

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

**Sistemi di supporto alla decisione clinica ai fini
dei trapianti d'organo**

Relatore:

PROF. GIOVANNI SPARACINO

Laureando:

LORENZO SEMENZATO

1217419

Anno Accademico 2021/2022

Abstract

Il trapianto rappresenta oggi la soluzione migliore nei casi di gravi insufficienze d'organo e in alcuni pazienti oncologici. La domanda di trapianti è in continuo aumento e nei casi di fegato e rene supera il numero di organi disponibili, portando a lunghe liste d'attesa e alla conseguente morte di molti pazienti. È quindi necessaria un'ottimizzazione di tutti i processi decisionali affini ai trapianti, ad esempio nelle scelte sull'assegnazione degli organi e sullo scarto di quelli considerati non idonei al trapianto. Questo progresso può certamente derivare dall'impiego di sistemi di supporto alla decisione clinica combinati alle moderne tecniche di intelligenza artificiale. Gli attuali punteggi utilizzati ad esempio per l'assegnazione degli organi o l'abbinamento fra donatori e riceventi non sono sufficienti a risolvere in maniera ottimale tali problemi. Tecniche di machine learning consentono, invece, di tenere in considerazione molte più variabili, riuscendo anche a trovare relazioni non-lineari fra esse. Tuttavia, l'implementazione e l'utilizzo clinico dei sistemi di supporto alla decisione può incontrare diversi ostacoli sia per gli utenti che per i progettisti. A questo si aggiunge il bisogno per i sistemi di intelligenza artificiale di avere dati di alta qualità, problema abbastanza rilevante considerato lo stato attuale di utilizzo della principale fonte di questi, ossia il Fascicolo Sanitario Elettronico.

Indice

1	Sistemi di supporto alla decisione clinica (CDSS)	1
1.1	Introduzione ai CDSS	1
1.2	Classificazione dei CDSS	2
1.2.1	Sistemi basati sulla conoscenza	2
1.2.2	Sistemi non basati sulla conoscenza	3
1.3	Aspetti critici in medicina e possibili benefici dei CDSS	4
1.4	Scopo della tesi	5
2	I trapianti d'organo e possibile supporto alle decisioni mediante l'intelligenza artificiale	7
2.1	Introduzione	7
2.2	Donazione dopo la morte e donazione in vita	7
2.3	Sbilanciamento fra domanda e offerta: cause e conseguenze	8
2.3.1	Possibili soluzioni	10
2.4	L'impiego di soluzioni di intelligenza artificiale	11
2.4.1	Big Data ed Electronic Health Record	11
2.4.2	Cenni sulle tecniche di Machine Learning	13
3	Analisi delle problematiche affini ai trapianti e relative soluzioni	17
3.1	Assegnazione degli organi e accoppiamento donatore-ricevente	17
3.1.1	Rete neurale ricorrente per il problema del D-R matching	19
3.2	Segmentazione epatica	20
3.3	Diagnosi di steatosi epatica	21
3.4	Trapianti d'organo in oncologia	23
3.5	Terapia immunosoppressiva personalizzata	24
4	Problemi aperti, rischi e sfide future	27
4.1	I problemi per gli utenti	28
4.2	I problemi per i progettisti	29

4.3	Il problema dei costi	29
4.4	I problemi dell'integrazione clinica dell'IA	30
5	Conclusioni	31

Capitolo 1

Sistemi di supporto alla decisione clinica (CDSS)

1.1 Introduzione ai CDSS

L'informatica possiede innumerevoli campi d'applicazione. Tra gli strumenti informatici più promettenti in ambito sanitario ci sono sicuramente i sistemi di supporto alla decisione clinica (CDSS). Questi sono programmi progettati per migliorare l'assistenza sanitaria, riducendo gli errori medici ed aumentando la qualità e l'efficienza dei servizi. In particolare i CDSS aiutano i medici nei processi di decisione, abbinando ad una base di conoscenza informatizzata i dati specifici del paziente e generando quindi valutazioni e consigli mirati. Il medico, quindi, combina la propria conoscenza ed esperienza con l'output del CDSS e prende la decisione. L'output può avere diversa natura a seconda del design e dell'ambito di impiego del CDSS e generalmente è costituito da messaggi, linee guida, *order set*, *workflow* clinici, calcolatori o viste dei pazienti organizzate per concetti clinici. È bene chiarire fin da subito che i CDSS sono uno strumento di ausilio per i medici e non ne sostituiscono la figura [1], [2].

Gli ambiti di utilizzo dei CDSS sono vari e sono riassunti nella figura 1.1. Per quanto riguarda il loro impiego in ambito diagnostico, verrà trattata la valutazione di steatosi epatica nei fegati dei donatori (nella sezione 3.3). Nell'ambito delle decisioni riguardanti la scelta del trattamento verranno discussi i problemi dell'assegnazione degli organi e dell'accoppiamento donatore-ricevente, della segmentazione epatica pre-operatoria e del trapianto in ambito oncologico (rispettivamente nelle sezioni 3.1, 3.2 e 3.4). Per quanto riguarda l'assistenza al trattamento sarà analizzato il supporto alla terapia immunosoppressiva (sezione 3.5).

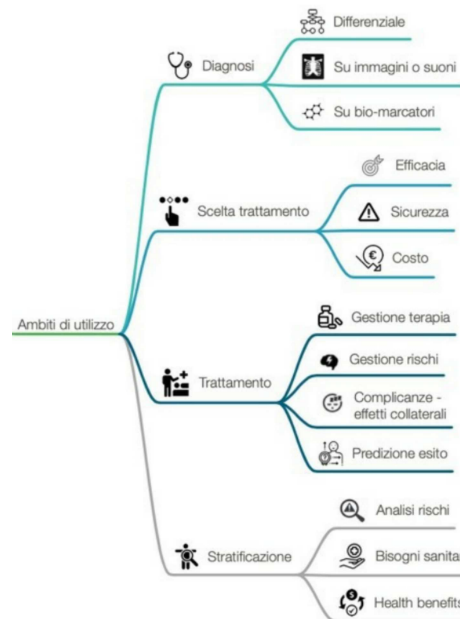


Figura 1.1: Ambiti di utilizzo dei CDSS [3].

1.2 Classificazione dei CDSS

Esistono diverse classificazioni per i sistemi di supporto alla decisione clinica. Verrà utilizzata una classificazione che li discrimina in base alla conoscenza, che determina come il sistema utilizza i dati a disposizione per produrre un output di supporto per il medico.

1.2.1 Sistemi basati sulla conoscenza

I sistemi basati sulla conoscenza utilizzano regole “se... allora” che vengono valutate sui dati del particolare caso clinico, producendo un output. Le regole possono essere definite utilizzando i principi della medicina basata sull’evidenza (*evidence-based medicine*, EBM), ovvero traendo prove dalla letteratura scientifica e dalla pratica clinica. Ogni tipo di fonte ha un suo grado di qualità ed un rischio di bias. Nella figura 1.2 si nota che la qualità dell’evidenza è crescente man mano che ci si avvicina al vertice della piramide, occupato dalle revisioni sistematiche di più studi. Queste fonti sono anche quelle con il rischio di bias minore, ma sono anche le più dispendiose in termini di tempo e risorse [3].

Preparazione della base di conoscenza Con più di 800.000 articoli scientifici prodotti ogni anno [3], la ricerca sulla letteratura scientifica è da molti medici considerata “ingestibile e difficilmente applicabile alle loro pratiche cliniche” [4]. La ricerca manuale, infatti, si articola in diversi passi ed è un processo molto lungo e che richiede un frequente aggior-

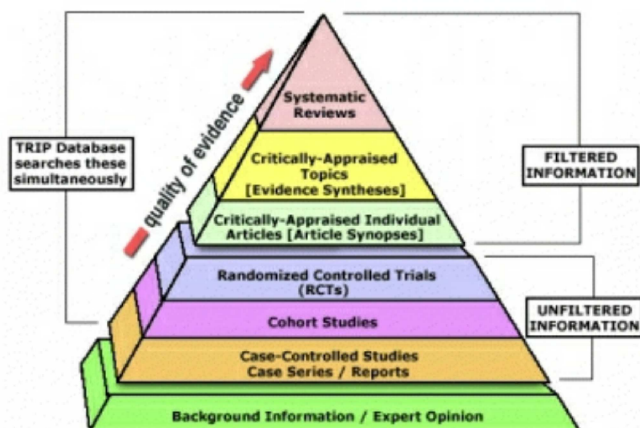


Figura 1.2: Piramide della conoscenza [3].

namento. A tal proposito Sim et al. nel 2001 in [4] si concentravano su una sottoclasse di CDSS, definiti *evidence-adaptive*, ovvero dei sistemi capaci di rimanere al passo con la più recente letteratura scientifica riuscendo ad integrarla nella propria base di conoscenza e quindi fornendo il supporto migliore possibile. Inoltre, Sim et al. sollevavano un problema che oggi sembra essere arrivato ad una svolta: l'automazione dei compiti appena descritti. Infatti, negli ultimi anni, l'intelligenza artificiale (IA) ha vissuto notevoli progressi e uno degli sviluppi più interessanti riguarda il *Natural Language Processing* (NLP), che combinato al *Deep Learning* permette di estrarre informazioni dai testi considerando il contesto circostante. Questo consentirebbe quindi di ricavare automaticamente concetti dalla letteratura scientifica e mantenere così allo stato dell'arte la base di conoscenza. M. Mangia in [3] sottolinea che nel suo complesso il processo sarebbe comunque solo semi-automatico, dal momento che “dopo la distillazione automatica, segue sempre un processo di revisione manuale condotto da persone qualificate che validano i contenuti e rifiniscono il lavoro prodotto dall'IA”. Non si tratta quindi di un sistema totalmente autonomo, come sono invece i sistemi non basati sulla conoscenza.

1.2.2 Sistemi non basati sulla conoscenza

I sistemi non basati sulla conoscenza utilizzano metodi di intelligenza artificiale come il machine learning. Non hanno bisogno di regole programmate esplicitamente, né di aiuto da parte di esperti, ma hanno comunque bisogno di una fonte di dati da cui imparare. Le tecniche di IA più utilizzate nei CDSS sono reti neurali artificiali, macchine a vettori di supporto e foreste casuali e verranno presentate nella sezione 2.4. Attualmente, il più grande problema dell'applicazione clinica dell'IA risiede nella difficoltà di interpretazione e spiegazione dei risultati che si ottengono, dal momento che questi modelli operano come una “black box”

[1], [3]. Questo aspetto verrà approfondito nella sezione 4.4.

1.3 Aspetti critici in medicina e possibili benefici dei CDSS

Esistono diverse problematiche in medicina che possono trarre beneficio dall'utilizzo di CDSS. Alcune stime [5] indicano che in Italia il 53% dei medici ed il 73% degli specialisti ammette di prescrivere farmaci a scopo difensivo¹. Il 71% dei medici prescrive esami di laboratorio a scopo difensivo, il 76,5% esami strumentali. Il costo di tali esami e farmaci arriva al 10,5% del bilancio della sanità, una somma enorme considerando che è lo 0,75% del PIL. Un CDSS costruito sulle evidenze scientifiche (EBM) potrebbe ridurre tale spesa, fornendo al medico una serie di linee guida, *order set* e *workflow* clinici che porterebbero ad una migliore appropriatezza clinica, evitando la prescrizione di esami e farmaci non basata sull'evidenza [3].

Un altro aspetto molto rilevante riguarda le terapie farmacologiche, spesso costituite da una combinazione di farmaci per sfruttare interazioni farmaco-farmaco sinergiche e benefiche. Seppur ben documentate, queste interazioni possono portare anche a effetti dannosi [6], che sommate a errori sulla scelta del farmaco, del dosaggio e della posologia portano a oltre 98000 decessi l'anno [3]. A tal proposito CDSS basati su sistemi per l'immissione computerizzata dell'ordine medico (CPOE) hanno grande successo nel ridurre questi errori, producendo opportuni avvisi al medico in caso di problemi nei farmaci e nelle dosi inserite nella prescrizione [1].

Ulteriore caso interessante è quello della resistenza agli antibiotici. In Europa, infatti, si verificano ogni anno 4 milioni di infezioni da germi antibiotico-resistenti che causano oltre 37 mila decessi e portano ad una spesa complessiva (non solo sanitaria) di circa 1,5 miliardi di euro l'anno [7]. Secondo la *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) quasi la metà degli utilizzi di antimicrobici negli ospedali è inappropriata o non necessaria. Per questo è necessario un miglioramento del loro impiego clinico, realizzabile anche grazie a CDSS integranti informazioni sul paziente, record medici elettronici e inserimento computerizzato delle ricette mediche, il cui impatto positivo è stato dimostrato in [8].

¹La medicina difensiva è “quell’atteggiamento dei medici caratterizzato o dal prescrivere test/procedure diagnostiche/visite o dall’evitare pazienti/trattamenti ad alto rischio e tutto ciò allo scopo principale (ma non necessariamente esclusivo) di ridurre la propria esposizione al rischio di accuse di malasanità”[5].

1.4 Scopo della tesi

Questo elaborato si concentra su un'importantissima tematica: i trapianti d'organo. Il trapianto rappresenta la soluzione migliore in molti casi patologici e ciò comporta, insieme ad altri fattori, uno sbilanciamento fra la domanda e l'offerta di organi. Si rendono dunque necessari degli strumenti che ottimizzino i processi decisionali associati al trapianto. Nella trattazione che segue faremo quindi un approfondimento di tale argomento (Capitolo 2) e poi una presentazione delle soluzioni alle maggiori problematiche ad esso collegate (Capitolo 3), con particolare attenzione a quelle basate sull'intelligenza artificiale (IA). Saranno infine (Capitolo 4) descritti alcuni possibili problemi derivanti dall'impiego dei sistemi di supporto alla decisione e dell'IA.

Capitolo 2

I trapianti d'organo e possibile supporto alle decisioni mediante l'intelligenza artificiale

2.1 Introduzione

Il trapianto è oggi una delle soluzioni preferite nei casi di gravi insufficienze di organo o gravi malattie del sangue non curabili con altri trattamenti medici. Per rene e pancreas, il trapianto costituisce il trattamento migliore, più efficace e tollerabile rispetto alla dialisi o alla somministrazione di insulina. Per quanto riguarda cuore, polmoni e fegato rappresenta l'ultima opzione salvavita nello stadio terminale della malattia [9]. Si tratta di una pratica diffusissima e clinicamente molto affermata, infatti solo nel 2018, secondo la *Global Observatory of Donation and Transplantation* ci sono stati 140.964 trapianti d'organo in tutto il mondo [10].

2.2 Donazione dopo la morte e donazione in vita

Esistono due principali forme di donazione post-morte degli organi: la donazione in seguito a morte cerebrale (*donation after brain death (DBD)* o *neurological determination of death (NDD)*) e la donazione in seguito a morte circolatoria (*donation after circulatory death, DCD*). La prima (DBD) è una delle maggiori fonti di organi e la sua determinazione è dettata da criteri molto precisi, anche se non ancora standardizzati a livello globale [10], tra cui coma irreversibile, assenza di riflessi del tronco encefalico e apnea. L'altro tipo di donazione avviene in seguito a morte circolatoria, definita tramite criteri cardiaci come la verifica in un certo arco temporale dell'assenza di attività elettrica proveniente dal cuore [11].

Nonostante i donatori da morte circolatoria siano generalmente individui più giovani e sani, il trapianto di organi DCD è tra i più rischiosi ed è associato a frequenti fallimenti dell'organo. A tal proposito saranno molto utili gli strumenti di supporto pre-trapianto presentati nel capitolo 3, dato che in questi casi risulta cruciale l'analisi dei dati di donatore e ricevente, come ad esempio età, causa della morte e indice di massa corporea.

Un altro tipo di donazione molto promettente è la donazione in vita di rene e fegato. In Italia queste sono frequenti e vengono effettuati più di 300 interventi l'anno [12]. I due principali vantaggi di questo tipo di trapianto sono il suo potenziale impiego preventivo, ossia prima del fallimento dell'organo, consentendo di evitare la terapia emodialitica, e il trapianto precoce effettuato subito dopo l'insufficienza [10].

2.3 Sbilanciamento fra domanda e offerta: cause e conseguenze

La sopravvivenza dell'organo, del paziente e la percentuale di questi ultimi in condizione di lavorare hanno raggiunto ottimi valori. Infatti, come si evince dalla figura 2.1, nel caso di trapianto di rene, il 92% degli organi e il 97,3% dei pazienti sopravvivono a distanza di un anno, mentre il 93% di questi ultimi è in grado di lavorare. Anche i trapianti di fegato possiedono buoni dati in merito, rispettivamente 81,9%, 86,5% e 85,5%. È importante notare che i due tipi di trapianti appena citati sono anche i più frequenti e nel 2018 in Italia sono stati rispettivamente 1831 e 1159 a fronte dei 3407 trapianti totali (senza considerare quelli da donatori in vita) [13].

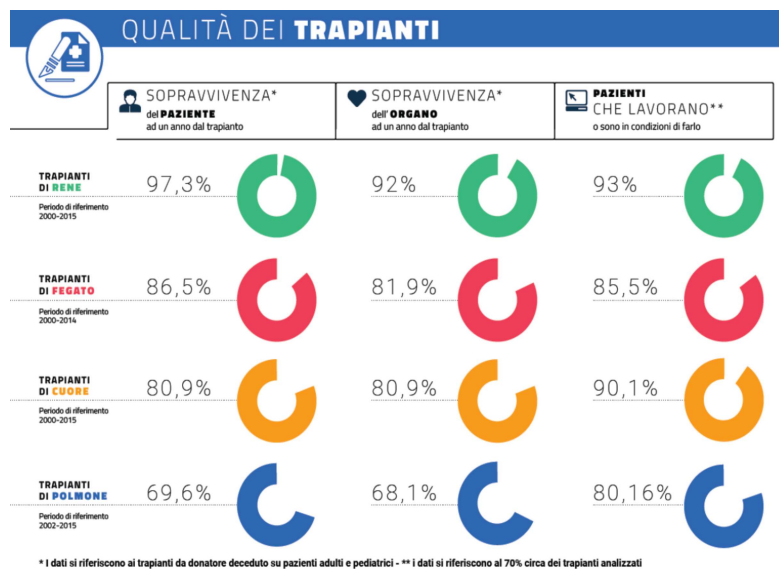


Figura 2.1: Dati italiani sul successo dei trapianti e qualità di vita post-operazione [13].

Tuttavia, esiste un grave problema nella disponibilità di organi. Questo determina la presenza di lunghissime liste d'attesa per i candidati alla ricezione, che in Europa arriva anche a 3-5 anni di attesa per il trapianto di reni. Come possiamo vedere dai dati della *Health Resources & Services Administration* riportati in tabella 2.1, nel 2021 la differenza fra la domanda e l'offerta di reni e fegato è stata critica [14]. Per questo motivo, le soluzioni presentate nel capitolo 3 riguarderanno particolarmente questi due organi.

Organ	Needed	Received
Kidney	90,483	24,670
Liver	11,611	9,236
Heart	3,502	3,817
Lung	1,051	2,524
Other*	290	1,108

Tabella 2.1: Pazienti in lista d'attesa e trapianti effettuati per organo. La voce *Other* include trapianti di faccia, mani e parete addominale [14].

Periodi di attesa così lunghi portano ad alti tassi di mortalità che sfiorano anche il 10%, come possiamo vedere nella tabella 2.2. Un ulteriore campanello d'allarme è il trend positivo della

Year	Region			
	US	EuroTransplant ^a	Scandiatransplant ^b	UK
2018	113,759 (5565)	14,129 (1289)	2660 (129)	6077 (400)
2017	115,759 (5850)	14,773 (1386)	2629 (111)	6044 (411)
2016	119,362 (6199)	14,533 (1370)	2487 (100)	6388 (457)
2015	122,071 (6688)	14,560 (1437)	2402 (105)	6476 (466)
2014	123,851 (6727)	14,928 (1387)	2280 (99)	6943 (429)
2013	121,272 (6488)	15,292 (1392)	2211 (122)	7026 (456)
2012	117,040 (6585)	15,027 (1543)	2116 (112)	7332 (466)
2011	112,816 (6786)	15,499 (1552)	2093 (118)	7636 (508)
2010	110,375 (6624)	15,591 (1561)	2117 (102)	7800 (511)

Tabella 2.2: La tabella mostra il numero di pazienti in attesa di trapianto e, tra parentesi, i pazienti morti durante l'attesa [10].

domanda di trapianti, dovuto all'aumento del diabete e delle malattie del fegato [10].

Prima di analizzare le soluzioni, occorre descrivere le cause della carenza di organi. Una di queste è la registrazione del consenso alla donazione dell'organo dopo la morte, che può essere fatta in due diversi modi, a seconda del sistema adottato dallo specifico Stato. Il primo sistema è detto *opt-in* e necessita di un consenso esplicito alla donazione da parte dell'interessato. Il secondo, invece, è detto *opt-out* e considera il consenso come scelta predefinita, comunque revocabile in qualsiasi momento. Intuitivamente, un sistema *opt-out* porta ad un numero maggiore di donazioni, oltre a semplificare la procedura relativa alla registrazione del consenso, sia dal punto di vista materiale e burocratico che emotivo. Tuttavia rimangono aperti dibattiti su questo sistema e sui problemi etici che originano da

esso, come la difficile identificazione della reale volontà dell'interessato in caso di consenso non esplicito.

L'Italia può essere considerata un sistema *opt-out soft*, visto che in caso di assenza di dichiarazione di volontà il prelievo di organi è consentito salvo opposizione alla donazione da parte dei familiari [15]. In Italia secondo i dati contenuti nel report 2021 del Centro Nazionale Trapianti [16], la dichiarazione è stata compilata solo dal 25% della popolazione maggiorenne (11.960.876 su 47.938.529, in netto aumento dall'introduzione della carta d'identità elettronica) con il 72,8% di consensi.

Un altro sistema alternativo è il *mandated consent*, che impone a tutti gli individui adulti di prendere una decisione sulla donazione dei propri organi, rimuovendo sì il problema appena esposto, ma generando altri problemi etici riguardanti l'imposizione della scelta. Esistono altri problemi della stessa natura inerenti alle difficoltà nella determinazione clinica e nell'accettazione pubblica della morte cerebrale, la possibile pressione del ricevente nei casi di donazione in vita e la rimozione degli organi ai pazienti in via di eutanasia mentre sono ancora vivi.

Collegata al problema del consenso, la percezione pubblica dei trapianti e la scarsa informazione a riguardo influenzano non solo i potenziali donatori, ma anche i riceventi. I primi, infatti, provano un senso di sfiducia nel sistema, mentre i secondi ritengono il trapianto "un'ultima spiaggia" e preferiscono rimanere in dialisi [10].

2.3.1 Possibili soluzioni

Lewis et Al. in [10] analizzano le possibili soluzioni a questi problemi, presentando dei modi per ridurre la domanda ed aumentare l'offerta di organi. La riduzione della domanda potrebbe essere ottenuta aumentando l'alfabetizzazione sanitaria, attraverso una maggiore educazione sulle malattie e quindi un aumento dell'efficacia della loro prevenzione. Questo porterebbe molto probabilmente ad una diminuzione delle persone che sviluppano patologie croniche, ad esempio ai reni. Per aumentare la quantità di organi disponibili per il trapianto si possono percorrere diverse strade: aumentare i consensi alla donazione, attraverso una migliore comunicazione del fenomeno oppure concedendo un compenso economico ai donatori; estendere i criteri che determinano l'idoneità alla donazione a persone ad alto rischio come quelle in età avanzata, con problemi vascolari, in condizioni di obesità o comunque in alcune condizioni di comorbidità; identificare precocemente i possibili donatori.

In questa sede sarà preso in carico un altro aspetto, ovvero l'analisi di strumenti capaci di ottimizzare le decisioni pre-trapianto, ad esempio migliorando la gestione delle liste d'attesa e le diagnosi, e post-trapianto, come nel supporto alla terapia immunosoppressiva.

2.4 L'impiego di soluzioni di intelligenza artificiale

Le soluzioni basate sull'intelligenza artificiale rivestiranno grande importanza in questo elaborato. È opportuno, quindi, spiegare il motivo di questa scelta e presentare le principali tecniche di Machine Learning.

2.4.1 Big Data ed Electronic Health Record

Il Fascicolo Sanitario Elettronico (o, in inglese, *Electronic Health Record*) è uno strumento informatico istituito dalle regioni in grado di raccogliere tutti i dati inerenti alla storia sanitaria di ciascun cittadino e capace di interoperare con i sistemi delle altre regioni. I principali vantaggi derivanti dalla sua adozione sono molteplici, e comprendono la possibilità di consultare e registrare informazioni e documenti inerenti ad un paziente in tutto il territorio nazionale e la dematerializzazione del cartaceo [17]. Inoltre, una sua adozione capillare porterebbe alla creazione di una fonte di dati, anzi di veri e propri *big data* che se analizzati con tecniche di intelligenza artificiale potrebbero avere un potenziale ruolo di supporto alla prevenzione, alla diagnosi, al trattamento delle malattie ed alla ricerca clinica [18].

Secondo la *Fondazione Smith Kline*, la creazione di un Repository Sanitario Nazionale costituirebbe un “motore per l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale all'interno del Sistema Sanitario italiano” [19], dal momento che queste tecniche necessitano di enormi quantità di dati per essere efficaci. Si tratta infatti di approcci *data-driven*, che partendo dai dati (e non dalle ipotesi) riescono a scoprire le relazioni nascoste e non-lineari fra le variabili in gioco. Ad esempio, nel caso dell'assegnazione degli organi i modelli standard come il *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) non tengono conto di queste relazioni e dunque il loro potere predittivo è limitato [20], [21].

È opportuno, dunque, fare una panoramica sull'impiego del Fascicolo Sanitario Elettronico che in Italia, purtroppo, trova qualche problema di realizzazione. Infatti sebbene i livelli di implementazione del FSE abbiano raggiunto ottimi valori (figura 2.2), con due sole regioni (Liguria e Umbria) di poco sotto al 90%, il suo utilizzo rimane molto limitato [22].

Come si nota dalla figura 2.3 esistono grandissime differenze di utilizzo fra le varie regioni, delle quali sette arrivano vicine al 100%, mentre ben otto sono sotto al 10%, di cui cinque che non lo utilizzano affatto.

Per quanto riguarda il numero di medici che alimentano il FSE, i dati sono ancora meno incoraggianti visto che, ad eccezione della Valle d'Aosta, i valori sono prossimi allo zero (figura 2.4).

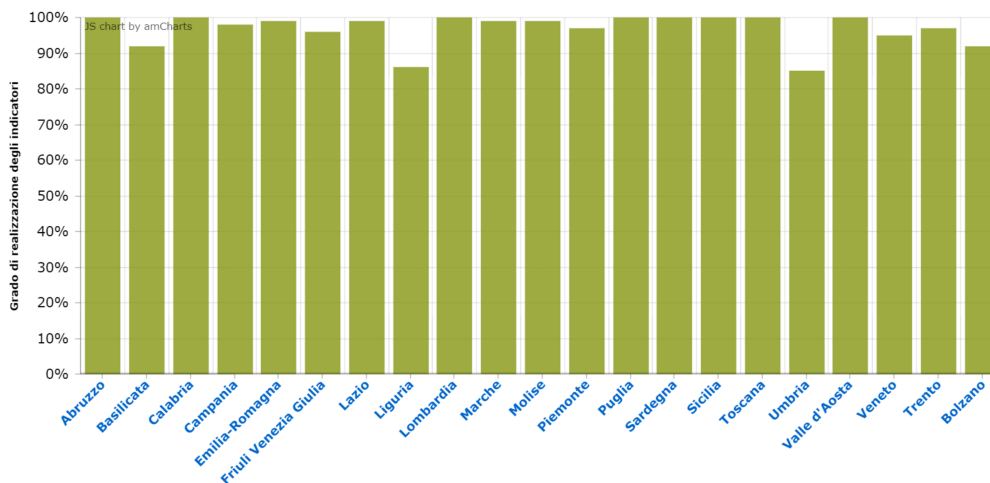


Figura 2.2: Dati sul monitoraggio di attuazione per tutte le regioni italiane, riferiti al 2° trimestre 2022 [22].

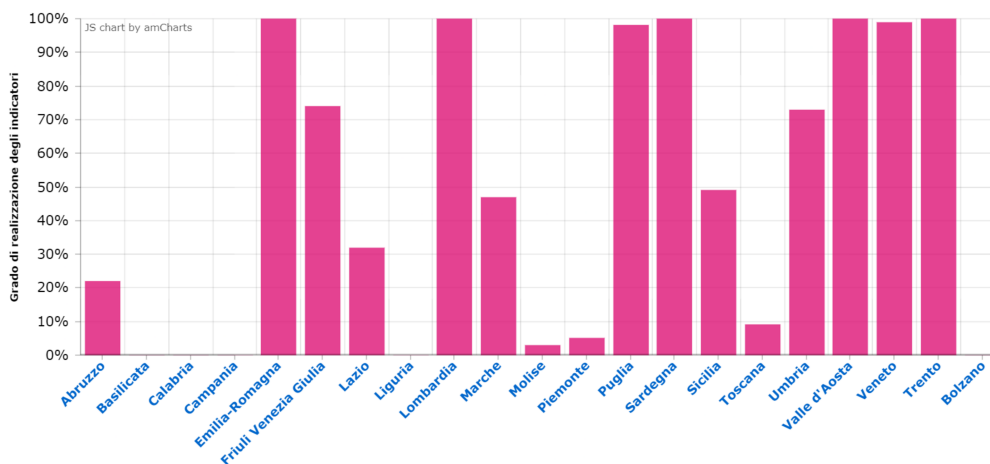


Figura 2.3: Dati sul monitoraggio di utilizzo da parte dei medici, riferiti al 2° trimestre 2022 [22].

Questo denota una scarsa penetrazione del sistema. Infatti, sebbene (come visto in figura 2.2) l'infrastruttura sia presente in tutte le regioni d'Italia, questa non viene sfruttata dalla grande maggioranza dei medici.

Nonostante i limiti attuali, l'adozione di fascicoli elettronici continua a crescere in tutto il mondo e con essa anche il volume e la complessità dei dati generati, che comprendono non solo i dati ordinari sul paziente, ma anche il suo stile di vita, le condizioni mediche, i farmaci utilizzati e la genetica. L'analisi e la comprensione dei pattern presenti in questi dati e la loro natura multidimensionale supera la capacità umana e richiede metodi di intelligenza artificiale [23].

Ad esempio nel caso dei trapianti d'organo, il problema dell'accoppiamento fra donatore (D) e ricevente (R) può arrivare a comprendere più di 100 parametri, tra dati sul donatore e sul ricevente e aspetti logistici. Se poi si considera il fatto che occorre effettuare confronti per ogni possibile coppia D-R, quanto appena scritto riguardo la finitezza della capacità

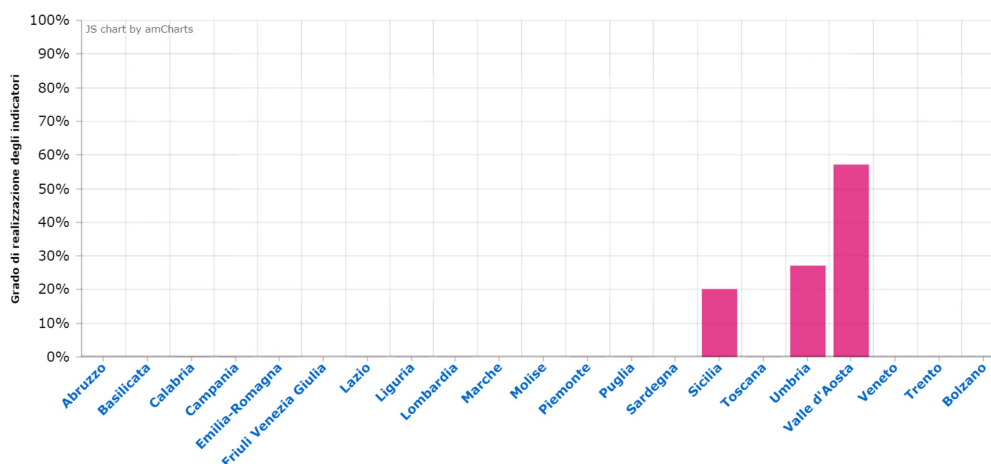


Figura 2.4: Dati sul monitoraggio del numero di medici che alimentano il FSE, riferiti al 2° trimestre 2022 [22].

umana risulta lampante. Inoltre, un classificatore basato sull'intelligenza artificiale sarebbe completamente privo di empatia o di influenze dei processi emotivi (“heart-off”), a differenza delle decisioni umane (“heart-on”) [24].

2.4.2 Cenni sulle tecniche di Machine Learning

Prima di discutere le specifiche applicazioni dell'IA nell'ambito dei problemi connessi ai trapianti d'organo, è necessario presentare il Machine Learning (ML) e i suoi algoritmi più rilevanti.

L'intelligenza artificiale è definita come la “teoria e lo sviluppo di computer che mirano a replicare l'intelligenza umana”. Il Machine Learning è una sottoclasse dei sistemi di IA che grazie a tecniche statistiche è in grado di imparare dai dati a disposizione, adattando i propri modelli (ad esempio aggiustando i pesi delle connessioni se si tratta di una rete neurale artificiale) al fine di migliorare le predizioni su uno specifico compito. Nel caso di reti neurali artificiali con molti livelli (almeno due *hidden layers*) si parla di Deep Learning [25].

Esistono tre famiglie di algoritmi di ML, che si distinguono in base al tipo di apprendimento, che può essere:

- supervisionato, quando i dati di addestramento (*training set*) sono etichettati, ovvero quando si conoscono le classi o i valori associati ai pattern di addestramento. Fanno parte di questa classe i problemi di classificazione (predizione delle classi) e regressione (predizione di valori continui);
- semisupervisionato, quando non tutti i pattern sono etichettati;
- non supervisionato, quando nessun dato è etichettato e il compito dell'algoritmo è di trovare dei raggruppamenti fra i pattern (*cluster*) [25].

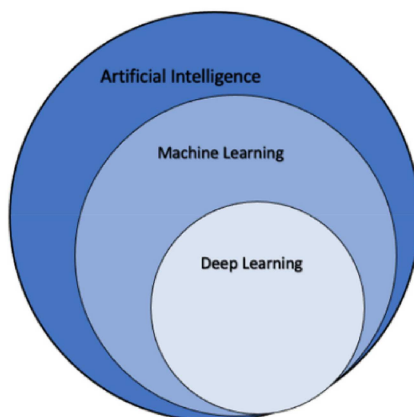


Figura 2.5: Relazione gerarchica fra Intelligenza Artificiale, Machine Learning e Deep Learning [25].

Il primo algoritmo presentato è la regressione logistica (LR), l'approccio più convenzionale usato sia in statistica che nel Machine Learning. Questo utilizza una funzione logistica per stimare la probabilità di appartenenza di una certa variabile in problemi di classificazione binaria [21]. Il limite principale di questo metodo è la sua incapacità nel cogliere relazioni non-lineari, su cui si basano i problemi medici e tutti i fenomeni biologici in generale [24].

Il *least absolute shrinkage and selection operator* (LASSO) è un modello di regressione lineare che evita l'*overfitting*. Viene spesso utilizzato nell'ambito della *feature selection*, ovvero la selezione delle variabili più importanti ai fini del compito di predizione [20].

Random forest (RF) è un multi-classificatore della famiglia di *bagging* in cui viene addestrato lo stesso algoritmo su diverse parti del training set, ottenendo così singoli alberi di classificazione le cui decisioni vengono combinate secondo la regola di maggioranza. Il pattern viene quindi assegnato alla classe più votata. Un albero di classificazione è un albero binario costituito da nodi e rami, in cui ad ogni nodo viene operata una divisione dei pattern in base ad un criterio su una singola *feature* [26].

Le macchine a vettori di supporto (SVM) sono un classificatore data-driven che proietta i dati nello spazio multi-dimensionale e cerca di determinare le superfici decisionali tra le classi, identificando l'iper-piano (piano nello spazio ad alta dimensionalità) che separa le classi con il margine più grande. Sono un metodo resistente all'*overfitting* ma soffrono i dataset di grandi dimensioni [20].

Uno degli approcci che rivestirà maggior importanza nelle soluzioni che saranno presentate è quello basato sulle reti neurali artificiali (*Artificial neural networks*, ANN), composte da neuroni artificiali organizzati in diversi *layers* di cui uno di input, alcuni livelli intermedi (*hidden layers*) e un livello di output. Un semplice esempio della struttura di una rete neurale è presentato in figura 2.6.

Le linee rappresentano le connessioni fra i neuroni, ognuna delle quali caratterizzata da

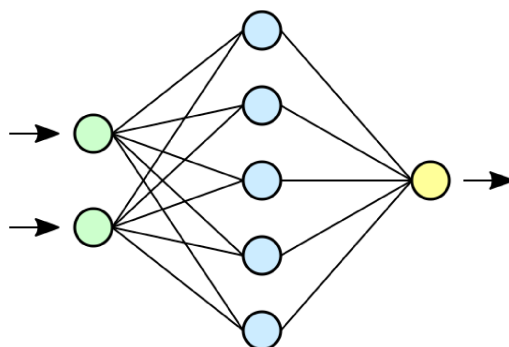


Figura 2.6: Semplice esempio di rete neurale artificiale con un solo livello intermedio [27].

un peso diverso che la rete aggiusterà durante la fase di addestramento grazie alla retropropagazione dell'errore e la discesa del gradiente. Ciascuno dei neuroni di input riceve una specifica *feature* del pattern che sta venendo processato, perciò la topologia della rete viene sempre adattata al problema da risolvere.

Il *Deep Learning* è un metodo di apprendimento basato sulle reti neurali profonde (*Deep Neural Network*, DNN), in cui sono presenti almeno 2 livelli intermedi fra input e output. Queste reti permettono predizioni molto accurate. Le reti neurali convoluzionali (*Convolutional Neural Network*, CNN) sono una sotto-classe delle DNN in cui le connessioni sono organizzate in maniera simile ai neuroni della corteccia visiva. Trovano impiego nella processazione di immagini mediche, come nel caso della segmentazione epatica (sezione 3.2) o la diagnosi di steatosi (sezione 3.3). In particolare, il livello di input è direttamente collegato ai pixel dell'immagine, i livelli intermedi utilizzano connessioni locali (elaborazione locale, a differenza delle reti *fully-connected* in cui ogni neurone è connesso a tutti quelli del livello precedente) e i pesi sono condivisi a gruppi, permettendo ai neuroni di uno stesso livello di eseguire elaborazioni di ugual tipo su parti diverse dell'input. Solitamente gli ultimi livelli della rete sono *fully-connected* e operano come un classificatore MLP [26]. Un esempio è riportato in figura 2.7.

Fino ad ora sono state presentate solamente reti *feedforward*, ovvero quelle in cui tutte le connessioni sono “in avanti”, da un livello a quello successivo. Tuttavia, esistono delle reti dette ricorrenti (*Recurrent Neural Network*, RNN) in cui sono presenti connessioni di feedback, sia all'indietro che verso neuroni dello stesso livello. Questo permette di considerare sequenze temporali e di dotare le reti di un effetto memoria di breve termine, ovvero la conoscenza ad un certo istante temporale t dell'informazione processata al tempo $t - 1$, $t - 2$ e precedenti. Le neurali ricorrenti saranno applicate alla previsione sulla sopravvivenza in seguito a trapianto d'organo per la scelta della migliore coppia donatore-ricevente (sezione 3.1.1) [21], [28]. Un esempio è riportato in figura 2.8.

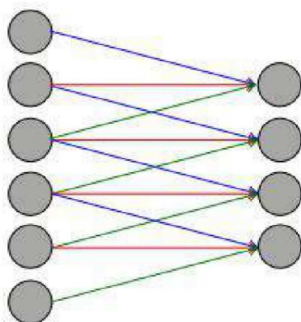


Figura 2.7: In questa CNN ogni neurone è collegato a tre neuroni del livello precedente (elaborazione locale) e ogni colore delle connessioni corrisponde ad uno specifico peso (condivisione dei pesi). Questo porta ad un minor numero di parametri da calcolare e ad una maggiore efficienza computazionale [26].

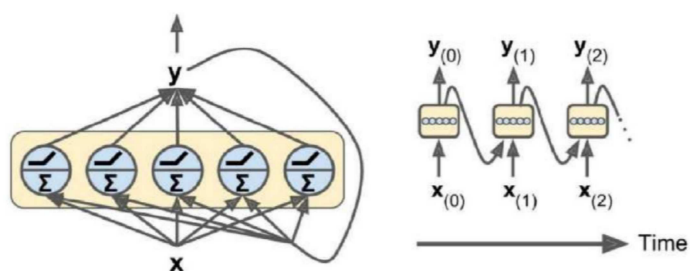


Figura 2.8: Nelle reti ricorrenti l'output ottenuto al tempo t è reso disponibile anche al tempo $t + 1$ [26].

Capitolo 3

Analisi delle problematiche affini ai trapianti e relative soluzioni

L'enorme differenza fra il bisogno e la disponibilità di organi porta, come discusso nel capitolo 2, ad alti tassi di mortalità e alla necessità di strumenti di supporto che possano migliorare l'efficienza dei processi di trapianto in diverse fasi:

- nella scelta del ricevente fra quelli in lista d'attesa, con particolare attenzione al problema dell'accoppiamento con un donatore opportuno,
- nella preparazione all'operazione, con l'assistenza al problema della segmentazione epatica e della diagnosi di steatosi,
- nel particolare caso dei trapianti d'organo in oncologia,
- nell'assistenza della terapia immunosoppressiva post-trapianto.

3.1 Assegnazione degli organi e accoppiamento donatore-ricevente

L'assegnazione degli organi è uno dei problemi più rilevanti nelle fasi che precedono il trapianto. La scelta del paziente da operare fra quelli in lista d'attesa dovrebbe essere svolta dando priorità agli individui clinicamente più urgenti, ovvero quelli in condizioni più severe e rischiose. Si parla in questo caso di principio *sickest-first*. Un'altra strategia è quella di scegliere il candidato che beneficerebbe maggiormente dal trapianto (*individual transplant benefit*). Queste due strategie sembrano in opposizione fra loro, visto che la seconda potrebbe favorire individui in condizioni cliniche migliori e lasciare indietro i più malati. Tuttavia,

le caratteristiche del donatore possono essere molto importanti nel determinare il successo o l'insuccesso dell'operazione. Ad esempio la combinazione di un donatore selezionato sulla base di criteri allargati (*expanded criteria donor*, ECD) e un candidato clinicamente rischioso potrebbe portare al fallimento del trapianto [24]. Si presenta così la necessità di uno strumento di supporto all'assegnazione degli organi che tenga conto non solo della gravità dei riceventi, ma anche delle caratteristiche del donatore, calcolando il miglior accoppiamento e quindi massimizzando la sopravvivenza post-trapianto. Questo permetterebbe un'ottima combinazione fra i principi *sickest-first* e *individual transplant benefit*.

Per calcolare la mortalità a novanta giorni in lista d'attesa, viene utilizzato il *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) che permette un ordinamento dei candidati secondo il principio *sickest-first*. Il punteggio è calcolato attraverso 3 variabili del ricevente facilmente determinabili [24] come la concentrazione plasmatica di bilirubina (BIL) e di creatinina (CRE) e il tempo di protrombina normalizzato (INR):

$$MELD = 3,78 * \ln[BIL(mg/dL)] + 11,2 * \ln[INR] + 9,57 * \ln[CRE(mg/dL)].$$

La mortalità a tre mesi viene calcolata in base al punteggio MELD ottenuto dalla formula precedente e secondo la seguente tabella [29]:

Punteggio	Mortalità
40 o superiore	71.3%
30-39	52.6%
20-29	19.6%
10-19	6.0%
Inferiore a 9	1.9%

Tabella 3.1: Punteggio MELD e mortalità a tre mesi [29].

I problemi principali del MELD sono l'incapacità di predire l'evoluzione post-trapianto e di tenere in considerazione anche i dati del donatore.

Un altro punteggio proposto nel 2018 dalla *National Health Service Blood and Transplant* è il *Transplant Benefit Score* (TBS) che considera 21 variabili del ricevente e 7 del donatore. Viene calcolata la differenza fra la probabilità di sopravvivenza in lista d'attesa e quella post-trapianto [25]. Esistono anche altri punteggi come il *Balance of risk score* (BAR) e il D-MELD che combina il MELD con l'età del donatore. Ci sono, però, dei problemi comuni a tutti i punteggi discussi fin'ora:

- la natura statistica dei modelli, spesso basati sulla regressione logistica, non permette di cogliere le relazioni non-lineari tra le variabili su cui si basa la medicina,

- la selezione delle variabili da considerare nel calcolo dei punteggi comporta una semplificazione eccessiva del modello [24].

Per questo motivo è crescente l'interesse verso il Machine Learning, che consente di superare questi ostacoli.

3.1.1 Rete neurale ricorrente per il problema del D-R matching

Nella valutazione dell'idoneità di un organo per uno specifico ricevente è di fondamentale importanza stimarne la sopravvivenza. Si tratta di un problema che comprende molte variabili sia del donatore che del ricevente e che punteggi come il BAR e il MELD riescono a risolvere in maniera molto limitata [24]. Verrà quindi presentato uno strumento di supporto alla decisione clinica che utilizza tecniche di Machine Learning per valutare le specifiche coppie donatore-ricevente.

Struttura del modello In particolare, il modello analizzato è una rete neurale ricorrente proposta da Paquette et al. in [30] che stima la probabilità di sopravvivenza dell'organo ogni tre mesi fino a quindici anni dopo il trapianto. Nel modello, per ognuno degli N intervalli temporali, il vettore X e l'istante temporale t vengono passati attraverso m livelli *long short-term memory* (LSTM). Il vettore X contiene le caratteristiche sociodemografiche di donatori e riceventi, eventuali comorbidità, gruppo sanguigno, dettagli sulla morte del donatore e suoi livelli di creatinina, tempo trascorso dal ricevente in lista d'attesa e numero delle incompatibilità HLA (antigeni leucocitari umani). Gli N output vengono poi processati da un livello denso con funzione sigmoide per ottenere dei tassi di rischio per ogni istante calcolato (R_k), da cui è possibile calcolare la probabilità di sopravvivenza $S(t)$:

$$S(t) = \prod_{k=1}^t (1 - R_k)$$

Il dataset utilizzato comprende i pazienti che hanno avuto un trapianto di rene tra il 2000 e il 2019 da donatori DCD o NDD. In fase di training è stato utilizzato il *5-fold-cross-validation*, che divide il dataset in 5 parti (*fold*) ripetendo l'addestramento 5 volte utilizzando, a rotazione, uno dei fold come validation set ed il resto come training set.

Metriche di valutazione del modello In generale, l'indice di concordanza (*C-index*) è una misura del potere discriminatorio di un modello. In questo caso misura la concordanza fra il punteggio di rischio assegnato e l'effettivo tempo trascorso prima del fallimento per ogni coppia di trapianti. Per valutare la performance della rete in questione viene utilizzato

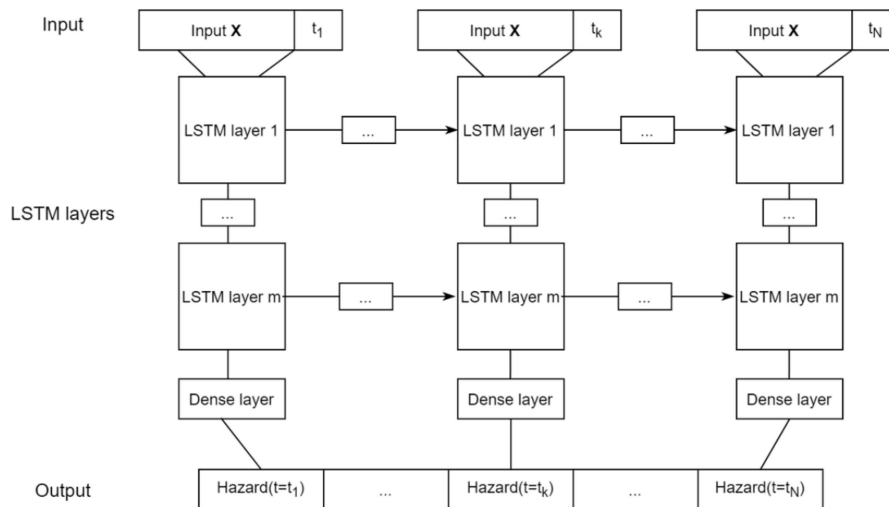


Figura 3.1: Architettura e design della RNN [30].

un particolare indice di concordanza tempo-dipendente, che considera concordi una coppia di trapianti i, j se il tempo di fallimento di i (t_i) è minore di quello di j (t_j) e la probabilità per i di sopravvivere lungo t_i è minore di quella di j di sopravvivere lo stesso tempo (t_i). La calibrazione è un altro importante aspetto per valutare il modello, dal momento che misura la qualità delle predizioni. A questo proposito viene utilizzato l'*integrated calibration index* (ICI), ottenuto calcolando la media del valore assoluto della differenza fra il valore predetto e quello osservato.

La rete neurale in questione rappresenta un ottimo compromesso fra potere discriminante (C-index=0,659) e calibrazione (ad un anno ICI=0,0989), il primo per migliorare il confronto fra coppie D-R, la seconda per consentire predizioni di sopravvivenza affidabili.

Integrazione della rete neurale in un sistema di supporto alla decisione La rete neurale appena presentata è pensata per essere integrata in una applicazione di supporto che riesca non solo a mostrare le predizioni sulla sopravvivenza di un candidato al trapianto di rene per uno specifico donatore, ma anche a confrontare lo stesso dato con altri potenziali donatori oppure con il donatore "medio" (con distinzione fra DCD e NDD). Questo può essere di aiuto oltre che ai medici, anche ai candidati stessi [30].

3.2 Segmentazione epatica

La segmentazione epatica consiste nella caratterizzazione delle diverse porzioni del fegato per assistere la squadra medica di trapianto nella preparazione dell'operazione, nella radioterapia e nell'analisi volumetrica, tramite l'utilizzo di immagini ottenute dalla tomografia

computerizzata [20], [31]. Solitamente il processo è manuale e presenta problemi di riproducibilità e un notevole dispendio di tempo. In ambiti di imaging come questo risultano molto efficaci le reti neurali convoluzionali (CNN), già presentate nella sezione 2.4.2. In una comparazione fra metodi di segmentazione epatica a cura di Kavur et al. [32] il modello che ha ottenuto il punteggio più alto (calcolato attraverso diversi indici come la sovrapposizione volumetrica e la differenza di volume relativa) è stata ITU_U-Net, una CNN con l'architettura mostrata in figura 3.2.

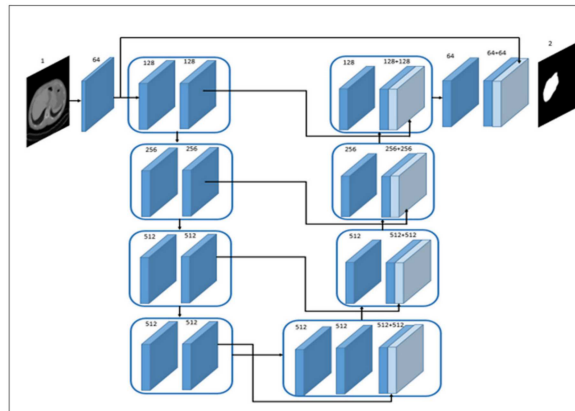


Figura 3.2: Architettura e design della ITU_U-Net [32].

In particolare la rete si è dimostrata più efficiente ed accurata dei metodi semi-automatici. Il motivo di questa superiorità è che questi strumenti imparano automaticamente le relazioni non-lineari fra i pixel dell'immagine [20].

3.3 Diagnosi di steatosi epatica

Alcune stime [20] hanno calcolato che circa il 10% dei fegati donati non sono idonei al trapianto e vengono scartati. La steatosi ne è una delle principali cause ed è definita come l'accumulo prolungato di trigliceridi nelle cellule epatiche. La sua diagnosi viene solitamente effettuata da un patologo attraverso l'analisi istologica manuale di una sezione congelata e colorata. Tuttavia, questa procedura presenta dei problemi, tra cui l'introduzione di artefatti che portano ad una sottostima del grado patologico e la bassa riproducibilità e alta soggettività del processo.

Anche in questo ambito sono stati applicati metodi di Machine Learning. In particolare, macchine a vettori di supporto e foreste casuali sono state usate per determinare il grado di steatosi epatica attraverso l'analisi di immagini, ottenute tramite smartphone, della texture dell'organo e degli esami del sangue. Questa procedura evita l'introduzione di rischi dovuti al sanguinamento e all'infezione prodotti dalla biopsia.

Anche le reti neurali convoluzionali, già applicate nel caso della segmentazione epatica, sono molto efficaci, tanto da riuscire a prevedere il grado di steatosi da immagini virtuali di interi vetrini in maniera più accurata dei patologi [20]. Un esempio è la rete presentata da Sun et al. in [33], un modello ottenuto tramite tecniche di *transfer learning*, grazie al quale è possibile diminuire notevolmente il bisogno di dataset di grandi dimensioni ed il tempo di allenamento. Si tratta di una rete basata su VGG16 in cui i livelli finali *fully-connected* sono stati modificati in modo da adattarla al problema. La rete riceve in input l'immagine intera di un vetrino, che viene divisa in porzioni più piccole e parzialmente sovrapposte e poi passate attraverso una serie di livelli di convoluzione e di *pooling*. Un livello finale con funzione di attivazione *softmax* classifica ciascun pixel come steatotico o non-steatotico. Viene poi calcolata la percentuale di steatosi per l'immagine in input dividendo la somma delle probabilità di steatosi dei singoli pixel con l'area totale del tessuto.

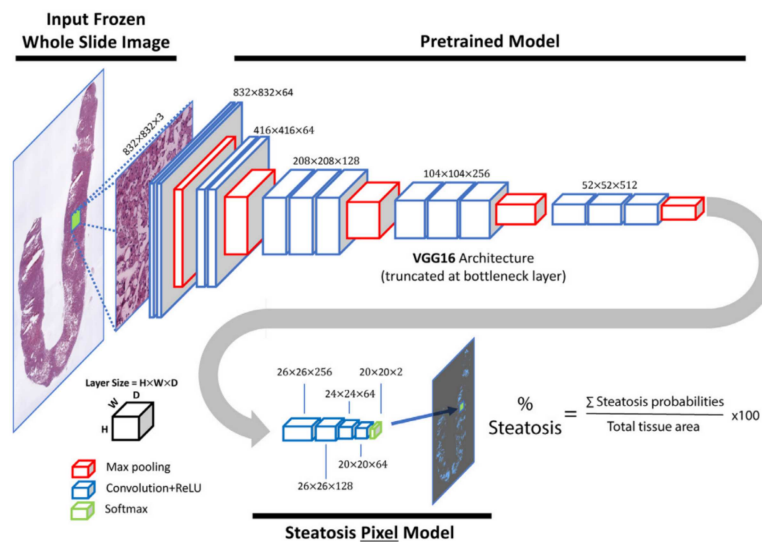


Figura 3.3: Schematizzazione della rete neurale convoluzionale impiegata per la diagnosi di steatosi epatica [33].

La rete ha dimostrato di avere prestazioni migliori dei patologi, oltre che a mostrare una specificità del 97,3%, più alta di quella dei patologi (85,3%) nel compito di determinare i gradi di steatosi superiori al 30%, soglia oltre al quale un organo viene solitamente scartato. Inoltre, il modello di CNN porterebbe al 9% in meno di organi scartati erroneamente, considerando i dati dello studio in questione. Questo è certamente un dato da tenere presente, vista la carenza di organi (fegato, in questo caso) discussa nel capitolo 2.

3.4 Trapianti d'organo in oncologia

In molti casi di tumore al fegato il trapianto è considerato il trattamento di prima linea. Le variabili del ricevente che determinano il successo del trapianto includono il suo stato di salute generale, dimensione, ubicazione e metastasi a distanza o infiltrazione macrovascolare del tumore e livelli del marcatore tumorale. Anche in questo caso, le caratteristiche del donatore si aggiungono alle variabili da considerare. Per quanto concerne i pazienti affetti da carcinoma epatocellulare (HCC), i criteri di Milano sono stati tra i primi parametri utilizzati per valutare la fattibilità del trapianto. Secondo questi criteri sono ritenuti adatti al trapianto i pazienti con lesioni piccole (una sotto i 5 cm o fino a 3 lesioni fra 1 e 3 cm), senza metastasi a distanza e infiltrazione macrovascolare.

Tuttavia, l'intelligenza artificiale ci permette di tenere in considerazione molte più variabili sul tumore, sul ricevente ed il donatore, aumentando potenzialmente il numero di pazienti affetti da HCC adatti al trapianto [25]. Per questo sono stati analizzati dei metodi basati sul Machine Learning che stimano la probabilità di recidiva del carcinoma epatocellulare post-trapianto. Ivanics et al. in [34] discutono 4 principali approcci, utilizzando i dati sui pazienti sottoposti a trapianto di fegato per HCC tra il 2000 e il 2016:

- il modello di Cox (CoxNet), che permette di valutare gli effetti delle variabili sul tempo di sopravvivenza [30];
- Random Survival Forest, un'estensione delle foreste casuali che permette di considerare la censura a destra dei dati (dati al di sopra di un certo valore, ma non è noto di quanto). L'output di ogni *survival tree* è una funzione cumulativa del rischio e la media di questi dà la predizione finale;
- Le macchine a vettori di supporto (già presentate nella sezione 2.4.2) proiettano i dati nello spazio multidimensionale utilizzando una funzione di similarità;
- DeepSurv è una variante del modello di Cox che permette la gestione di dati non-lineari con l'applicazione del Deep Learning.

Fra questi, CoxNet è stato il modello con performance migliori anche rispetto ai punteggi di rischio attualmente disponibili, come AFP e MORAL. Nella sua scelta è stata anche presa in considerazione la semplicità di implementazione ed interpretazione, infatti essendo un modello lineare il punteggio di rischio può essere calcolato semplicemente come somma delle variabili moltiplicate per i coefficienti ottenuti.

Un altro modello, proposto da He et al. in [35] è stato sviluppato con l'obiettivo di espandere l'opzione di trapianto anche a pazienti con carcinoma epatocellulare di dimensioni maggiori. Si tratta di una rete neurale profonda chiamata i-RAPIT (*Risk Assessment of*

Post Liver Transplantation) la cui struttura è esemplare perché si basa su un *multimodality database* costituito da immagini ottenute mediante risonanza magnetica, immagini dei tessuti patologici, dati clinici strutturati (in questo caso provenienti da repository di dati clinici, ma potrebbero anche derivare da EHR) e report su biopsie e patologia chirurgica analizzati con tecniche di NLP. La struttura di i-RAPIT è riportata in figura 3.4.

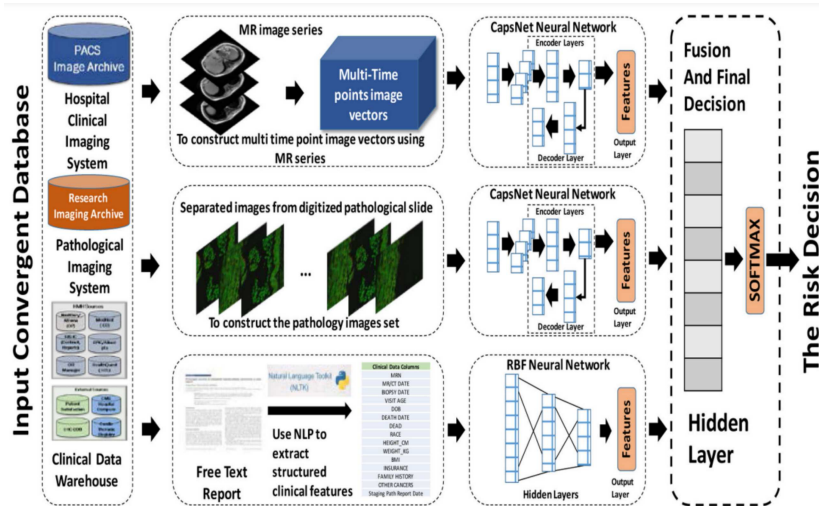


Figura 3.4: Struttura della rete neurale profonda i-RAPIT proposta in [35].

3.5 Terapia immunosoppressiva personalizzata

Un altro aspetto interessante nell'ambito dei trapianti d'organo discusso in [36] riguarda la terapia immunosoppressiva, tipicamente necessaria per i riceventi al fine di minimizzare le probabilità di rigetto. Tuttavia, gli effetti collaterali dei farmaci sono molto comuni nei pazienti con trapianto di rene anche a causa di stretti margini terapeutici, ovvero la differenza fra la dose necessaria per ottenere l'effetto farmacologico e la dose che genera effetti tossici. Per questo motivo, una medicina di precisione basata sull'analisi delle caratteristiche individuali come la genetica, i marcatori molecolari e fattori ambientali potrebbe essere preferibile rispetto all'attuale medicina basata sul paziente medio, che di fatto non esiste.

I sistemi di supporto alla decisione clinica potrebbero avere un ruolo fondamentale in questo cambio di paradigma, riuscendo ad integrare i dati provenienti dal fascicolo sanitario elettronico e a fornire un supporto personalizzato, anche in tempo reale. Ad esempio, nel trapianto di reni, la prescrizione della dose di un farmaco immunosoppressivo può essere agiustata in base al livello di funzionamento dei reni, desumibile dalla velocità di filtrazione glomerulare. Così, un CDSS potrebbe avvisare il medico in caso di dose pericolosa. Inoltre, la prescrizione di questi farmaci può essere adattata alle informazioni genetiche (idealmente

contenute nell'EHR) considerando i principi della farmacogenetica secondo cui i fattori genetici creano differenze nell'azione dei farmaci. Viene riportato il modello di integrazione fra EHR e CDSS ai fini della medicina di precisione proposto da Nobakht et al. in [36].

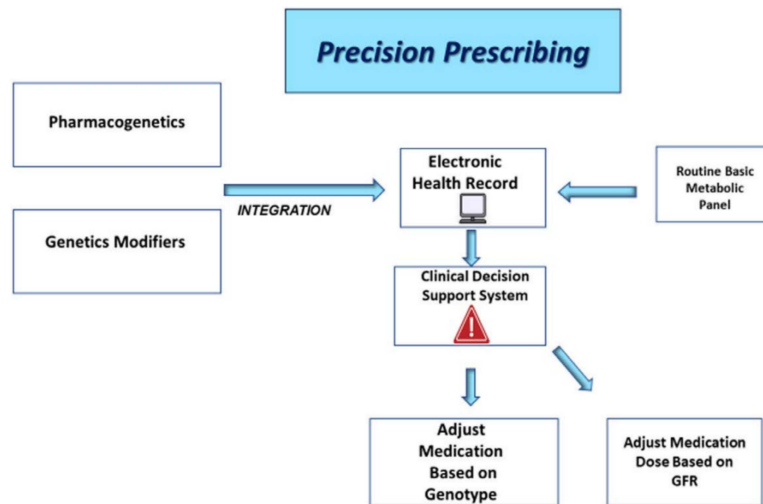


Figura 3.5: Modello di integrazione clinica proposto in [36].

Capitolo 4

Problemi aperti, rischi e sfide future

I vantaggi derivanti dall'impiego di sistemi di supporto alla decisione clinica nell'ambito dei trapianti d'organo sono molteplici e sono apprezzabili anche dalle soluzioni appena presentate:

- il supporto nella scelta donatore-ricevente dimostra la loro utilità nell'ottimizzare le decisioni nelle fasi pre-trapianto, mostrando confronti e previsioni non solo ai medici, ma anche ai pazienti, permettendo loro una migliore comprensione dei processi decisionali [30];
- il supporto nella segmentazione epatica può portare a un risparmio in termini di tempo, migliorando anche la ripetibilità del processo [32];
- il supporto alla diagnosi di steatosi epatica può portare ad un minor numero di organi scartati, data la loro carenza discussa nel capitolo 2;
- il supporto nell'ambito dei trapianti di fegato in oncologia porta ad una migliore previsione del rischio di recidiva, consentendo un'individuazione più accurata dei pazienti oncologici in cui il trapianto rappresenta l'opzione migliore [25];
- il supporto durante la terapia immunosoppressiva porta a vantaggi sia sulla sicurezza del paziente che nella riduzione di eventuali costi dovuti alle reazioni avverse [36];
- in tutti questi casi, i CDSS comportano una riduzione dei costi, ad esempio grazie alla potenziale riduzione delle giornate di degenza e ad un minor numero di esami diagnostici [3].

Tuttavia Sutton et al. in [1] analizzano anche i possibili svantaggi derivanti dall'uso dei CDSS. A tal proposito sono state distinte 4 classi di problemi: quelli per gli utenti e per i progettisti, quelli legati all'applicazione dell'IA in clinica e il problema legato ai costi.

4.1 I problemi per gli utenti

Con il termine “utenti” si intendono i medici, tutto il personale clinico e anche i pazienti.

Desensibilizzazione agli alert Alcuni sistemi di supporto, come ad esempio quello presentato nella sezione 3.5, generano degli avvisi con lo scopo di allertare il personale medico in caso di potenziali pericoli. Tuttavia, secondo alcuni studi [1] fino al 95% di questi avvisi sono irrilevanti e portano il personale medico a ignorarli di default. Si tratta di un problema che i progettisti devono certamente considerare, ad esempio tramite una selezione degli avvisi più critici.

Dipendenza o sfiducia nel sistema Alcune applicazioni, come l'immissione computerizzata (CPOE) di cui si accenna nella sezione 1.3, possono creare l'illusione che la verifica dei dati inseriti nel sistema sia sempre automatica, portando ad un eccesso di dipendenza dal CDSS. Al contrario, la speranza è che si verifichi il cosiddetto *carry over effect* ovvero un effetto di allenamento degli utenti che idealmente dovrebbe portare il CDSS a non essere più necessario. In questo caso il progettista dovrebbe preferire sistemi meno prescrittivi e più educativi.

Un problema opposto alla dipendenza nel sistema è la sfiducia verso lo stesso. Questa può verificarsi in tutti i diversi impieghi dei CDSS, dalla diagnosi alla scelta del trattamento. Un medico, ad esempio, potrebbe essere in disaccordo con la diagnosi di steatosi presentata dal CDSS. Una soluzione a questo problema potrebbe essere fornire le fonti scientifiche che hanno portato ad un determinato risultato.

Necessità di alta alfabetizzazione informatica In generale, i CDSS sono strumenti che necessitano di un certo livello di alfabetizzazione informatica sia del personale medico che dei pazienti. Per abbassare al minimo il livello che ne permette un utilizzo proficuo, i progettisti dovrebbero mantenere la stessa interfaccia utente del sistema precedente (se esistente) e dovrebbe essere fornita un'adeguata formazione sui nuovi sistemi.

Alterazione del flusso di lavoro dei medici Alcuni sistemi, come quelli di supporto alla terapia immunosoppressiva, progettati come *stand-alone* e poco integrati con l'EHR potrebbero comportare l'alterazione del flusso di lavoro dei medici, dato che essi sarebbero forzati a interagire manualmente per inserire i dati richiesti dal CDSS. Questo può anche portare ad un calo della qualità dell'assistenza sanitaria. Al contrario, dovrebbero essere svolte valutazioni di usabilità e di integrazione del sistema nel flusso di lavoro dei medici oppure il sistema dovrebbe essere progettato per evitare ai medici l'attività di data entry [3].

4.2 I problemi per i progettisti

Questa classe di problemi contiene le sfide a cui un progettista va incontro nella realizzazione di un sistema di supporto alla decisione clinica.

Manutenzione dei contenuti e del sistema In un CDSS, la manutenzione non include soltanto gli aspetti tecnici riguardanti l'aggiornamento dei sistemi, delle applicazioni e dei database, ma soprattutto l'aggiornamento dei contenuti. In medicina, è necessario mantenere la base di conoscenza aggiornata alle più recenti scoperte. A tal proposito, è già stato discusso nel paragrafo sulla preparazione della base di conoscenza (1.2.1) il sistema *evidence-adaptive* proposto da Sim et al., secondo cui l'aggiornamento dovrebbe essere svolto in maniera automatica. Questo, con le moderne tecniche di Natural Language Processing (applicate, ad esempio, nella rete i-RAPIT presentata nella sezione 3.5) sembra oggi essere possibile [3].

Interoperabilità e integrazione con altri sistemi Una delle sfide più complicate per i progettisti è la realizzazione di sistemi interoperabili fra loro. Uno dei fattori che determina la difficoltà di risolvere questo problema è la presenza di molteplici fonti di dati clinici. Questo problema si presenta soprattutto nei sistemi di supporto diagnostico basati su imaging, come ad esempio la diagnosi di steatosi e la segmentazione epatica. Tra le soluzioni figurano lo sviluppo e l'adozione di standard di interoperabilità come *Health Level 7 (HL7)* e *Digital Imaging and Communications (DICOM)* in tutti i livelli dell'organizzazione sanitaria e la realizzazione di sistemi cloud per memorizzare i dati.

Accuratezza e qualità dei dati Tutti i tipi di CDSS, ma soprattutto quelli non basati sulla conoscenza, fanno riferimento ad un enorme bacino di dati, spesso derivanti da fonti diverse. Dal momento che la qualità dei dati influisce certamente sulla qualità del CDSS, è importante l'utilizzo di standard informativi come ICD e SNOMED.

4.3 Il problema dei costi

Nonostante uno dei vantaggi dell'impiego a lungo termine dei CDSS sia la riduzione dei costi, la loro installazione è una vera e propria sfida finanziaria. Infatti i costi comprendono sia la realizzazione, l'integrazione e l'aggiornamento dei sistemi, che la formazione del personale.

4.4 I problemi dell'integrazione clinica dell'IA

In molte tecniche analizzate nel capitolo 3 viene fatto uso di soluzioni di intelligenza artificiale. Tuttavia, queste presentano dei problemi che ne rendono difficile l'implementazione in clinica.

In primo luogo, questi algoritmi generano un diffuso scetticismo fra i medici, dal momento che è complicato spiegare il ragionamento che porta ai risultati prodotti dal modello. Questo fenomeno è noto come *black box dilemma* e ha particolare rilevanza in campo medico. Esiste una relazione fra interpretabilità e accuratezza del modello, illustrata in figura 4.1 [25].

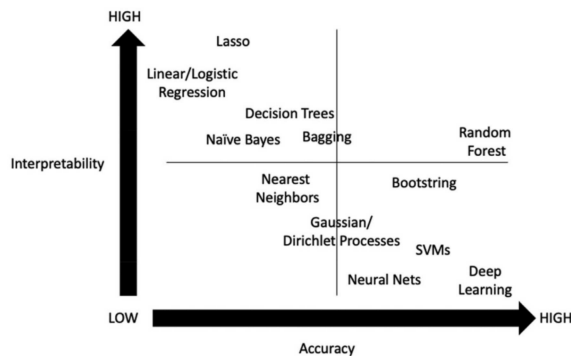


Figura 4.1: Grafico di interpretabilità e accuratezza dei principali algoritmi di Machine Learning [25].

In secondo luogo, tutti i metodi di intelligenza artificiale sono condizionati dalla qualità e dalla dimensione del dataset su cui vengono addestrati. La fonte principale di questi dati è costituita dai fascicoli sanitari elettronici, che però in Italia presentano notevoli difficoltà di adozione e utilizzo (si veda il report presentato nella sezione 2.4.1). Per questo motivo, è difficile immaginare l'implementazione di CDSS basati sull'intelligenza artificiale se prima non si verifica una penetrazione più profonda dei sistemi che li alimentano, come appunto il FSE.

Inoltre, le tecnologie di IA sollevano molteplici problemi etici e legali, che culminano nella difficoltà di determinare il responsabile delle decisioni [28].

Capitolo 5

Conclusioni

Come visto in questo elaborato, i sistemi di supporto alla decisione clinica possono avere un ruolo importante nel miglioramento di tutti i processi decisionali legati ai trapianti d'organo: l'ottimizzazione nella gestione delle liste d'attesa (sezione 3.1), nella preparazione all'intervento (sezione 3.2), il supporto in ambito diagnostico (sezione 3.3), nell'individuazione dei pazienti oncologici idonei al trapianto (sezione 3.4) e nel controllo della terapia farmacologica post-intervento (sezione 3.5) sono solo alcuni esempi delle tantissime applicazioni dei CDSS. In questi sistemi, la tecnologia più promettente è l'intelligenza artificiale, che basa il proprio successo sulla disponibilità di dati di alta qualità. Per una loro efficace implementazione nella pratica clinica si ritiene necessario un altro passo in avanti verso un impiego maggiore e migliore dei sistemi da cui originano questi dati, in primo luogo il fascicolo sanitario elettronico.

Bibliografia

- [1] R. Sutton, D. Pincock, D. Baumgart, D. Sadowski, R. Fedorak e K. Kroeker, «An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success,» *NPJ Digital Medicine*, vol. 3, pp. 1–10, feb. 2020. DOI: 10.1038/s41746-020-0221-y.
- [2] G. Improta, V. Mazzella, D. Vecchione, S. Santini e M. Triassi, «Fuzzy logic-based clinical decision support system for the evaluation of renal function in post-Transplant Patients,» *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, vol. 26, pp. 1224–1234, nov. 2019. DOI: 10.1111/jep.13302.
- [3] M. Mangia, *Informatica Medica*. Independently published, 2021, pp. 319–343.
- [4] I. Sim, P. Gorman, R. A. Greenes et al., «Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine,» *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 8, pp. 527–534, nov. 2001. DOI: 10.1136/jamia.2001.0080527.
- [5] P. Mariotti, *La medicina difensiva : questioni giuridiche, assicurative, medico-legali*. Maggioli, 2011.
- [6] E. Montané, A. L. Arellano, Y. Sanz, J. Roca e M. Farré, «Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study,» *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 84, pp. 542–552, gen. 2018. DOI: 10.1111/bcp.13471.
- [7] M. Melazzini e L. Pani, «Antibiotico-resistenza: un rischio globale che richiede strategie condivise,» mag. 2016. Indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/antibiotico-resistenza-un-rischio-globale-che-richiede-strategie-condivise#due>.
- [8] S. Calloway, H. A. Akilo e K. Bierman, «Impact of a Clinical Decision Support System on Pharmacy Clinical Interventions, Documentation Efforts, and Costs,» *Hospital Pharmacy*, vol. 48, pp. 744–752, set. 2013. DOI: 10.1310/hpj4809-744.

- [9] Ministero della Salute, *Il trapianto e la donazione*, dic. 2018. Indirizzo: <https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=cittadini&id=244#:~:text=Si%20ricorre%20al%20trapianto%20quando>.
- [10] A. Lewis, A. Koukoura, G.-I. Tsianos, A. A. Gargavanis, A. A. Nielsen e E. Vassiliadis, «Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance», *Transplantation Reviews*, vol. 35, p. 100585, ott. 2020. DOI: 10.1016/j.trre.2020.100585.
- [11] Istituto Superiore di Sanità, *Accertamento di morte*, feb. 2018. Indirizzo: <https://www.issalute.it/index.php/saluteaz-saz/a/505-accertamento-di-morte>.
- [12] Ministero della Salute, *Donazione in vita*, dic. 2018. Indirizzo: <https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=cittadini&sottomenu=diventare&id=246>.
- [13] L. Bellis e Centro Nazionale Trapianti, *La rete nazionale trapianti*, 2019. Indirizzo: https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_271_allegato.pdf.
- [14] Health Resources and Services Administration, *Organ Donation Statistics*, mar. 2022. Indirizzo: <https://www.organdonor.gov/learn/organ-donation-statistics/detailed-description#fig1>.
- [15] Ministero della Salute, *Donazione dopo la morte*, dic. 2018. Indirizzo: <https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=cittadini&sottomenu=diventare&id=245>.
- [16] Centro Nazionale Trapianti e Istituto Superiore di Sanità, *Attività annuale Rete Nazionale Trapianti - Report 2021*, gen. 2022. Indirizzo: https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_506_allegato.pdf.
- [17] AGID e Ministero della Salute, *Il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)*, ago. 2021. Indirizzo: <https://www.fascicolosanitario.gov.it/it/il-fascicolo-sanitario-elettronico>.

- [18] HIMSS Italian Community, *The Electronic Health Record in Italy: Its Potential and Further Adoption*, 2021. Indirizzo: https://www.himss.org/sites/hde/files/media/file/2021/08/05/himss_ehrsinitalypositionpaper_ehr_a4_eng_final.pdf.
- [19] F. S. Kline, *Intelligenza Artificiale, Sanità e Ricerca Biomedica in Italia : proposta di Repository Sanitario Nazionale*, www.fsk.it, feb. 2021. Indirizzo: <https://www.fsk.it/news/intelligenza-artificiale-sanita-e-ricerca-biomedica-in-italia-proposta-di-repository-sanitario-nazionale/>.
- [20] J. Tran, D. Sharma, N. Gotlieb, W. Xu e M. Bhat, «Application of machine learning in liver transplantation: a review,» *Hepatology International*, vol. 16, pp. 495–508, gen. 2022. DOI: 10.1007/s12072-021-10291-7.
- [21] J. Ge, W. R. Kim, J. C. Lai e A. J. Kwong, «“Beyond MELD” – Emerging strategies and technologies for improving mortality prediction, organ allocation and outcomes in liver transplantation,» *Journal of Hepatology*, vol. 76, pp. 1318–1329, giu. 2022. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.003.
- [22] AGID e Ministero della Salute, *Monitoraggio Fascicolo Sanitario Elettronico*, 2022. Indirizzo: <https://www.fascicolosanitario.gov.it/monitoraggio/>.
- [23] P. Chatterjee, O. Noceti, J. Menéndez et al., «Machine learning in healthcare toward early risk prediction: A case study of liver transplantation,» *Data Analytics in Biomedical Engineering and Healthcare*, pp. 57–72, 2021. DOI: 10.1016/b978-0-12-819314-3.00004-5.
- [24] J. Briceño, R. Calleja e C. Hervás, «Artificial intelligence and liver transplantation: Looking for the best donor-recipient pairing,» *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 21, pp. 347–353, ago. 2022. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.03.001.
- [25] S. E. Khorsandi, H. J. Hardgrave, T. Osborn et al., «Artificial Intelligence in Liver Transplantation,» *Transplantation Proceedings*, vol. 53, pp. 2939–2944, dic. 2021. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.09.045.
- [26] L. Nanni, *slide del corso di Intelligenza Artificiale*, 2021.
- [27] D. Mysid, *A simplified view of an artifical neural network*. Wikimedia Commons, nov. 2006. Indirizzo: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neural_network.svg.

- [28] S. Busnatu, A.-G. Niculescu, A. Bolocan, G. Petrescu e V. Abedi, «Clinical Applications of Artificial Intelligence—An Updated Overview,» *J. Clin. Med*, vol. 2022, p. 2265, 2022. DOI: 10.3390/jcm11082265.
- [29] *Model for End-Stage Liver Disease*, Wikipedia, gen. 2022. Indirizzo: https://it.wikipedia.org/wiki/Model_for_End-Stage_Liver_Disease.
- [30] F.-X. Paquette, A. Ghassemi, O. Bukhtiyarova et al., «Machine learning support for decision making in kidney transplantation: step-by-step development of a technological solution,» *JMIR Medical Informatics*, ott. 2021. DOI: 10.2196/34554.
- [31] A. Benedetti, A. Campanini, M. Dolciotti, A. Pizzo, C. Ravandoni e F. Bono, «La segmentazione epatica, un fegato "a pezzi",» *Avvenire Medico*, vol. 6, 2010. Indirizzo: <http://www.siemg.org/files/Un%20fegato%20a%20pezzi.pdf>.
- [32] A. E. Kavur, N. S. Gezer, M. Baris et al., «Comparison of semi-automatic and deep learning based automatic methods for liver segmentation in living liver transplant donors,» *Diagnostic and Interventional Radiology*, nov. 2019. DOI: 10.5152/dir.2019.19025.
- [33] L. Sun, J. Marsh, M. Matlock et al., «Deep learning quantification of percent steatosis in donor liver biopsy frozen sections,» *EBioMedicine*, vol. 60, 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103029.
- [34] T. Ivanics, W. Nelson, M. S. Patel et al., «The Toronto Postliver Transplantation Hepatocellular Carcinoma Recurrence Calculator: A Machine Learning Approach,» *Liver Transplantation*, vol. 28, pp. 593–602, nov. 2021. DOI: 10.1002/lt.26332.
- [35] T. He, J. N. Fong, L. W. Moore et al., «An imageomics and multi-network based deep learning model for risk assessment of liver transplantation for hepatocellular cancer,» *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 89, p. 101894, apr. 2021. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2021.101894.
- [36] E. Nobakht, M. Jagadeesan, R. Paul, J. Bromberg e S. Dadgar, «Precision Medicine in Kidney Transplantation: Just Hype or a Realistic Hope?» *Transplantation Direct*, vol. 7, e650, gen. 2021. DOI: 10.1097/txd.0000000000001102.