



 POLITECNICO DI MILANO

Nuovi ambiti applicativi della Intelligenza Artificiale nella ricerca



Prof. Enrico G. Caiani, PhD

Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano

ESC representative EU eHealth stakeholder group and MDCG new tech

Vice-Chair ESC Digital Health Committee

Intelligenza artificiale

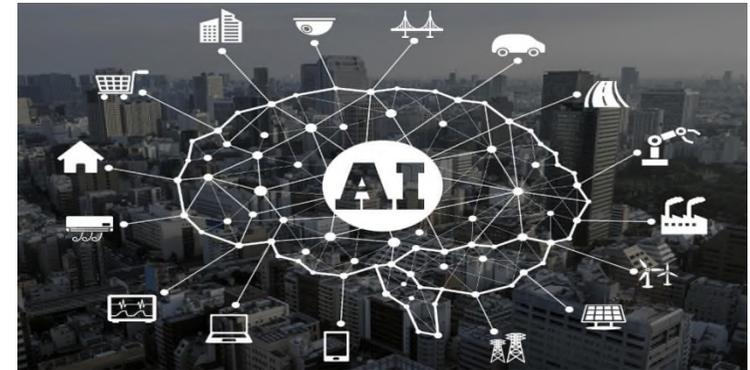
La IA può essere vista come una **combinazione** di computer science, psicologia, scienze cognitive, neuroscienze, etica, legge, e filosofia, allo scopo di creare **macchine intelligenti** in grado di funzionare e **reagire come gli esseri umani**.

Molti approcci differenti:

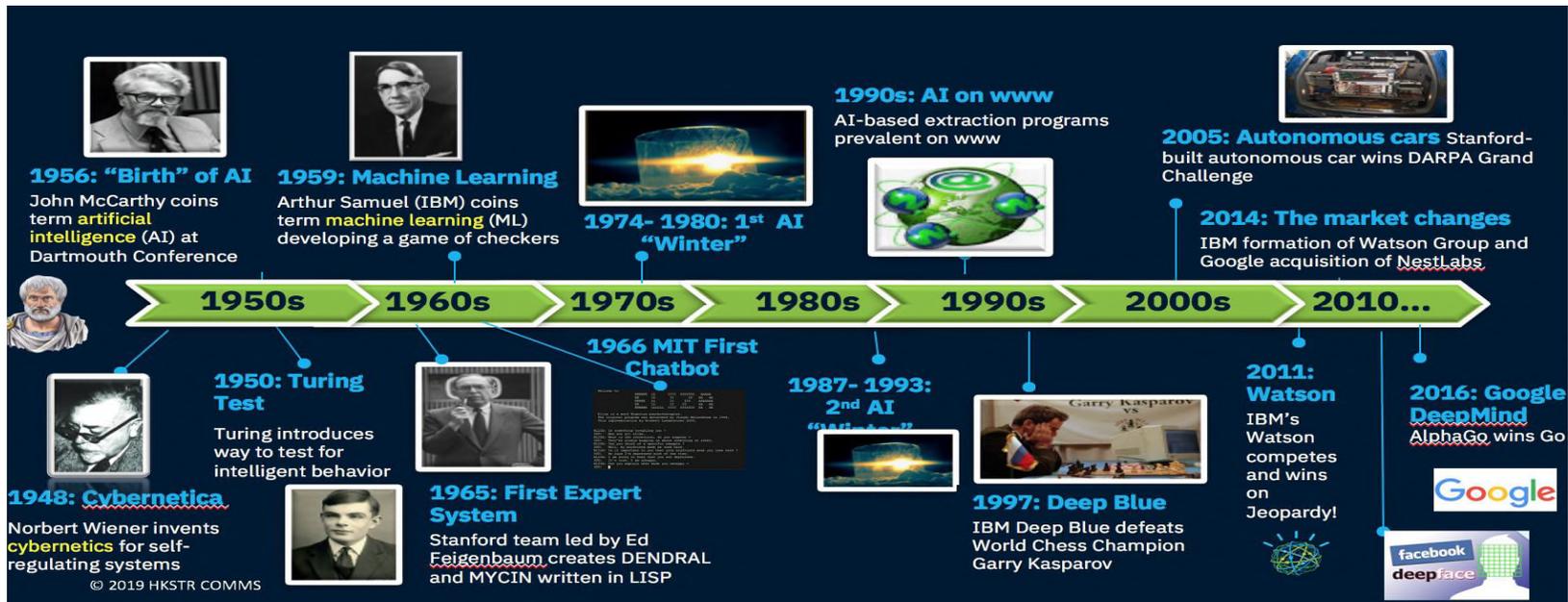
- Natural Language Processing
- Machine Learning
- Genetic algorithms
- Swarm algorithms



Estrarre pattern di informazioni utili a partire dai dati acquisiti, e **costruire** su di essi possibili **strategie decisionali**



Perchè Intelligenza Artificiale oggi?



Rinnovato interesse dovuto a:

- Processori più veloci (CPUs + GPUs)
- Nuovi metodi e algoritmi
- Programmazione più accessibile, più semplice, costi limitati (APIs, AI frameworks, cloud, open source HW e SW)

Perchè Intelligenza Artificiale oggi?

Data volume and complexity

Exogenous data

(Behavior, Socio-economic, Environmental, ...)

60% of determinants of health
Volume, Variety, Velocity, Veracity

Genomics data

30% of determinants of health
Volume

Clinical data

10% of determinants of health
Variety

Source: "The Relative Contribution of Multiple Determinants to Health Outcomes", Lauren McGover et al., Health Affairs, 33, no. 2 (2014)



Experimental

- Cell Lines
- Animal Models
- Histology
- Clinical Trials

Environmental

- Weather
- Air Quality
- Toxins
- Pollutants
- Census Data

Wearables

- Smart Phone Apps
- Biomedical Devices
- Fitness Devices
- Biosensors

Clinical

- Family History
- Vital Signs
- Laboratory Tests
- Medications
- Disease History
- Surgical History
- Clinician Notes

Biological

- Genome
- Gene Expression
- Protein Expression
- Epigenome
- Microbiome

La mole di dati a disposizione del medico richiede nuove metodologie di interpretazione, così da consentire una gestione del paziente più efficiente ed efficace.

Perchè Intelligenza Artificiale oggi?

Patient safety



1 su un 1.000.000



1 su 300



Problemi di salute legati ad errori medici od al processo di cura nell'8% -12% delle degenze

Eventi avversi in EU/anno: 750 000 errori, 3.2M giorni di degenza, 260000 incidenti con disabilità permanente, 95000 morti



[\[http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics\]](http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics)

Perchè Intelligenza Artificiale oggi?

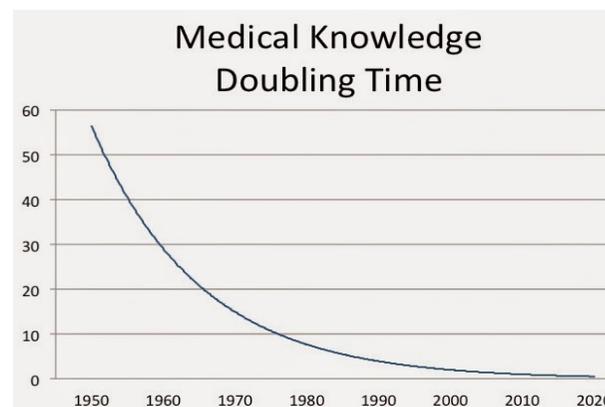
Tempo di raddoppio della conoscenza medica:

1950: 50 anni

1980: 7 anni

2010: 3.5 anni

2020: stimato essere 0.2 anni → **73 days**



[Densen P et al, 2011]

La conoscenza scientifica si espande molto più velocemente della nostra abilità ad assimilarla ed applicarla in modo efficace, e ciò è verificato sia nell'ambito della formazione, della cura del paziente, che nella ricerca.



Perchè Intelligenza Artificiale oggi?

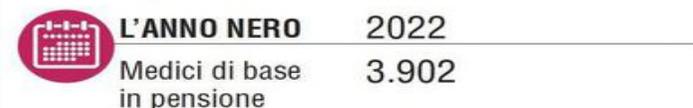
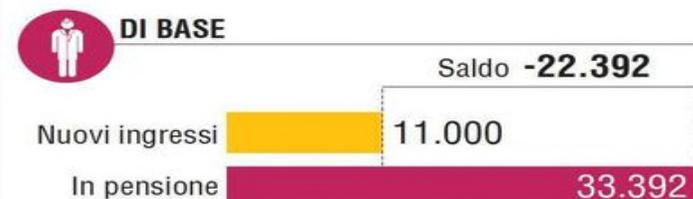
Riduzione del personale medico

Cardiologie, assistenza a rischio

I medici ospedalieri presentano il censimento delle strutture e lanciano l'allarme sulle possibili carenze che i nuovi standard possono provocare
[Corriere della sera, 16/7/2017]

The **share of physicians aged 55-74** in the total number of physicians was within the range of 41-47 % in Hungary, Luxembourg, Germany, Cyprus, Belgium, Bulgaria, Latvia, France and Estonia, **peaking at 53 % in Italy.**
[Eurostat, Sept 2017]

L'emorragia di medici

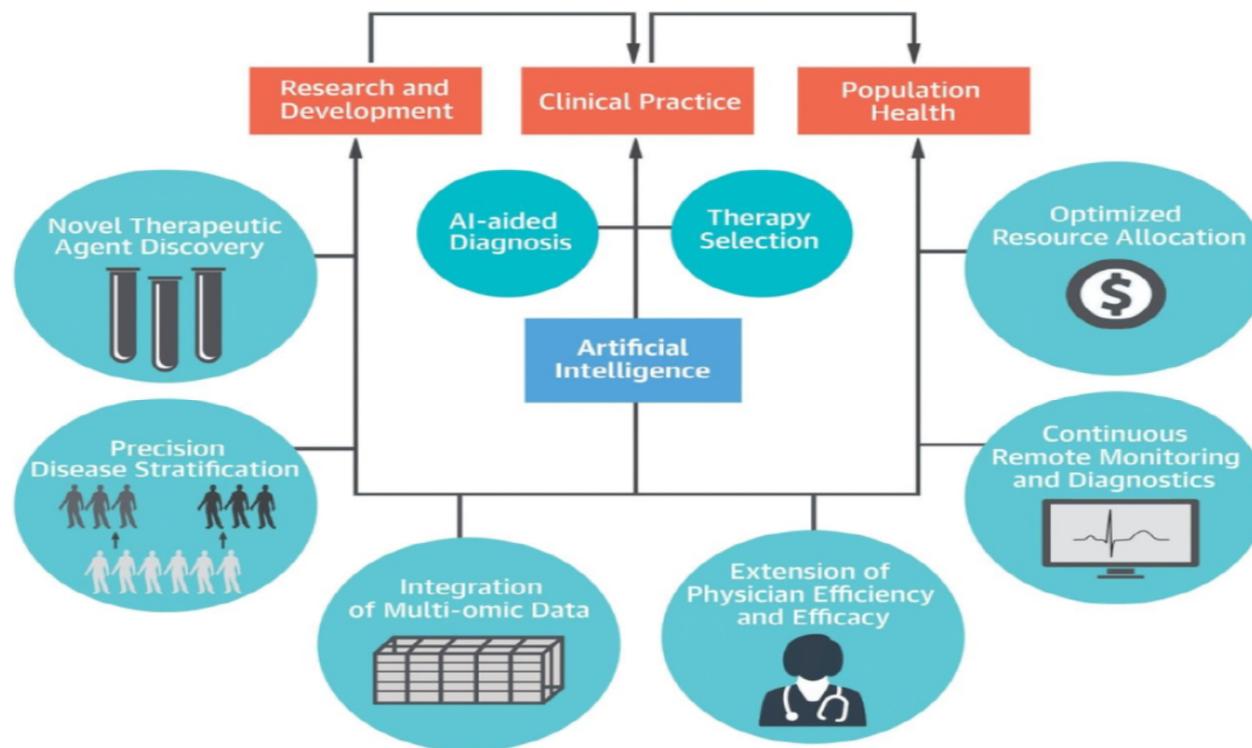


Fonti: Fimmg e Anaa

ANSA centimetri

Ruolo dell'IA nella medicina del futuro

Nel rendere la pratica clinica più efficiente, conveniente, personalizzata ed efficace, **la IA influenzerà ogni passo relativo alla cura della salute**: ricerca e scoperta di nuovi trattamenti, diagnosi e selezione della terapia più accurata.

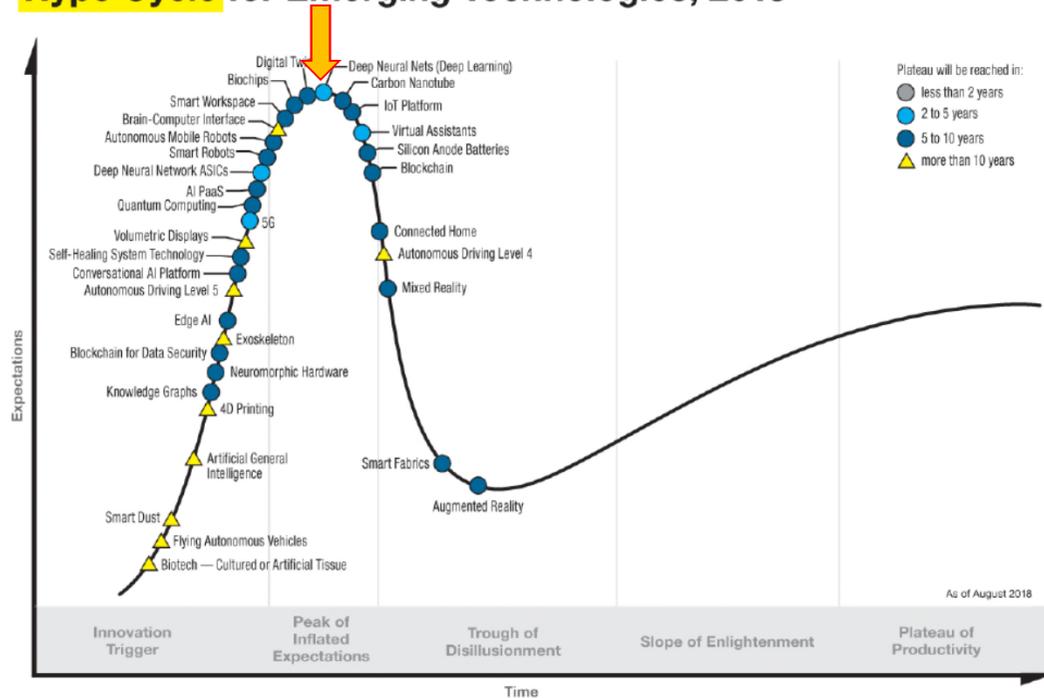


Johnson, K.W. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2668-79.

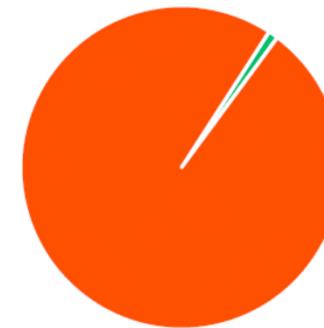
Ma oggi?

AI – Reality Check

Hype Cycle for Emerging Technologies, 2018



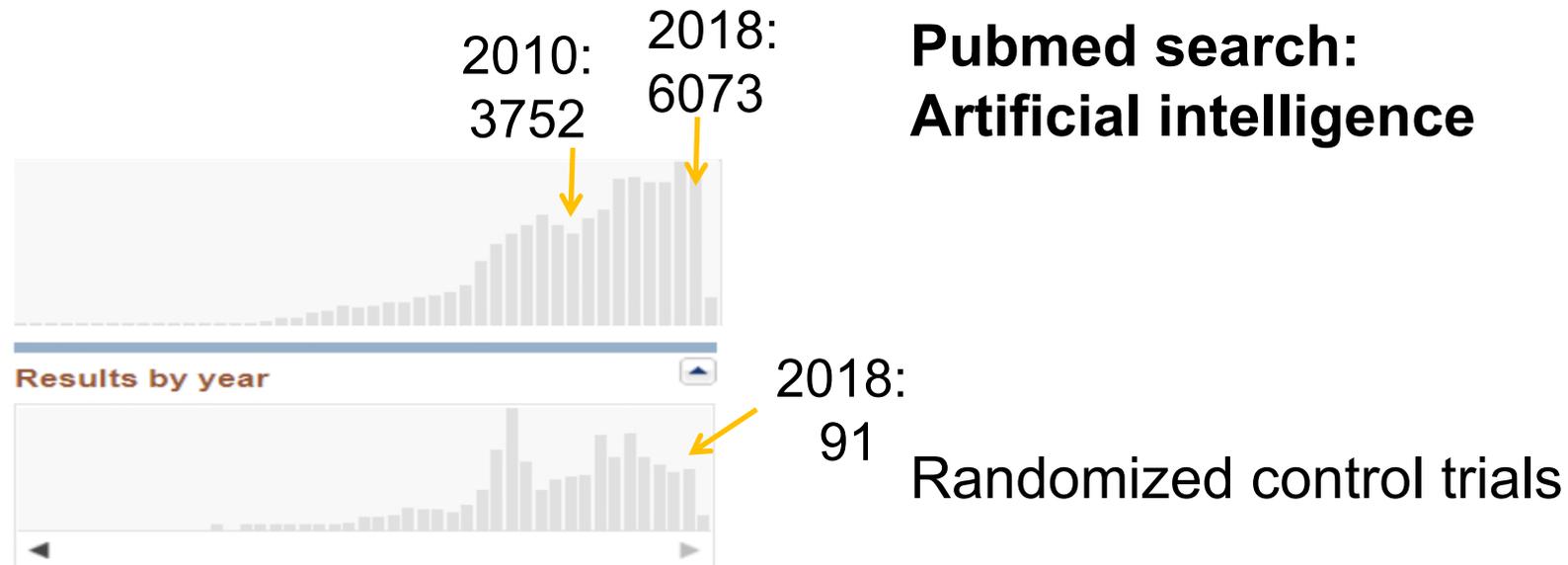
% of patient care driven by AI



- AI
- Conventional Medicine

gartner.com/SmarterWithGartner

Barriere culturali per IA nella pratica clinica



Mancanza di evidenza clinica: letteratura limitata che provi la superiorità di tali metodiche tramite **studi clinici randomizzati**

Medico e Intelligenza Artificiale: fattori comuni



- Percorso Universitario
 - Esami e Laurea
 - Specialità
 - Abilitazione alla professione medica
 - Monitoraggio della performance da assicurazioni/sistema sanitario, avvocati, pazienti (social media)
 - Requisiti della educazione continua
- Training
 - Testing
 - Validation
 - Accesso al mercato
 - Monitoraggio della performance da produttore, utenti, enti regolatori
 - Auto-apprendimento
 - Continuo miglioramento prestazioni

Medico e Intelligenza Artificiale: fattori divisivi

- Giuramento di Ippocrate
- Principi etici
- Empatia
- Rapporto medico/paziente
- Valutazione delle fonti di informazione
- Conoscenza da esperienza clinica diretta e non solo da testi e dati
- Trasparenza nelle scelte
- Assunzione di responsabilità

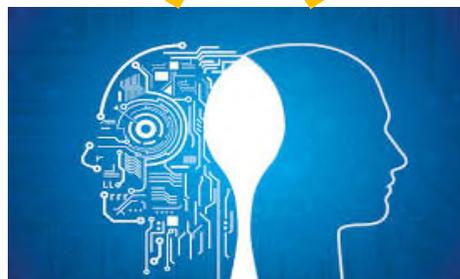


Classificazione della IA per tasks

Supervised
learning

Unsupervised
learning

[Deo RC. Circulation 2015]



Apprendimento di quei compiti
che il medico sa fare in modo
accurato

Apprendimento di quei
compiti in cui il medico ha
una capacità limitata di
successo

IA e società scientifiche



132 presentazioni: 2013: 3
2014: 1
2015: 11
2016: 15
2017: 33

2018: 69 AHA is partnering with the Duke Clinical Research Institute to develop and test machine learning methods on **AHA's cloud-based Precision Medicine Platform**: it allows researchers to collaborate and access big data assets

PRECISION MEDICINE PLATFORM

You could hold the key to the more precisely predicting, preventing and treating cardiovascular disease and stroke. Expand your resources today with the Precision Medicine Platform.

[REGISTER NOW](#)

The advertisement features a central funnel icon with various medical and data-related icons (gears, charts, DNA helix, magnifying glass) floating around it, all set against a light gray background with radiating lines.

The Precision Medicine Platform - powered by Amazon Web Services - is a strategic initiative of the American Heart Association's Institute for Precision Cardiovascular Medicine.



Supervised learning

Pattern recognition per la selezione tra un insieme limitato di diagnosi possibili (i.e., problema di classificazione).



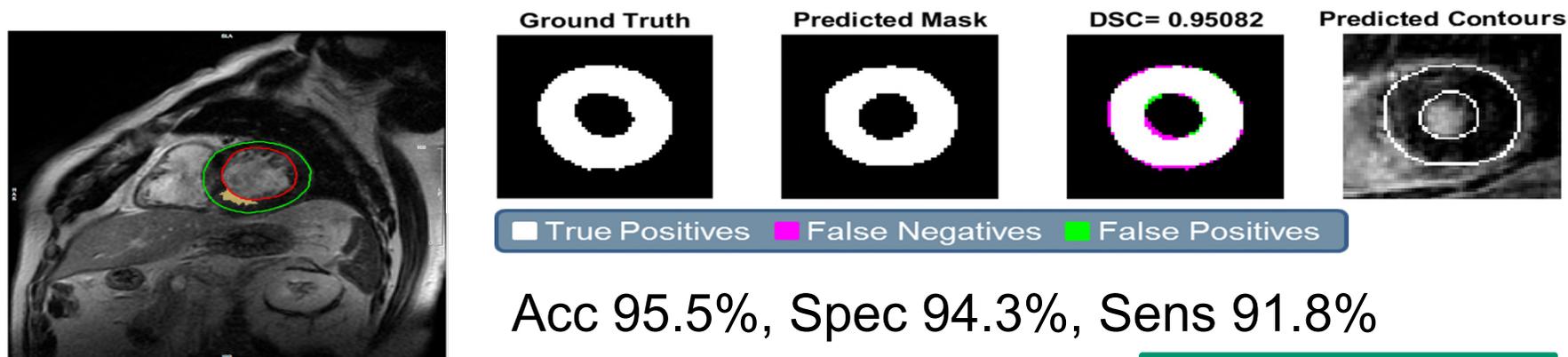
Interpretazione automatica dell'ECG



Piattaforma in Cloud per analisi dell'ECG allenato su >600.000 casi, con approvazione **FDA** (2017) e **CE** (2016), in grado di identificare >100 possibili anomalie su ECG a 12 derivazioni. [Li J et al, Eur J Prev Card 2016]

Supervised learning

Detezione automatica del miocardio e scar in immagini CMR-LGE



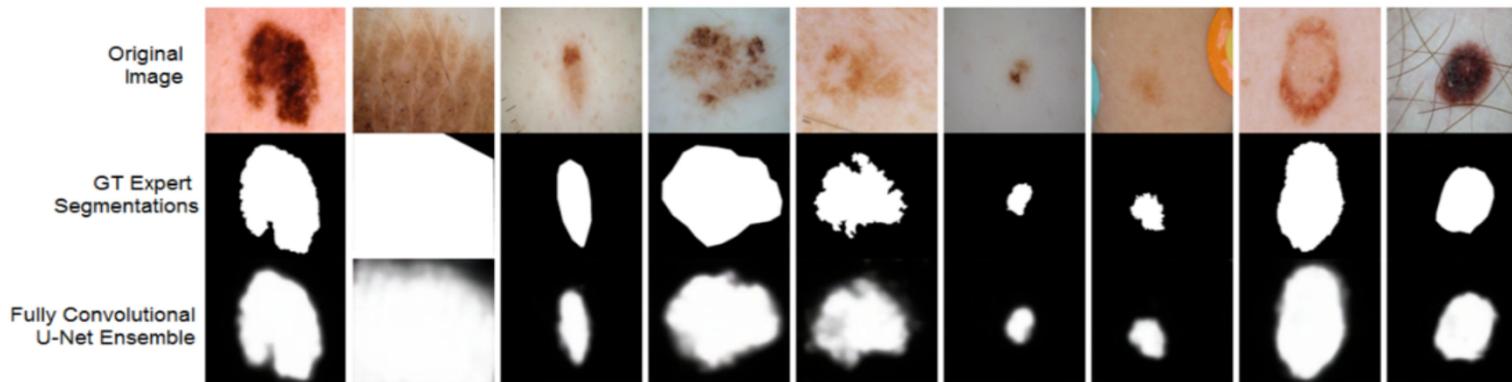
ENet (CNN)
30 pazienti
Leave-one-out

Acc 97%, Spec 98%, Sens 88%

[Moccia et al. MAGMA. 2019 Apr;32(2):187-195]

Supervised learning

Riconoscimento di melanoma in immagini dermoscopiche



Dataset pubblico di immagini dermoscopiche (900 immagini di training).
Su 100 immagini test, rispetto alla diagnosi media di 8 dermatologi esperti, il sistema di deep learning proposto è risultato più accurato (76% vs. 70.5%), e specifico (62% vs. 59%), a pari sensibilità (82%). [Codella N et al, IBM J Res Develop 2017]

Supervised learning

Stratificazione dei pazienti basata su calcolo di indice di rischio, a partire da output noto da **studio retrospettivo** (i.e., problema di predizione).

- Identificazione di fattori di rischio per sopravvivenza
[SysHF → Hsich E et al, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011]
- Predizione del risultato di terapia o intervento
[CRT → Kalscheur M et al, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018]
- Predizione della ri-ospedalizzazione entro 30 giorni per determinate categorie di pazienti tramite analisi cartelle cliniche
[HF → Frizzel JD et al, JAMA Cardiol. 2017]

Confronto con metodi tradizionali di predizione (i.e., logistic regression) o indici di rischio consolidati (i.e., Framingham Risk Score) spesso non superiore.



Supervised learning – problematiche associate

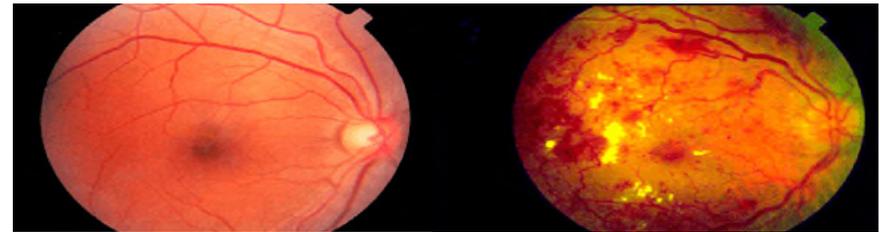


- Risultati dipendenti dal training dataset (model overfit)
- Possibili bias di classificazione (“racial AI”)
- Training su database locale o globale aggregato?
- In applicazioni in cui AI filtra i casi semplici (negativi o positivi “facili”), lasciando al medico i casi più difficili, il naturale processo di apprendimento nell’interpretazione dei dati nei giovani medici potrebbe subire conseguenze negative
- Interpretazioni negative errate possono causare maggiori problemi che falsi positivi.
- Come gestire l’aggiornamento del modello sulla base della continua evoluzione del database di training?

Learning those tasks that physicians can already do well

Detezione automatica della retinopatia diabetica (RD)

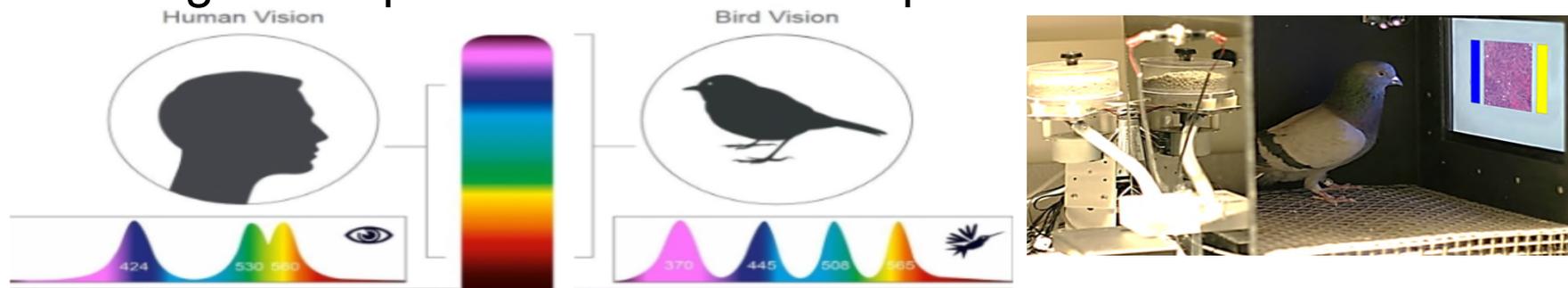
Trial clinico multicentrico per un totale di 900 partecipanti, di cui 198 con RD. Il sistema di IA applicato ha individuato la RD con sensitività del 87.2% e specificità del 90.7% , raggiungendo gli end-points prefissati. [*ClinicalTrials.gov* NCT02963441]



Learning those tasks that physicians can already do well

Occhio umano limitato

Algoritmi di AI sfruttano la possibilità di **estrarre nuove features** dalle immagini, ottenendo così risultati paragonabili, ed in alcuni casi migliori di quanto l'occhio umano possa fare.



Accuratezza nella discriminazione tra reperti istologici benigni e maligni: 85% dopo 13 giorni di training.
MASSIVE PARALLEL PIGEON COMPUTING ?

[Levenson RM et al. Plos One 2015]

Unsupervised learning

- Non ci sono output specifici da classificare/predire
- Input non
- Scopo: trovare pattern o raggruppamenti tra i dati a disposizione

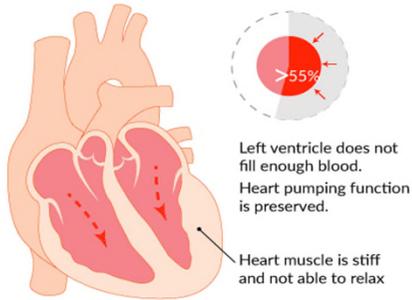
Ambito: **medicina di precisione**

- Tendenza crescente a ridefinire la patologia in funzione dei suoi meccanismi patofisiologici, così da poter fornire nuovi percorsi terapeutici.
- Problema non banale per malattie complesse multifattoriali.



Come valutare la bontà e utilità dei risultati ottenuti ?

Unsupervised learning



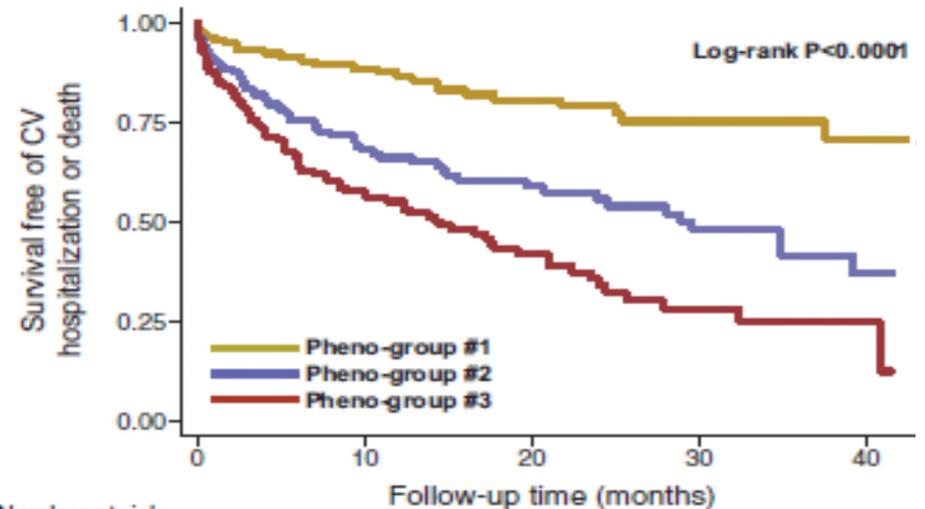
Preserved Ejection Fraction

Scompenso cardiaco con EF preservata (HFpEF): condizione altamente eterogenea (i.e., differenti cause possibili) senza terapie adeguate. Come identificare questi possibili processi patofisiologici interconnessi?

397 pazienti con HFpEF:
67 parametri (features) per paziente,
da eco e variabili cliniche.

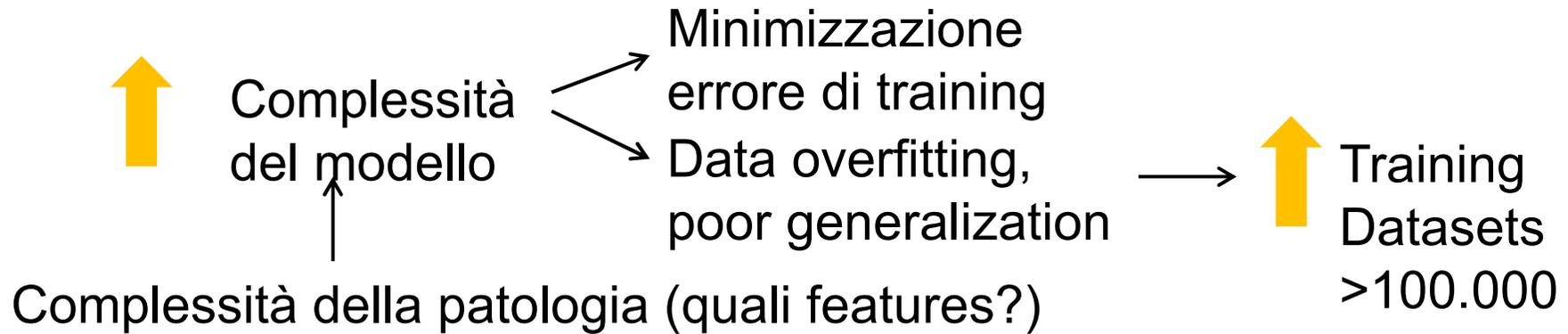
Tramite phenomapping,
identificazione di 3 possibili gruppi
→ verifica tramite studio prospettico

[Shah SJ et al. Circulation 2015]



	0	10	20	30	40
Number at risk					
Pheno-group #1	122	90	57	31	6
Pheno-group #2	133	72	42	24	6
Pheno-group #3	142	65	29	12	3

Barriere pratiche per IA nella pratica clinica



Costi e tempi di produzione del dato medico



Nella ricerca medica, datasets non sono generalmente condivisi

Barriere all'introduzione della IA nella pratica clinica

Goal: prediction of infarction to separate 2 classes

- 1) Definizione delle features (variabili predittive)
 - 2) Relazionare valore feature a predizione (class assignment)
- setting di parametri da ottimizzare, e come valutare il risultato?

Setting: utilizzo del training set → minimizing training error

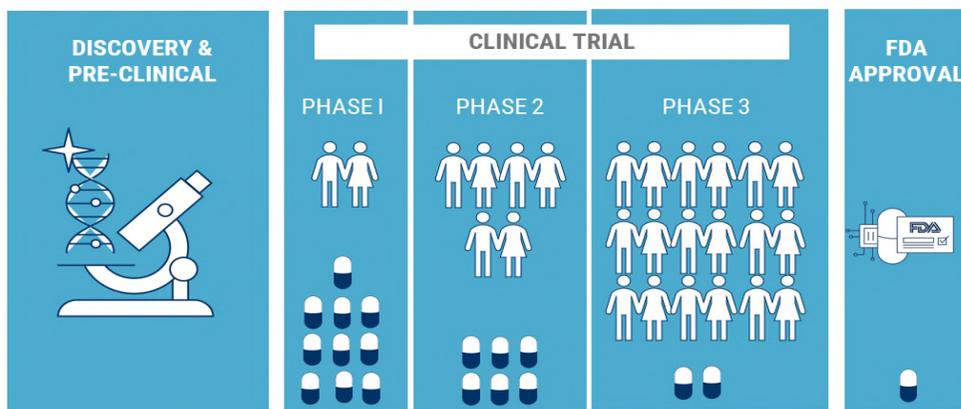
Performance: utilizzo del test set

High performing model: alto numero di features, e per ognuna necessità di informazione su come differenziare tra classi.

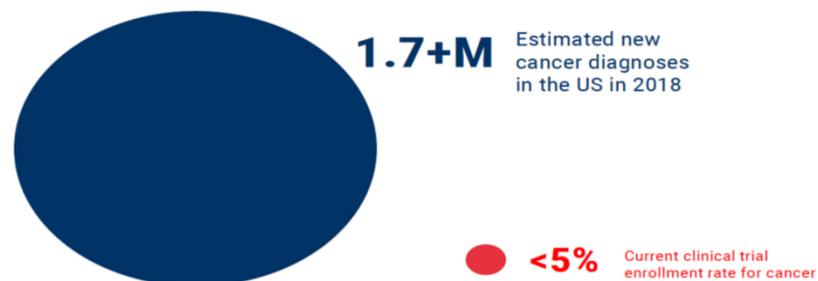
Problema: per pb di unsupervised learning, la conoscenza limitata della patogenesi rende praticamente impossibile l'averne a disposizione tutte le info necessarie per una classificazione accurata.

Problema di generalizzazione: estensione dei risultati a soggetti non considerati nella fase di training

Altri ambiti applicativi della IA in healthcare



Problema: selezione e arruolamento dei pazienti



55,350

Open research studies



42,127,196

Participants needed



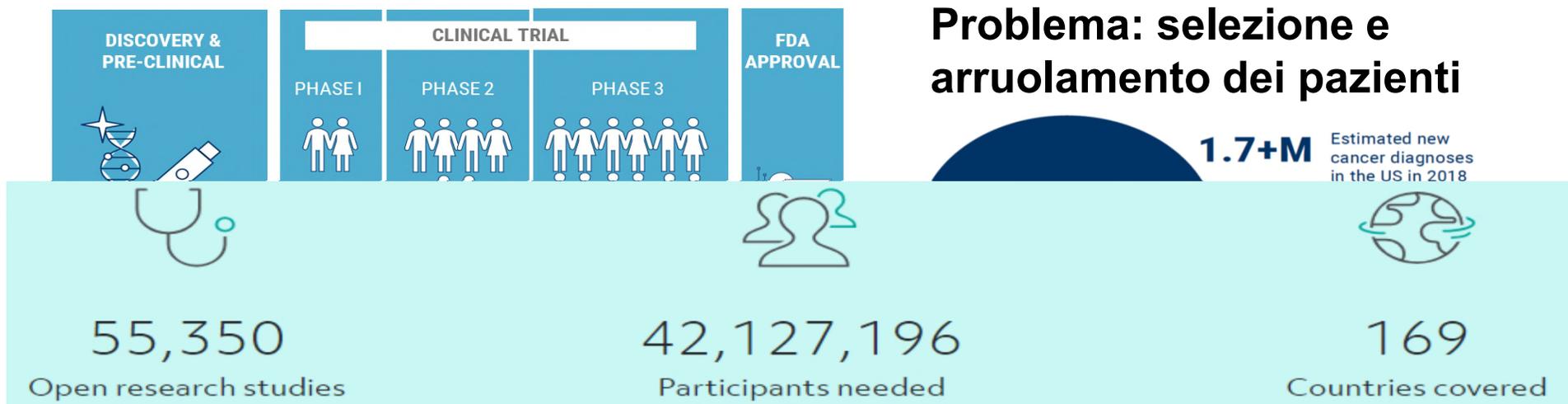
169

Countries covered

2287 studi in Italia in fase di reclutamento

80% degli studi non sta nei tempi previsti
1/3 interruzioni di studi di Fase III x pb al reclutamento

Altri ambiti applicativi della IA in healthcare



Fallimento delle cure tradizionali

2287 studi in Italia in fase di reclutamento



NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

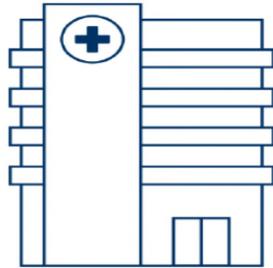
80% degli studi non sta nei tempi previsti
1/3 interruzioni di studi di Fase III x pb al reclutamento



SI / NO



Altri ambiti applicativi della IA in healthcare



On the B2B side, startups are now using deep learning and natural language processing to automate clinical trial matching by directly partnering with health institutions.



Oltre la cartella clinica

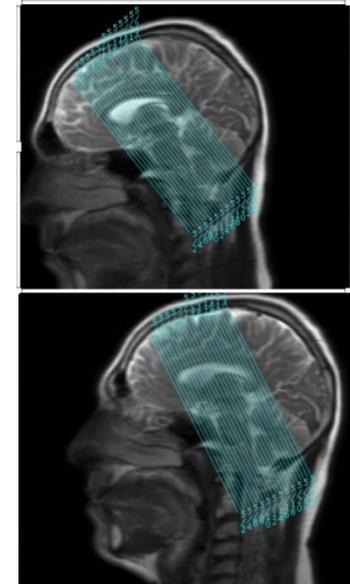
Nuovi flussi di dati tramite wearables

Possibilità future di usare patient-generated data come gruppo di controllo, con riduzione di tempi e di costi

Altri ambiti applicativi della IA in healthcare

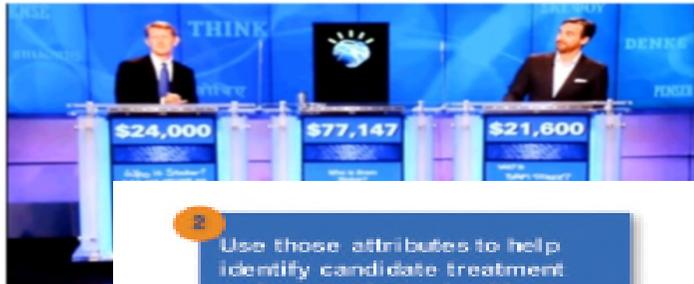
Problema: standardizzazione del processo di cura

- Personalizzazione automatica del processo di imaging a valle di sequenza scout
- Aumento della produttività dell'utente
- Offers similar cases for comparison.
- Prepopulates a structured report.
- Makes reports more patient-friendly.
- Suggests differential diagnostic strategy.
- Predicts outcomes and suggests therapies.
- Predicts environmental, work-related, life style, genetic impact on health and suggests preventative/screening measures

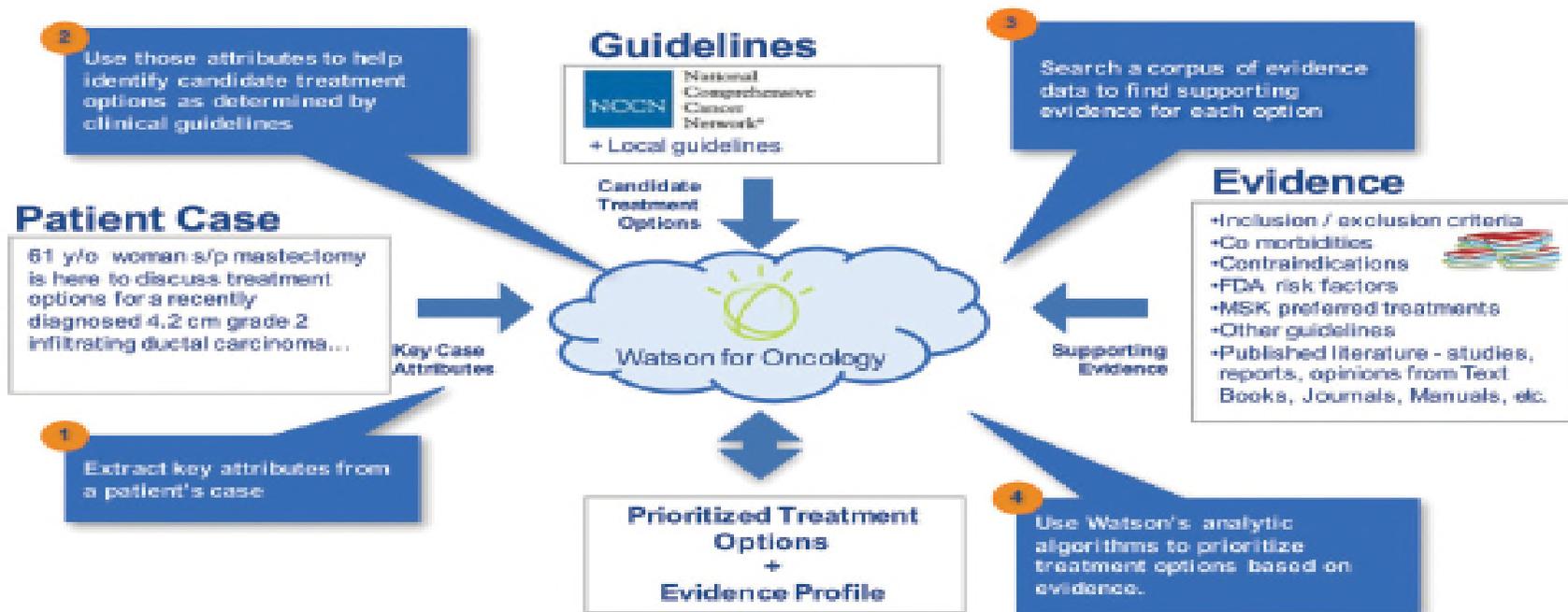


Barriere etiche per IA nella pratica clinica

Watson ieopardv! (2011)



Usato in 230 ospedali in tutto il mondo come supporto alla diagnosi (dal 2015, circa 60,000 pazienti)



Barriere etiche per IA nella pratica clinica

A STAT INVESTIGATION

IBM pitched its Watson supercomputer as a revolution in cancer care. It's nowhere close

By CASEY ROSS @caseymross and IKE SWETLITZ @ikeswetlitz / SEPTEMBER 5, 2017

Emphatic marketing: nessun lavoro scientifico su come questa tecnologia possa interagire con medici e pazienti

Training limitato: raccomandazioni basate sulle scelte di trattamento di un **unico centro** (Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York) e non sull'esito per il paziente.

BIAS vs guidelines USA, letteratura USA e caratteristiche paziente USA

Nessun nuovo trattamento.

Barriere all'introduzione della IA nella pratica clinica

EXCLUSIVE

STAT+

IBM's Watson supercomputer recommended 'unsafe and incorrect' cancer treatments, internal documents show

By CASEY ROSS @caseymross and IKE SWETLITZ @ikeswetlitz / JULY 25, 2018

Documenti interni a IBM Watson Health descrivono esempi multipli di raccomandazioni incorrette

*IBM spokesperson Edward Barbani: Watson for Oncology started off by using real patient data. But this made it **difficult to do updates each time the guidelines changed**, so the scientists **switched to using hypothetical cases**.*

"Synthetic cases allow you to treat and train Watson on a variety of patient variables and conditions that might not be present in random patient samples, but are important to treatment recommendations".

Barriere etiche per IA nella pratica clinica

Necessità di trasparenza su:

- Qualità, provenienza, composizione relative ai dati utilizzati (i.e., training dataset e gold standard)
- date e contenuto di updates, nonché motivi per tali aggiornamenti
- Dimostrazione del “valore clinico” e del beneficio per il paziente
- Performance ed eventuali fallimenti



Definizione di principi etici legati a:

- come IA possa influire sul comportamento di medici e infermieri, e nella relazione medico-paziente
- criteri di responsabilità relativi ad errori legati a IA (medico? Developer? Trainer?)
- Come evitare l'introduzione di bias nel processo di training (“racist IA”)?



Vincoli legali per IA nella pratica clinica

Art.2 (abbreviated) EU MDRegulation 2017/745

'**medical device**' means any instrument, apparatus, appliance, software, implant, reagent, material or other article **intended by the manufacturer to be used**, alone or in combination, for human beings **for one or more of the following specific medical purposes**:

– diagnosis, prevention, monitoring, **prediction, prognosis**, treatment or alleviation of disease

IA software come medical device → certificazione CE

No more class I medical device software under MDR

Quali standard internazionali applicare?

Come gestire gli aggiornamenti legati a nuove versioni del modello? Re-certificazione?

Come preservare privacy e confidenzialità del dato?

Vincoli legali per IA nella pratica clinica

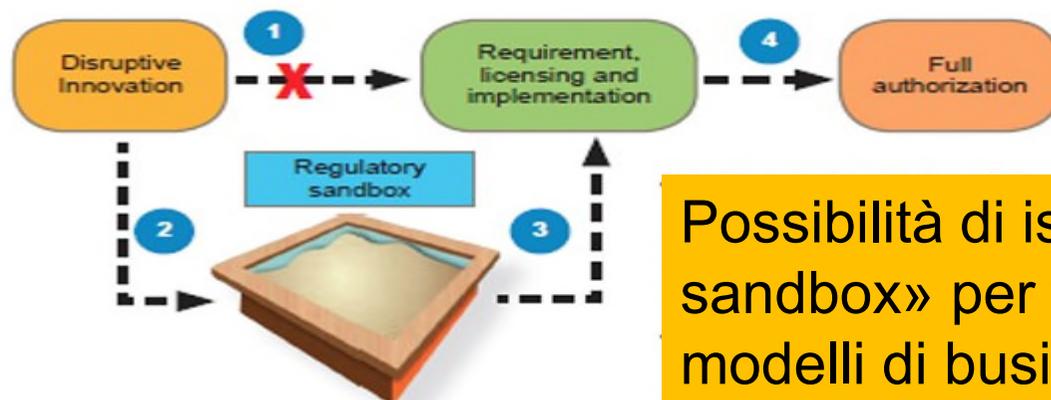
Art.2 (abbreviated) *EU Regulation 2017/745*

'**medical device**' means any instrument, apparatus, appliance, **software**, implant, reagent, material or other article **intended by the manufacturer to be used**, alone or in combination, for human beings **for one or more of the following specific medical purposes:**

– diagnosis, prevention, monitoring, **prediction, prognosis**, treatment or alleviation of disease

IA software come medical device → certificazione CE

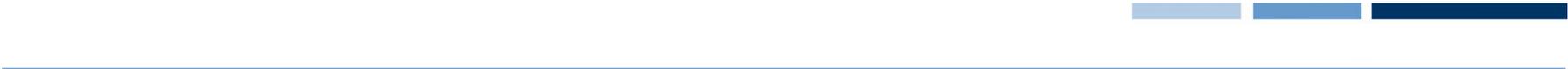
Regulatory sandbox scheme



Possibilità di istituire «Regulatory sandbox» per testare nuove innovazioni e modelli di business, godendo di

Conclusioni

- **Estrema esigenza** nella pratica clinica di **nuove soluzioni** per gestire nel modo più ottimale la complessità dei dati oggi a disposizione
- L'**IA** può rappresentare una **risposta** a tale problematica: per alcune tipologie di problemi ciò appare già fattibile, per altre meno immediato.
- L'effettiva **accettazione** di strumenti di IA da parte del clinico passa necessariamente per una **maggiore trasparenza** legata al funzionamento di tali strumenti, e loro limiti insiti, così da essere consapevoli del possibile errore medico legati al loro uso.
- Non offrire **aspettative elevate** senza basi scientifiche solide, per non rischiare **profonde delusioni** che potrebbero impattare sul futuro uptake di questa tecnologia.



Thank you !!!

10 April 2018: 25 European countries signed a **Declaration of cooperation on Artificial Intelligence (AI)**: a strong will to join forces and engage in a European approach to deal therewith. By teaming up, the opportunities of AI for Europe can be fully ensured, while the challenges can be dealt with collectively.





As regards AI, there is the commitment to review current legislation in order to take into account ethical issues (who is responsible for wrong results? But also potential source of discrimination, job exclusion, etc...). To this point, a high-level expert group of 52 members (no medical organizations involved...) has been created (<https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-ai-alliance>) to define the ethical and legal framework for AI in the future.

For specific innovation, like AI, a “sandbox” for soften regulations for 1y to test and experiment, is allowed, in order to get from the experience possible input for “ad hoc” regulation

Dove sta andando l'Europa?

Regulation proposal (FFD) for free flow of data approved in trialogue on 19/6/18: it will provide legal certainty on free flow of non-personal data, while prohibits data localization restrictions. This will allow to outsource data processing, in other EU countries opening the market, and creating basis for EU single dataspace (Entry into force in 6m from now).

Larger aim is to create a more competitive EU cloud market, switching and porting data among clouds (SWIPO), with codes of conduct TBD in 2y deadline, to go towards EU big data infrastructure and apply Artificial Intelligence on EU single dataspace