

La medicina nell'era dell'Intelligenza Artificiale: applicazioni in Medicina Generale

Alberto Malva¹, Valeria Zurlo²

¹ Corso Formazione Specifica Medicina Generale Puglia, Barletta; ² Corso Formazione Specifica Medicina Generale Molise, Campobasso

Introduzione all'Intelligenza Artificiale

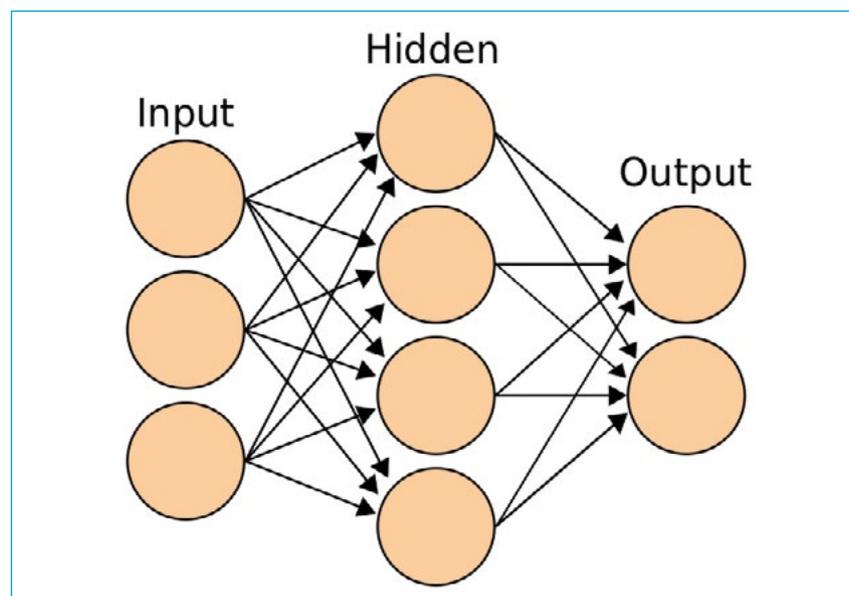
Il termine Intelligenza Artificiale (AI) definisce una branca dell'informatica impegnata nella progettazione di software capaci di fornire prestazioni che, a un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana. L'abilità di un algoritmo di risolvere i problemi sulla base della logica deduzione, la comprensione di specifiche entità nell'ambito del contesto, l'abilità di raggiungere un obiettivo, la capacità di comprendere il linguaggio scritto e verbale e di dedurre conclusioni sulla base di input sensoriali visivi o uditivi sono tipiche abilità raggiunte dall'evoluzione di questa tecnologia ¹. Il termine AI, per quanto attualmente in crescente diffusione, nasce parallelamente alla scienza informatica e fu usato per la prima volta nel 1956 dal professor John McCarthy dell'Università di Stanford ². Anche le prime applicazioni dell'AI in ambito sanitario non sono recenti ma risalgono ai primi anni '70 dello scorso secolo quando furono creati i primi algoritmi computazionali di supporto alle decisioni in abito clinico e per l'analisi dei dati sanitari informatizzati ³. Negli ultimi anni il rifiorire delle potenzialità della AI è dovuto sostanzialmente a due fattori, da un lato la crescita esponenziale della quantità di dati informatizzati disponibili e in continuo aggiornamento e dall'altro al miglioramento delle capacità di calcolo delle tecnologie informatiche ⁴. Il processo di *Data Mining* (dall'inglese *mining, estrazione*) consiste nell'estrazione di informazioni significative e comprensibili a partire da grandi quantità di dati (*Big Data*) attraverso algoritmi

automatici o semi-automatici. Un concetto correlato al *Data Mining* (DM) è quello di apprendimento automatico o *Machine Learning* (ML), processo tramite il quale i computer possono, grazie al riconoscimento automatico di comunanze (*patterns*) all'interno dei dati, imparare dai essi e quindi autonomamente descrivere e predire nuove evidenze sulla base della tendenza statistica senza che essi siano stati specificamente programmati per questo. Gli algoritmi di DM e ML tecnicamente non creano

nuovi dati ma estraggono nuova conoscenza nascosta nella complessità dei *Big Data*. Il termine *Deep Learning* (DL) definisce una più recente ed efficiente modalità di ML che utilizza reti neurali artificiali (*Artificial Neuronal Networks, ANNs*) col vantaggio di processare una quantità maggiore di dati anche in formati diversi e non precedentemente etichettati e classificati come video, audio, testi. Le ANNs moderne si ispirano al modello di architettura neuronale della corteccia encefalica umana (Fig. 1) e il loro

FIGURA 1.

Illustrazione esemplificativa di una rete neuronale artificiale (ANNs). Essa è composta da strati multipli interconnessi di neuroni di input, hidden e output. Le connessioni tra questi neuroni si rafforzano se aiutano la macchina ad arrivare alla risposta corretta mentre si indeboliscono in caso contrario. Esiste un numero enorme di connessioni tra ogni livello che vengo ad essere perfezionate con questo meccanismo. Nel corso dell'addestramento, miliardi di perfezionamenti possono affinare un algoritmo fino al raggiungimento di un grado elevato di accuratezza.



funzionamento prevede un addestramento dapprima supervisionato dall'uomo e poi gradualmente sempre più autonomo.

Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale in Medicina Generale

Negli ultimi anni numerosi sono gli studi in letteratura che analizzano le potenzialità della AI nelle applicazioni di supporto alla pratica clinica (Fig. 2). Di seguito viene riportata una revisione della letteratura aggiornata a gennaio 2019 dei principali studi che confrontano la performance dell'algoritmo AI vs operatore medico umano in applicazioni trasferibili nel setting delle cure primarie (Tab. I).

Radiologia

Nello studio di Annarumma et al. è stato sviluppato, a partire da 470.388 referti, un sistema basato su AI, capace di triage automatico su radiografie torace di adulti classificandole come critiche, urgenti, non-urgenti o normali. Il sistema si è dimostrato accessibile e caratterizzato da performance clinica accettabile grazie a una sensibilità del 71%, specificità del 95%, valore predittivo positivo 73% e valore predittivo negativo del 94%. I tempi di refertazione sono risultati significativamente ridotti ($p < 0.001$)⁵.

Dermatologia

Nello studio di Esteve et al. pubblicato su Nature nel 2017, su una base di 130.000

immagini dermatologiche gli algoritmi AI hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica paragonabile a quella di 21 dermatologi (AUC di 0,96 per i carcinomi cutanei e di 0,94 per i melanomi)⁶. Risultati sovrapponibili sono stati riportati negli studi di Haenssle et al.⁷ e Han et al.⁸.

Oftalmologia

Il lavoro di Gulshman et al. ha analizzato tramite un algoritmo basato su AI, 10.000 fotografie del fondo oculare di 5000 pazienti con retinopatia diabetica ed ha confrontato i risultati con 8 oftalmologi ottenendo una AUC di 0,99⁹. La diagnosi precoce di retinopatia diabetica è stata studiata in un trial prospettico condotto nel setting della Medicina Generale con OCT combinata con algoritmo AI per la diagnosi automatizzata¹⁰. Grazie a una sensibilità del 87% e specificità del 91% la tecnologia è stata approvata in FDA (Food and Drug Administration) come strumento di diagnosi precoce automatizzata di complicanza retinica in pazienti diabetici. Lo studio prospettico analogo condotto in condizioni di real life da Kanagasingam et al., ha però mostrato un alto tasso di falsi positivi verosimilmente dovuti a una bassa incidenza della complicanza retinica e una bassa qualità dell'immagine acquisita in condizioni di vita reali¹¹.

Cardiologia

Lo studio di Strodthoff et al. ha ottenuto una sensibilità del 93% e una specificità del 90% nella diagnosi di sindrome coronarica acuta tramite ECG comparata a cardiologi¹². Similmente è stata dimostrata un'accuratezza diagnostica (sensibilità e valore predittivo positivo) superiore al personale medico specialista in cardiologia nella diagnosi di 14 quadri di aritmia su 336 tracciate elettrocardiografici in monoderivazione¹³. Metodiche di DL sono state recentemente applicate anche dell'imaging ecocardiografico dove gli algoritmi hanno dimostrato di classificare correttamente le sezioni ecografiche con accuratezza del 97,8% e riconoscere con affidabilità la cardiomiopatia ipertrofica (AUC 0,93), amiloidosi cardiaca (AUC 0,87) e l'ipertensione arteriosa polmonare (AUC 0,85)^{14,15}.

Salute mentale

È tra i settori attualmente più vivaci nello

FIGURA 2.

Analisi quantitativa (figura in alto) e distribuita per area terapeutica (figura in basso) dei lavori riguardanti metodiche diagnostiche basate su AI pubblicate in letteratura su database PubMed (da Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke and Vascular Neurology 2017;2: e000101, mod.)

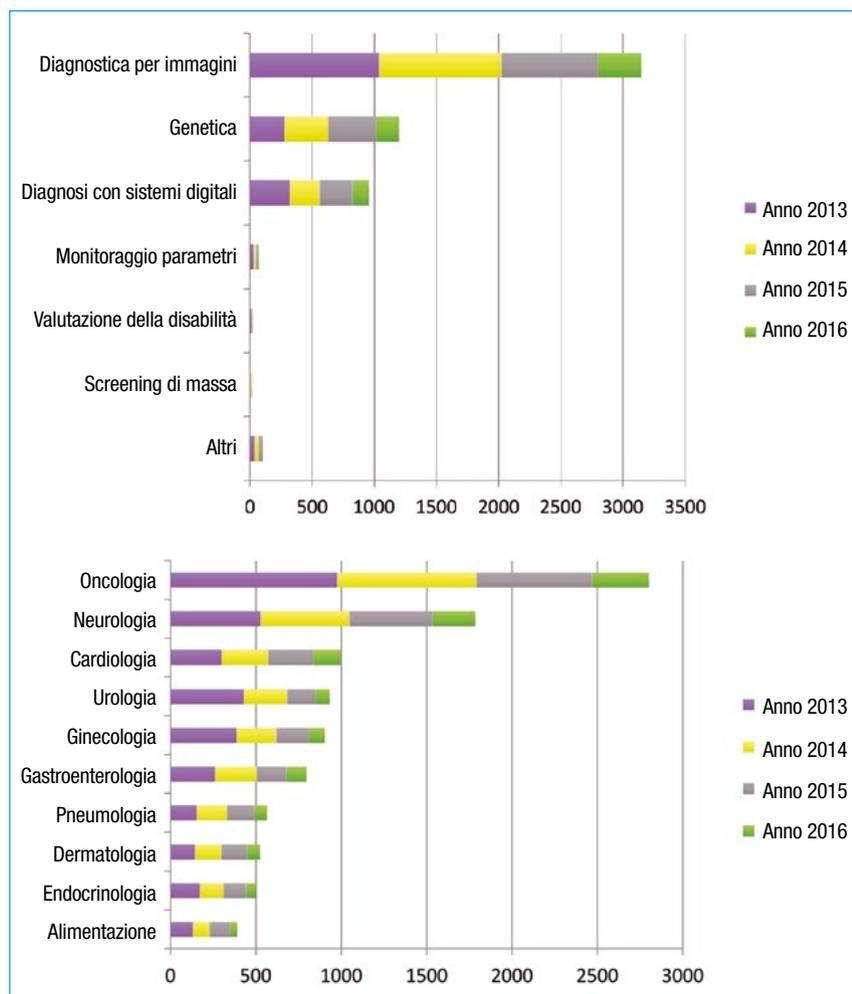


TABELLA I.

Pubblicazioni peer-reviewed con disegno algoritmo AI vs medici.

Disciplina	Applicazione	Referenza
Dermatologia	Lesione cancerose della cute	Esteva et al.
	Melanoma	Haenssle et al.
	Lesioni cutanee	Han et al.
Oftalmologia	Retinopatia diabetica	Gulshman et al.
	Retinopatia diabetica	Abramoff et al.
	Retinopatia diabetica	Kanagasingam et al.
Cardiologia	ECG - aritmie	Rajpurkar et al.
	ECG - SCA	Strothoff et al.
	Ecocardiografia	Madani et al.
	Ecocardiografia	Zhang et al.
Radiologia	Rx torace adulti	Annarumma et al.
Salute Mentale	Depressione	Eichstaedt et al.
	Depressione	Reece et al.
	Disturbo da uso di sostanze	FDA

sviluppo di nuove soluzioni tecnologiche soprattutto per la gestione e trattamento dei disturbi depressivi e i disturbi da uso di sostanze. Software basati su algoritmi intelligenti possono analizzare e monitorare lo stato emotivo del paziente attraverso il riconoscimento automatico e dinamico delle espressioni facciali, dei patterns respiratori, analisi del testo scritto, del tono della voce e monitoraggio dell'attività sonno-veglia¹⁶. Nel lavoro di Eichstaedt et al.¹⁷ si è dimostrato come attraverso l'analisi automatizzata dei testi pubblicati nei post di Facebook sia possibile predire con accuratezza (AUC 0,72) l'insorgenza del primo episodio depressivo con 6 mesi di anticipo rispetto al primo rilevamento diagnostico clinico. Risultati analoghi sono stati ottenuti dall'analisi delle fotografie pubblicate sul social Instagram¹⁸.

Applicazioni che offrono chat automatizzate (*ChatBot*, dalle parole inglesi *Chat* e *Robot*) e addestrate a eseguire la terapia cognitivo comportamentale attraverso interlocuzione col paziente depresso hanno dimostrato, in trials il cui controllo era una semplice applicazione informativa sui sintomi della depressione, di ridurre significativamente i sintomi di depressione ed ansia sulla

base delle comuni scale PHQ-9 ($p = ,01$) e GAD-7 ($p = .004$)¹⁹.

Questo nuovo approccio tramite dispositivi digitali, non più solamente diagnostico ma terapeutico, ha aperto la strada allo sviluppo delle terapie digitali (*Digital Therapeutics* o DTx) definite come software, sviluppati secondo i principi dell'evidence based medicine, di fornire da soli o in associazione a farmaci tradizionali interventi clinici quali la prevenzione, la gestione o il trattamento di una condizione patologica. Nel settembre 2017 FDA approva per la prima volta una applicazione digitale – *Pear Therapeutics' reSET* – come terapia cognitivo comportamentale (CBT) con l'indicazione di 12 settimane di trattamento per il disordine da abuso di sostanza non alcol (come unica sostanza) o oppioidi correlato, in pazienti attualmente non in terapia sostitutiva e affetti a cure territoriali.

Nello studio RCT registrativo reSET ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo vs CBT eseguita da operatore sanitario nel tasso di astinenza (40,3% vs 17,6%) da alcol, cocaina, marijuana e nell'aderenza al trattamento in regime extra-ospedaliero²⁰.

Ricerca clinica, gestione della cronicità e medicina personalizzata

I dati biomedici a potenzialmente a disposizione dal medico di medicina generale sono eterogenei, derivano da fonti tra loro diverse e spesso non comunicanti come cartelle cliniche, imaging, database, monitoraggi ospedalieri o domestici tramite dispositivi indossabili, pubblicazioni. La gestione ed interpretazione di tale mole di informazioni sanitarie, definita nel complesso *Health Big Data* a motivo della dimensione e complessità, rappresenta oggi un'opportunità senza precedenti e possibile da cogliere grazie alle tecniche di AI. Un numero sempre crescente di studi dimostra come i comuni dispositivi digitali come smartphones, personal computers e dispositivi indossabili grazie all'ampissima diffusione nella popolazione e alla facile accessibilità, quando potenziati con sistemi di AI, possano rivoluzionare la gestione e monitoraggio dei pazienti. La misurazione e interpretazione automatica e integrata dei parametri vitali, passi, valutazioni spirometriche (misurando la pressione d'aria rilevata dal microfono), cadute ed episodi epilettici (attraverso l'accelerometro), aderenza alle terapie (attraverso compresse dotate di sensori) e calcolo del rischio di riacutizzazione di malattie ostruttive polmonari sulla base dei valori di inquinamento dell'aria e concentrazione dei pollini sono solo alcune delle applicazioni in fase di sperimentazione²¹. Questi nuovi parametri calcolati dagli algoritmi e d'aiuto al clinico nel processo decisionale prendono il nome di *Biomarkers Digitali*. A titolo esemplificativo si riporta lo studio di Esteban et al. in cui si analizzano tramite ML i dati ottenuti dal monitoraggio costante di pulsossimetria, frequenza cardiaca, passi, temperatura corporea e frequenza respiratoria, misurati tramite dispositivi indossabili, in pazienti affetti da BPCO. Il sistema di telemedicina potenziato con algoritmi di AI ha dimostrato di predire con accuratezza (AUC 0.87) l'insorgenza di una riacutizzazione severa con un anticipo medio di 3 giorni, le variabili più predittive si sono dimostrate essere la frequenza cardiaca e il numero dei passi giornalieri²².

Conclusioni

I dati a oggi a disposizione dimostrano come le tecnologie basate su AI abbiano il significativo potenziale di trasferire diverse procedure diagnostiche, tipiche delle rispettive branche specialistiche, nel setting delle cure primarie democratizzando l'accesso alle cure e aprendo scenari innovativi nell'ambito delle prestazioni territoriali. Inoltre la digitalizzazione del dato sanitario, integrato dall'analisi computerizzata, consente un management intelligente ed efficace del paziente cronico introducendo nuove potenzialità nella ricerca clinica, medicina di iniziativa e nella medicina di personalizzata. In quanto tecnologia sanitaria, anche l'AI applicata alla Salute (ricerca, medicina, sanità) necessita di essere sviluppata attraverso una fase preclinica, clinica pilota e clinica allargata, prima di essere rilasciata all'uso corrente nella vita reale, e che quindi debba essere sottoposta ad una formale valutazione (*Health Technology Assessment*) comprensiva delle sue implicazioni etiche, legali e sociali. È dunque auspicabile che la validazione di queste tecnologie vada in un futuro prossimo a potenziare e integrarsi con le skills cliniche, diagnostiche e terapeutiche del medico e non a sovrapporsi o a sostituirsi a questi.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi con quanto dichiarato nell'articolo.

Bibliografia

- 1 Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. *IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research*. Clin Ther 2016;38:688-701.
- 2 Andresen SL. *John McCarthy: father of AI*. IEEE Intelligent Systems 2002;17:84-5.
- 3 Tripathi M. *EHR evolution: policy and legislation forces changing the EHR*. JAHIMA 2012;83:24-9; quiz 30.
- 4 Gantz J, Reinsel D. *The digital universe decade-are you ready*. May 2010. www.emc.com/collateral/analyst-reports/idcdigital-universe-are-you-ready.pdf (2012).
- 5 Annarumma M, Withey SJ, Bakewell RJ, et al. *Automated triaging of adult chest radiographs with deep artificial neural networks*. Radiology 2019;291:196-202.
- 6 Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. *Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks*. Nature 2017;542:115.
- 7 Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al. *Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists*. Ann Oncol 2018;29:1836-42.
- 8 Han SS, Kim MS, Lim W, et al. (2018). *Classification of the clinical images for benign and malignant cutaneous tumors using a deep learning algorithm*. J Invest Dermatol 2018;138:1529-38.
- 9 Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. *Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs*. JAMA 2016;316:2402-10.
- 10 Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, et al. *Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices*. NPJ Digit Med 2018;1:39.
- 11 Kanagasigam Y, Xiao D, Vignarajan J, et al. *Evaluation of artificial intelligence-based grading of diabetic retinopathy in primary care*. JAMA Netw Open 2018;1:e182665.
- 12 Strodthoff N, Strodthoff C. *Detecting and interpreting myocardial infarction using fully convolutional neural networks*. Physiol Meas 2019;40:015001.
- 13 Rajpurkar P, Hannun AY, Haghighpanahi M, et al. (2017). *Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks*. arXiv:1707.01836 [cs.CV].
- 14 Madani A, Arnaout R, Mofrad M, et al. *Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning*. NPJ Digit Med 2018;1:6.
- 15 Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. *Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice feasibility and diagnostic accuracy*. Circulation 2018;138:1623-35.
- 16 Barrett PM, Steinhubl SR, Muse ED, et al. *Digitising the mind*. Lancet 2017;389:1877.
- 17 Eichstaedt JC, Smith RJ, Merchant RM, et al. *Facebook language predicts depression in medical records*. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:11203-8.
- 18 Reece AG, Danforth CM. *Instagram photos reveal predictive markers of depression*. EPJ Data Science 2017;6:15.
- 19 Fitzpatrick KK, 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 Ment Health 2017;4:e19.
- 20 Waltz, E. *Pear approval signals FDA readiness for digital treatments*. Nat Biotechnol 2018;36:481-2.
- 21 Sim I. *Mobile Devices and Health*. N Engl J Med 2019;381: 956-68.
- 22 Esteban C, Moraza J, Sancho F, et al. *Machine learning for COPD exacerbation prediction*. Eur Respir J 2015;46:0A3282.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.