è fondamentale garantire che l'adozione dell'IA avvenga in modo regolamentato e sicuro. L'affidabilità degli algoritmi è una delle principali preoccupazioni: anche se l'IA può migliorare la precisione

diagnostica, rimane il rischio di falsi positivi o negativi, con gravi conseguenze per i pazienti. Inoltre, l'addestramento degli algoritmi richiede grandi quantità di dati, spesso sensibili. La loro gestione deve rispettare le normative sulla privacy e occorre evitare che se ne faccia un uso improprio. Solo così sarà possibile sfruttare appieno le potenzialità di questa tecnologia.

7.4. Integrazione delle tecnologie d'intelligenza artificiale in cardiologia

di Elisa Lodi^{1,2}, Maria Luisa Poli^{1,2}, Maria Grazia Modena^{1,2}

¹Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Dipartimento CHIMOMO;

²Centro PASCLA (Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio) – AOU Policlinico di Modena.

Il capitolo esplora come l'IA possa essere applicata in cardiologia, analizzando le opportunità e le sfide legate alla sua implementazione.

Vengono esaminate le applicazioni cliniche potenziali nell'ambito della diagnosi (ecocardiografia, medicina nucleare), predisposizione genetica e personalizzazione dei trattamenti (genomica, stratificazione del rischio, medicina di precisione), monitoraggio sanitario (telecardiologia, riabilitazione) e gestione delle risorse ospedaliere (efficienza operativa, sostenibilità economica). Il vantaggio dell'applicazione dell'IA in questi ambiti è dato dalla sua capacità di analizzare grandi volumi di dati clinici e di imaging, riducendo gli errori diagnostici e ampliando l'accesso a test avanzati, supportando i clinici nell'elaborazione di diagnosi e prognosi. Le Autrici ribadiscono l'importanza della qualità dei dati: dataset incompleti o poco accurati possono compromettere l'affidabilità degli algoritmi, mettendo a rischio la sicurezza dei pazienti. Inoltre, un'altra criticità è la possibile presenza di *bias* nei dati di addestramento, che causa disparità nei risultati tra diversi gruppi di pazienti. È quindi essenziale sottoporre gli algoritmi a scrupolosi processi di test, validazione e monitoraggio prima e durante la loro implementazione clinica.

Concludendo, l'adozione dell'IA in campo cardiologico presenta prospettive interessanti, tuttavia richiede ulteriori sviluppi e un approccio consapevole alle questioni ancora irrisolte. Risulta cruciale investire in ricerca e sviluppo, affiancati da una rigorosa governance etica, per guidare una crescita responsabile delle tecnologie di IA. Solo così ogni innovazione potrà tradursi in benefici tangibili per i pazienti, migliorando globalmente la qualità dell'assistenza sanitaria.

7.5. Intelligenza artificiale nella Procreazione Medicalmente Assistita

di Eleonora Porcu

Professore Alma Mater Università di Bologna.

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.

È possibile però superare queste limitazioni grazie alla grande mole di dati raccolti con l'attività clinica. Infatti, i dati generati dai cicli di fecondazione assistita hanno permesso di sviluppare tecnologie di IA in grado di fornire indicazioni in merito a diversi elementi che concorrono alla decisione finale del clinico, migliorando così i risultati ottenuti.

L'applicazione dell'IA può avvenire in diverse fasi e campi della PMA, quali: 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, la valutazione degli ovociti e la selezione degli embrioni.

Nondimeno, vi sono diverse difficoltà che attualmente impediscono l'uso di questi strumenti nell'ambito della PMA.

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. Pertanto, saranno necessari studi di follow-up per valutare lo stato di salute dei bambini concepiti con l'ausilio di algoritmi di IA, al fine di valutare eventuali conseguenze a lungo termine.

È comunque necessario diversificare le fonti dei dati e valutare diverse tecniche di IA per migliorare la precisione delle previsioni e la standardizzazione dei modelli. In futuro, la ricerca dovrebbe dare priorità alle collaborazioni fra clinici e impiegare set di dati pubblici, con l'obiettivo di previsioni guidate dall'IA più precise che migliorino l'assistenza offerta ai pazienti e i tassi di successo della fecondazione assistita.

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

di Riccardo Naccarelli, Ilaria Ciuffreda, Nicole Morresi, Sara Casaccia, Gian Marco Revel
Dipartimento di Ingegneria Industriale e Scienze Matematiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona.

L'invecchiamento della popolazione mondiale rappresenta una sfida significativa, poiché l'aumento dell'aspettativa di vita richiede un impegno crescente per garantire una qualità di vita elevata agli anziani. In questo contesto, 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.

Queste tecnologie non solo migliorano il benessere degli anziani, ma contribuiscono anche a ridurre i costi sanitari e a ottimizzare le risorse disponibili. 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 e, in alcuni casi, offrendo soluzioni personalizzate basate sui dati raccolti. Un esempio 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.

La raccolta e l'analisi dei dati sono dunque fondamentali per sviluppare tecnologie efficaci. In ciò, i sensori giocano un ruolo centrale, permettendo di monitorare diversi aspetti della vita quotidiana, dalle condizioni dell'ambiente domestico ai parametri vitali come frequenza cardiaca e pressione sanguigna.

L'applicazione dell'IA non si limita all'analisi dei dati e all'identificazione di pattern significativi di salute, ma si estende all'ottimizzazione della rete di sensori stessi. Utilizzando algoritmi avanzati, l'IA analizza i dati per determinare la posizione ottimale dei sensori. Questo approccio, oltre a massimizzare l'efficacia del monitoraggio, riduce anche i costi di installazione e manutenzione delle infrastrutture di assistenza.

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

Capitolo 8 - Il futuro dell'intelligenza artificiale

8.1. Big data management e tutela della privacy

di Massimo Farina
Università di Cagliari.

L'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 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 a tutela dei diritti delle persone.

La sfida consiste nel trovare un bilanciamento tra il potenziale beneficio collettivo derivante dall'uso dei big data e la protezione dei diritti individuali, la riservatezza e l'autodeterminazione informativa.

Una delle principali criticità è legata alla necessità di addestrare l'IA con dati sanitari, che spesso includono informazioni estremamente sensibili. Garantire la protezione di questi dati da accessi non autorizzati è fondamentale, poiché 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.

La raccolta e l'utilizzo, da parte dei modelli di IA, di dati personali in assenza di una base giuridica valida, non costituisce solamente un problema a livello normativo, ma pone anche serie questioni etiche: il rischio è che i modelli di IA che prendono decisioni cruciali riguardo alla salute delle persone amplifichino le disuguaglianze esistenti e portino a decisioni discriminatorie, in quanto basati su algoritmi contenenti *bias* intrinseci.

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 normative. La trasparenza e la responsabilità degli algoritmi di IA sono elementi essenziali per garantire che queste tecnologie vengano utilizzate in modo equo e responsabile.

8.2. Divario Digitale di Genere tra luoghi comuni e realtà

di Valeria Lazzaroli

Sociologa dell'innovazione, Ente Nazionale per l'Intelligenza Artificiale ENIA®.

Il capitolo è dedicato al Divario Digitale di Genere (GDD) e, dopo una sintetica analisi quantitativa del fenomeno, propone una serie di spunti pratici e educativi per superarlo.

L'Autrice sottolinea che garantire un accesso equo al digitale ha ricadute non solo sociali, ma anche economiche: in seguito all'aumento della spesa tecnologica con la creazione di nuovi posti di lavoro diventa necessario responsabilizzare le donne nel settore tecnologico per far sì che le loro prospettive e i loro talenti siano parte integrante dell'innovazione e dello sviluppo socioeconomico futuro.

Infatti, la principale preoccupazione è che i progressi tecnologici attuali, in mancanza di efficaci misure correttive, possano contribuire ad ampliare il GDD. La sfida consisterà nell'attuare una alfabetizzazione digitale efficace, che permetta di acquisire conoscenze e competenze e favorisca un uso attivo e consapevole degli ambienti virtuali.

A tal proposito, si porta l'esempio di studi recenti sulla formazione pedagogica in ambiente digitale che suggeriscono come gli ambienti digitali immersivi possano migliorare l'alfabetizzazione comunicativa e il pensiero complesso, consentendo a uomini e donne di raggiungere livelli simili di alfabetizzazione digitale.

In conclusione, l'Autrice suggerisce di rafforzare le politiche di genere, considerando e rispettando le differenze interculturali e pianificando attentamente le attività congiunte tra Istituzioni, istituti educativi e realtà private, per compiere progressi significativi verso l'uguaglianza di genere.

8.3. Umanizzazione delle tecnologie

di Gilberto Corbellini

Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma.

La trasformazione tecnologica della medicina in atto costituisce una sfida per medici, pazienti e società, che dovranno sapere sfruttare le opportunità di migliori diagnosi, cure e assistenza, riducendo al contempo i rischi di abusi.

Nella storia della medicina le tecnologie hanno progressivamente creato distanze tra medico e paziente, riducendo i contatti fisici e la comunicazione, che costituiscono i principali canali attraverso cui si esprime una relazione di fiducia.

La sempre più diffusa "macchinizzazione" algoritmica delle decisioni dovrebbe spingere i medici ad acquisire conoscenze culturali per usare eticamente queste tecnologie, evitando di trasferirvi insieme ai dati i propri pregiudizi e inclinazioni psicologiche innate. Infatti, gli errori delle macchine dipendono dall'applicazione di *bias* cognitivi e impliciti, che hanno ricavato da decisioni e comportamenti umani.

Tuttavia, a livello etico resta fondamentale il requisito di considerare l'IA 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.

Un esempio della complessa questione dei rapporti tra IA, pazienti e medici è l'uso di chatbot per il supporto alla salute mentale, che si stanno rivelando efficaci nel trattamento delle forme non gravi di ansia e depressione. Si tratta di supporti scalabili e accessibili, raggiungendo una popolazione più ampia e superando barriere come limitazioni geografiche, vincoli di orario o resistenze psicologiche.

I chatbot per il supporto alla salute mentale sono ancora relativamente nuovi e l'accettazione dei pazienti può variare. Come per tutti gli strumenti sanitari basati sull'IA, occorrerà dimostrarne l'efficacia, l'affidabilità e la sicurezza per ottenere la fiducia degli utenti e incoraggiare un'adozione diffusa.