

## Il potenziale degli algoritmi di machine learning nella pratica clinica. Intelligenza artificiale, machine learning e deep learning

Intelligenza artificiale (AI), *machine learning* (ML) e *deep learning* (DL) sono termini che vengono frequentemente utilizzati come sinonimi, ma che in realtà differiscono tra loro.

AI è un termine generico che fa riferimento a quel campo dell'informatica dedicato alla progettazione e programmazione di sistemi in grado di risolvere problemi e di riprodurre attività proprie dell'intelligenza umana. Con ML si intende un sottogruppo dell'AI che consente alle macchine di apprendere dai dati, senza che queste siano programmate in maniera esplicita. Uno dei principali aspetti che caratterizzano il ML è sicuramente la dinamicità: le macchine ricevono una serie di dati e sono in grado di apprendere, apportando modifiche e migliorie agli algoritmi man mano che ricevono più informazioni su quello che stanno elaborando. In questo modo, durante la fase di addestramento (training), gli algoritmi tenderanno di massimizzare la loro capacità predittiva. Il ML nasce quindi dall'incontro tra statistica e informatica e ha l'obiettivo di elaborare modelli statistici da dataset molto vasti. Il DL rientra negli approcci di ML e incorpora modelli e algoritmi computazionali che si fondano sull'imitazione dell'architettura delle reti neurali biologiche presenti nel cervello.

### APPLICAZIONI DEGLI ALGORITMI DI MACHINE LEARNING ALLA PRATICA CLINICA

Il ML sta prendendo piede negli ambiti più disparati, grazie alla capacità di fornire previsioni su nuovi dati o di sintetizzare i dati tramite clustering, cioè creando dei raggruppamenti per i quali dati appartenenti al medesimo cluster condividono caratteristiche simili, mentre dati appartenenti a cluster diversi sono differenti. Per quanto concerne la pratica clinica, il ML potrebbe diventare presto uno strumento di supporto all'attività decisionale dei medici. Un quesito medico di indubbia rilevanza è sapere quanto il paziente sia a rischio di sperimentare un evento (per esempio, l'infarto) o di sviluppare una determinata condizione patologica. Gli algoritmi di ML potrebbero generare una stima del rischio di un paziente per uno specifico outcome, aiutando

il medico a impostare la terapia più adatta ed efficace. In maniera del tutto simile, tramite ML sarà possibile identificare quali pazienti potrebbero rispondere nel modo migliore a una terapia, guidando il medico nella scelta della strategia terapeutica migliore. La grande potenzialità dell'utilizzo del ML in campo medico risiede anche nella possibilità di identificare nuovi predittori di rischio, migliorando l'accuratezza diagnostica. Ne sono esempio i risultati di uno studio prospettico di coorte condotto nel Regno Unito, in cui quattro diversi algoritmi di ML sono stati confrontati all'algoritmo raccomandato dall'American Heart Association/American College of Cardiology (ACC/AHA) per la predizione di un primo evento cardiovascolare entro 10 anni. Uno dei risultati più interessanti del lavoro è che il diabete non era presente tra i fattori di rischio principali in nessuno dei quattro algoritmi di ML testati. Questo era in contrasto con l'algoritmo ACC/AHA, che vedeva il diabete come uno dei fattori con un impatto maggiore sul rischio cardiovascolare. Inoltre, erano presenti come fattori di rischio altre condizioni quali COPD, malattie mentali severe, prescrizione di corticosteroidi orali, alti livelli dei trigliceridi. I quattro algoritmi di ML hanno mostrato capacità predittive superiori a quelle del modello ACC/AHA. Oltre alle capacità predittive, il ML è caratterizzato dall'abilità di individuare pattern che vanno oltre la percezione umana. Questo potrebbe rendere il ML particolarmente utile nel *medical imaging*, fornendo un valido supporto nell'interpretazione delle immagini e riducendo i tempi richiesti per una diagnosi.

### MACHINE LEARNING: PUNTI CRITICI E PROSPETTIVE

La potenza degli approcci ML richiede un loro utilizzo consapevole ed è quindi necessario fare alcune considerazioni sulle criticità che accompagnano l'uso degli algoritmi di ML nella pratica clinica.

In primo luogo, bisogna sempre tener presente che la qualità degli algoritmi di ML dipende dalla qualità dei dati utilizzati nella fase di addestramento della macchina. Campioni subottimali, misure errate nei predittori ed eterogeneità degli effetti possono portare alla presenza di bias statistici. Si immagini di generare un algoritmo di ML utilizzando per l'addestramento dati ottenuti esclusivamente da soggetti caucasici: è abbastanza intuitivo pensare che tale algoritmo esibirà capacità predittive ridotte se applicato a soggetti asiatici o africani. Per minimizzare questo tipo di bias è consigliabile, per esempio, preferire dati

*Il machine learning potrebbe diventare presto uno strumento di supporto all'attività decisionale dei medici. Gli algoritmi potrebbero infatti generare una stima del rischio di un paziente per uno specifico outcome, migliorando l'accuratezza diagnostica e aiutando il medico a impostare la terapia più adatta ed efficace.*

provenienti da studi randomizzati invece che da studi osservazionali, o dati non dipendenti dal giudizio del medico, oppure utilizzare strumenti volti a valutare il rischio di bias nell'algoritmo.

Una seconda considerazione interessa l'approvazione dei software *ML-based* concepiti per la pratica clinica. Questi software sono definiti come *medical device* dal Food, Drug, and Cosmetic Act. Tra il 2017 e il 2018 quattordici AI/*ML-based* software sono stati approvati dalla FDA come *device*. Nell'aprile 2019 la FDA ha annunciato una revisione degli approcci regolatori per i software ML. Questa revisione si è resa necessaria a causa di alcune particolarità intrinseche di questi software, che rendono la loro approvazione più complessa rispetto a quella dei *medical device* tradizionali. Gli algoritmi di ML sono interattivi e, col passare del tempo, potrebbero avere un comportamento diverso rispetto al momento della loro approvazione. In aggiunta, una grossa fetta dei software (11 su 14) è stata approvata tramite il 510(k) pathway, che si basa sulla dimostrazione dell'equivalenza sostanziale tra il nuovo software e quello già in uso. Questo iter porterebbe col tempo a una catena di *device* sostanzialmente equivalenti tra loro ma di fatto molto diversi dal *device* originale. Non di meno, è fondamentale stabilire un percorso di approvazione che valuti anche l'efficacia e la sicurezza dei software basati su algoritmi ML e non solo la loro equivalenza.

Sembra evidente che il ML sarà sempre più presente in ambito medico. Le applicazioni di questi nuovi approcci sono numerose e rispondono a diverse domande della medicina moderna, come una migliore stratificazione dei pazienti e diagnosi più accurate in tempi ridotti. Il diffondersi degli approcci ML è reso possibile dalle grandi quantità di dati, generati da metodiche di laboratorio innovative e utilizzo di app per la salute e dispositivi mobili, raccolti in database sempre più complessi. Tuttavia, essendo il ML uno strumento così potente, è necessario un suo utilizzo responsabile. È quindi fondamentale prestare attenzione ad eventuali bias statistici e stabilire una regolamentazione che si adatti alla particolare natura di questi approcci, così da garantirne l'efficacia e la sicurezza.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano  
*Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*

## BIBLIOGRAFIA

- Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015; 132(20): 1920-30.
- Jakhar D, Kaur I. Artificial intelligence, machine learning and deep learning: definitions and differences. *Clin Exp Dermatol*. 2020; 45(1): 131-2.
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015; 521: 436-44.
- Peterson ED. Machine learning, predictive analytics, and clinical practice: can the past inform the present? *JAMA*. 2019; doi: 10.1001/jama.2019.17831. [Epub ahead of print].

