

# L'intelligenza artificiale nella diagnostica per immagini: una nuova frontiera anche per l'HTA

Ottavio Davini, *Direttivo SIHTA, Direttivo SIRM, Direttore Dipartimento Diagnostica per Immagini, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino*

Claudio Berzovini, *SC Radiologia 2, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino*

Il potenziale ruolo dell'intelligenza artificiale (AI) in ambito medico sta emergendo in questi ultimi anni in maniera sempre più evidente. La diagnostica per immagini, in particolare, è una disciplina in cui l'attività dello specialista da sempre dipende dalle apparecchiature e dalle macchine disponibili e che già nei decenni passati ha tratto profondo giovamento dai progressi tecnologici: la prossima "rivoluzione" potrebbe derivare proprio dall'introduzione nella pratica clinica e nella gestione dei flussi di lavoro di applicazioni derivate dall'AI.

Questa possibilità è stata accolta con un misto di eccitazione e ansia nella comunità radiologica: basti pensare al titolo di due editoriali di recente pubblicazione su *Radiology* [1] e su *European Radiology Experimental* [2], rispettivamente: "Radiology in 2018: Are You Working with AI or Being Replaced by AI?" e "Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine".

Il pensiero che una macchina "intelligente" costituisca una minaccia in grado di rimpiazzare il radiologo nel ruolo centrale che da sempre riveste nell'iter diagnostico e terapeutico dei pazienti, ridimensionandone l'importanza o cancellandone del tutto la professione, è probabilmente prematuro, ma certamente comporta che ci si attrezzi almeno sotto due profili:

1. da una parte è necessario che i radiologi non si limitino ad alternare scetticismo e preoccupazione, ma si affaccino da protagonisti in questo campo;
2. dall'altra parte è necessario che si mettano a punto

idonei sistemi di valutazione dell'impatto di questa profonda innovazione che bussa alle porte.

Con l'arrivo dell'AI in diagnostica e terapia, infatti, si dovrà rimettere mano ai paradigmi di valutazione: pensiamo, ad esempio, alla valutazione etica (scelte decisionali automatizzate da un robot chirurgico o da diagnosi con sistemi esperti) e ai conseguenti cambiamenti che ne deriveranno sia sul fronte professionale (cfr. nuovo ruolo del professionista o, addirittura, sua sostituzione) sia sulle classiche dimensioni di natura economica e prestazionale. Come misurare l'efficacia? Quali approcci metodologici per le valutazioni economiche? Come affrontare i fondamentali domini ELSI (etiche, legali e sociali)?

Per l'AI vale ciò che è stato avviato per la genetica dove in considerazione delle peculiarità della metodica sono stati proposti nuovi paradigmi di valutazione quali ACCE e GAPnet [3] [4] nel tentativo di considerare aspetti prestazionali, di utilità clinica ed etica. AI e genetica sono, infatti, entrambe tecnologie dirompenti, non solo sul piano dell'avanzamento tecnologico, ma anche sulla percezione nel cittadino/paziente nonché nel rapporto con il professionista e richiedono, dunque, una rivisitazione dei paradigmi consolidati e sviluppati per tecnologie più tradizionali.

Come sottolineato nello scorso numero di *e-Health*: "Il risultato finale atteso da tutti gli attori in gioco è la produzione di innovazione utile per i processi di assistenza, (...). In altri termini non sono sufficienti le buone idee incorporate in tecnologie avanzate poiché esse devono essere al con-

tempo sicure, portatrici di un reale vantaggio in termini di salute e costo-efficaci” [5].

### Perché il medico radiologo non può non interessarsi all'intelligenza artificiale?

Relativamente al coinvolgimento del mondo radiologico, se sino a pochissimi anni fa di AI in radiologia si parlava pochissimo (o per nulla), sta ora emergendo in modo prepotente la necessità di colmare un vuoto di cultura e formazione su tali argomenti, in primis perché i radiologi sappiano interpretare con senso critico i risultati di questi lavori, e utilizzare in maniera consapevole gli strumenti che grazie all'AI si renderanno disponibili nella pratica clinica.

È pertanto necessario che anche i radiologi inizino a familiarizzare con termini quali “deep learning”, “neural networks”, “big data”, “high performance computing”, solo per citarne alcuni; definirli e comprenderli è estremamente complesso e (fortunatamente) la loro spiegazione esula dagli obiettivi di questo articolo.

Basti semplicemente considerare che, su *Radiology*, rivista nordamericana di riferimento del settore, sino al 2015 non risultavano pubblicazioni sull'AI, e furono solo tre nel 2016; a distanza di due anni o poco più, costituiscono oltre il 10% di tutti i lavori scientifici inviati al giornale, riflettendo una crescita esponenziale dell'interesse sull'argomento.

Il radiologo ha tuttavia una possibilità (e una responsabilità) ben più grande, ossia quella di non essere un semplice e passivo fruitore dei risultati di queste ricerche, ma di guidarle in relazione alle proprie esigenze, al fine di trovare concreti strumenti di supporto nella pratica quotidiana e nella formulazione di giudizi diagnostici, contribuendo non solo al disegno della ricerca in questo ambito ma anche, se non in modo prevalente, alla valutazione dei suoi risultati

### Il progetto DeepHealth

Sulla seconda questione, cioè la valutazione e la misura delle reali potenzialità di applicazione nel mondo reale di questa prospettiva, illustriamo il progetto europeo nel quale siamo coinvolti.

Il progetto DeepHealth è nato nel 2018 ed è stato finanziato dall'Unione Europea nell'ambito del programma europeo per la ricerca “Horizon 2020”; in esso sono coinvolti 21 partecipanti provenienti da 9 Paesi europei, uniti in un consorzio multidisciplinare che coinvolge, tra gli altri, centri di ricerca informatica e organizzazioni ospedaliero-sanitarie.

L'Italia è presente con la S.C. Radiologia 2 della Città della Salute e della Scienza di Torino e le Università di Torino e Reggio Emilia.

Il presupposto alla base del progetto è quello che le sco-

perte scientifiche e le innovazioni in ambito sanitario subiranno una rapida accelerazione sotto il cosiddetto “quarto paradigma della scienza”, che si basa sull'unione di high performance computing (HPC) e dell'analisi sui big data, tradizionalmente separate ed eterogenee: dall'applicazione del potere di calcolo HPC al servizio di applicazioni biomediche e delle tecniche di Deep Learning (DL) su set di dati biomedici ampi e complessi potrebbero in tal modo derivare nuovi e più efficienti strumenti per la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento delle patologie.

L'obiettivo è di creare una struttura flessibile e adattabile per consentire l'applicazione di HPC e big data analysis, basata su due nuove librerie di dati, la European Distributed Deep learning Library (EDDLL) e la European Computer Vision Library (ECVL).

La struttura creata sarà convalidata in 14 casi d'uso, che consentiranno di formulare modelli e fornire dati di addestramento provenienti da differenti aree di interesse medico (neurologico, neuro-radiologico, anatomo-patologico, uro-oncologico, etc.). I modelli addestrati risultanti e le librerie saranno integrati e convalidati in sette piattaforme software biomediche esistenti, che includono piattaforme commerciali e “research-oriented”.

Le aree d'interesse medico previste nei casi d'uso del progetto si suddividono in tre “cluster”: malattie neurologiche e neurodegenerative, applicazioni digitali in anatomia patologica e diagnosi precoce dei tumori.

### Quale ruolo per la Radiologia nell'ambito del progetto DeepHealth?

L'attività che sarà svolta dalla S.C. Radiologia 2 della Città della Salute e della Scienza di Torino rientra nel cluster incentrato sulla diagnosi oncologica precoce e sarà focalizzata sull'analisi dei noduli polmonari: in un'epoca di trattamenti sempre più “personalizzati” la diagnosi precoce di una patologia neoplastica nelle fasi iniziali consente approcci terapeutici più conservativi, meglio tollerati dal Paziente, e in molti casi più efficaci.

La nostra Struttura, dotata di 4 apparecchiature TC, esegue circa 42.000 esami TC ogni anno (circa il 50% per patologie oncologiche) e dispone pertanto di un archivio di esami TC del torace molto vasto, con la possibilità, in molti casi, di disporre di controlli seriatati nel tempo dello stesso paziente.

L'obiettivo, nell'ambito del progetto DeepHealth, è di formare un team multidisciplinare che includa medici radiologi, tecnici di radiologia, informatici e/o ingegneri informatici, in grado di creare una raccolta di esami TC contenenti immagini di noduli polmonari, opportunamente de-archiviati in

formato DICOM e anonimizzati, su cui eseguire un lavoro di accurata segmentazione e “labelling” del nodulo. Il dataset d’immagini di TC del torace così creato sarà quindi esaminato sulle piattaforme di analisi individuate dal progetto e verrà così valutata la fattibilità e la validità dal punto di vista sia tecnico sia procedurale di un sistema “intelligente” per la detezione dei noduli polmonari, con l’obiettivo finale di “insegnare” (o, forse più correttamente, “permettere di imparare”) ai sistemi di AI come riconoscere le lesioni di sospetta natura.

### Perché esaminare i noduli polmonari?

La crescente disponibilità di apparecchiature TC e il sempre maggiore ricorso a questa modalità diagnostica hanno portato a un aumento del riscontro occasionale di noduli polmonari sub-centimetrici.

Vi sono plurimi “ostacoli” per il radiologo nella valutazione di queste lesioni: il primo e il maggiore è costituito dalla loro identificazione (si tratta di riconoscere formazioni di pochi millimetri in un dataset che comprende centinaia di immagini per ogni singolo Paziente esaminato) e, in secondo luogo, dalla differenziazione del nodulo “propriamente detto” da altre piccole “opacità” focali o pseudonoduli, quali aree di atelettasia rotonda, alterazioni delle vie aeree etc.

Sono stati proposti negli anni diversi software per la detezione computer-assisted dei noduli polmonari, con risultati non sempre soddisfacenti: in particolare è riportato un elevato numero di casi falsi positivi segnalati dai software disponibili, con conseguente necessità di “scremare” molto attentamente i risultati.

Molti noduli polmonari singoli vengono riscontrati incidentalmente; sebbene trial clinici di screening TC abbiano dimostrato come la grande maggioranza di tali lesioni siano di natura benigna, le linee guida correnti [6] consigliano, in un numero tutt’altro che trascurabile di casi, un loro monitoraggio mediante controlli TC seriati al fine di confermarne la stabilità numerica e dimensionale.

A fronte quindi di un sempre maggiore numero di casi in cui il radiologo è chiamato a identificare, valutare e consigliare un management dei noduli polmonari, gli strumenti tecnologici in grado di supportarlo in questo tipo di decisioni sono tuttora subottimali.

I risultati desiderabili al termine del progetto saranno quindi di disporre di tools efficaci che consentano:

- una migliore accuratezza diagnostica nella diagnosi dei noduli maligni;
- una precoce identificazione dei noduli maligni per ottenere un altrettanto precoce ed efficace inizio delle terapie;

- un’ottimizzazione e un risparmio delle risorse economiche su scala regionale e nazionale.

Si apre, inoltre, la prospettiva di impattare in modo sostanziale sulle strategie dello screening del tumore polmonare, sul quale si producono studi e trial da decenni, ma per il quale le evidenze continuano a impantanarsi nel numero elevato di falsi positivi [7].

### Ci sono già applicazioni di queste tecniche di analisi informatica avanzata in radiologia toracica?

La risposta è sì: nella letteratura scientifica recente stanno proliferando studi con risultati incoraggianti, di cui riportiamo alcuni esempi, ovviamente molto semplificati per motivi di spazio e chiarezza:

- in uno studio di recentissima pubblicazione [8], Nam *et al.* hanno presentato un algoritmo di detezione automatica basato sul deep learning, fatto “esercitare” su un set molto vasto di radiografie del torace (43000 esami, di cui 9200 patologici). Tale algoritmo si è rivelato un valido strumento per la detezione dei noduli polmonari, avendo avuto una performance superiore a quella dei radiologi con cui è stato messo “in competizione”, in particolare rispetto ai più giovani e meno esperti; quando impiegato come “secondo lettore”, ha consentito un significativo miglioramento della loro performance diagnostica. Un punto estremamente interessante messo in risalto dallo studio è che, poiché il sistema è stato addestrato sulla base delle informazioni e delle annotazioni fornite dai radiologi, i limiti della percezione umana si riflettono nelle sue stesse prestazioni;
- Causey *et al.* [9] hanno presentato “NoduleX”, un approccio sistematico per predire la malignità dei noduli polmonari basato su sistemi di deep learning con reti neurali convoluzionali (DL-CNN), sviluppato da un campione di più di 1000 esami TC, che ha dimostrato una capacità di classificazione delle lesioni (ovvero distinguere tra quelle con caratteristiche di benignità e quelle maligne) pari a quella di un gruppo di radiologi esperti, ottenendo un’AUC (Area Under the Curve) ROC (Receiver Operating Characteristic) di 0.99;
- un gruppo di ricerca [10] ha dimostrato la capacità di modelli CNNs (convolutional neural networks) di discriminare tra lesioni micronodulari (meritevoli di attenzione da parte del radiologo e di follow up in determinati contesti clinici o in presenza di determinati fattori di rischio per il paziente) e “non noduli”, ovvero reperti “falsi positivi”.

### Radiomics: l’utilizzo di tecniche di analisi avanzate per

### ottenere una “fenotipizzazione” delle lesioni polmonari

Algoritmi avanzati di analisi dell'immagine, originati da domini di AI, rendono possibile quantificare automaticamente in maniera riproducibile gli “imaging phenotypes” di una lesione estraendo un gran numero di caratteristiche dall'immagine radiologica. Questo processo, basato sull'AI, è denominato “radiomics”, e può fornire una caratterizzazione molto più dettagliata del fenotipo radiologico di una lesione di quanto sarebbe possibile con i tradizionali strumenti della semeiotica radiologica. I metodi *radiomici* sfruttano funzionalità predefinite o metodi di deep learning che possono automaticamente apprendere le presentazioni fenotipiche dai dati. Alcune di queste funzionalità analizzano caratteristiche che sono comprensibili dagli osservatori umani e sono spesso di natura “semantica” o semi-quantitativa; altre funzionalità catturano aspetti più complessi, non semantici, quali caratteristiche statistiche (ad esempio l'asimmetria di distribuzione dei valori di densità dell'immagine) o variazioni strutturali, di “texture” dei voxel (correlate all'eterogeneità strutturale delle lesioni tumorali) [11].

In letteratura sono già disponibili numerose testimonianze che indicano un'associazione tra tali biomarcatori e fattori prognostico/predittivi di risposta alle terapie, quali la natura maligna o benigna di una lesione, l'espressione di certi pattern di geni, la risposta o la resistenza a terapie specifiche: sebbene siano necessari ulteriori studi su campioni più ampi, alcuni ricercatori hanno ipotizzato come l'analisi radiomica potrebbe costituire un domani un'alternativa, o quanto meno un complemento, ai prelievi e alle analisi biotiche attualmente necessari per ottenere questo tipo di informazioni.

### Conclusioni

Gli esami radiologici contengono una quantità di informazioni che l'occhio e il cervello umano da soli non possono comprendere e gestire. I sistemi di AI, in un futuro probabilmente più vicino di quanto percepito dalla grande maggioranza dei radiologi stessi, diventeranno uno strumento utile se non indispensabile per gestire questa mole d'informazioni che solo adesso stiamo iniziando a comprendere. La figura professionale del radiologo dovrà cambiare, formarsi e aggiornarsi, e soprattutto non potrà essere testimone passiva di questo cambiamento.

Progetti di ricerca come DeepHealth sono un esempio concreto e “vicino” di come la sinergia con altre figure professionali altamente specializzate in grado di gestire sistemi AI molto complessi (informatici, ingegneri, matematici) potrà consentire questa importante transizione verso una nuova figura di radiologo e, contestualmente, di garantire una sor-

veglianza stretta sull'innovazione che, inevitabilmente, l'industria proporrà, avendo cura di verificarne il reale impatto, la sicurezza e l'efficacia. Tuttavia, assieme all'evoluzione professionale del radiologo l'introduzione della AI comporterà una domanda di crescita e aggiornamento per tutte le altre figure del sistema salute: dal decisore al tecnico coadiuvante, dal collega che chiede una diagnosi al cittadino che si vedrà/sentirà affidato ad un robot. Ecco perché contestualmente allo sviluppo tecnologico si deve produrre uno sviluppo culturale in cui le scelte cliniche assieme a quelle tecnologiche siano sempre basate sulla misura delle prove di efficacia e del valore di salute prodotto coinvolgendo in modo proattivo professionisti e cittadini secondo i canoni più moderni dell'HTA.

### Riferimenti bibliografici

- Bluemke D.: Radiology in 2018: Are You Working with AI or Being Replaced by AI? *Radiology*. 2018 May; 287(2): 365-366.
- Pesapane F., Codari M., Sardanelli F.: Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? *Radiologists again at the forefront of innovation in medicine*. *Eur Radiol Exp*. 2018 Oct 24; 2(1): 35.
- <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>
- <http://www.cdc.gov/genomics/translation/GAPPNet/index.htm>
- Nollo G., Anzivino S.: La sanità elettronica, bella e complessa. Necessità di nuovi modelli di HTA dedicati. *e-Health*, 2019, 67: 50-53.
- MacMahon H. *et al.*: Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017, *Radiology*. 2017 Jul; 284(1): 228-243.
- <https://www.osservatorionazionale screening.it/content/lo-screening-il-tumore-del-polmone-stato-dell%E2%80%99arte-consensus-meeting-italiano>
- Nam J.G. *et al.*: Development and Validation of Deep Learning-based Automatic Detection Algorithm for Malignant Pulmonary Nodules on Chest Radiographs. *Radiology*. 2019 Jan; 290(1): 218-228.
- Causey J.L. *et al.*: Highly accurate model for prediction of lung nodule malignancy with CT scans. *Sci Rep*. 2018 Jun 18; 8(1): 9286.
- Monkam P. *et al.*: CNN models discriminating between pulmonary micro-nodules and non-nodules from CT images. *Biomed Eng Online*. 2018 Jul 16; 17(1): 96.
- Rios Velazquez E. *et al.*: Somatic Mutations Drive Distinct Imaging Phenotypes in Lung Cancer. *Cancer Res*. 2017; 77(14): 3922-3930.