

Oncologia territoriale integrata: il machine learning e il deep learning per una medicina personalizzata e di precisione

Stefano Giordani Responsabile Oncologia Territoriale, Area Ovest AUSL, Bologna

Francesca Giuliani Esperto AI e Telemedicina Regione Piemonte, Coordinatore Didattico AOU, Novara

Daniela Lucini ■ Exercise Medicine Unit, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Stefania Gori 📮 Presidente Rete Oncologica Pazienti Italia, Milano

Antonio Maestri Direttore UOC Interaziendale Oncologia Territoriale, Imola

Giovanni Brandi Direttore Scuola di Specializzazione in Oncologia, Alma Mater Studiorum,

Università degli Studi di Bologna

Stefano Magno Center of Integrative Oncology, Policlinico Gemelli e Fondazione Komen, Roma

Claudia Maggiore

Center of Integrative Oncology, Policlinico Gemelli e Associazione Onconauti, Roma

Luigi Cavanna ■ Reparto Oncologico, Ospedale di Piacenza

Silvia Gheorghita 📕 Presidente Nazionale Associazione Onconauti, Bologna

Paola Varese Direttore Scientifico Nazionale FAVO, Direttore SC Medicina a indirizzo oncologico Presidio Ovada ASL

Alessandria

Michele Nichelatti = Fondazione Malattie del Sangue, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

L'intelligenza artificiale (IA)^a mira a utilizzare la "computer science" per svolgere compiti decisionali tipici dell'intelligenza umana.

Oggi, pur lontani da questo traguardo, abbiamo l'opportunità, attraverso studi ad hoc – in particolare utilizzando il machine learning (ML) – di migliorare diagnosi e terapia dei tumori, la qualità di vita e le opportunità riabilitative dei pazienti, anche attraverso la creazione di una rete di oncologia di precisione inclusiva del massimo numero di pazienti.¹

La maggioranza dei Centri oncologici di eccellenza presenti nelle regioni italiane sta accumulando una grande esperienza nell'impiego della IA, grazie soprattutto alla programmazione di grandi studi multicentrici internazionali, che

possono garantire la quantità "critica" di dati necessari al ML e al deep learning^b (DL); negli ultimi 12 mesi sono comparsi centinaia di articoli scientifici sull'uso di IA o ML/DL in ambito oncologico, comprendenti numerose revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi relative ai 5-10 anni precedenti.

In campo diagnostico, le IA con l'aiuto di tecniche di DL, radiomica, multiomica e radiogenetica, stanno ampliando gli orizzonti dell'oncologia grazie anche alla capacità di analizzare in tempi brevi enormi quantità di parametri, con sensibilità e specificità spesso superiori a quelle dell'occhio umano: non a caso, la Fda ha già approvato l'uso di numerosi sistemi di IA per l'uso nella pratica clinica.

I tumori della prostata, della mammella e del polmone sono quelli per cui si sono fino ad ora dimostrati i maggiori vantaggi, ma sono numerosi i contributi anche sui tumori cutanei, della tiroide, ginecologici, urologici, neurologici e gastrointestinali.

In Italia, ad esempio, vi sono studi e metanalisi, che attestano l'efficacia ed efficienza di sistemi di diagnosi automatizzata computer-assisti-

a Il termine viene qui usato in senso lato; per precisazioni si vedano gli articoli di Manca e Ghiotto in questo stesso numero di Monitor.

b ML e DL differiscono per vari aspetti, tra cui l'uso o meno di reti neurali, le modalità di "addestramento" della macchina e altri; trovano oggi applicazioni di successo in particolare nell'interpretazione di immagini radiologiche.

I tumori della prostata, della mammella e del polmone sono quelli per cui si sono fino ad ora dimostrati i maggiori vantaggi

ta.² Molte di queste ricerche indicano anche una parallela riduzione dei costi a carico del Servizio sanitario nazionale (Ssn).

Dal punto di vista terapeutico, le applicazioni dell'IA nei diversi scenari clinici hanno per ora valenza sperimentale preliminare (è maggiore la capacità discriminante sui numerosi parametri genetici, clinici, demografici e relativi agli stili di vita, che consente la creazione di sottogruppi di pazienti più omogenei, da trattare con terapie di precisione). Sempre nel settore terapeutico le IA sono usate per identificare nuovi target biomolecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci "target".

La texture analysis (TA) è una tecnica di IA sviluppata negli ultimi anni per aiutare i radiologi a quantificare i parametri indicativi della eterogeneità tumorale; questa tecnica potrà avere un forte impatto nella predizione della risposta ai trattamenti dei pazienti in fase metastatica e nella stratificazione prognostica (ad es. per i tumori del polmone, stomaco, fegato, retto, mammella).

Un settore di successo per il ML in campo oncologico è quello della stratificazione in funzione del rischio, utile per il decision-making prognostico e terapeutico, come ad esempio nel caso dei test multigenomici predittivi (ad esempio, Oncotype DX, per i tumori al seno), che ha permesso di evitare chemioterapia in pazienti a rischio basso con scarsa probabilità di beneficio. Una ulteriore situazione di interesse è quella degli uomini con diagnosi di neoplasia prostatica, una gran parte dei quali non richiederebbe trattamenti aggressivi in quanto non destinata a causare la morte o un rischio per la salute del paziente. Lo sviluppo di sistemi di diagnosi computer-assistita automatizzati si sta rivelando in grado di caratterizzare i tumori della prostata sulla base del loro potenziale di aggressività.3

La combinazione dei dati relativi alle mutazioni biomolecolari su biopsie tessutali o liquide (radiogenomica) con le informazioni cliniche è un altro settore in cui il ML/DL potranno facilita-

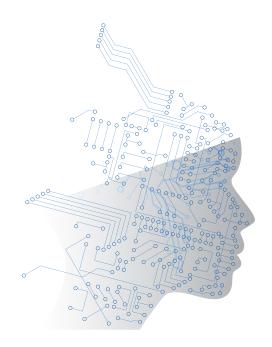
re trattamenti personalizzati dei tumori del polmone, che rappresentano ormai un paradigma della oncologia di precisione.⁴

Queste applicazioni del ML già oggi si traducono in benefici pratici: miglioramento dei risultati terapeutici complessivi, evidente miglioramento della qualità di vita dei pazienti, non più sottoposti a trattamenti inappropriati, riduzione di costi dei trattamenti "di precisione" grazie alla miglior selezione degli stessi. Inoltre la maggiore rapidità del decision making e la capacità di analizzare grandi quantità di dati tende a ridurre i tempi dei diversi iter diagnostico-terapeutici, che, in particolare nella nuova era del Covid, facilita il mantenimento degli standard previsti dai Pdta.

Il cancro sta diventando per molti pazienti una malattia cronica con cui convivere al meglio; maggiore attenzione va posta - nel setting adiuvante - per gli effetti collaterali a lungo termine, che spesso determinano rallentamento della ripresa funzionale dei pazienti in termini di qualità di vita e di reinserimento lavorativo. Questi fenomeni portano a un'inaccettabile marginalizzazione sociale e finanziaria, ma purtroppo non vengono adeguatamente considerati nei trial clinici. L'IA può rappresentare una più efficace modalità di valutazione automatizzata dei patient report outcomes (Pro) raccolti con le nuove possibilità di telemonitoraggio oggi disponibili (si veda capitolo sul telemonitoraggio oncologico; Pnrr M6C1 1.2.3) e potrà fornire un'analisi automatizzata dei bisogni riabilitativi e di tutti gli altri bisogni reali e percepiti di questa nuova cronicità oncologica;⁵ in aggiunta, potrebbe consentire una rimodulazione "di precisione" anche dei percorsi di follow up, spesso basati su consuetudini non appropriate.

In sintesi: nel settore dell'oncologia territoriale integrata, raccordata con l'oncologia ospedaliera in tutte le sue declinazioni chirurgiche o meno, si hanno elementi sufficienti per asserire che il ML possa rivoluzionare la diagnosi, la prognosi e il trattamento^c e i percorsi dei malati. Ser-

c La letteratura segnala anche risultati non favorevoli, come ad esempio nel caso dei sarcomi uterini, e evidenzia il rischio che la complessità delle procedure di calcolo possa rappresentare una barriera alla traslazione dei risultati degli studi nella pratica clinica.



vono piattaforme multidisciplinari e i necessari investimenti per garantire uno sviluppo tecnologico, che proceda di pari passo con gli avanzamenti dei vari settori della ricerca clinica.¹

Per ottenere risultati favorevoli e traslabili nella clinica, e nella stessa organizzazione del Ssn (ovvero per garantire che la performance predittiva e la sicurezza delle tecnologie di IA sia al massimo livello) si richiedono processi di validazione robusti e trasparenti, identificando accuratamente i possibili bias; sarà necessario anche approfondire le caratteristiche e i limiti del ML e delle IA in senso lato, e applicare tutti i principi etico-scientifici che partono dalle dichiarazioni di Asilomar, fino all'Artificial intelligence act o che possono derivare da una lettura attenta e selettiva della letteratura scientifica.

Emerge dalla totalità degli studi pubblicati il ruolo critico della costituzione di team, in cui

a fianco dei ricercatori clinici siano presenti infrastrutture tecnologiche e di supporto tecnico di livello adeguato e con adeguata potenza di calcolo, coerenti con quanto previsto dalle regole del Gdpr europeo, in grado quindi di rivoluzionare realmente l'attuale sistema di assistenza oncologica italiana, mantenendolo al passo dei Paesi europei più avanzati.

Si tratta di un grande sforzo collettivo, che richiederà inevitabilmente nei prossimi anni una grande attenzione da parte di tutte le regioni alla formazione, per facilitare il coinvolgimento di tutti i professionisti dell'area sanitaria nei progetti e processi di telemedicina, facilitando quindi la continuità ospedale-territorio e promuovendo il coinvolgimento attivo delle associazioni e dei servizi sociali.

Servono piattaforme multidisciplinari e i necessari investimenti per garantire uno sviluppo tecnologico che proceda di pari passo con gli avanzamenti dei vari settori della ricerca clinica

Bibliografia

- Luchini C, Pea A, Scarpa A. Artificial intelligence in oncology: current applications and future perspectives. J Cancer 2022; 126: 4-9.
- Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Badalamenti M, Desai M, Chandrasekar VT, et al. Computer-aided detection versus advanced imaging for detection of colorectal neoplasia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 6: 793-802.
- Giannini V, Mazzetti S, Defeudis A, et al.
 Fully automatic artificial intelligence
 system able to detect and characterize
 prostate cancer using multiparametric
 mri: multicenter and multi-scanner
 validation. Front Oncol 2021; 11: 718155.
- Cucchiara F, Petrini I, Romei C, et al. Combining liquid biopsy and radiomics for personalized treatment of lung cancer patients. State of the art and new perspectives. Pharmacol Res 2021; 169: 105643.
- Giordani S, Maggiore C, Pirani M, et al. Teleoncology for symptoms management, lifestyle modifications and patient Empowerment in cancer survivors: a digital-enhanced program of integrative Rehabilitation of "Onconauti" Association, AIOM, 2022, in press.