

**PRINCIPI BASE  
E ASPETTI LEGALI**

**CONSULCESI  
CLUB**

# **INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN SANITÀ**

a cura di  
**Valerio Renzelli, Ciro Galiano, Raffaele La Russa**





# **Intelligenza artificiale in sanità**

**Principi base e aspetti legali**

**A cura di  
Valerio Renzelli  
Ciro Galiano  
Raffaele La Russa**

**© Paesi Edizioni S.r.l.  
Tutti i diritti riservati.**

# Indice

**Glossario**

**Prefazione**

**Introduzione**

**Prima Parte**

**Machine learning e intelligenza artificiale**

1.1 Machine learning

1.2 Deep learning

1.3 Intelligenza artificiale

**Seconda Parte**

**Intelligenza artificiale in sanità**

2.1 Vantaggi

2.2 Rischi

2.3 Successi dell'IA nella diagnosi precoce del cancro

2.4 Prospettive future

**Terza Parte**

**Elementi di statistica in ambito medico**

3.1 Statistica medica

3.2 Studi di riferimento

3.3 Struttura ed esplorazione dei dati clinici

3.4 Applicazioni cliniche dei modelli statistici

**Quarta Parte**

**Applicazioni in endocrinologia**

4.1 Esempi di applicazione dell'IA in endocrinologia

4.2 Potenzialità

## **Quinta Parte**

### **Applicazioni in oncologia**

- 5.1 Modelli di rischio e previsione nella prevenzione oncologica
- 5.2 Ruolo dell'IA nell'oncologia di previsione
- 5.3 Prospettive

## **Sesta Parte**

### **Applicazioni in ambito medico-legale**

- 6.1 Patologia forense
- 6.2 Radiologia forense
- 6.3 Antropologia forense
- 6.4 Odontologia forense, genetica forense e tossicologia forense
- 6.5 Tanatologia
- 6.6 Valutazione della lesività
- 6.7 Potenzialità e criticità generali

## **Settima Parte**

### **Risvolti legali, etica e rispetto della privacy**

- 7.1 Bias in ambito medico
- 7.2 Sfide etiche nel campo dell'IA
- 7.3 IA e rispetto della privacy
- 7.4 Duplice natura del dato clinico
- 7.5 Spazio europeo dei dati sanitari
- 7.6 Normativa attuale e sviluppi futuri
- 7.7 Certificazione e marchio CE
- 7.8 Legge Gelli-Bianco e responsabilità medico-sanitaria
- 7.9 AI Act
- 7.10 A chi si applica il nuovo Regolamento
- 7.11 Catena della responsabilità

## **Bibliografia**

# Glossario

## **Albero decisionale**

Algoritmo di apprendimento supervisionato non parametrico, utilizzato per attività sia di classificazione sia di regressione. Si compone di una struttura ad albero gerarchica, che consiste di un nodo radice, rami, nodi interni e nodi foglia.

## **Analisi di varianza (ANOVA)**

Analisi che comprende una serie di test statistici che rientrano nell'ambito della statistica inferenziale.

## **Big data**

Insieme di grandi quantità di dati eterogenei dai cui ricavare legami tra fenomeni diversi (correlazioni) e prevedere quelli futuri.

## **Black box**

Sistema descrivibile essenzialmente nel suo comportamento esterno, ovvero per come reagisce in uscita (output) a una determinata sollecitazione in ingresso (input), ma il cui funzionamento interno è invisibile o ignoto.

## **Box plot**

In statistica, rappresentazione grafica utilizzata per descrivere la distribuzione di un campione tramite semplici indici di dispersione e di posizione.

### **Coefficiente di correlazione di Pearson**

Tecnica statistica utilizzata per valutare la correlazione lineare tra due variabili.

### **Coefficiente di correlazione di Spearman**

Tecnica statistica non parametrica utilizzata per valutare la relazione tra due variabili quantitative o qualitative ordinali.

### **Coefficiente V di Cramer**

In statistica, indice utilizzato per misurare il grado di associazione tra due variabili nominali in cui il risultato è un valore reale nell'intervallo 0,1.

### **Computer vision**

Branca dell'IA che addestra i computer a interpretare e comprendere il mondo visivo.

### **Convolutional neural network (CNN)**

Nell'apprendimento automatico, tipo di rete neurale artificiale feed-forward, in cui il pattern di connettività tra i neuroni è ispirato all'organizzazione della corteccia visiva animale e i cui neuroni individuali sono disposti in maniera tale da rispondere alle regioni di sovrapposizione che tassellano il campo visivo.

### **Data processing**

Qualsiasi procedimento informatico che comporta la conversione di dati in informazioni tramite algoritmi.

### **Deep learning**

Sottocategoria del machine learning che si concentra sull'uso di reti neurali artificiali profonde per l'apprendimento automatico.

### **Diagrammi a dispersione**

Metodo grafico utilizzato in statistica descrittiva per valutare la possibile relazione tra due variabili quantitative.

### **Digital pathology**

Sottocampo della patologia che si concentra sulla gestione dei dati basati su informazioni generate da vetrini di campioni digitalizzati.

### **Gascromatografia**

Tecnica analitica comunemente usata per separare e analizzare i composti volatili e semivolatili di una miscela.

### **Imaging medico**

Processo attraverso il quale è possibile osservare un'area di un organismo non visibile dall'esterno. Se ne occupa la radiologia, branca della medicina.

### **Intelligenza artificiale**

Campo dell'informatica in cui, utilizzando grandi quantità di dati, è possibile creare sistemi o programmi capaci di eseguire compiti che richiederebbero abilità specifiche dell'intelligenza umana, come il ragionamento, il problem solving e l'apprendimento.

### **K-nearest neighbors (K-NN)**

Algoritmo utilizzato nel riconoscimento di pattern per la classificazione di oggetti, basato sulle caratteristiche degli oggetti vicini a quello considerato.

### **Long short-term memory (LSTM)**

Tipo di rete neurale ricorrente utilizzato per modellare le dipendenze temporali nei dati.

### **Machine learning**

Tecnologia che consente ai computer di imparare dai dati e migliorare nel tempo senza essere programmati esplicitamente per ottenere questo risultato.

### **Metabolomica**

Studio sistematico delle impronte chimiche lasciate da specifici processi cellulari.

### **Natural language processing**

Sottobranca di linguistica, informatica e IA che tratta l'interazione tra i computer e il linguaggio umano, in particolare in riferimento alla programmazione dei computer per elaborare e analizzare grandi quantità di dati di linguaggio naturale.

### **Outlier**

Termine utilizzato in statistica per definire, in un insieme di osservazioni, un valore anomalo, chiaramente distante dalle altre osservazioni disponibili.

### **Patologia computazionale**

Sistema che può aiutare i patologi a ottenere dal tessuto informazioni più approfondite di quelle che è possibile acquisire esclusivamente a occhio nudo.

### **Post mortem interval (PMI)**

Periodo di tempo che intercorre dalla morte al rinvenimento del corpo.

### **Pseudonimizzazione**

Procedimento con il quale s'impedisce di identificare un individuo attraverso i suoi dati.

### **Radiomica**

Campo di applicazione dell'IA che consente di utilizzare il machine learning e il deep learning per analizzare le immagini radiologiche, andando oltre l'osservazione del clinico.

### **Regioni di interesse (ROI)**

Tecnologia disponibile su apparati di fascia alta (solitamente NVR o telecamere), che si basa sull'identificazione dell'area di maggior interesse nella ripresa, aumentando in modo significativo il dettaglio operando su un'immagine meno compressa.

### **Rete neurale ricorrente (RNN)**

Rete neurale artificiale che include neuroni collegati tra loro in un ciclo.

### **Reti bayesiane**

Strumento logico e tecnico per strutturare i problemi e analizzare i dati in presenza di incertezze, in particola-

re quando le relazioni probabilistiche causa-effetto sono complicate.

### **Robotica**

Settore delle scienze dell'ingegneria che ha per oggetto lo studio e la realizzazione dei robot.

### **Statistica medica**

Branca della statistica applicata che si concentra sull'analisi e sull'interpretazione dei dati clinici e sanitari.

### **Support vector machine**

Modello di apprendimento supervisionato associato ad algoritmi di apprendimento per la regressione e la classificazione.

### **Terapia radiometabolica**

Branca della medicina nucleare che utilizza radiofarmaci a scopo terapeutico.

### **Trascrittomica**

Biotechnologia che mira all'analisi del trascrittoma, ovvero dell'intero profilo degli RNA messaggeri (mRNA) trascritti di un organismo o di un particolare organo, tessuto o cellula a un dato stadio dello sviluppo o a seguito di particolari condizioni ambientali.

### **Trasformata wavelet**

Strumento per l'analisi e l'elaborazione dei segnali che risulta estremamente efficiente in diversi campi di applicazione, come la compressione e il denoising e in generale quando si ha a che fare con segnali non stazionari.

## **Trustworthy and explainable artificial intelligence (XAI)**

Insieme di processi e metodi che consente agli utenti umani di comprendere come vengono generati i risultati e gli output degli algoritmi di machine learning e di considerarli, quindi, affidabili o meno. È conosciuta anche come AI spiegabile.

# Prefazione

## **Quali sono i principi base e gli aspetti legali dell'intelligenza artificiale in sanità?**

La risposta è in questo e-book, a firma di Valerio Renzelli, Ciro Galiano e Raffaele La Russa, messo a punto da Consulcesi Club, in partnership con il Provider Sanità In-Formazione.

Da sempre al fianco dei professionisti sanitari per offrire una formazione ECM all'avanguardia e di altissimo livello, Consulcesi ha voluto realizzare quest'opera rivolta tanto agli esperti del settore quanto a chiunque voglia approfondire la tematica.

L'e-book è suddiviso in sette parti. La prima parte si apre con un focus su caratteristiche e funzioni di base di machine learning, deep learning e intelligenza artificiale.

La seconda parte si concentra sulle applicazioni dell'intelligenza artificiale in ambito medico-sanitario, ponendo in evidenza rischi e vantaggi e passando in rassegna i successi ottenuti grazie all'IA nella diagnosi precoce del cancro.

La terza parte analizza gli elementi di statistica in ambito medico.

Quarta, quinta e sesta parte descrivono le applicazioni dell'IA in endocrinologia, oncologia e in ambito medico-legale (patologia forense, radiologia forense, antropologia forense, odontologia forense, genetica forense, tossicologia forense, tanatologia e valutazione della lesività).

La settima parte, infine, si interroga sul rapporto tra IA, risvolti legali, etica e rispetto della privacy.

In conclusione, rivolgendosi tanto agli addetti ai lavori quanto ai neofiti, questo testo accompagna medici e professionisti in un percorso d'informazione consapevole su questo tema.

Buona lettura

**Chat e tutoraggio:**

<https://sanitainformazione.adobeconnect.com/intelligenza-artificiale-in-sanita/>

# Introduzione

Da diversi anni l'intelligenza artificiale rappresenta l'elemento centrale attorno a cui sta ruotando l'evoluzione e la trasformazione digitale della società. Una sua integrazione e una sua influenza sempre maggiori in quasi tutte le attività economiche, nell'erogazione di prestazioni e servizi, così come nelle dinamiche sociali, è ormai solo questione di tempo. Lo dimostra, già oggi, l'aumento dei settori in cui l'IA e i sistemi di apprendimento attraverso cui elabora e fa propri i dati (dal machine learning al deep learning agli alberi decisionali, solo per citare tre dei più noti) trovano un'applicazione stabile o in fase di definizione.

Ciò sta accadendo anche nell'ambito medico-sanitario in cui, secondo l'OCSE, l'uso dell'IA sarà sempre più determinante per contribuire a salvare vite umane, sopperire alla carenza di forza lavoro, mettere gli operatori sanitari nelle condizioni di lavorare meglio, rendere i sistemi sanitari più incentrati sulle esigenze dei pazienti, affrontare o prevenire possibili future insidie per la salute pubblica, gestire in modo più virtuoso l'invecchiamento della popolazione e le patologie croniche, proteggere le infrastrutture sanitarie digitali dalle minacce alla sicurezza, rendere più veloci ed efficienti i processi decisionali.

L'IA sta rivoluzionando l'approccio alla prevenzione e alla diagnosi del cancro, migliorando la tempestività delle diagnosi e la personalizzazione dei trattamenti, e si sta ri-

velando sempre più efficace anche in altri campi: per esempio, in endocrinologia, in cardiologia, in ambito medico-legale eccetera.

Nella lotta contro il cancro, una mano all'essere umano arriva anche dalla statistica medica, focalizzata sull'analisi e l'interpretazione dei dati clinici e sanitari.

Considerato che allo stato attuale l'applicazione dell'IA in ambito medico-sanitario viene progettata e implementata solo in determinati Paesi, e al loro interno in strutture avanzate, è evidente il rischio di uno sviluppo frammentato di questa innovazione. Inoltre, occorre fare i conti con la percezione, molto diffusa tra i cittadini, di poca trasparenza da parte di questa tecnologia. Così come sono da valutare e gestire dinamiche legate in generale all'etica, a eventuali discriminazioni, alla tutela della privacy personale e così via.

Nonostante questi elementi di criticità, sempre secondo l'OCSE, è necessario «facilitare lo sviluppo responsabile ed efficace, l'impiego e la manutenzione di soluzioni di IA» e orientarne l'implementazione «in modo da mettere gli esseri umani al centro della progettazione». Il tema, dunque, non è più se e quanto condividere i dati con l'IA, ma come direzionare questo processo e garantire che l'uomo non lo subisca, ma continui a governarlo e a ottenerne dei benefici.

# Prima Parte

## Machine learning e intelligenza artificiale

### 1.1 Machine learning

Con il termine machine learning si indica la tecnologia che consente ai computer di imparare dai dati e migliorare nel tempo senza essere programmati esplicitamente per ottenere questo risultato.

Alla base del funzionamento del machine learning c'è un insieme di dati di addestramento che contiene esempi (e relative etichette) o risultati desiderati. Partendo da questo insieme di dati, il processo di elaborazione si sviluppa secondo due sottoprocessi:

- apprendimento automatico: il computer utilizza l'insieme di dati per trovare pattern e regole, in modo da poter fare predizioni su nuovi dati;
- feedback e miglioramenti: con il tempo, il sistema riceve feedback sulle sue predizioni e migliora la sua capacità di apprendere, diventando sempre più preciso.

Il funzionamento del machine learning si basa dunque sull'elaborazione di grandi quantità di dati grazie a cui l'algoritmo di intelligenza artificiale (IA) riesce a trovare correlazioni per raggiungere risultati e decisioni autonomamente. Ciò avviene attraverso strutture chiamate reti neurali,

perché la loro conformazione e il loro funzionamento traggono ispirazione dalla struttura del cervello umano. L'IA garantisce, in generale, risultati più performanti rispetto all'approccio basato su regole e logica quando il problema da risolvere è troppo vago o ha troppe possibili istanze per poter essere descritto precisamente.

Tornando al machine learning, negli ultimi anni questa tecnologia si è rivelata funzionale per varie applicazioni. Alcune tra le più comuni, oggi, sono il riconoscimento facciale, la traduzione automatica e la raccomandazione di prodotti online, ma non solo. Il machine learning è utilizzato anche in medicina per migliorare la diagnosi di malattie, identificare pattern nei dati clinici e personalizzare i trattamenti. Nell'industria, consente di ottimizzare i processi di produzione, prevedere i guasti dei macchinari e migliorare la logistica. Nei servizi di assistenza ai clienti, alimenta chatbot e sistemi di supporto automatico per risolvere problemi. Nell'automotive, infine, è alla base della guida autonoma e dei sistemi avanzati di assistenza alla guida.

La principale criticità riscontrata nel sistema di machine learning risiede nel fatto che più sono complesse le reti di calcolo (le sopraccitate reti neurali), più l'elemento decisionale è frutto di pattern invisibili alle persone, perché nascosti in grandi quantità di informazioni offerte per alimentarne l'apprendimento.

## **1.2 Deep learning**

Il deep learning è una sottocategoria del machine learning, che si concentra sull'uso di reti neurali artificiali profonde per l'apprendimento automatico.

Questa tecnologia funziona attraverso due componenti fondamentali:

- rete neurale artificiale: è un modello matematico ispirato al funzionamento del cervello umano. È composta da neuroni artificiali interconnessi, che lavorano insieme per elaborare informazioni. In una rete neurale profonda, i neuroni sono organizzati in strati multipli, che includono uno strato di input, uno o più strati nascosti e uno strato di output. Questa struttura permette alla rete di apprendere rappresentazioni complesse dai dati;

- funzione di apprendimento: durante il processo di addestramento, i pesi delle connessioni tra i neuroni vengono calibrati iterativamente per minimizzare l'errore di previsione, consentendo alla rete di apprendere dai dati.

## **1.3 Intelligenza artificiale**

L'intelligenza artificiale è un campo dell'informatica in cui, utilizzando grandi quantità di dati, è possibile creare sistemi o programmi capaci di eseguire compiti che richiederebbero abilità specifiche dell'intelligenza umana, come il ragionamento, il problem solving e l'apprendimento.

Si configura come un sistema basato su software e integrato in dispositivi hardware che mostra un comportamento che simula l'intelligenza umana, raccogliendo e trattando dati, analizzando e interpretando il proprio ambiente e intraprendendo azioni, con un certo grado di autonomia, per raggiungere obiettivi specifici.

In via generale, l'IA può, dunque, essere definita come quell'insieme di modelli digitali, algoritmi e tecnologie che

riproducono la percezione, il ragionamento, l'interazione e l'apprendimento propri dell'essere umano.

### *Origini*

I primi contributi relativi all'IA si devono al matematico Alan Turing, che nel 1950 pubblicò su *Mind* un articolo che sarebbe passato alla storia, dal titolo *Computing machinery and intelligence*, in cui veniva descritto il famoso test di Turing. L'articolo prendeva le mosse da un gioco, chiamato il gioco dell'imitazione, a tre partecipanti: Bob, Alice e Charlie. Nel gioco Charlie è separato dagli altri due partecipanti e, attraverso una serie di domande, deve indovinare chi dei due sia l'uomo e chi la donna. Di contro, Bob deve cercare di ingannare Charlie, mentre Alice deve aiutarlo a identificare correttamente le persone. Immaginiamo ora di sostituire Bob con un software. Questo si può considerare intelligente se riesce a ingannare Charlie in modo analogo a quanto fatto da Bob. Dall'articolo di Turing l'IA ha fatto molta strada. In sintesi, le tappe più importanti del suo percorso di sviluppo fino al 2019 sono le seguenti:

- 1950-1960: risoluzione dei problemi matematici;
- 1970: nascita dei sistemi esperti (con applicazioni mediche);
- 1980: l'IA entra nell'industria (amministrazione, programmazione, produzione);
- 1985: diffusione delle reti neurali;
- 1990-oggi: diffusione nei più vasti ambiti della scienza e della vita (missioni spaziali, auto a guida autonoma, gestione in aziende e sanità, finanza, telecomunicazioni, marketing);
- 2019: l'Unione Europea elabora il Codice etico dell'IA.

## *Funzionamento*

Il funzionamento dell'IA si sviluppa in tre fasi:

- apprendimento e addestramento: l'IA apprende da dati di addestramento, che possono includere testi, immagini o dati numerici. Per esempio, un sistema di traduzione automatica apprende da grandi dataset di testi in lingue diverse;
- uso di algoritmi di apprendimento automatico: consentono all'IA di identificare pattern nei dati e di costruire modelli predittivi. Per esempio, un algoritmo di deep learning può essere utilizzato per riconoscere oggetti in immagini;
- adattamento e miglioramento: l'IA può adattarsi e migliorare le sue prestazioni nel tempo, affinando le sue previsioni e modificandosi in base a nuovi dati.

L'IA è costruita sulla base della statistica classica. La differenza è che, mentre la statistica si limita ad analizzare i dati, l'IA analizza i dati e impara anche da essi. Lo step più importante nella creazione di un algoritmo di IA consiste nell'individuazione, elaborazione e validazione delle features, ovvero le variabili.

A oggi, le branche più importanti dell'IA sono:

- machine learning;
- robotica;
- computer vision;
- natural language processing;
- expert systems.

Una branca molto interessante dell'IA che si sta sviluppando in campo medico è la trustworthy and explainable

artificial intelligence (XAI), la cui peculiarità è quella di cercare di sorpassare il limite maggiore che si riscontra nella decifrazione degli algoritmi, ovvero la black box; in sostanza, il sistema fornisce un determinato output sulla base di una determinata sollecitazione in ingresso (input), ma il funzionamento interno non è visibile o è ignoto.

### *Campi di applicazione*

Negli ultimi anni l'IA è maturata al punto da rappresentare un fattore centrale nella trasformazione digitale della società. Si prevede che nel prossimo futuro sarà integrata e influirà sulla maggior parte delle attività economiche, fornendo opportunità per maggiore produttività, sviluppo tecnologico e analisi avanzate in tutti i settori.

I campi di applicazione dell'IA stanno aumentando sempre più velocemente. Dall'esempio classico del sistema che può giocare a scacchi in modo autonomo imparando dalle partite giocate, negli ultimi anni si è passati ad applicazioni sempre più evolute, e per certi aspetti sorprendenti, come l'assistenza vocale, l'automazione industriale, la guida autonoma, il riconoscimento del linguaggio naturale.

Nell'ultimo decennio i progressi dell'IA sono stati notevoli grazie all'innovazione tecnologica dei computer e, soprattutto, alla disponibilità di hardware sempre più potenti e facilmente accessibili.

L'IA si sta sviluppando grazie alle elaborazioni di nuove tecniche di apprendimento, quali:

- il machine learning sorvegliato e non;
- l'apprendimento per rinforzo attraverso l'impiego di algoritmi di reti neurali, deep learning e reti bayesiane;
- modelli come gli alberi decisionali.

Secondo le previsioni, si stima che entro il 2030 la tecnologia sarà in grado di fornire un quantitativo di memoria RAM in grado di eguagliare i risultati di un singolo cervello umano.

# Seconda Parte

## Intelligenza artificiale in sanità

Secondo l'OCSE (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico), l'uso dell'IA in ambito medico-sanitario può risultare fondamentale, sia perché può contribuire a salvare vite umane, sia perché ha già dimostrato di essere in grado di affrontare alcune delle grandi sfide che interessano il settore.

L'IA può, infatti, sopperire alla carenza di forza lavoro, migliorare l'operato degli operatori sanitari, rendere i sistemi sanitari più incentrati sulle esigenze dei pazienti, affrontare, se non prevenire, possibili future minacce per la salute pubblica, gestire in modo più virtuoso l'invecchiamento della popolazione, dare risposte concrete alla crescente complessità nella gestione della salute delle persone dovuta alle molteplici patologie croniche e così via.

In ambito medico, ci sono tre tipi di apprendimento collegati all'IA:

- apprendimento supervisionato: l'uomo supervisiona e istruisce la macchina nell'esecuzione di raggruppamenti o cluster di dati corretti in base alle somiglianze o differenze apprese;
- apprendimento non supervisionato: alla macchina non vengono forniti esempi etichettati o modelli precedenti su cui basare l'analisi dei dati immessi e deve scoprire schemi

e trarre inferenze da sola, senza avere le risposte corrette in anticipo;

- apprendimento per rinforzo: migliora continuamente il modello grazie al feedback delle esperienze; impara per tentativi ed errori, dalle conseguenze delle sue azioni e da nuove scelte.

La selezione dei casi è il passo iniziale e fondamentale per addestrare l'algoritmo. Segue l'isolamento o la rimozione delle variabili confondenti. Il set di addestramento e quello di convalida devono includere tutti i tipi o le varianti di campione correlati all'argomento della patologia specifica (tra cui stadi, gradi, classificazione istologica, complicazioni eccetera), per eliminare falsi negativi e falsi positivi. Le informazioni cliniche, nonché i risultati di laboratorio, dovrebbero essere raccolti e inclusi. Più rilevanti sono le informazioni incluse, più accurato è l'algoritmo risultante.

Quest'ultima è una delle maggiori criticità che si riscontrano, in particolare in patologia forense.

## **2.1 Vantaggi**

Il più importante valore aggiunto riconosciuto dall'OCSE all'applicazione dell'IA in ambito medico-sanitario è la sua capacità di salvare vite umane.

«Solo nel 2023, in Europa, circa 163.000 persone potrebbero essere morte a causa di errori medici. Il 30% degli errori medici è dovuto a errori di comunicazione. L'IA può migliorare questo aspetto facendo emergere le informazioni giuste alle persone giuste, al momento giusto e nel conte-

sto giusto, prevenendo così errori, salvando vite umane e migliorando i risultati sanitari. Questo si aggiunge alla promessa dell'IA di utilizzare grandi quantità di dati clinici (per esempio, immagini, anamnesi dei pazienti) per aiutare gli operatori sanitari nella diagnosi e nell'ottimizzazione del trattamento dei pazienti. Se usata in modo sicuro e appropriato, potrebbe far crescere in modo esponenziale la evidence based medicine e migliorare i risultati sanitari e l'assistenza alle persone».

Altro aspetto rilevante che l'OCSE sottolinea rispetto all'applicazione dell'IA riguarda la sua capacità di mettere gli operatori sanitari nelle migliori condizioni per dedicare più tempo alle cure e alla gestione del rapporto con i pazienti, piuttosto che occuparsi della trascrizione di appunti e, più in generale, del lavoro amministrativo.

«Il 36% delle attività di assistenza sanitaria e sociale potrebbe essere automatizzato utilizzando l'IA. Questi aumenti di produttività ridurrebbero il deficit previsto di 3,5 milioni di professionisti della salute necessari entro il 2030 in tutta l'area OCSE».

Motivo per cui, secondo l'OCSE, «l'intelligenza artificiale può migliorare la qualità del lavoro, la qualità delle interazioni umane e la qualità dei risultati».

L'IA possiede poi la capacità di proteggere le infrastrutture sanitarie digitali dalle minacce alla sicurezza. Gli attacchi informatici ai sistemi sanitari sono un fenomeno crescente ed entro il 2025 arriveranno a causare perdite finanziarie fino a 10,5 trilioni di dollari. Considerato che gli attacchi cibernetici usano sempre più spesso l'IA per individuare e colpire le vulnerabilità dei sistemi sanitari, questi ultimi

potrebbero avere maggiori chance di proteggersi affidando alcuni degli aspetti più critici della propria sicurezza proprio all'IA.

Altro fattore su cui l'IA può fornire un contributo determinante è quello decisionale. L'OCSE evidenzia che l'IA può aiutare il settore sanitario a sbloccare il 97% dei dati sanitari che attualmente non sono utilizzati per rendere più veloci ed efficienti i processi decisionali.

Infine, implementando i sistemi di IA e dando loro un accesso tempestivo a dati di qualità, si potrebbero fare degli importanti passi in avanti nella previsione e prevenzione di nuove minacce per la salute.

«L'IA è stata utilizzata per individuare i primi segni del Covid e ha accelerato la scoperta di vaccini che hanno salvato milioni di vite. L'IA potrebbe essere utilizzata per aiutare a sviluppare trattamenti per le malattie rare, migliorare la sicurezza dei sistemi sanitari individuando modelli insoliti di malattia, identificare opportunità di prevenzione delle malattie croniche o far progredire la medicina personalizzata. Queste applicazioni innovative saranno di maggiore impatto con la cooperazione tra le diverse organizzazioni sanitarie».

## **2.2 Rischi**

Considerato che allo stato attuale l'IA in ambito medico-sanitario viene progettata, sviluppata e implementata sfruttando per l'addestramento i set di dati locali di singole o piccoli gruppi di strutture, è evidente il rischio di uno sviluppo frammentato di questa tecnologia. Il pericolo, in pra-

tica, è che l'IA finisca presto con il diventare un lusso per poche aree geografiche e, al loro interno, esclusivamente per determinate strutture. Queste discrepanze finirebbero per generare o esacerbare discriminazioni e disuguaglianze digitali e sanitarie – legate all'origine, alla cultura, al genere, al reddito e alle aree geografiche di appartenenza –, limitando la capacità dell'IA di creare e diffondere i benefici del progresso scientifico per migliorare la qualità generale della vita, producendo costi eccessivi.

Un altro rischio da considerare riguarda la mancanza di trasparenza, percezione molto diffusa tra i cittadini quando si parla di IA in generale, non solo delle sue applicazioni in ambito medico-sanitario. Sono molti i possibili danni e le possibili dinamiche da considerare rispetto alla tutela della privacy personale nel momento in cui l'IA entra in azione sfruttando ed elaborando dati sensibili come quelli sanitari.

Altre problematiche sono state poste in evidenza sempre dall'OCSE:

«I rischi derivanti dall'IA includono: scadenti algoritmi (a causa di distorsioni, dati di bassa qualità, mancanza di trasparenza o utilizzo in contesti inappropriati); fughe di dati personali (a causa di violazioni della privacy e della sicurezza nella raccolta dei dati o nell'esecuzione degli algoritmi di IA); soluzioni imposte alla forza lavoro sanitaria, che mettono a dura prova i lavoratori; mancanza di chiarezza nella responsabilità per la gestione dell'IA e per ogni possibile risultato sfavorevole».

Nell'evidenziare questi rischi, l'OCSE arriva alla conclusione che, a oggi, non è possibile azzerarli. Realisticamente, ciò che si può fare per il momento è provare, dove possibile,

a «eliminare o mitigare i rischi di danni a breve, medio e lungo termine». Per centrare questo obiettivo, «un'implementazione e una supervisione efficaci dell'IA dovrebbero utilizzare e sfruttare in modo ottimale i dati e le risorse tecnologiche, imparando continuamente e adattando i piani quando necessario». A tal fine, l'OCSE ha individuato una serie di principi che devono regolare funzionamento e implementazioni dei sistemi di IA e che, in pratica, riflettono quelli stabiliti dal G20. Si tratta di un insieme di linee guida a cui attenersi per «facilitare lo sviluppo responsabile ed efficace, l'impiego e la manutenzione di soluzioni di IA» e orientarne l'implementazione «in modo da mettere gli esseri umani al centro della progettazione».

Solo così si potrà sviluppare un'IA responsabile e sicura, implementata e scalata a beneficio di tutti, capace di generare risultati positivi e, al contempo, di garantire il rispetto dei diritti fondamentali alla privacy, alla non discriminazione e alla sicurezza. Sussistono questioni etiche di non poco rilievo che devono essere affrontate fin dalla progettazione degli algoritmi di IA. In caso contrario, possono venire meno i benefici per i pazienti e per il sistema sanitario. Sono in corso di elaborazione numerosi studi volti a individuare possibili rischi e relative soluzioni, al fine di garantire che questa nuova tecnologia abbia il miglior impatto possibile sulla società e sugli individui.

Ricapitolando, le principali criticità derivate dall'impiego dell'IA in ambito medico-sanitario sono le seguenti:

- disuguaglianze di trattamento dovute a bias statistici e sociali;
- errori medici nella diagnosi e nella cura delle malattie per eccessivo affidamento agli esiti dell'IA o per errori di progettazione;

- sfiducia da parte dei medici che si vedono sostituiti dalle macchine;
- mancanza di trasparenza dei processi decisionali;
- sfiducia da parte dei cittadini riguardo i sistemi medici e le cure ricevute tramite IA senza supporto medico o senza evidenza che vi sia la presenza di un medico lungo il processo di cura;
- eccessiva confidenza e accessibilità a strumenti di cura (o pseudo tali), mancanza di fiducia nei confronti dei medici e del Sistema sanitario nazionale e svilimento della professionalità da parte dei cittadini.

## **2.3 Successi dell'IA nella diagnosi precoce del cancro**

L'IA sta rivoluzionando l'approccio alla prevenzione e alla diagnosi del cancro, migliorando la tempestività delle diagnosi e la personalizzazione dei trattamenti. Di seguito si riporta una serie di applicazioni in questo ambito di intervento che stanno producendo risultati sempre più interessanti.

- Mammografia computerizzata: l'uso di algoritmi di IA nella lettura delle mammografie ha dimostrato di migliorare notevolmente la rilevazione precoce del cancro al seno. Questi algoritmi sono in grado di individuare anomalie nelle immagini mammarie invisibili all'occhio umano, segnalando potenziali tumori ai radiologi. Uno studio pubblicato sul *Journal of the American Medical Association* nel 2014 (Friedewald et al.) ha evidenziato che l'IA ha migliorato la sensibilità della mammografia nella rilevazione di tumori

al seno, portando a diagnosi più tempestive e a una maggiore sopravvivenza delle pazienti.

- Citologia cervicale: l'IA è stata utilizzata anche nella lettura delle citologie cervicali per la rilevazione del cancro del collo dell'utero. Gli algoritmi possono identificare cellule anormali o precancerose nelle lame. Uno studio condotto presso il *National Cancer Institute* (Wentzensen et al., 2021) ha dimostrato che l'IA ha aumentato l'accuratezza della citologia cervicale, riducendo il rischio di falsi negativi e falsi positivi.

- Imaging medico avanzato per il melanoma: l'IA viene utilizzata nell'analisi di immagini dermatoscopiche per il riconoscimento precoce del melanoma, una forma di cancro della pelle. Gli algoritmi possono identificare caratteristiche sospette. Uno studio pubblicato sul *Journal of Investigative Dermatology* nel 2020 (Young et al.) ha dimostrato che l'IA supera gli esperti umani nella diagnosi di melanomi, migliorandone la precisione e la tempestività.

- Analisi genetica avanzata per il cancro coloretale: l'IA è utilizzata nell'analisi genetica del cancro coloretale per identificare mutazioni genetiche e biomarcatori associati a questa forma di cancro. Uno studio condotto presso l'*Institute of Cancer Research* ha dimostrato che l'analisi genetica avanzata supportata dall'IA permette la personalizzazione dei piani di trattamento per i pazienti affetti da cancro coloretale, migliorando l'efficacia delle terapie.

## 2.4 Prospettive future

Il rapido sviluppo delle tecniche di apprendimento automatico e dell'IA ha promesso di rivoluzionare la pratica

medica, dall'allocazione delle risorse alla diagnosi di malattie complesse. In ambito medico-sanitario le potenzialità legate all'utilizzo delle informazioni sfruttando l'IA e il machine learning sono enormi, in particolare per operare meglio nelle seguenti direzioni:

- prevenzione;
- organizzazione del lavoro;
- diagnostica e cura delle malattie;
- uso di big data per agevolare i processi.

Per rendere operativa un'IA responsabile che rispetti i diritti dei pazienti e migliori le cure in modo uniforme, senza generare discriminazioni, l'OCSE individua una serie di interventi chiave che ogni governo dovrebbe adottare:

- adozione, uso ed evoluzione dell'IA dovrebbero essere regolati in modo efficace con un'appropriata applicazione delle norme e con una rendicontazione trasparente. Alcuni Paesi stanno istituendo organismi e meccanismi di supervisione dell'IA, ma sono ancora pochi quelli che hanno un approccio mirato in ambito sanitario;

- sviluppo della capacità del personale sanitario di utilizzare l'IA per migliorare i risultati sanitari. Presto, anche in ambito sanitario, alcuni ruoli e qualifiche professionali potrebbero non essere più necessari o potrebbero richiedere competenze diverse. In generale, si stima che il 27% dei lavori sia ad alto rischio di automazione. L'OCSE sottolinea che «numerosi professionisti del settore sanitario non sono ancora stati dotati delle competenze necessarie per comprendere il valore degli strumenti di IA nella loro pratica per risparmiare tempo e migliorare i risultati di salute. Inoltre, lo sviluppo di strumenti di IA per la salute non sem-

pre coinvolge gli operatori sanitari e le soluzioni che ne derivano possono aggravare il loro carico di lavoro, già pesante, contribuendo al burnout di questi operatori»;

- garanzia rispetto ai dati utilizzati per l'IA, che devono essere rappresentativi, e rispetto alle soluzioni adottate, che devono essere trasparenti;

- sviluppo di soluzioni di IA che riducano al minimo i danni derivanti dall'uso, dall'abuso e dal mancato utilizzo dei dati;

- coordinamento transfrontaliero e intersettoriale per ottimizzare i benefici dell'IA in ambito sanitario e mitigarne i rischi. In quest'ottica, secondo l'OCSE occorre sostenere l'armonizzazione delle politiche e l'adeguamento delle legislazioni nazionali, «per esempio, con regole coerenti per l'accesso ai dati sanitari personali e la loro pseudonimizzazione, che proteggano le persone e consentano l'uso di dati protetti a fini di ricerca sulle malattie rare o di monitoraggio per la salute pubblica».

# Terza Parte

## Elementi di statistica in ambito medico

Un campo in cui l'IA sta sperimentando processi di integrazione ed evoluzione dai risultati incoraggianti è quello della statistica medica, vale a dire la branca della statistica applicata che si occupa dell'analisi e dell'interpretazione dei dati clinici e sanitari per verificare, per esempio, l'efficacia delle terapie, oppure per individuare dei fattori di rischio. La statistica medica può dunque mettere a disposizione dell'IA database di informazioni più avanzate, che possono poi essere elaborate e sviluppate nei vari campi di applicazione in ambito medico-sanitario.

### 3.1 Statistica medica

Al pari dell'IA, anche il campo della statistica medica nella medicina continua a evolversi rapidamente. Si tratta di un campo essenziale per comprendere nel miglior modo possibile le informazioni raccolte nei contesti medici ed epidemiologici.

Uno dei campi in cui la statistica medica gioca un ruolo cruciale è la lotta contro il cancro. In questo ambito di applicazione, la statistica medica aiuta, infatti, i ricercatori a estrarre significato dai dati raccolti da studi sul cancro e a

identificare così modelli, tendenze e correlazioni che possono portare a una migliore comprensione delle cause, dei fattori di rischio e delle strategie di prevenzione.

## 3.2 Studi di riferimento

Di seguito si riporta un elenco di studi e progetti di ricerca basati sulle applicazioni della statistica medica.

- *Nurses' Health Study*: condotto presso la Harvard T.H. Chan School of Public Health, ha coinvolto un vasto campione di infermiere e raccolto dati su stili di vita, fattori di rischio e sviluppo del cancro al seno. Gli statistici hanno utilizzato modelli avanzati per analizzare i dati raccolti, identificato fattori di rischio significativi – come l'età, la storia familiare, l'uso di contraccettivi orali e l'assunzione di alcol – e contribuito così a una migliore comprensione e prevenzione del cancro al seno.

- *Cancer Genome Project*: iniziativa di ricerca scientifica che mira a mappare e comprendere le mutazioni genetiche associate a diversi tipi di cancro. Il progetto è stato condotto da un consorzio internazionale di ricercatori provenienti da diverse istituzioni accademiche, centri di ricerca e aziende farmaceutiche. Gli statistici hanno sviluppato modelli avanzati per identificare mutazioni genetiche specifiche che possono influenzare la risposta ai trattamenti. Questo lavoro ha aperto la strada alla terapia personalizzata del cancro, consentendo ai medici di adattare i trattamenti in base al profilo genetico del paziente.

- Studio sull'efficacia dei farmaci antivirali per l'HIV/AIDS: gli antiretrovirali hanno rivoluzionato il tratta-

to dell'HIV/AIDS. Studi statistici di ampio respiro hanno valutato l'efficacia di farmaci antivirali specifici nel controllare il virus e prolungare la sopravvivenza dei pazienti. In queste ricerche gli statistici hanno utilizzato metodi avanzati per analizzare i dati dei trial clinici, dimostrando l'efficacia di farmaci antivirali specifici e contribuendo alla definizione delle linee guida per il trattamento dell'HIV/AIDS.

- Studio sull'effetto degli inibitori del colesterolo (statine): le statine sono farmaci ampiamente utilizzati per il controllo del colesterolo e la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Studi statistici hanno esaminato l'efficacia delle statine nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari come infarti e ictus. Gli statistici hanno condotto analisi dettagliate di grandi dataset per dimostrare l'effetto benefico delle statine sulla riduzione del rischio cardiovascolare, influenzando la pratica clinica e le decisioni terapeutiche.

### **3.3 Struttura ed esplorazione dei dati clinici**

I dati clinici possono essere di diversi tipi:

- dati categorici, come il sesso del paziente;
- dati numerici, come la pressione sanguigna;
- dati longitudinali, raccolti nel tempo.

La comprensione della natura dei dati è fondamentale per scegliere le giuste tecniche di analisi. Vengono utilizzati diversi metodi per la raccolta dei dati clinici, compresi questionari, esami fisici, analisi di laboratorio e strumenti di

monitoraggio. La scelta delle tecniche di raccolta influisce sulla qualità e sulla struttura dei dati stessi.

### *Analisi di sopravvivenza*

L'analisi di sopravvivenza è una metodologia statistica utilizzata per studiare il tempo che intercorre tra un evento di interesse (come il decesso o l'insorgenza di una malattia) e un punto di riferimento (come l'inizio del trattamento).

Si prenda in riferimento lo studio della sopravvivenza dei pazienti con cancro dopo il trattamento. Se alcuni pazienti sono ancora in vita alla fine dello studio, si avranno dei dati censurati per loro, poiché non si conosce ancora il tempo totale della loro sopravvivenza. Nei dati di sopravvivenza si incontra spesso il problema dei dati censurati, che si verifica quando non si ha accesso a informazioni complete per tutti i soggetti dello studio. Questo può accadere quando alcuni individui non hanno ancora sperimentato l'evento di interesse al termine dello studio, o quando i dati si sono persi a causa del follow-up limitato.

### *Analisi descrittiva dei dati clinici*

L'analisi descrittiva dei dati clinici è un passo essenziale nella comprensione dei dati raccolti da studi medici. Per rendere comprensibili e informativi questi dati, vengono utilizzati metodi di visualizzazione, come grafici e tabelle. L'uso di grafici (come istogrammi, box plot e diagrammi a dispersione) aiuta a rappresentare le distribuzioni delle variabili cliniche. I grafici possono mostrare tendenze, outlier (anomalie) e distribuzioni anormali. Le tabelle riassuntive forniscono una panoramica delle statistiche chiave (come medie, deviazioni standard, percentili e conteggi) per cia-

scuna variabile clinica, facilitando il confronto tra gruppi o categorie di pazienti. La scelta di quale tipo di grafico o tabella utilizzare dipende dalla natura dei dati. Per esempio, si possono utilizzare grafici a barre per variabili categoriche e grafici a dispersione per variabili continue.

### *Analisi di associazione tra le variabili*

Esplorare le associazioni tra variabili è un aspetto fondamentale dell'analisi dei dati clinici. Ci sono diverse misure di associazione che consentono di valutare la relazione tra variabili. Di seguito alcune delle tecniche più comuni di esplorazione dei dati per misurare l'associazione tra variabili:

- coefficienti di correlazione: il coefficiente di correlazione di Pearson e il coefficiente di correlazione di Spearman vengono utilizzati per valutare la correlazione lineare tra due variabili. Variano da  $-1$  (correlazione negativa perfetta) a  $1$  (correlazione positiva perfetta), con  $0$  che indica assenza di correlazione;

- tabella delle contingenze: è utilizzata per esplorare l'associazione tra due variabili categoriche. È utile per valutare la distribuzione delle frequenze congiunte e calcolare misure come il chi-quadro ( $\chi^2$ ) di Pearson, che indica se le variabili sono indipendenti o correlate;

- coefficienti di correlazione per dati categorici: il coefficiente  $V$  di Cramer è una misura di associazione tra due variabili categoriche. Valuta l'entità della relazione tra le variabili, con valori più alti indicativi di una maggiore associazione;

- dipendenza in media: è una misura della relazione tra un carattere quantitativo  $Y$  e un altro carattere qualunque

X, considerando anche gli effetti di altre variabili di controllo;

- analisi di regressione: è utilizzata per esplorare la relazione tra una variabile dipendente e una o più variabili indipendenti. La regressione lineare è adatta per variabili continue, mentre la regressione logistica è utilizzata per variabili binarie o categoriche;

- analisi di varianza (ANOVA): esplora l'associazione tra una variabile dipendente continua e una categorica con più di due categorie. Valuta se ci sono differenze significative tra le medie dei gruppi.

### **3.4 Applicazioni cliniche dei modelli statistici**

I principali tipi di modelli statistici sono:

- regressione lineare: è un modello utilizzato per esaminare la relazione tra una variabile dipendente continua e una o più variabili indipendenti continue o categoriche. Serve per predire il valore della variabile dipendente;

- regressione logistica: è un modello specificamente adatto quando la variabile dipendente è binaria (per esempio, presenza o assenza di una malattia). Aiuta a stimare le probabilità di appartenenza a una categoria;

- analisi di sopravvivenza: analizza il tempo tra un evento (la morte o la diagnosi) e un punto di riferimento. È utilizzata in studi di sopravvivenza o di outcome temporali;

- analisi multivariata: coinvolge variabili dipendenti e indipendenti simultaneamente per valutare le loro associazioni.

Le possibili applicazioni cliniche di modelli statistici sono:

- regressione: viene utilizzata per predire il rischio di patologie – per esempio, malattie cardiovascolari – in base a fattori di rischio – come il fumo, l'età e il colesterolo;

- regressione logistica: è applicata per stimare le probabilità di sviluppare una specifica malattia in base a variabili di esposizione, come il consumo di alcol;

- analisi di sopravvivenza: è utilizzata per valutare il tempo di sopravvivenza dei pazienti con una determinata condizione e l'effetto di trattamenti o terapie sulla sopravvivenza;

- analisi multivariata: è applicata per esaminare come diverse variabili cliniche influenzino la risposta a un determinato trattamento in pazienti con una malattia specifica.

## **Box**

### **Da sapere**

Si riporta un elenco dei concetti fondamentali che riguardano l'applicazione di modelli statistici alla ricerca medica:

- popolazione e campione: in statistica medica, la popolazione rappresenta l'intero gruppo di individui o casi di interesse, mentre il campione è un sottoinsieme rappresentativo che viene studiato per attivare inferenze sulla popolazione più ampia;

- variabile dipendente: è quella variabile che si cerca di spiegare o prevedere nei modelli statistici. In medicina, po-

trebbe essere una misura di risultato (come la sopravvivenza, la pressione sanguigna o la presenza di una malattia);

- variabile indipendente: si tratta della variabile che si ritiene abbia un effetto su quella dipendente. Possono essere fattori di rischio, trattamenti o altre caratteristiche dei pazienti.

# Quarta Parte

## Applicazioni in endocrinologia

L'IA, attraverso l'analisi avanzata dei dati e l'apprendimento automatico, sta rapidamente diventando una risorsa fondamentale per migliorare la comprensione, la diagnosi e il trattamento delle patologie endocrine. La complessità dei disturbi endocrini richiede spesso un approccio personalizzato e mirato, considerando le variazioni individuali e le interconnessioni tra i diversi sistemi biologici.

In questo contesto, l'IA offre un potenziale straordinario, sfruttando la capacità di elaborare grandi quantità di dati e di identificare pattern complessi difficilmente individuabili con approcci convenzionali, similmente ad altri campi della medicina. L'approccio basato sull'IA rispecchia, infatti, la possibilità di un avanzamento sostanziale nel riconoscere e associare una moltitudine di informazioni (cliniche, radiologiche, di laboratorio) e cogliere sfumature difficilmente riconoscibili dall'occhio e dalla mente umana, evidenziando pattern che possano aiutare nella diagnosi e nel trattamento delle patologie. L'IA può analizzare grandi quantità di dati clinici, genomici e molecolari per identificare marcatori di malattia, consentendo una diagnosi più tempestiva e precisa. Ciò non solo migliora l'efficacia delle cure, ma offre anche nuove prospettive per la prevenzione delle patologie endocrine.

## 4.1 Esempi di applicazione dell'IA in endocrinologia

### *Tireopatie*

Uno dei principali campi di applicazione dell'intelligenza artificiale è la radiomica, quindi la possibilità di utilizzare il machine learning e il deep learning per analizzare le immagini radiologiche, andando oltre all'osservazione del clinico. Sono stati impiegati in via sperimentale sistemi di machine learning, basati su pattern estratti da regioni di interesse (ROI), e deep learning, che non necessitano di ROI e possono imparare dai dati grezzi, nel tentativo di migliorare il riconoscimento ecografico e la distinzione dei noduli tiroidei maligni da quelli benigni. Negli ultimi dieci anni questo campo di applicazione è stato uno dei più floridi. Una recente review (Peng et al., 2024) ha preso in esame il vastissimo ambito dell'applicazione dell'IA nella valutazione della tireopatia nodulare, trovando ben 601 lavori, di cui poco più della metà provenienti dalla Cina.

L'applicazione dell'IA nella distinzione dei noduli maligni da quelli benigni può essere di grande aiuto per i medici con minore esperienza. Uno studio multicentrico (Ha et al., 2024) ha addestrato e validato un modello di IA utilizzando 19.711 immagini da 6.163 pazienti e valutando, in seguito, il risvolto clinico su sei medici con diversa esperienza, prima e dopo l'utilizzo dell'ausilio basato sull'IA. L'ausilio di questo supporto ha contribuito a un miglioramento della performance diagnostica soprattutto in caso di minore esperienza nella diagnosi ecografica di noduli maligni.

Sempre nella prospettiva di guardare all'IA come a un ausilio, e non necessariamente come a uno strumento in

sostituzione del clinico, è stato valutato come un sistema di supporto decisionale basato sull'IA potesse fornire una descrizione automatizzata del nodulo classificandolo secondo l'ACR TI-RAD (*Thyroid Imaging Reporting and Data System* dell'*American College of Radiology*), fornendo una valutazione diretta del rischio di carcinoma, migliorando sensibilità e specificità e riducendo i tempi di interpretazione (Barinov et al., 2023).

Un recente studio retrospettivo su 613 pazienti (Gao et al., 2024) ha analizzato l'utilizzo di un sistema ibrido composto da deep learning, radiomiche create manualmente e caratteristiche cliniche ed ecografiche nella valutazione delle metastasi linfonodali del compartimento centrale.

L'utilizzo del sistema integrato riduceva la percentuale di metastasi non riconosciute, superando sia il sistema di radiomica manuale sia il deep learning presi singolarmente e suggerendo, quindi, come un sistema integrato possa essere utile sia per i risultati che si ottengono sia per migliorare l'accettazione da parte dei radiologi di un sistema assistito dall'IA. Anche per le metastasi laterocervicali la performance di un sistema IA era in grado di fornire risultati migliori dei radiologi con cui era messa a confronto (Zhou et al., 2023).

Un campo di indeterminazione dove l'IA può fornire un grande aiuto è la valutazione citologica da agoaspirato, dove spesso il risultato indeterminato, come il TIR 3A e il TIR 3B, può portare a interventi non necessari, con esito finale benigno all'istologico definitivo.

Per migliorare l'accuratezza diagnostica ed evitare tiroidectomie inutili, sono state implementate tecniche ancillari, come la valutazione immunoistochimica di marker di benignità e malignità e l'utilizzo di tecniche di analisi molecolare.

Un ulteriore step può essere quello di sfruttare l'ausilio dall'IA nella valutazione dei vetrini. Un sistema di deep learning è stato in grado di ridurre il numero di casi indeterminati riclassificandone il 21,3% da maligni a benigni (Dov et al., 2023), evidenziando come l'implementazione dell'IA potrà essere un'ulteriore opzione ancillare nella valutazione dei noduli indeterminati.

L'orbitopatia tiroidea, correlata al Morbo di Basedow, rappresenta a volte una diagnosi radiologica non facile, soprattutto alla luce di possibili diagnosi differenziali di patologie in grado di colpire i muscoli oculari. Anche in questo il deep learning può venire in aiuto del radiologo e del clinico. Un sistema IA addestrato con 1.187 foto da TC oculari di 141 pazienti è stato in grado di distinguere tra assenza di orbitopatia tiroidea e presenza di forma lieve o grave con un'accuratezza dell'89,5% rispetto al 70% ottenuto da un chirurgo oculoplastico, evidenziando anche l'eventuale presenza di neuropatia ottica (Lin et al., 2023).

Anche la dosimetria per la terapia radiometabolica può giovare dell'implementazione dell'IA: il confronto tra un protocollo dosimetrico, che richiedeva imaging e prelievi a 4, 24, 48, 72 e 96 ore dopo l'intervento, non mostrava differenze nella predizione della massima attività permissibile (MPA) rispetto a quanto predetto dall'IA utilizzando solo i dati a 4, 24 e 48 ore (Georgiou et al., 2024). Un risultato promettente, che sottolinea come l'implementazione dell'IA possa anche far risparmiare su risorse e procedure in alcuni campi della medicina.

### *Diabete mellito*

Altro campo di possibile applicazione dell'IA è sicuramente quello della gestione della glicemia nel diabete mel-

lito, in particolare nel tipo 1. La terapia insulinica, soprattutto nella gestione della glicemia postprandiale, ha visto numerose ottimizzazioni grazie all'impiego diffuso della conta dei carboidrati, che, tuttavia, risente comunque di numerosi fattori, tra cui l'interazione tra alimenti di tipo diverso, attività fisica, variabilità della sensibilità insulinica e altri.

La complessità delle variabili coinvolte nella regolazione glicemica richiede una comprensione approfondita dei modelli individuali di risposta al trattamento, delle abitudini alimentari e dello stile di vita. Qui entra in gioco l'IA, in grado di elaborare enormi quantità di dati e identificare pattern difficilmente individuabili attraverso approcci convenzionali.

Gli attuali sistemi automatizzati sono in grado di modulare la glicemia basale e sono basati sul monitoraggio continuo del glucosio (CGM), su un microinfusore di insulina (CSII) e su algoritmi predittivi in grado di modulare l'infusione basale, ma richiedono comunque che il paziente provveda a inserire il bolo prandiale (Cambuli et al., 2023). In futuro, l'applicazione di algoritmi, con l'ausilio dell'IA, in grado di rilevare il pasto e le relative escursioni glicemiche e di modulare l'ipoglicemia, anche insieme alla somministrazione di ormoni controregolatori, potrà portare a un pancreas totalmente artificiale.

Altro campo è quello della predizione delle complicanze della patologia: per esempio, un modello di predizione di rischio di amputazione del piede diabetico, basato sul machine learning, presentava una buona performance dopo addestramento, con un ROC di 0,820 per amputazioni maggiori, 0,637 per amputazioni minori e 0,756 per qualsiasi amputazione (Oei et al., 2024).

## *Pubertà precoce*

La valutazione dell'età ossea, un aspetto cruciale nella crescita e nello sviluppo individuale, ha tradizionalmente richiesto l'analisi accurata di radiografie e dati clinici. Da sempre è un punto di difficile congiunzione tra diversi sistemi di stima, con il tentativo di ciascuno di superare i precedenti, ma senza che ne sia emerso uno sostanzialmente superiore all'altro. Nella clinica, infatti, trovano il loro spazio sia il confronto dell'operatore tra le immagini standard dell'atlante di Greulich e Pyle e le immagini del paziente, sia metodi introdotti successivamente, come quello di Tanner e Whitehouse, fino ad arrivare a sistemi più recenti e computerizzati che, mediante il deep learning, sono in grado di fornire un supporto alla valutazione dell'età ossea.

L'IA si dimostra particolarmente utile nella determinazione dell'età ossea, grazie alla sua capacità di apprendere dai dati. Analizzando una vasta gamma di radiografie ossee e dati anagrafici, l'IA può identificare pattern e correlazioni difficilmente rilevabili dall'occhio umano.

Questo approccio avanzato non solo migliora la precisione della valutazione dell'età ossea, ma accelera anche il processo, fornendo risultati rapidamente e con buona affidabilità. Restano alcune importanti limitazioni, soprattutto legate alla validazione degli effettivi risultati e a problemi legati alle diverse etnie, che possono avere maturazione ossea differente (Razzaq et al., 2022). Sono elementi che, comunque, potranno essere verosimilmente superati con l'introduzione di modelli sempre più avanzati.

## *Surrene*

Anche la valutazione delle lesioni surrenaliche indeterminate può avvalersi del deep learning per assistere il radiologo. Per esempio, può essere utile a:

- distinguere tra carcinoma surrenalico di stadio 1-2 e grandi adenomi surrenalici lipid poor, una diagnosi radiologica spesso difficile. Dopo un training su 48 casi di carcinoma e 43 casi di adenoma >3 cm, i modelli riuscivano a distinguere con alta accuratezza e sensibilità tra le due patologie (Singh et al., 2023);
- distinguere tra metastasi surrenaliche e lesioni surrenaliche benigne (Ma et al., 2023);
- identificare la vena surrenalica sinistra durante la chirurgia delle ghiandole surrenali, per migliorare la performance operatoria (Sengun et al., 2023).

## **4.2 Potenzialità**

In conclusione, l'analisi delle recenti ricerche e degli studi condotti nel campo dell'endocrinologia fornisce un quadro intrigante delle potenzialità straordinarie offerte dall'intelligenza artificiale. Da una migliore gestione delle tireopatie alla valutazione dell'età ossea, passando per nuovi approcci nella gestione del diabete mellito e delle patologie surrenaliche, emerge chiaramente il ruolo cruciale dell'IA nel plasmare il futuro delle pratiche endocrinologiche.

Gli studi sulle tireopatie, supportati dall'IA, hanno dimostrato una precisione diagnostica senza precedenti, permettendo una classificazione più accurata delle ma-

lattie tiroidee. La personalizzazione delle terapie, guidata dall'apprendimento automatico, offre nuove prospettive nella gestione del diabete mellito, permettendo trattamenti su misura che tengano conto delle variazioni individuali e delle risposte al trattamento.

Guardando al futuro, la ricerca nell'endocrinologia alimentata dall'IA si prospetta entusiasmante, con promesse di ulteriori avanzamenti nella personalizzazione delle cure, una maggiore comprensione delle complesse interazioni endocrine e nuove frontiere nella prevenzione e nella gestione delle patologie.

# Quinta Parte

## Applicazioni in oncologia

### 5.1 Modelli di rischio e previsione nella prevenzione oncologica

Prima di passare in rassegna le principali applicazioni dell'IA in ambito oncologico, è necessario definire la dimensione e le funzioni dei modelli di rischio e di previsione.

I modelli di rischio oncologico sono strumenti statistici utilizzati per valutare il rischio di sviluppare il cancro in base a variabili di esposizione, fattori di rischio e dati clinici, tra cui l'età, il sesso, la storia familiare e le abitudini di vita. Questi modelli possono essere utilizzati per prevedere il rischio individuale di cancro, identificare gruppi a rischio elevato e guidare le decisioni di screening e prevenzione. Un esempio noto è il modello Gail, che stima il rischio di sviluppare il cancro al seno nelle donne e incorpora fattori come l'età, la storia familiare e la biopsia precedentemente effettuata.

L'analisi dei fattori di rischio oncologico si concentra sull'identificazione e la valutazione dei fattori che contribuiscono allo sviluppo del cancro. Per effettuare questo tipo di indagini vengono usati sia modelli statistici avanzati sia analisi multivariate e tecniche di selezione delle variabili per identificare i principali fattori di rischio. Questi modelli aiutano i professionisti della salute a identificare i pazienti

a rischio elevato, consentendo una migliore pianificazione delle strategie di prevenzione e screening.

Nell'analisi dei fattori di rischio oncologici vengono esaminate le associazioni tra determinate esposizioni o comportamenti e il rischio di sviluppare il cancro. Oltre ai fattori di rischio, vengono studiati anche i fattori di protezione, come l'attività fisica e una dieta sana, che possono ridurre il rischio di cancro.

I modelli di previsione oncologica utilizzano dati storici e attuali per prevedere il numero di casi di cancro in una popolazione specifica. Questi modelli aiutano a identificare precocemente i casi sospetti di cancro.

L'obiettivo della prevenzione oncologica è sempre più personalizzato e utilizza modelli statistici per adattare le strategie di prevenzione ai rischi individuali dei pazienti.

## **5.2 Ruolo dell'IA nell'oncologia di precisione**

L'IA consente di analizzare i dati clinici e molecolari per aiutare gli oncologi a prendere decisioni più informate sul trattamento del cancro.

Il ruolo dell'IA nell'oncologia di precisione si sta sviluppando da diversi anni a questa parte in due settori cardine di questa branca della medicina specialistica: la diagnosi e la selezione dei trattamenti. Come in altre branche della medicina, anche nell'oncologia la problematica più importante che si riscontra rispetto all'applicazione dei sistemi di IA riguarda il livello di credibilità degli algoritmi elaborati.

Le modalità di analisi delle immagini mediche su cui si stanno maggiormente focalizzando le applicazioni dell'IA

in ambito oncologico sono la radiomica, la patomica e la radiogenomica.

In generale, le tre modalità di analisi si sviluppano secondo i seguenti processi:

- data processing:

1. rilevazione dei tessuti;
2. rimozione degli artefatti;
3. rilevamento della messa a fuoco con messa a fuoco profonda;
4. ridimensionamento delle immagini;
5. normalizzazione delle macchie;
6. compressione e archiviazione dei dati;

- training evaluation models:

1. approccio fortemente supervisionato: meno dati di partenza, minore potenza del software e necessità di un maggiore supporto da parte dal patologo;
2. approccio scarsamente supervisionato: dati e software più performanti e conseguente supporto più limitato da parte del patologo;

- explanation:

1. mappe di calore;
2. spiegazione dei dati;
3. quantificazione dell'incertezza.

### *Radiomica*

L'analisi radiomica applicata in campo oncologico permette di fornire preziose informazioni sulle caratteristiche dei tumori, su eventuali mutazioni e sulla personalizzazione delle terapie oncologiche. In sostanza, attraverso dei

software di analisi della tessitura dell'immagine, la radiomica converte i pixel delle immagini in numeri. In questo modo estrae le caratteristiche fenotipiche dall'imaging medico e dopo averle analizzate è in grado di arrivare a una diagnosi molto accurata dello stato di salute del paziente. Grazie a questo processo la radiomica è, inoltre, in grado di differenziare a priori i pazienti che risponderanno alla terapia rispetto a quelli nei quali la malattia progredirà.

Le variabili interessanti in questa analisi quantitativa sono di due tipi:

- semantiche: sono usate per descrivere l'aspetto morfologico-qualitativo delle regioni di interesse (come dimensioni, forma, posizione, vascolarizzazione, speculazione o necrosi);

- agnostiche: si riferiscono alla descrizione quantitativa di parametri invisibili, ma legati all'eterogeneità delle lesioni (come tessitura, istogramma, trasformazioni di Wavelet, trasformazioni di Laplace, funzionali di Minkowski e frattali). Questi caratterizzano la regione di interesse attraverso relazioni microscopiche tra pixel, rappresentando un punto di vista complementare a quello del medico.

Rispetto al machine learning, che è il modello di IA più utilizzato nella radiomica, il deep learning bypassa la lavorazione in dettaglio delle features, essendo fatto di strati neuronali decisionali che si avvicinano molto all'architettura del cervello umano e cercano di estrapolare direttamente le stesse per trasferirle nell'algoritmo.

Ciò consente di lasciare più intatta la feature originale, il che aiuta la lettura oltre l'occhio radiologico. In questo modo, il deep learning, applicato alla radiomica, garantisce livelli di performance più elevati rispetto alla radiomica

classica con machine learning. Sugli sviluppi della radiomica esiste una serie di pubblicazioni di riferimento. Una di queste si intitola *Predicting benefit from immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer by CT-based ensemble deep learning: a retrospective study* (Saad et al, 2023). Lo studio conferma che il modello di deep learning applicato nella radiomica offre performance migliori rispetto alla radiomica classica.

Un altro studio interessante è *Application values of 2D and 3D radiomics models based on CT plain scan in differentiating benign from malignant ovarian tumors* (Li et al., 2022), in cui gli autori hanno confrontato le prestazioni del modello radiomico nel differenziare le lesioni ovariche benigne da quelle maligne utilizzando la segmentazione 2D rispetto a quella 3D.

Il gruppo 2D ha segmentato manualmente la ROI dalla sezione con il diametro della lesione maggiore, mentre il gruppo 3D ha segmentato la ROI a livello completo della lesione. In generale, con il passaggio da pixel a voxel è stata ottenuta un'informazione nuova, che ha permesso di aggiungere dei dettagli alla diagnosi.

I modelli di deep learning (RNN, reti neurali ricorrenti; LSTM, reti di memoria a breve termine; GRU, gated recurrent unit; modelli basati sulla trasformazione) sono in grado di catturare le dipendenze temporali, cruciali per comprendere la progressione della malattia, le ricadute o le risposte al trattamento.

### *Patomica*

Con questo termine si indica l'analisi informatica dei preparati per utilizzare il maggior numero di dati, anche non visibili all'occhio umano, con i sistemi di IA. La pato-

mica definisce la fisiopatologia della malattia, è in grado di catturare manifestazioni patologiche complesse sostenute da alterazioni genomiche e di quantificare le alterazioni a livello cellulare e i cambiamenti delle relazioni spaziali.

Include il processo di digitalizzazione dei vetrini istopatologici con scanner a vetrino intero, nonché l'analisi delle immagini digitalizzate a vetrino intero (WSI) utilizzando approcci computazionali.

### *Radiogenomica*

Dopo la radiomica, il passo successivo è la radiogenomica, che mette in relazione i dati quantitativi ottenuti con la radiomica con i dati genomici del tumore. Per valutare se la mutazione sia presente o meno, è indispensabile prelevare una piccola quota di tessuto tumorale attraverso una procedura invasiva (biopsia) e analizzare il prelievo in laboratorio.

Uno studio di riferimento rispetto a questa nuova frontiera è *Radiogenomic analysis of prediction HER2 status in breast cancer by linking ultrasound radiomic feature module with biological functions* (Cui et al., 2023).

## **5.3 Prospettive**

In ambito oncologico, le applicazioni dell'IA possono registrare degli importanti passi in avanti se si investe, in particolare, nelle seguenti direzioni:

- passaggio dai biomarcatori (indicatori biologici, come una sequenza di DNA o una proteina, che sono correlati

con una data malattia o con una risposta a un determinato trattamento) ai metamaricatori (che incorporano e analizzano in profondità le immagini);

- passaggio dalla previsione statica a quella longitudinale, tenendo conto delle traiettorie del paziente malato;

- passaggio dall'analisi di immagini 2D a quella 3D, utilizzando processi di IA e tecniche di analisi avanzate;

- disponibilità di grandi open source repositories per favorire la validazione e la standardizzazione dell'algoritmo di IA.

# Sesta Parte

## Applicazioni in ambito medico-legale

Una delle più aggiornate mappature degli studi effettuati negli ultimi anni sulle applicazioni dell'IA in ambito medico-legale è *Applications of artificial intelligence in forensic sciences: current potenzial benefit, limitation and perspectives* (Galante et al., 2023). Dallo studio è emerso che le applicazioni di IA maggiormente riscontrate in questo settore sono nei seguenti campi: patologia forense, antropologia forense, odontologia forense, genetica forense, tossicologia forense, microbiologia forense e valutazione della persona.

I sistemi di IA applicati alle scienze forensi sono i seguenti:

- artificial neural network (ANN): strumento analitico ispirato al sistema nervoso umano. È costituito da una rete di computer interconnessi definiti “neuroni”, che possono eseguire operazioni in parallelo;
- general adversarial network (GAN): algoritmo di IA utile per lo studio di esempi di prova. È usato per generare più casi sulla base di una distribuzione stimata;
- convolutional neural network (CNN): tipo di deep learning usato soprattutto nell'analisi di immagini;
- deep neural network (DNN): machine learning che utilizza un numero indeterminato di strati tra input e output;

- deep convolutional neural network (DCNN): tipo di DNN che utilizza un pattern neurale tridimensionale. Viene utilizzato soprattutto per analisi video;
- Bayesian convolutional neural network (BCNN): modello probabilistico che usa la statistica bayesiana. Sfrutta un grafico aciclico nel quale i nodi indicano le variabili output;
- decision tree (DT): albero decisionale in cui ogni nodo indica un attributo e ogni branca un output;
- support vector machine (SVM): modello di apprendimento supervisionato che utilizza un set di prova di oggetti per riconoscere le variabili pattern;
- k-nearest neighbors (k-NN): modello di apprendimento supervisionato che risolve in contemporanea problemi di classificazione e di regressione.

Non tutti questi sistemi servono per tutte le applicazioni dell'IA in ambito medico-legale. Alcuni, per esempio, sono particolarmente adatti per l'analisi delle immagini tridimensionali, altri rappresentano dei supporti a modelli di apprendimento supervisionati dall'uomo, altri funzionano con sistemi di machine learning automatici. Ciò significa che non tutti i sistemi possono essere considerati intercambiabili.

## **6.1 Patologia forense**

La patologia forense è una branca della medicina legale in declino, perché è un'attività che viene svolta esclusivamente in regime di libera professione, scarsamente remunerativa e con eccessive responsabilità. Inoltre, vi è una

generale difficoltà nel trasformare la prova scientifica in prova giuridica.

La patologia forense è un'attività in parte irripetibile (lo è, per l'appunto, l'autopsia) e operatore dipendente. Inoltre, spesso la valutazione di un caso medico-legale si può prestare a differenti valutazioni.

Che cosa potrà dare nel tempo l'IA a questo settore? Sicuramente, una maggiore oggettività, un'uniformazione delle attività, una riduzione degli errori e un supporto nei processi decisionali. Basti pensare alla plastificazione della diagnosi medico-legale, che rappresenta l'ultimo passaggio delle autopsie.

In questo campo, ci sono esperienze di utilizzo del convolutional neural network (CNN) soprattutto per le diatomee e per le diagnosi di avvelenamento. Le prestazioni sarebbero competitive rispetto a quelle condotte dall'essere umano. Lo stesso discorso vale per l'interpretazione delle immagini istologiche e per la diagnosi di infarto del miocardio. Il modello CNN si rivela utile anche per migliorare l'accuratezza diagnostica durante l'autopsia ed è d'ausilio nella scelta delle aree per il prelievo istologico. È, inoltre, utile, in particolare, nei casi di infarto recente e nei casi di infarto di vecchia data (Garland, 2021).

Anche in questo campo, non ci sono metodi standardizzati. Si riscontra, piuttosto, una difficoltà nel far interloquire le macchine con i reperti. Ciò rappresenta un elemento critico fondamentale che riguarda tutte le esperienze tipiche, per esempio, delle autopsie, in cui i dati standardizzati sono molti e standardizzarli è molto difficile. In particolare, si riscontra l'assenza di metodi standardizzati per immagini di elevata qualità e di dataset di immagini disponibili.

## 6.2 Radiologia forense

Nell'ambito della patologia forense non esiste un algoritmo che funzioni per le TAC post mortem. Le sperimentazioni sono ancora agli albori, soprattutto per i costi elevatissimi per sviluppare l'algoritmo. Inoltre, sono pochi gli istituti che hanno a disposizione una TAC e un robot per eseguire le biopsie al loro interno.

L'utilizzo dell'IA risulta, invece, ampiamente sviluppato in ambito radiologico. In questo campo c'è grande disponibilità di immagini che permettono di creare un database per l'apprendimento di rete neurali.

In radiologia forense è molto utilizzato il modello di IA DCNN nella diagnosi post mortem da trauma cranico e nella diagnosi di emopericardio con PMCT (post mortem computed tomography). Il limite in questi impieghi è rappresentato dall'addestramento, che viene effettuato con pochi casi non complicati e senza precedenti interventi chirurgici.

Altre esperienze riguardano la vitalità dei neonati con il modello ANN, oppure la determinazione del periodo post mortale con confronto tra ANN e 2DT (microbioma) (Zhang, 2019) e opacità oculare con k-NN e SVM (Canturk, 2018). Anche in quest'ultimo caso, ci sono dei limiti che producono degli effetti non molto dissimili rispetto alle esperienze umane (putrefazione, cause di morte, scarso numero di dataset).

Altro campo di applicazione è la datazione delle ecchimosi nei viventi con modello CNN (Tirado, 2021), che registra prestazioni elevate con risultati migliori per ecchimosi recenti e limiti legati al contesto omogeneo e alla variabilità biologica individuale.

Per l'applicazione di nuovi modelli, ci sono esperienze in divenire su:

- caratterizzazioni del solco per la diagnosi differenziale tra impiccamento e strangolamento;
- datazione delle lesioni post mortem;
- identificazione delle lesioni genitali risultanti da violenza sessuale e di diversi pattern di lesioni traumatiche;
- medicina del traffico.

## **6.3 Antropologia forense**

In antropologia forense l'IA viene applicata per analizzare i seguenti elementi:

- ante e post mortem;
- sesso;
- gruppo etnico;
- età;
- lesioni.

I modelli più utilizzati sono:

- CNN (Bewes, 2019);
- SVM (marginie sovraorbitario) (Yang, 2020);
- metodi classici/BPNN (Yang, 2019);
- ANN (su femori) (Du Jardin, 2009);
- ANN (sterno su viventi) (Omer, 2019);
- deep learning algorithms (Ortega, 2021).

Il livello generale di accuratezza di questi sistemi è abbastanza buono, ma non superiore rispetto a quello umano. I vantaggi nel post mortem si riscontrano nella stima del sesso e nella valutazione dell'età con il training machine learning, mentre in vivo si rintracciano nella valutazione dell'età ossea. I limiti maggiori riguardano la valutazione di sesso, età e gruppo etnico in post mortem per l'acquisizione di ampi gruppi di resti di soggetti identificati, mentre in vivo il riscontro di fattori di confusione (anomalie, esiti traumatici o chirurgici, malformazioni).

In prospettiva, i nuovi orizzonti sono la stima dello spessore e delle caratteristiche della lama in particolari lesioni ossee, l'interpretazione dei traumi perimortem nei resti carbonizzati e la traumatologia ossea da arma da fuoco.

## **6.4 Odontologia forense, genetica forense e tossicologia forense**

In odontologia forense i modelli di IA vengono applicati per la rilevazione di età, l'identificazione del morto e il bitemark. I limiti sono riferibili a malattie odontoiatriche, fattori ambientali, condizioni sociali e studi ancora limitati.

La genetica è stata la prima a utilizzare i sistemi di IA, per esempio, per capire quali fossero i contributori nelle tracce miste per l'estrazione e la purificazione del DNA.

Per la tossicologia forense, le prime esperienze sulla robotica e sull'automazione delle analisi risalgono già agli anni Novanta, e ne esistono di più recenti per l'identificazione automatica delle sostanze. In particolare, il modello basato sull'algoritmo support vector machine ha registrato il più alto recall di outlier (sensibilità di identificazione dei

campioni con risultati che non erano stati accettati durante la manual review) con precisione accettabile. Dopo l'ottimizzazione, questo modello ha identificato correttamente tutti i risultati non accettabili nel dataset (100% recall), con un positive predicted value (PPV) dell'81%. Sempre in tossicologia forense, c'è stata anche un'esperienza di automazione complessiva dell'analisi.

In questo campo, è stato utilizzato prevalentemente il deep learning con la creazione di un artificial neural network per predire i dati generati da high resolution mass spectrometry con data independent acquisition. Allo stato attuale, vengono applicati dei sistemi di IA che consentono la cosiddetta predizione. In pratica, date determinate sostanze di un determinato tipo e di una determinata struttura chimica, la macchina predice non solo quale sarà la loro azione sull'uomo, ma anche il metabolismo e, dunque, quali saranno i metaboliti, gli aspetti di metabolonica e biomica, fino alla trascrittomica, e quali saranno verosimilmente i livelli tossici e i livelli letali.

Tutto ciò apre un mondo di opportunità di sviluppo per la tossicologia assolutamente rilevante, perché rende superflui i test di queste sostanze sugli animali. Se il sistema funziona, non solo le nuove sostanze possono essere testate dall'IA, ma è anche possibile predire quali saranno le caratteristiche cromatografiche in gascromatografia, spettrometria o in LC ancora prima che siano somministrate e testate. Si tratta di una grande innovazione, soprattutto per le nuove sostanze psicoattive, che potranno essere così identificate anche se non si ha a disposizione la sostanza.

## 6.5 Tanatologia

Nel 2018 è stato effettuato uno dei primi studi sull'applicazione dell'IA in tanatologia: *A computational approach to estimate postmortem interval using opacity development of eye for human subjects*. Nello studio viene dimostrato che il margine di errore della stima del post mortem interval (PMI) aumenta proporzionalmente con il tempo trascorso dopo la morte. Gli autori dello studio propongono che lo sviluppo dell'opacità post mortem dell'occhio venga indicato come potenziale strumento per la stima del PMI da parte dell'IA. I risultati sperimentali dimostrano che lo sviluppo dell'opacità può, infatti, essere utilizzato come strumento computazionale pratico per determinare il PMI per i soggetti umani.

Lo studio *Artificial intelligence in prediction of post mortem interval (PMI) through blood biomarkers in forensic examination: a concept* si è focalizzato sulla capacità di previsione del PMI fornendo il profilo di diversi metaboliti nel sangue come lattato deidrogenasi (LDH), aspartato aminotransferasi (AST), trigliceridi e colesterolo e la misurazione del pH del sangue.

Un lavoro del 2022 pubblicato su *Forensic science international* dal titolo *Application of artificial intelligence and machine learning technology for the prediction of postmortem interval: a systematic review of preclinical and clinical studies* fornisce una panoramica completa degli studi esistenti che hanno esaminato l'applicazione delle tecnologie AI e ML per prevedere il PMI. Nello studio, sono stati inclusi diciotto lavori:

- dodici studi preclinici che nella maggior parte dei casi hanno misurato la successione della comunità microbica,

il profilo metabolico, l'analisi biochimica, l'opacizzazione corneale e l'entomologia;

- sei studi clinici che hanno misurato la successione della comunità microbica seguita dall'opacizzazione dell'occhio, dai resti decomposti e dalla stima biochimica per prevedere il PMI.

Secondo gli autori, l'IA può essere utilizzata per lo studio dell'intervallo post mortem, ma ciò presenta delle limitazioni, principalmente perché ci sono studi condotti su una scarsa popolazione e che non tengono in considerazione alcune variabili come la putrefazione, la temperatura ambientale eccetera. Dunque, i modelli ML hanno dimostrato accuratezza e precisione e la capacità di superare gli errori e i pregiudizi umani. Tuttavia, la ricerca è limitata, poiché condotta principalmente in popolazioni umane ristrette e selezionate.

## 6.6 Valutazione della lesività

Uno degli articoli di riferimento sull'applicazione dell'IA in medicina legale risale al 2021 ed è *Deep learning in forensic gunshot wound interpretation: a proof of concept study*. Gli autori hanno creato l'algoritmo funzionale utilizzando 204 fotografie da diciannove carcasse di maialini. Il modello creato è stato in grado di classificare correttamente tutti i controlli negativi (100%), i colpi a contatto (100%), i colpi a distanza ravvicinata (100%) e un colpo da lontano classificato erroneamente come controllo negativo (88,9%). La macchina ha elaborato e classificato in maniera autonoma tutte queste lesioni con un'accuratezza del 98%. Il limite

principale è rappresentato proprio dal campione, che è numericamente basso e non di origine umana; inoltre, il focus è solo su quattro classi di lesioni da arma da fuoco.

Un altro lavoro del 2020, *Bruise dating using deep learning*, ha classificato le ecchimosi in base al colore. La datazione dell'ecchimosi può avere importanti implicazioni medico-legali. Gli autori hanno evidenziato che lo specialista medico-legale, sia sul vivente sia sul cadavere, riscontra difficoltà enormi nel classificare questo tipo di lesioni a livello cronologico; gli studi dimostrano che il medico specialista ha una precisione del 50% nel classificare un'ecchimosi in base all'epoca, principalmente a causa della variabilità delle immagini e del colore dell'ecchimosi. Nei test effettuati sono state utilizzate solo immagini per fasce di tempo che vanno da 0-2 giorni a 17-30 giorni, oltre a immagini di cute sana. È stato utilizzato un set fotografico di dati sperimentali di 2.140 ecchimosi, con venti modelli di classificazione, che vanno da un tempo 0 a un tempo di 30 giorni. In questo studio è stato raggiunto il 97% di precisione e sensibilità e il 99,5% di specificità. La precisione del modello diminuisce con epoche di ecchimosi recenti e ravvicinate: quando l'ecchimosi è più recente, la macchina non riesce a distinguere il tempo 0 dal tempo 2 giorni, perché la colorazione è molto simile.

Nello studio *Convolutional neural network models for automatic diagnosis and graduation in skin frostbite* è stata effettuata una diagnosi automatica con graduazione delle lesioni cutanee da congelamento. L'accuratezza dell'approccio sull'intero set di test è stata del 97,39% (112/115). Per quanto riguarda le limitazioni, nella creazione dell'algoritmo la più evidente è il mancato uso di fenomeni confondenti (per esempio, altre lesioni cutanee coesistenti, come la cheratosi seborroica, i nevi pigmentati, l'eczema, la dermatite atopi-

ca), che possono interferire con la diagnosi e richiedere un ulteriore apprendimento automatico.

## **Box**

### **Digital pathology**

La digital pathology è la tecnologia che consente la trasformazione digitale, via scanner ad alta risoluzione, del vetrino su cui è presente la sezione di tessuto. Per l'utilizzo dell'IA in ambito patologico si effettua la digitalizzazione dei preparati istologici. I vetrini vengono interamente scannerizzati e immagazzinati in uno specifico database. Tutto ciò permette di avere a disposizione un'enorme quantità di immagini da utilizzare per l'apprendimento della macchina.

## **Box**

### **Patologia computazionale**

L'uso dell'IA per analizzare le sezioni di tessuto digitalizzate viene spesso definito patologia computazionale. Questa tecnologia può aiutare i patologi a ottenere dal tessuto informazioni più approfondite di quelle che è possibile acquisire esclusivamente a occhio nudo.

## 6.7 Potenzialità e criticità generali

In generale, con l'applicazione dell'IA nei campi citati si possono ottenere i seguenti vantaggi:

- miglioramento delle prestazioni degli esperti umani;
- estrazione di nuove informazioni da enormi set di dati per migliorare la conoscenza;
- strumenti efficaci per rafforzare il metodo scientifico e migliorare le competenze professionali dell'esperto forense.

Per quanto riguarda le criticità, il primo problema in cui ci si imbatte è il training della macchina. Bisogna fare un lavoro enorme per uniformare i dati e renderli disponibili alla macchina. Nel caso di danno alla persona, ciò potrebbe essere particolarmente complicato, perché le variabili sono molte e bisogna anzitutto standardizzarle, il che comporta un lavoro gravoso per il medico legale o lo scienziato forense.

Una macchina IA richiede, inoltre, una grande quantità di feed di dati per un'interpretazione accurata. I dati forniti dovrebbero essere in grandi quantità e di alta qualità, affinché la macchina possa apprendere ed essere addestrata in varie aree chiave della medicina legale da esperti forensi, in modo da interpretare correttamente il risultato nell'esame post mortem e fornire un buon parere medico-legale.

Ci sono poi da tenere in considerazione le attuali carenze in termini di strumentazioni. Gli esperti di medicina legale devono disporre delle attrezzature e delle infrastrutture giuste per implementare l'IA, ovvero infrastrutture informatiche ad alte prestazioni e grandi sistemi di archiviazione dati, che sono molto costose.

Nell'interazione con la macchina, agli operatori professionali è richiesto un atteggiamento di apertura e non di chiusura. Soprattutto inizialmente, dovranno essere fatti molti sforzi da parte degli esperti forensi per addestrare l'IA e aggiornare regolarmente i dati.

Va poi considerato che diversi sistemi di IA potrebbero non essere in grado di interagire tra loro e ciò potrebbe portare a una moltiplicazione dei silos di dati e a una conseguente dispersione degli sforzi da parte degli operatori professionali.

Se gli esperti del settore forense saranno in grado di superare questi ostacoli iniziali, lo strumento di IA avrà un potenziale vantaggio nel campo della medicina legale per formulare diversi pareri di importanza medico-legale. Da una prospettiva morfologica tradizionale, la tecnologia informatica e gli algoritmi di IA miglioreranno i metodi di indagine forense con maggiore precisione e tempestività. Con l'integrazione nei processi di test e analisi esistenti, l'IA potrebbe diventare una parte fondamentale della pratica della medicina legale.

Tuttavia, esiste una grande preoccupazione riguardo l'IA: il suo valore legale in un tribunale. Il tribunale potrebbe non considerare un parere derivato dall'IA come una prova conclusiva. Il suo parere potrebbe essere, piuttosto, considerato una prova corroborante, poiché qualsiasi macchina dipende dai dati con cui viene alimentata. Perché l'IA possa essere impiegata e accettata, anche la magistratura dovrà essere in grado di comprendere il funzionamento della macchina, prima di poter pronunciare un giudizio. In tale scenario, i giudici dovrebbero avvalersi di revisioni da parte di esperti per verificare l'accuratezza delle macchine.

# Settima Parte

## Risvolti legali, etica e rispetto della privacy

### 7.1 Bias in ambito medico

L'IA può presentare dei bias (pregiudizi) che potrebbero portare a decisioni discriminatorie o errate. Tutto questo può avvenire se non vi è trasparenza nei criteri di scelta dei dataset, nella qualità e nelle caratteristiche dei dati e nel processo di apprendimento, che deve essere sempre trasparente e spiegabile.

I bias sono particolarmente preoccupanti nelle aree in cui la mancanza di variabilità nei dati per istruire gli algoritmi (training data) è più difficile da identificare in uno stadio iniziale come, per esempio, nello sviluppo di farmaci e nei trial clinici. Questo tipo di bias durante le fasi precliniche dello sviluppo può offrire informazioni alterate, per esempio sulle reazioni a un farmaco. Il rischio è una reazione a catena di risultati fallaci trasferiti nei dataset, che sono poi usati per istruire gli algoritmi di IA.

In ambito medico, i bias possono essere di tre tipi:

- statistici: la distribuzione della popolazione del dataset a disposizione non riflette la reale distribuzione della popolazione. In questo caso, può accadere che un algoritmo produca un risultato che differisce dalla vera stima del fenomeno in questione nella realtà;

- sociali: diseguaglianze dovute alla tipologia di dati offerti rispetto al gruppo di riferimento. Si pensi a dataset che privilegiano determinate categorie di soggetti, come, per esempio, coloro che si sono sottoposti a cure molto costose o alla sperimentazione di determinati farmaci e potrebbero non costituire un valido campione di riferimento rispetto al gruppo di popolazione verso cui il sistema di supporto di IA viene applicato;

- contesto medico: riguardano i pregiudizi o i giudizi, anche inconsci, dei ricercatori e dei medici nelle ricerche in sistemi di sanità privata o di sanità pubblica.

Per arginare la nascita e la diffusione di bias in ambito medico, e non solo, fin dalla progettazione dell'IA occorre:

- sviluppare tecniche che permettano di individuare e correggere i bias nei dataset;

- istruire gli sviluppatori a non inserirne involontariamente e a documentare l'eventuale bias presente nel sistema di IA senza eliminarlo, al fine di definire gli usi più appropriati e quelli non adatti per la specifica applicazione.

## **7.2 Sfide etiche nel campo dell'IA**

Appare evidente l'importanza di definire principi comuni per le enormi implicazioni che l'IA può avere e sta avendo in ambito sanitario. L'OMS ha individuato sei punti fondamentali per promuovere l'utilizzo etico dell'IA in ambito medico e della salute (*Ethics and governance of artificial intelligence for health*):

- proteggere l'autonomia umana;
- promuovere il benessere umano, la sicurezza umana e l'interesse pubblico;
- garantire la trasparenza, la chiarezza e l'intelligibilità;
- promuovere la responsabilità e l'accountability;
- garantire inclusività ed equità;
- promuovere un'IA sostenibile.

In ambito europeo è stato creato l'EGE (*European Group on Ethics in Science and New Technologies*). Si tratta di un organismo che ha lo scopo di supportare la Commissione Europea nella sua funzione legislativa e nelle politiche comunitarie, offrendo un approccio etico e olistico allo sviluppo delle nuove tecnologie e alle sfide che il loro utilizzo comporta per l'economia e la vita dei cittadini europei.

Gli indirizzi etici a cui si attiene l'EGE sono ispirati alla CEDU, la Carta europea dei diritti dell'uomo, che rappresenta lo strumento di riferimento per tracciare la rotta di ogni normativa comunitaria e dei singoli Stati membri, mirando al rispetto della persona umana, della salute e dell'integrità psicofisica, alla non discriminazione, all'equità, al consenso informato, al rispetto della riservatezza e alla protezione dei dati personali, con particolare riguardo al settore sanitario.

L'istituzione di questo organismo conferma il modo in cui l'UE inquadra e governa in modo correlato gli aspetti etici, lo sviluppo tecnologico e il diritto, partendo dal presupposto che non dovrebbe sussistere alcuno sviluppo tecnologico se non a servizio dell'uomo come singolo e come membro della collettività, nel rispetto dei diritti umani e delle libertà fondamentali. In quest'ottica, i principi etici devono essere valutati ex ante e in concreto e, per far questo, le regole giuridiche dovrebbero essere costantemente

aggiornate, al fine di adeguare le tutele e le garanzie alle nuove sfide che la tecnologia, e l'IA in particolare, pone.

## **7.3 IA e rispetto della privacy**

Il rapporto tra IA e tutela dei dati personali è un tema di grande attualità. L'IA, per poter funzionare, ha la necessità di accedere, gestire ed elaborare una quantità notevole di dati. Potenzialmente, ciò può tradursi in un rischio elevato, poiché le persone fisiche sono esposte all'utilizzo indiscriminato dei propri dati personali senza avere, né percepire, il controllo di ciò che sta accadendo.

Nell'assistenza sanitaria ci sono due fasi, in particolare, in cui possono essere riscontrate delle criticità legate all'uso di big data da parte dell'IA e al rispetto della privacy delle persone interessate: la raccolta dei dati e il loro utilizzo.

Il tema del limite entro e non oltre il quale l'IA dovrebbe spingersi nella gestione ed elaborazione di dati personali pone un'altra questione. Il rischio, per alcuni, è che il rispetto della privacy possa finire per rappresentare un elemento limitante, un orpello burocratico che fa da ostacolo allo sviluppo tecnologico e, soprattutto, al rapido sviluppo di sistemi in grado di migliorare la salute dei cittadini.

Il dibattito si sviluppa, insomma, attorno alla ricerca della giusta via di mezzo tra tutela del diritto alla salute e tutela del diritto alla riservatezza.

## 7.4 Duplice natura del dato clinico

Prima di procedere nell'analisi, è necessario fare un passo indietro e soffermarsi sulla duplice natura del dato clinico.

In un intervento pubblicato su *Panorama* il 18 febbraio 2022 Pasquale Stanzione, presidente del Garante per la protezione dei dati personali, si è così espresso:

«Questa particolare tipologia di dati rappresenta [...] un prezioso strumento di garanzia del diritto alla salute e alle cure (che, con lungimirante affermazione, la nostra Costituzione assicura anche “agli indigenti”), anche nella componente solidaristica della destinazione a fini di ricerca ma, al tempo stesso, prezioso frammento della vita più personale e intima di ciascuno, da proteggere da indebite ingerenze e strumentalizzazioni.

Non a caso [...] tra le prime norme dell'ordinamento sulla riservatezza si annoverano proprio quelle inerenti i dati sanitari, da proteggere per evitare le fughe dalla diagnosi e dalla terapia, così da costruire, sulla base dell'affidamento riposto nel segreto professionale, quel rapporto strettamente fiduciario tra medico e paziente che costituisce l'architrave della disciplina odierna e della giurisprudenza sull'autodeterminazione terapeutica. E questo, proprio per la natura assolutamente peculiare dei dati sanitari: ipersensibili, avremmo detto fino a pochi anni fa, perché espressivi della più autentica essenza della privatezza: del corpo, delle sue patologie, delle sue carenze, delle sue irregolarità e per questo suscettibili di esporre il singolo alle più meschine discriminazioni, stigmatizzazioni, classificazioni».

L'articolo 6 del GDPR (*General Data Protection Regulation*), approvato con Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 e applicato dal 25 maggio 2018, sulla liceità del trattamento dei dati, stabilisce che il trattamento è considerato lecito se:

- l'interessato ha fornito il proprio consenso per una o più specifiche finalità;
- è necessario per adempiere agli obblighi contrattuali di cui l'interessato è parte o a misure precontrattuali richieste da quest'ultimo;
- è necessario per adempiere agli obblighi legali a cui il titolare è soggetto;
- è necessario per la salvaguardia degli interessi vitali dell'interessato o di altra persona fisica;
- è necessario per l'esecuzione di compiti di interesse pubblico o connessi all'esercizio di pubblici poteri di cui è investito il titolare;
- è necessario per il perseguimento del legittimo interesse del titolare del trattamento o di terzi, a condizione che non prevalgano gli interessi o i diritti e le libertà fondamentali dell'interessato.

In base all'articolo 9 sul trattamento di categorie particolari di dati personali, il Regolamento stabilisce che «è vietato trattare dati personali che rivelino l'origine razziale o etnica, le opinioni politiche, le convinzioni religiose o filosofiche o l'appartenenza sindacale, nonché trattare dati genetici e biometrici intesi a identificare in modo univoco una persona fisica e dati relativi alla salute o alla vita sessuale o all'orientamento sessuale della persona».

Il divieto al trattamento dei dati personali non si applica nei seguenti casi:

- l'interessato ha prestato il proprio consenso esplicito al trattamento di tali dati personali per una o più finalità specifiche, salvo nei casi in cui il diritto dell'Unione o degli Stati membri dispone che l'interessato non possa revocare il divieto;

- il trattamento è necessario per assolvere gli obblighi ed esercitare i diritti specifici del titolare del trattamento o dell'interessato in materia di diritto del lavoro e della sicurezza sociale e protezione sociale, nella misura in cui sia autorizzato dal diritto dell'Unione o degli Stati membri o da un contratto collettivo ai sensi del diritto degli Stati membri, in presenza di garanzie appropriate per i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato;

- il trattamento è necessario per tutelare un interesse vitale dell'interessato o di un'altra persona fisica, qualora l'interessato si trovi nell'incapacità fisica o giuridica di prestare il proprio consenso;

- il trattamento è effettuato, nell'ambito delle sue legittime attività e con adeguate garanzie, da una fondazione, associazione o altro organismo senza scopo di lucro che persegua finalità politiche, filosofiche, religiose o sindacali, a condizione che il trattamento riguardi unicamente i membri, gli ex membri o le persone che hanno regolari contatti con la fondazione, l'associazione o l'organismo a motivo delle sue finalità e che i dati personali non siano comunicati all'esterno senza il consenso dell'interessato;

- il trattamento riguarda dati personali resi manifestamente pubblici dall'interessato;

- il trattamento è necessario per accertare, esercitare o difendere un diritto in sede giudiziaria o ogniqualvolta le autorità giurisdizionali esercitino le loro funzioni giurisdizionali;

- il trattamento è necessario per motivi di interesse pub-

blico rilevante sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri, che deve essere proporzionato alla finalità perseguita, rispettare l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevedere misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato;

- il trattamento è necessario per finalità di medicina preventiva o di medicina del lavoro, valutazione della capacità lavorativa del dipendente, diagnosi, assistenza o terapia sanitaria o sociale ovvero gestione dei sistemi e dei servizi sanitari o sociali sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri o conformemente al contratto con un professionista della sanità, fatte salve le condizioni e le garanzie;

- il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell'Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell'interessato, in particolare il segreto professionale;

- il trattamento è necessario a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici in conformità dell'articolo 89, paragrafo 1, sulla base del diritto dell'Unione o nazionale, che è proporzionato alla finalità perseguita, rispetta l'essenza del diritto alla protezione dei dati e prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti fondamentali e gli interessi dell'interessato.

Sempre in base all'articolo 9 del GDPR, i dati personali possono essere trattati da o sotto la responsabilità di un professionista soggetto al segreto professionale confor-

memente al diritto dell'Unione o degli Stati membri o alle norme stabilite dagli organismi nazionali competenti o da altra persona, anch'essa soggetta all'obbligo di segretezza. Gli Stati membri possono mantenere o introdurre ulteriori condizioni, comprese limitazioni, con riguardo al trattamento di dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute.

L'articolo 9 del GDPR prevede una particolare protezione e tutela dei dati sanitari, in quanto esprimono l'essenza della privacy del corpo, delle patologie, delle sue carenze e irregolarità e, quindi, sono suscettibili di esporre i singoli a discriminazioni e classificazioni. Per questo beneficiano di maggior tutela, misure di garanzia rafforzate, presupposti di liceità di trattamento stringenti, declinazione più tassativa del canone di proporzionalità.

Con questo articolo l'obiettivo che si prefigge il GDPR è promuovere la sinergia tra salute, innovazione e privacy, che ha come centro la persona attraverso le seguenti azioni:

- minimizzazione dei rischi cyber: il rischio informatico si può riflettere sul rischio clinico, per esempio, di fronte alla scelta di basi di dati alterate in grado di rendere errata la diagnosi;

- privacy by design: la protezione dei dati personali deve essere garantita «fin dalla progettazione». A questo proposito, l'articolo 25 del GDPR (paragrafo 1) stabilisce che «tenendo conto dello stato dell'arte e dei costi di attuazione, nonché della natura, dell'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, come anche dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche costituiti dal trattamento, sia al momento di determinare i mezzi del trattamento sia all'atto del trattamento stesso il titolare del trattamento mette

in atto misure tecniche e organizzative adeguate, quali la pseudonimizzazione, volte ad attuare in modo efficace i principi di protezione dei dati, quali la minimizzazione, e a integrare nel trattamento le necessarie garanzie al fine di soddisfare i requisiti del presente regolamento e tutelare i diritti degli interessati».

- condivisione selettiva dei dati, con le dovute cautele per evitare l'identificazione degli interessati: in generale, l'applicazione del GDPR offre le opportune garanzie esigendo trasparenza, contestabilità del processo algoritmico, cautele per la delocalizzazione del trattamento e un approccio generale fondato su prevenzione del rischio e previsione di misure precauzionali, sulla base di una strategia di forte responsabilizzazione di chi esercita il trattamento.

## **7.5 Spazio europeo dei dati sanitari**

Comprendendo la necessità di far circolare quanto più possibile i dati sanitari in ambito europeo, come ha fatto emergere negli ultimi anni l'emergenza pandemica del Covid-19, il 3 maggio 2022 il Parlamento Europeo ha proposto un nuovo Regolamento europeo per la creazione e la regolamentazione di un EHDS (*European Health Data Space*). Obiettivi del Regolamento sono:

- favorire la circolazione dei dati sanitari a livello comunitario in maniera sicura;
- favorire l'interoperabilità per avere dataset di grandi dimensioni e di alta qualità (interoperabilità);
- favorire il controllo dei propri dati sanitari (tutela della privacy);

- migliorare l'erogazione dell'assistenza sanitaria, la ricerca, l'innovazione e l'elaborazione delle politiche relative alla salute e fornire una regolamentazione coerente, affidabile per l'uso secondario dei dati sanitari ai fini della ricerca e dell'innovazione in ambito scientifico;
- individuare i soggetti, le categorie di dati e le finalità per cui sarà possibile l'uso secondario dei dati sanitari.

All'articolo 35, la proposta di Regolamento elenca le finalità per cui è invece vietato trattare i dati sanitari elettronici per uso secondario:

- adottare decisioni pregiudizievoli nei confronti di una persona fisica sulla base dei suoi dati sanitari elettronici; per essere considerate decisioni, devono produrre effetti giuridici o incidere analogamente in modo significativo su tali persone fisiche;
- adottare decisioni, in relazione a una persona fisica o a gruppi di persone fisiche, al fine di escluderle dal beneficio di un contratto di assicurazione o di modificare i loro contributi e premi assicurativi;
- svolgere attività pubblicitarie o di marketing rivolte a professionisti sanitari, organizzazioni sanitarie o persone fisiche;
- fornire l'accesso ai dati sanitari elettronici, oppure renderli disponibili in altro modo, a terzi non menzionati nell'autorizzazione dei dati;
- sviluppare prodotti o servizi in grado di danneggiare le persone e le società in generale, tra cui, ma non solo, droghe illecite, bevande alcoliche, prodotti del tabacco o beni e servizi concepiti o modificati in modo da violare l'ordine pubblico o la moralità.

In sintesi, come stabilito dal GDPR e come previsto dalla proposta di Regolamento EHDS, la gestione dei big data deve passare necessariamente per il corretto trattamento del dato fin dalla sua creazione e per tutto il processo di elaborazione. Ciò a tutela dell'individuo, della correttezza del dato, della trasparenza dei meccanismi decisionali e dell'efficienza dei sistemi di IA applicati alla medicina.

## **7.6 Normativa attuale e sviluppi futuri**

Fino a oggi i software e gli hardware che operano attraverso algoritmi di IA sono stati qualificati come beni e prodotti. Per questo motivo, la loro tutela rientra nell'ambito della responsabilità per danno da prodotti difettosi.

La materia era inizialmente disciplinata dalla Direttiva 85/374/CEE e in Italia dal DPR 24 maggio 1988, n. 224 (trasfuso negli articoli 114-127 del D.Lgs. 6 settembre 2005, n. 206, Codice del Consumo). Il D.Lgs. 170/2021 ha apportato delle modifiche al Codice del consumo in attuazione della direttiva UE 2019/771, modificativa del Regolamento 2017/2394 e della Direttiva 2009/22/CE, nonché abrogativa della Direttiva 1999/44/CE.

Dal primo gennaio 2022, sono state apportate importanti modifiche al Codice del consumo, applicabili ai contratti conclusi successivamente a tale data. La riforma ha previsto modifiche nelle seguenti nozioni:

- nella categoria “beni” oggetto della normativa all'articolo 3 qualsiasi bene mobile materiale che incorpora, o è interconnesso con, un contenuto digitale o un servizio digitale, in modo tale che la mancanza di detto contenuto di-

digitale o servizio digitale impedirebbe lo svolgimento delle funzioni proprie del bene (beni con elementi digitali);

- nella categoria “contenuto digitale” i dati prodotti e forniti in formato digitale;

- nella categoria “servizio digitale” un servizio che consente al consumatore di creare, trasformare, memorizzare i dati o di accedervi in formato digitale; un servizio che consente la condivisione di dati in formato digitale caricati o creati dal consumatore o da altri utenti di tale servizio o qualsiasi altra interazione con tali dati;

- alla voce “compatibilità” la capacità del bene di funzionare con hardware o software con cui sono normalmente utilizzati i beni del medesimo tipo, senza che sia necessario convertire i beni, l’hardware o il software;

- alla voce “funzionalità” la capacità del bene di svolgere tutte le sue funzioni in considerazione del suo scopo;

- alla voce “interoperabilità” la capacità del bene di funzionare con hardware o software diversi da quelli con cui sono normalmente utilizzati i beni dello stesso tipo;

- alla voce “supporto durevole” ogni strumento che permetta al consumatore o al venditore di conservare le informazioni che gli sono personalmente indirizzate, in modo da potervi accedere in futuro per un periodo di tempo adeguato alle finalità cui esse sono destinate e che permetta la riproduzione identica delle informazioni memorizzate.

In parallelo, già dal 1993, con la Direttiva 93/42/CEE, l’UE ha ritenuto necessario disciplinare l’uso, la produzione e la commercializzazione dei dispositivi medici. Come già evidenziato, negli ultimi anni abbiamo assistito a un aumento esponenziale dell’impiego dell’IA in questi dispositivi. Ciò ha determinato la necessità di adeguare rapidamente la normativa all’impiego di queste nuove tecnologie.

Da qui il Regolamento 2017/745 sui dispositivi medici (*Medical Device Regulation*, MDR) entrato in vigore in tutti gli Stati membri il 26 maggio 2021.

Obiettivo del regolamento è garantire un elevato livello di sicurezza, tracciabilità e protezione della salute. La precedente normativa necessitava di atti di recepimento nazionali (in Italia, il D.Lgs. 46/97), poiché le norme del MDR sono direttamente applicabili in tutti gli Stati membri, i quali hanno dovuto predisporre delle norme di collegamento al fine di rispettare i nuovi principi comunitari. In Italia, con la Legge 53/2021, il legislatore ha dettato principi e criteri da rispettare per conformare la normativa nazionale al nuovo MDR.

Il MDR ha ampliato i prodotti che devono seguire le regole per la certificazione e l'ottenimento del marchio CE per l'importazione, l'uso e la commercializzazione nell'UE, estendendo il regolamento anche a quegli strumenti che sono di supporto alle cure e non sono strumenti di diagnosi, analisi e cura propriamente detti (è il caso degli strumenti di telemedicina o delle piattaforme gestionali di DSE, *Digital Surveillance Equipment*).

Il MDR coinvolge e mira a responsabilizzare tutti i soggetti della catena di fornitura di un software medico. Con il regolamento aumentano infatti gli obblighi per i fabbricanti e i distributori di tali prodotti, in termini di requisiti di fabbricazione, così come gli obblighi di controllo in fase di distribuzione. Inoltre, aumenta la responsabilizzazione degli utilizzatori, siano essi strutture sanitarie o operatori economici, che dovranno verificare il livello di sicurezza e prestazione dei dispositivi.

## 7.7 Certificazione e marchio CE

Il regolamento MDR prevede che i dispositivi medici debbano essere certificati sulla base dei protocolli predefiniti. Nel caso dell'impiego di dispositivi medici e software privi delle certificazioni e del marchio CE, oltre alle sanzioni amministrative e alle responsabilità da danno erariale (nell'ipotesi di struttura sanitaria pubblica), se l'impiego del dispositivo comporta una danno psicofisico la mancata marcatura (secondo le previsioni di cui al Regolamento UE 2017/745) apre ampi margini a ulteriori profili di responsabilità civile a carico dell'azienda sanitaria, dell'ospedale o del professionista che usa consapevolmente strumenti privi della certificazione.

Dal 26 maggio 2021 la contraffazione del marchio CE, la sua mancanza o l'errata attribuzione della classe di rischio nel rilascio dello stesso, può comportare anche conseguenze contrattuali, in quanto si è di fronte a una fornitura priva di conformità, con la conseguente possibilità di vedere dichiarato nullo o annullato il contratto di appalto di servizi, di fornitura di dispositivi medici o di leasing.

Peraltro, l'atto di acquisto non corretto potrebbe comportare un profilo di responsabilità erariale nei confronti del funzionario pubblico, proprio in ragione della non corretta marcatura e, quindi, di una non corretta allocazione delle risorse pubbliche.

Per i dispositivi medici acquistati prima del 26 maggio 2021, la struttura sanitaria deve chiedere l'aggiornamento al fabbricante, soprattutto se il dispositivo medico rientra con la nuova normativa in una fascia di rischio differente rispetto alla precedente, ovvero se il dispositivo subisce una modifica determinante.

Anche sotto questo aspetto, la struttura sanitaria deve prestare particolare attenzione, prevedendo un audit costante dei dispositivi medici e a livello contrattuale l'onere per il fornitore di un aggiornamento continuo dei dispositivi medici. La mancanza di attenzione può evidenziare profili di danno erariale e profili di responsabilità contrattuale della struttura nei confronti del paziente, qualora il software dovesse causare un danno.

## **7.8 Legge Gelli-Bianco e responsabilità medico-sanitaria**

La Legge 24/2017, o Legge Gelli-Bianco, disciplina la posizione della struttura sanitaria e di chi svolge la professione sanitaria. Il modello dualistico di responsabilità introdotto da questa legge prevede, infatti, che la struttura risponda a titolo di inadempimento (ex articolo 1218 del Codice Civile) anche per i fatti commessi dagli ausiliari (articolo 1228 del Codice Civile) e che chi esercita la professione sanitaria risponda a titolo di responsabilità aquiliana (extracontrattuale). La struttura risponderà, poi, per l'operato non solo dei medici strutturati, ma anche di quelli che operano in regime di convenzione o telemedicina e di coloro che esercitano attività intramuraria di libero professionista.

Con il Regolamento 745/2017 la struttura sanitaria o il professionista sono diventati responsabili anche dell'utilizzo di dispositivi medici non conformi, o non più conformi, al regolamento stesso.

## 7.9 AI Act

Negli ultimi anni il settore dell'intelligenza artificiale è stato oggetto di una serie di interventi da parte del legislatore comunitario, indirizzati a delineare un possibile quadro comune di riferimento volto a:

- armonizzare le singole discipline degli Stati membri;
- divenire leader globale nella creazione di concetti e principi normativi all'avanguardia volti a regolare le nuove tecnologie.

Ultimo in ordine di tempo è il documento della Commissione Europea del 21 aprile 2021, la proposta di Regolamento sull'approccio europeo all'IA. Dopo un iter legislativo durato due anni, è stato licenziato dal Consiglio, dalla Commissione e dal Parlamento Europeo il testo quasi definitivo, denominato "Regolamento sull'intelligenza artificiale" (AI Act), che ha ricevuto l'approvazione definitiva dal Consiglio dell'Unione Europea.

L'AI Act ha avuto il voto finale il 13 marzo 2024 da parte del Parlamento Europeo e verrà pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'UE, con la conseguente entrata in vigore nei successivi venti giorni.

L'obiettivo del Regolamento è, da un lato, quello di tutelare i diritti e le libertà dei cittadini europei e, dall'altro, creare delle regole condivise, al fine di favorire lo sviluppo eticamente sostenibile della tecnologia.

I produttori, fornitori, distributori e operatori dovranno essere in grado di dimostrare che il sistema di IA sia conforme ai requisiti previsti (qualità dei dati, riduzione dei rischi di bias, tracciabilità, trasparenza della logica dell'algoritmo,

accuratezza del sistema, sicurezza informatica e robustezza dell'algoritmo).

Il modello è quello analogo al Regolamento UE 2016/679, ovvero quello dell'accountability (responsabilizzazione) e dell'effettività, fin dalla fase della progettazione, di un sistema di IA che soddisfi i principi imposti dal Regolamento e garantisca i diritti dei cittadini UE, senza ledere i diritti fondamentali e senza costituire un rischio per le persone.

La natura di Regolamento impone che lo stesso sia esecutivo in tutti i Paesi dell'Unione Europea contestualmente e, come prassi, sarà pienamente applicabile dopo ventiquattro mesi dalla sua definitiva approvazione (13 marzo 2026).

Ciononostante, data l'estrema delicatezza degli interessi e dei sistemi già impiegati e dati i rischi per i diritti fondamentali dell'individuo, sono previsti tempi di attuazione differenziati, che imporranno già nel breve termine un impegno da parte delle aziende fornitrici e utilizzatrici dei sistemi di IA.

L'AI Act entrerà in vigore in tutti gli Stati dell'Unione seguendo un calendario definito. L'entrata in vigore pressoché definitiva e integrale avverrà ventiquattro mesi dopo l'approvazione e riguarderà la gran parte delle disposizioni sull'IA, che prevedono il rispetto degli obblighi per i sistemi ad alto rischio, cioè quei sistemi che comportano un forte impatto sulle vite delle persone (quindi, che hanno un forte impatto sulla salute, sul lavoro, sulla scuola, sulle attività di polizia, sulla libertà di movimento eccetera).

Nelle more della piena entrata in vigore, il legislatore comunitario ha previsto l'anticipazione di alcuni obblighi e adempimenti. In particolare, vista la preminenza della centralità della tutela dei cittadini dell'Unione, a sei mesi dall'entrata in vigore è prevista la messa a bando, ovvero l'eliminazione, dei sistemi che mirano a perseguire finalità

o pratiche considerate proibite dall'AI Act (come la raccolta indiscriminata di immagini facciali per database di riconoscimento, il monitoraggio emozionale in ambienti lavorativi e in ambito scolastico). A un anno dall'entrata in vigore, sono previste le disposizioni relative agli obblighi dell'autorità di governance. Mentre a trentasei mesi dalla pubblicazione in GUE è previsto l'obbligo di adeguamento e implementazione dei sistemi di IA considerati ad alto rischio che al momento dell'entrata in vigore erano già utilizzati dalle autorità pubbliche o che erano stati già progettati per essere immessi in servizio da autorità pubbliche, al fine di consentire l'adeguamento alle disposizioni del Regolamento.

Il Regolamento prevede anche l'introduzione di sanzioni efficaci, proporzionali, dissuasive e parametrare alle dimensioni aziendali (con riduzioni per le PMI) nel caso di violazioni degli obblighi e dei divieti previsti:

- fino a un massimo di 35 milioni di euro o il 7% del fatturato globale annuo dell'esercizio finanziario dell'anno precedente (se il fatturato è superiore al massimo edittale) per chi perpetrì le pratiche considerate vietate;

- fino a 15 milioni di euro o il 3% del fatturato globale annuo (se l'importo è superiore al massimo edittale) per l'accertamento di non conformità rispetto a qualsiasi obbligo previsto dal Regolamento.

Anche l'inesatta o incompleta informazione agli organi e alle autorità competenti è sanzionata fino a 7,5 milioni di euro o l'1,5% del fatturato globale annuo. Ciò comporta che le aziende, sin da subito, nel corso del 2024, dovranno monitorare i sistemi di IA utilizzati per individuare le finalità di impiego, accertando di non rientrare nelle pratiche vietate dal Regolamento, potendo già incorrere in sanzioni.

Il Regolamento individua tre grandi macroaree in cui operano e si sviluppano i sistemi di IA:

- rischio inaccettabile per i diritti e le libertà fondamentali dell'uomo, quindi sempre vietati;
- alto rischio, per cui il Regolamento prevede l'utilizzo previ il rispetto e le garanzie precisi fin dal momento della progettazione;
- rischio limitato, per cui sono previsti obblighi ridotti.

Il Regolamento impone alle aziende di verificare e provare che il sistema utilizzato e/o prodotto e/o distribuito sia conforme ai requisiti previsti di affidabilità, sicurezza informatica, robustezza dell'algoritmo, qualità dei dati, liceità dei dati, tracciabilità della logica di funzionamento, trasparenza di logica di ragionamento e di machine learning, presenza effettiva di supervisione umana, possibilità di esercizio di tutele da parte dell'individuo.

Rientrano nei sistemi a rischio inaccettabile, e, pertanto, vietati, tutti quelli che costituiscono una minaccia per le persone, la loro vita, i diritti e le libertà. Le minacce comprendono:

- manipolazione comportamentale e cognitiva di persone o gruppi vulnerabili specifici: per esempio, giocattoli attivati vocalmente che incoraggiano comportamenti pericolosi nei bambini;
- classificazione sociale: classificazione delle persone in base al comportamento, al livello socioeconomico e alle caratteristiche personali;
- sistemi di identificazione biometrica in tempo reale e a distanza, come il riconoscimento facciale.

Fanno eccezione i sistemi di identificazione biometrica a distanza, in cui l'identificazione avviene dopo un significativo ritardo e sono consentiti per perseguire reati gravi e solo previa autorizzazione del tribunale.

Sono considerati sistemi di IA ad alto rischio quelli che influiscono negativamente sulla sicurezza o sui diritti fondamentali e saranno considerate ad alto rischio le seguenti due categorie:

- sistemi di intelligenza artificiale utilizzati in prodotti soggetti alla direttiva UE sulla sicurezza generale dei prodotti, che includono: giocattoli, aviazione, automobili, dispositivi medici e ascensori;

- sistemi di intelligenza artificiale che rientrano nelle seguenti otto aree specifiche e che dovranno essere registrati in un database dell'UE:

1. identificazione e categorizzazione biometrica di persone naturali;
2. gestione e funzionamento di infrastrutture critiche;
3. istruzione e formazione professionale;
4. occupazione, gestione dei lavoratori e accesso all'autoimpiego;
5. accesso e fruizione di servizi privati essenziali, servizi pubblici e vantaggi per le forze dell'ordine;
6. gestione di migrazioni, asilo e controllo delle frontiere;
7. assistenza nell'interpretazione e applicazione legale della legge;
8. valutazione prima della messa in commercio e durante il ciclo vitale.

Saranno considerati sistemi di IA a rischio limitato quei sistemi di intelligenza artificiale che dovranno:

- rispettare requisiti minimi di trasparenza, che consentano agli utenti di prendere decisioni informate;
- consentire all'utente la possibilità di decidere liberamente se continuare a utilizzare il sistema di IA o meno;
- avvisare gli utenti quando stanno interagendo con un'IA e anche quando i sistemi di IA generano o manipolano contenuti di immagini, audio o video (per esempio, deepfake).

## **7.10 A chi si applica il nuovo Regolamento**

L'articolo 2 dell'AI Act prevede, analogamente a quanto avviene per il Regolamento generale sulla protezione dei dati personali 2016/679 e per la Direttiva MDR, l'applicazione nei confronti di chi fornisca o utilizzi servizi, software e hardware all'interno dell'UE verso e per i cittadini dell'UE.

Quindi, sono soggetti alla norma i fornitori (articolo 3) dei sistemi di IA pubblici e privati che immettano sul mercato o in servizio sistemi di IA in UE (sono compresi anche i fabbricanti, i distributori e i venditori). L'applicazione della norma vale indipendentemente da dove siano ubicati i fornitori.

Allo stesso modo, dovranno rispettare le disposizioni dell'AI Act gli operatori (articolo 3) stabiliti in UE o in un Paese terzo che utilizzino i servizi e i sistemi di IA in Unione Europea.

Il Regolamento non si applica in ambito di sicurezza nazionale, scopi militari o difesa. Ulteriore esclusione è data ai sistemi di IA o modelli, ivi compresi i loro output, specificamente sviluppati e messi in servizio a scopo di ricerca

e sviluppo scientifici e di ricerca, prova o sviluppo relativi a sistemi o modelli di IA prima della loro immissione sul mercato o messa in servizio, purché tali attività siano svolte in conformità del diritto dell'Unione applicabile.

## **7.11 Catena della responsabilità**

L'individuazione della responsabilità del fornitore di sistemi di IA comporta una serie di problematiche da affrontare. Al momento dell'immissione in commercio dei sistemi finali, il fornitore può non avere piena contezza di quale sarà il reale uso che gli utenti potranno fare degli stessi. Per tale ragione, è prevista la responsabilizzazione di tutta la filiera, dal produttore al fornitore dei sistemi, agli importatori, ai distributori dei sistemi di IA ad alto rischio.

Questo processo si attua attraverso la nomina di rappresentanti nel territorio UE in grado di garantire l'adeguamento dei sistemi di IA alla normativa e fornire tutta la documentazione necessaria per provarne la conformità.

Gli obiettivi del processo sono i seguenti:

- rendere effettivo il sistema sanzionatorio;
- rendere particolarmente efficienti gli organi di certificazione e di controllo;
- informare e formare i cittadini;
- favorire una cultura del rispetto dei diritti, in modo che l'operare nel rispetto della normativa costituisca un vantaggio competitivo per l'azienda, introducendo un circolo virtuoso.

Si apre nei prossimi mesi e nei prossimi anni una sfida importante per le aziende europee e per le aziende che intendono operare in Europa e, soprattutto, per le istituzioni dei singoli Stati membri, che saranno chiamate non soltanto a vigilare, ma a gestire e indirizzare il cambiamento attraverso gli investimenti futuri in ambito di IA. Questo richiede una piena condivisione degli obiettivi del Regolamento e una grande competenza e preparazione a tutti i livelli delle istituzioni nazionali, regionali e locali. Gli attori devono essere ben consapevoli delle finalità che intendono perseguire, della tipologia di sistemi di intelligenza artificiale che utilizzano, forniscono, progettano e producono, di quale sia il livello di rischio in cui rientrano e di quali azioni debbano adottare per conformarsi alla normativa.

# Bibliografia

Aerts HJWL, et al. Decoding tumour phenotype by non-invasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014; 5: 4006.

Barinov L, et al. Improving the efficacy of ACR TI-RADS through deep learning-based descriptor augmentation. *J Digit Imaging* 2023; 36(6): 2392-401.

Barredo-Arrieta A, et al. Explainable artificial intelligence (XAI): concepts, taxonomies, opportunities and challenges toward responsible AI. *Inf Fusion* 2020; 58: 82-115.

Behal RH, et al. Purification of IFT particle proteins and preparation of recombinant proteins for structural and functional analysis. *Methods Cell Biol* 2009; 93: 179-96.

Bera K, et al. Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(11): 703-15.

Bishop KW, et al. An end-to-end workflow for non-destructive 3D pathology. *bioRxiv* 2023; 2023.08.03.551845.

Bzdok D, et al. Statistics versus machine learning. *Nat Methods* 2018; 15: 233-4.

Califf RM. Clinical trials. In: Robertson D, Williams GH (eds). *Clinical and translational Science. Principles of human research*. Second edition. Cambridge: Academic Press, 2016.

Cambuli VM, Baroni MG. Intelligent insulin vs. artificial intelligence for type 1 diabetes: will the real winner please stand up? *Int J Mol Sci* 2023; 24(17): 13139.

Cantürk İ, Özyılmaz L. A computational approach to estimate postmortem interval using opacity development of eye for human subjects. *Comput Biol Med* 2018; 98: 93-9.

Cao CL, et al. Artificial intelligence in thyroid ultrasound. *Front Oncol* 2023; 13: 1060702.

Coble MD, et al. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics: recommendations on the validation of software programs performing biostatistical calculations for forensic genetics applications. *Forensic Sci Int Genet* 2016; 25: 191-7.

Commissione Europea. Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio che stabilisce regole armonizzate sull'intelligenza artificiale (legge sull'intelligenza artificiale) e modifica alcuni atti legislativi dell'unione. 2021.

Conant EF, et al. Improving accuracy and efficiency with concurrent use of artificial intelligence for digital breast tomosynthesis. *Radiol Artif Intell* 2019; 1(4): e180096.

Cruz Rivera S, et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. *Nat Med* 2020; 26(9): 1351-63.

Cui H, et al. Radiogenomic analysis of prediction HER2 status in breast cancer by linking ultrasound radiomic feature module with biological functions. *J Transl Med* 2023; 21(1): 44.

Dolezal JM, et al. Deep learning generates synthetic cancer histology for explainability and education. *NPJ Precis Oncol* 2023; 7(1): 49.

Dolezal JM, et al. Deep learning prediction of BRAF-RAS gene expression signature identifies noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol* 2021; 34(5): 862-74.

Dolezal JM, et al. Slideflow: deep learning for digital histopathology with real-time whole-slide visualization. *arXiv* 2023; 2304.04142.

Dov D, et al. Deep-Learning-based screening and ancillary testing for thyroid cytopathology. *Am J Pathol* 2023; 193(9): 1185-94.

European Commission, Directorate-General for Communications Networks, Content and Technology. Ethics guidelines for trustworthy AI. 2019.

Friedewald SM, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014; 311(24): 2499-507.

Galante N, et al. Applications of artificial intelligence in forensic sciences: current potential benefit, limitation and perspectives. *Int J Legal Med* 2023; 137(2): 445-58.

Gao Y, et al. An integrated model incorporating deep learning, hand-crafted radiomics and clinical and US features to diagnose central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *BMC cancer* 2024; 24(1): 69.

Garante per la protezione dei dati personali. Decalogo per la realizzazione di servizi sanitari nazionali attraverso sistemi di intelligenza artificiale. 2023.

Gareth J, et al. An introduction to statistical learning with application in R. Second edition. New York: Springer, 2013.

Georgiou MF, et al. An artificial intelligence system for optimizing radioactive iodine therapy dosimetry. *J Clin Med* 2024; 13(1): 117.

Gillies RJ, et al. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278(2): 563-77.

Governo italiano. Programma strategico intelligenza artificiale 2022-2024. 2021.

Guangyao W, et al. Structural and functional radiomics for lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(12): 3961-74.

Gulshan V, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016; 316(22): 2402-10.

Ha EJ, et al. Artificial intelligence model assisting thyroid nodule diagnosis and management: a multicenter diagnostic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109(2): 527-35.

Hachem M, Sharma BK. Artificial intelligence in prediction of postmortem interval (PMI) through blood biomarkers in forensic examination: a concept. Dubai: Amity International Conference on Artificial Intelligence (AICAI), 2019; pp. 255-8.

Hicks SA, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. *Sci Rep* 2022; 12: 5979.

Hopkins AM, et al. Artificial intelligence chatbots will revolutionize how cancer patients access information: ChatGPT represents a paradigm-shift. *JNCI Cancer Spectr* 2023; 7(2): pkad010.

Hosny A, et al. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer* 2018; 18(8): 500-10.

Kather JN, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019; 25(7): 1054-6.

Kumar KS, et al. Artificial intelligence in clinical oncology: from data to digital pathology and treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023; 43: e390084.

Lambin P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48(4): 441-6.

Li S, et al. Application values of 2D and 3D radiomics models based on CT plain scan in differentiating benign from malignant ovarian tumors. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 5952296.

Lin HM, et al. Application of artificial intelligence for the diagnosis, treatment, and prognosis of pancreatic cancer. *Artif Intell Gastroenterol* 2020; 1(1): 19-29.

Lin LY, et al. A deep learning model for screening computed tomography imaging for thyroid eye disease and compressive optic neuropathy. *Ophthalmol Sci* 2023; 4(1): 100412.

Liu X, et al. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nat Med* 2020; 26(9): 1364-74.

Lo Russo G, et al. PEOPLE (NTC03447678), a phase II trial to test pembrolizumab as first-line treatment in patients with advanced NSCLC with PD-L1 <50%: a multiomics analysis. *J Immunother Cancer* 2023; 11(6): e006833.

Ma C, et al. Differentiating adrenal metastases from benign lesions with multiphase CT imaging: deep learning could play an active role in assisting radiologists. *Eur J Radiol* 2023; 169: 111169.

Meroueh C, Chen ZE. Artificial intelligence in anatomical pathology: building a strong foundation for precision medicine. *Hum Pathol* 2023; 132: 31-38.

Obermeyer Z, et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science* 2019; 366(6464): 447-53.

Oei CW, et al. Risk prediction of diabetic foot amputation using machine learning and explainable artificial intelligence. *J Diabetes Sci Technol* 2024; 30: 19322968241228606.

Organisation for Economic Co-operation and Development. AI in health. Huge potential, huge risks. 2024.

Oura P. Deep learning in forensic gunshot wound interpretation-a proof-of-concept study. *Int J Legal Med* 2021; 135(5): 2101-2106.

Peng Y, et al. The application of artificial intelligence in thyroid nodules: a systematic review based on bibliometric analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2024.

Placido D, et al. A deep learning algorithm to predict risk of pancreatic cancer from disease trajectories. *Nat Med* 2023; 29(5): 1113-22.

Prelaj A, et al. Artificial intelligence for predictive biomarker discovery in immuno-oncology: a systematic review. *Ann Oncol* 2024; 35(1): 29-65.

Prelaj A, et al. Real-world data to build explainable trustworthy artificial intelligence models for prediction of immunotherapy efficacy in NSCLC patients. *Front Oncol* 2023; 12: 1078822.

Prelaj A, et al. The EU-funded I3LUNG Project: integrative science, intelligent data platform for individualized LUNG cancer care with immunotherapy. *Clin Lung Cancer* 2023; 24(4): 381-7.

Razzaq M, et al. An overview of deep learning applications in precocious puberty and thyroid dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 959546.

Rishi S, et al. Application of artificial intelligence and machine learning technology for the prediction of postmortem interval: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Forensic Sci Int* 2022; 340: 111473.

Saad MB, et al. Predicting benefit from immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer by CT-based ensemble deep learning: a retrospective study. *Lancet Digit Health* 2023; 5(7): e404-20.

Scientific Working Group on DNA Analysis Methods (SWGDM). Guidelines for the validation of probabilistic genotyping systems. 2015.

Sengun B, et al. Artificial intelligence in minimally invasive adrenalectomy: using deep learning to identify the left adrenal vein. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2023; 33(4): 327-31.

Shmatko A, et al. Artificial intelligence in histopathology: enhancing cancer research and clinical oncology. *Nat Cancer* 2022; 3(9): 1026-38.

Singh Y, et al. Deep learning approach for differentiating indeterminate adrenal masses using CT imaging. *Abdom Radiol (NY)* 2023; 48(10): 3189-94.

Sun J, et al. Convolutional neural network models for automatic diagnosis and graduation in skin frostbite. *Int Wound J* 2023; 20(4): 910-16.

Swanson K, et al. From patterns to patients: advances in clinical machine learning for cancer diagnosis, prognosis, and treatment. *Cell* 2023; 186(8): 1772-91.

Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind* 1950; 59(236): 433-60.

US Food & Drug Administration. Center for devices & radiological health. Artificial intelligence and machine learning (AI/ML) software as a medical device action plan. 2021.

Vanguri RS, et al. Multimodal integration of radiology, pathology and genomics for prediction of response to PD-(L)1 blockade in patients with non-small cell lung cancer. *Nat Cancer* 2022; 3(10): 1151-64.

Wentzensen N, et al. Accuracy and efficiency of deep-learning-based automation of dual stain cytology in cervical cancer screening. *J Nat Cancer Inst* 2021; 113(1): 72-9.

World Health Organization. Regulatory considerations on artificial intelligence for health. 2023.

World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health. WHO guidance. 2021.

Yao J, et al. Deep learning for fully automated prediction of overall survival in patients undergoing resection for pancreatic cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Surg* 2023; 278(1): e68-79.

Young AT, et al. Artificial intelligence in dermatology: a primer. *J Invest Dermatol* 2020; 140(8): 1504-12.

Zanitti M, et al. MetaLung: towards a secure architecture for LungCancer patient care on the metaverse. Kyoto: IEEE International Conference on Metaverse Computing, Networking and Applications (MetaCom) 2023; pp. 201-8.

Zhou LQ, et al. Deep learning predicts cervical lymph node metastasis in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Insights Imaging* 2023; 14(1): 222.

Zwanenburg A, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology* 2020; 295(2): 328-38.