

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea in Ingegneria Gestionale e della
Produzione



**Politecnico
di Torino**

Tesi di Laurea Magistrale

L'Intelligenza Artificiale come Dispositivo Medico in Radiologia: Opinioni degli Stakeholder, Quadro Normativo e Post Market Surveillance tra Europa e Stati Uniti.

Relatore

Prof. Lia MORRA

Candidato

Alessandro NUTI

Novembre 2024

Indice

Abstract.....	5
Parole Chiave	5
Acronimi	6
1. Introduzione.....	8
2. L'intelligenza artificiale come dispositivo medico in radiologia.....	11
2.1 Flusso Clinico integrato con l'IA	13
2.2 Introduzione dell'IA in ambito radiologico: Pipeline Diagnostica.....	14
2.3 Verso l'Integrazione Clinica Completa: Monitoraggio Continuo dell'IA in Radiologia.....	16
3. Opinioni e Proposte degli Stakeholder sull'Intelligenza Artificiale in Radiologia	19
3.1 Gli stakeholder e i loro ruoli.....	19
3.2 Opinioni dei radiologi e dei tecnici	22
3.3 Pensieri e preoccupazioni dei produttori di sistemi basati sull'IA	23
3.4 Prospettive dei pazienti: Fiducia e coinvolgimento nel processo del AI.....	25
3.5 Integrazione del CAD con l'Intelligenza Artificiale da punti di vista differenti.....	26
3.6 Un'adozione dell'IA in radiologia	27
4. Quadro normativo.....	29
4.1 Regolamentazione in Europa: MDR, GDPR e AI Act	29
4.2 Rilascio Certificazioni in UE: I Notified Bodies.....	33
4.3 Regolamentazione negli Stati Uniti: FDA e HIPAA	34
4.4 Normative a confronto: UE, USA e altri Stati.....	39
5. Best practices per implementazione, campionamento ed installazione dei CAD-AI.....	42
5.1 Requisiti per l'implementazione.....	43

5.2 Raccolta e campionamento dei dati: Database e Apprendimento	46
5.3 Controllo Qualità (QA): Pre-Market dal punto di vista del produttore	50
5.4 Gestione dei rischi: Mitigazione.....	51
5.5 Preparazione all'installazione	54
6. Post Market Surveillance (PMS) per Sistemi CAD-AI.....	58
6.1 Data Drift e ACR Assess-AI.....	60
6.2 Monitoraggio e Manutenzione: Metodologie.....	63
6.3 Riproducibilità e Validazione continua	67
6.4 Normative Europee e Americane sulla PMS	69
6.5 Indicatori di Performance: KPI per la PMS	70
6.6 Off-label use: Contesto e Autonomia del CAD-AI	72
6.7 Gestione Sorveglianza Post Market: Sintesi del rischio e della Strategia Chiave.....	73
7. Questioni etiche legate all'AI in radiologia.....	77
7.1 Responsabilità Medica e Decisioni Automatizzate	77
7.2 BIAS Algoritmico e Equità Diagnostica	78
7.3 Privacy e Protezione dei Dati	79
7.4 Trasparenza e Interpretabilità	80
7.5 Implicazioni Etiche e Sociali a Lungo Termine	81
8. Screening Mammografico e il Ruolo dell'AI nella Diagnosi Precoce.....	84
8.1 Evoluzione dei Sistemi CAD e CAD-AI nello Screening Mammografico.....	84
8.2 Integrazione Operativa dell'AI nello Screening Mammografico	86
8.3 Prospettive Future e Potenziale dell'AI nello Screening Mammografico.....	87
Bibliografia.....	89

Ringraziamenti..... 92

Abstract

L'intelligenza artificiale come dispositivo medico in radiologia:

Opinioni e Proposte degli Stakeholder sull'Intelligenza Artificiale in Radiologia;

Quadro Normativo;

Best practices per Implementazione, Campionamento ed Installazione dei sistemi CAD-AI;

Post Market Surveillance (PMS);

Questioni etiche legate all'IA in radiologia.

Parole Chiave

Intelligenza Artificiale; Radiologia Diagnostica; Sistema CAD-AI; Post-Market Surveillance; Bias Algoritmico; Normative MDR/FDA; Deep learning; Data Drift.

Acronimi

<i>AI</i>	Artificial Intelligence;
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration;
<i>MDR</i>	Regolamento sui Dispositivi Medici;
<i>CAD</i>	Computer-Aided Detection;
<i>CAD-AI</i>	Computer-Aided Detection with Artificial Intelligence;
<i>DL</i>	Deep Learning;
<i>ML</i>	Machine Learning;
<i>TC</i>	Tomografia Computerizzata;
<i>RM</i>	Risonanza Magnetica;
<i>QA</i>	Quality Assurance;
<i>IT</i>	Information Technology;
<i>AT</i>	Accepting Test;
<i>EA</i>	European Accreditation;
<i>CE</i>	Certificazione Europea (Marchio);
<i>SaMD</i>	Software as Medical Device;
<i>HIPAA</i>	Health Insurance Portability and Accountability Act;
<i>GDPR</i>	General Data Protection Regulation;
<i>PACS</i>	Picture Archiving and Communication System;
<i>DICOM</i>	Digital Imaging and Communications in Medicine;
<i>CNN</i>	Convolutional Neural Network;
<i>GAN</i>	Generative Adversarial Network;
<i>XAI</i>	Explainable Artificial Intelligence;
<i>AAPM</i>	American Association of Physicists in Medicine;
<i>SIRM</i>	Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica;
<i>RSNA</i>	Radiology Society of North America;
<i>EUSoMI</i>	European Society of Imaging Informatics;
<i>AI Act</i>	Legge sull'Intelligenza Artificiale (Europea);
<i>EUDAMED</i>	Europe Database Medical Device;
<i>NANDO</i>	New Approach Notified and Designated Organisations;
<i>MEDDEV</i>	Medical Device;
<i>CADe</i>	Computer Aided Detection;
<i>CADx</i>	Computer Aided Diagnosis;

<i>PMA</i>	Pre Market Approval;
<i>PMS</i>	Post market Surveillance;
<i>SPS</i>	Standard di Sicurezza;
<i>ACP</i>	Prestazioni Protocollo di Modifica Approvato;
<i>PHI</i>	Protected health information;
<i>PCMF</i>	Post Market Clinical Follow-up;
<i>FAIR</i>	Findable, Accessible, Interoperable e Reusable;
<i>MIL</i>	Multi-Istance Learning;
<i>RBS</i>	Risk Breakdown Structure;
<i>QMS</i>	Quality management System;
<i>CEP</i>	Clinical Evaluation Plan;
<i>CER</i>	Clinical Evaluation Report;
<i>MLOps</i>	Machine Learning Operations;
<i>CAPA</i>	Corrective Action and Prevention Action;
<i>TPLC</i>	Total Product Life Cycle;
<i>RWD</i>	Real World Data;
<i>RWE</i>	Real World Evidence;
<i>KPI</i>	Key performance Indicator;
<i>XAI</i>	Explainable Artificial Intelligence;
<i>ESR</i>	European Society of Radiology;
<i>GISMa</i>	Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico;
<i>MASAI</i>	Mammography Screening with Artificial Intelligence.

1. Introduzione

L'intelligenza artificiale (*IA*) sta trasformando profondamente il campo della medicina, portando innovazioni significative in termini di diagnosi, trattamento e monitoraggio dei pazienti.

In radiologia, l'*IA* offre strumenti in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica e ottimizzare i tempi di refertazione, dando ai radiologi un supporto avanzato per individuare e valutare le anomalie patologiche. La timeline dell'evoluzione dell'*IA* in medicina mostra come questa tecnologia si sia rapidamente evoluta, passando dalle prime sperimentazioni a sistemi sofisticati capaci di apprendimento continuo, grazie all'adozione del deep learning e delle reti neurali.

Per comprendere pienamente l'impatto e le sfide dell'*IA* in radiologia, è essenziale considerare non solo gli obiettivi immediati, come il miglioramento dell'efficienza e della precisione diagnostica (vedi figura 1), ma anche i meccanismi che potrebbero rendere più semplice e rapido il processo, o che permetterebbero di costruire ad hoc una diagnosi per una particolare o rara patologia.

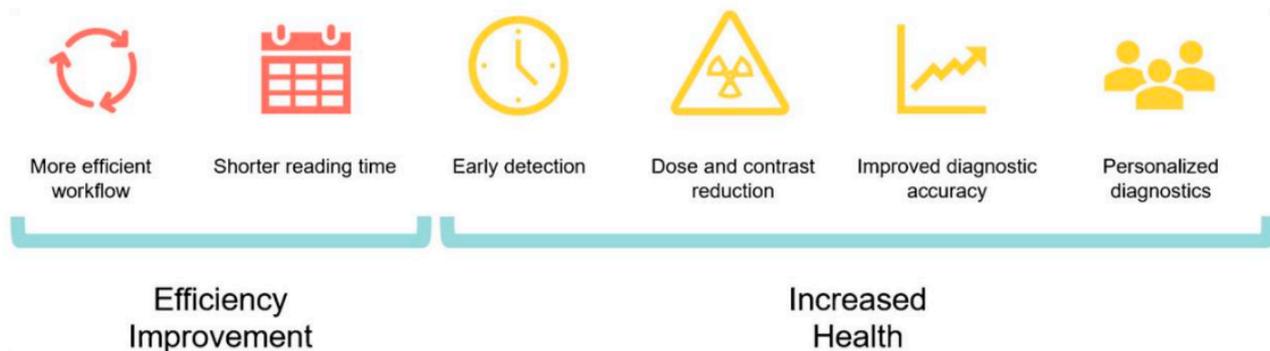


Figura 1: Obiettivi utilizzo IA in radiologia, Riprodotto da Van Leeuwen G. Kicky, *How does artificial intelligence in radiology improve efficiency and health outcomes?*, 2021

Questa tesi ha l'obiettivo di esplorare l'*IA* come dispositivo medico in radiologia, concentrandosi sulle sfide normative, etiche e pratiche necessarie per l'implementazione e la gestione dei sistemi Computer-Aided Detection and Diagnosis powered by Artificial Intelligence (*CAD-AI*). Un elemento centrale di questa ricerca è la Post Market Surveillance (*PMS*), indispensabile per monitorare continuamente le prestazioni dei sistemi *IA* e per garantire che, anche dopo l'introduzione sul mercato, tali dispositivi restino sicuri, efficaci e conformi alle normative vigenti. Attraverso la *PMS*,

i dispositivi *IA* possono adattarsi e migliorarsi grazie ai feedback clinici e alle nuove evidenze emergenti, permettendo una supervisione continua che risponde alle dinamiche normative tanto in Europa quanto negli Stati Uniti. La tesi approfondisce anche il quadro normativo, evidenziando le regolamentazioni specifiche e i criteri di sicurezza che disciplinano l'uso dell'*IA* come dispositivo medico nei due continenti, elementi cruciali per costruire fiducia nell'adozione di tali tecnologie.

La tesi si articola in diversi capitoli che forniscono al lettore una visione completa sull'implementazione e il monitoraggio dei sistemi *IA* in radiologia.

Il Capitolo 1 introduce l'*IA* come dispositivo medico in radiologia, descrivendo le tecnologie più avanzate e i vantaggi offerti per migliorare il processo diagnostico. Questo capitolo include una panoramica del flusso clinico integrato con l'*IA*, i dettagli della pipeline diagnostica e le prospettive per un'integrazione clinica completa con monitoraggio continuo.

Il Capitolo 2 discute le opinioni e le proposte degli stakeholder, analizzando le prospettive di radiologi, tecnici e produttori, e mettendo in luce l'importanza della trasparenza algoritmica e della formazione continua, oltre alla collaborazione tra clinici e sviluppatori.

Il Capitolo 3 approfondisce il quadro normativo, esplorando i ruoli del *MDR* in Europa e della *FDA* negli Stati Uniti, oltre a normative come il *GDPR* e l'*HIPAA*, fornendo un'analisi comparativa delle regolamentazioni che garantiscono sicurezza e conformità.

Nel Capitolo 4 si esaminano le best practices per l'implementazione dei sistemi *CAD-AI*, evidenziando i requisiti per un'installazione efficace e per la gestione del rischio, con un focus sui test di accettazione, il controllo qualità pre-market e le esigenze di formazione che garantiscono l'affidabilità dei sistemi.

Il Capitolo 5 è interamente dedicato alla *PMS*, che rappresenta il nucleo di questa ricerca. La *PMS* viene analizzata in dettaglio, esplorando il monitoraggio continuo, la gestione del data drift, la validazione continua e l'importanza della collaborazione multi-sito per mantenere elevati standard di sicurezza e conformità normativa nel lungo termine.

Nel Capitolo 6 si discutono le principali questioni etiche legate all'*IA* in radiologia, con particolare attenzione alla trasparenza, al bias algoritmico, alla privacy e alla responsabilità professionale, per garantire che l'adozione di queste tecnologie sia equa e sicura.

Infine, il Capitolo 7 offrirà un approfondimento sulla diagnostica mammografica e i relativi casi applicativi, illustrando come le tecnologie *CAD-AI* siano utilizzate e monitorate in un contesto clinico reale oggi e di come potranno migliorare nel tempo.

In sintesi, questa tesi fornisce una visione completa e critica dell'introduzione dell'*IA* in radiologia, con particolare enfasi sulla gestione e sul monitoraggio continuo. Questo approccio permette di capire come l'*IA* possa essere integrata in modo sicuro e sostenibile nella pratica clinica, supportando i professionisti della salute e migliorando la qualità delle cure offerte ai pazienti.

2. L'intelligenza artificiale come dispositivo medico in radiologia

L'intelligenza artificiale ha trasformato profondamente la diagnostica per immagini, diventando un pilastro fondamentale della ricerca in ambito medico. L'introduzione del deep learning (*DL*) ha permesso all'*IA* di analizzare le immagini con un livello di velocità e precisione che in alcuni casi supera le capacità dei radiologi esperti. Questo ha ampliato enormemente le possibilità diagnostiche, riducendo i tempi e migliorando l'accuratezza delle valutazioni mediche.

Oggi, grazie ai progressi dell'*IA*, la diagnostica per immagini si avvale di tecniche che permettono di rilevare anomalie in modo rapido e preciso. Il deep learning non solo consente una diagnosi più veloce, ma contribuisce anche alla standardizzazione dei risultati, supportando i professionisti della salute nel miglioramento continuo delle prestazioni cliniche e nella capacità di identificare patologie in fase iniziale.

Tra le implementazioni più avanzate e specifiche dell'*IA* in radiologia troviamo i sistemi di Computer-Aided Detection (*CAD*) e Computer-Aided Diagnosis (*CADx*), noti collettivamente come *CAD-AI*.

I sistemi *CAD-AI* si collocano come una sottoclasse ben definita dell'*IA*, progettata esclusivamente per assistere i radiologi nell'interpretazione delle immagini mediche. Questi strumenti combinano modelli di machine learning avanzati, spesso basati su algoritmi di deep learning, con tecniche sofisticate di analisi delle immagini. La loro funzione principale è quella di identificare, classificare e valutare anomalie, come noduli polmonari, lesioni mammografiche o anomalie cerebrali, migliorando l'efficienza e la precisione diagnostica.

I primi sistemi *CAD* rappresentavano un sostegno nel rilevamento di lesioni sospette, ma spesso soffrivano di elevati tassi di falsi positivi, limitandone l'applicabilità clinica. Con l'evoluzione delle reti neurali convoluzionali (*CNN*), i sistemi attuali hanno raggiunto una maggiore affidabilità, riducendo notevolmente gli errori e migliorando la qualità dell'analisi delle immagini mediche.

Oggi il *CAD-AI* può essere impiegato in tre modalità principali: come strumento di triage, come secondo lettore o come supporto al processo decisionale. Nel triage, il sistema viene utilizzato per identificare rapidamente i casi più urgenti o sospetti, facilitando una gestione più efficiente del carico

diagnostico. Quando impiegato come secondo lettore, il *CAD-AI* funge da supporto indipendente per verificare le osservazioni del radiologo, integrando la lettura principale. Infine, come strumento assistenziale, il fornisce informazioni aggiuntive per migliorare l'interpretazione diagnostica senza entrare nel processo decisionale principale. Per un'analisi approfondita e una valutazione dei rischi legati a ciascun utilizzo, si rimanda al paragrafo 5.6.

L'immagine sottostante rappresenta in modo schematico il flusso d'integrazione dei sistemi *CAD-AI* nel contesto della radiologia diagnostica, evidenziando i passaggi chiave che vanno dall'acquisizione delle immagini alla loro interpretazione e al monitoraggio delle prestazioni nel tempo.

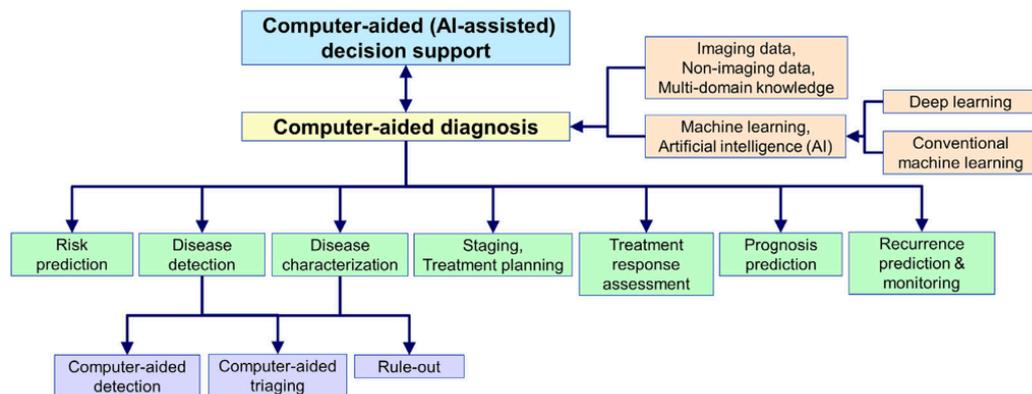


Figura 2: Panoramica delle applicazioni del CAD-AI in radiologia. Riprodotto da Lubomir Hadjiiski, *AAPM task group report 273: Recommendations on best practices for AI and machine learning for computer-aided diagnosis in medical imaging*, 2022

I sistemi *CAD-AI* giocano un ruolo fondamentale in due ambiti distinti ma complementari: la rilevazione delle anomalie e il supporto alla diagnosi.

- *Rilevazione di anomalie*: Il *CAD-AI*, nelle fasi di screening, viene utilizzato per individuare rapidamente lesioni o strutture sospette nelle immagini mediche. Grazie agli algoritmi di *DL*, il sistema analizza grandi volumi di dati per rilevare anomalie che potrebbero essere facilmente trascurate dal radiologo a causa di fattori come l'elevata complessità delle immagini o il carico di lavoro. Questo processo riduce il rischio di omissioni diagnostiche, ed incrementa la tempestività nella diagnosi di condizioni critiche. Nell'immagine, questo passaggio è rappresentato dalla fase centrale in cui il sistema *CAD-AI* evidenzia le aree di

interesse direttamente sulle immagini diagnostiche, offrendo una guida preliminare al radiologo [18][31].

- *Supporto alla diagnosi:* Oltre alla rilevazione, il *CAD-AI* fornisce un livello avanzato di analisi che consente di interpretare le immagini e supportare le decisioni cliniche. Agisce come una "seconda opinione" indipendente, migliorando l'accuratezza diagnostica e aumentando la fiducia del radiologo, soprattutto in casi complessi. Nell'immagine, il supporto alla diagnosi è evidenziato dalla relazione bidirezionale tra il *CAD-AI* e il radiologo, che utilizza il sistema per ottenere una visione più completa e dettagliata del caso clinico [7][33].

2.1 Flusso Clinico integrato con l'IA

L'integrazione del *AI* nel flusso clinico può rappresentare un miglioramento significativo dell'efficienza dei processi diagnostici. Nei prossimi capitoli verranno descritti i processi per automatizzare e rendere sicuro il controllo qualità pre e post commercializzazione, i test di accettazione ed altri step chiave nell'intero processo di progettazione, sviluppo, implementazione, testing, installazione, gestione del rischio e monitoraggio del *CAD-AI* [7][33].

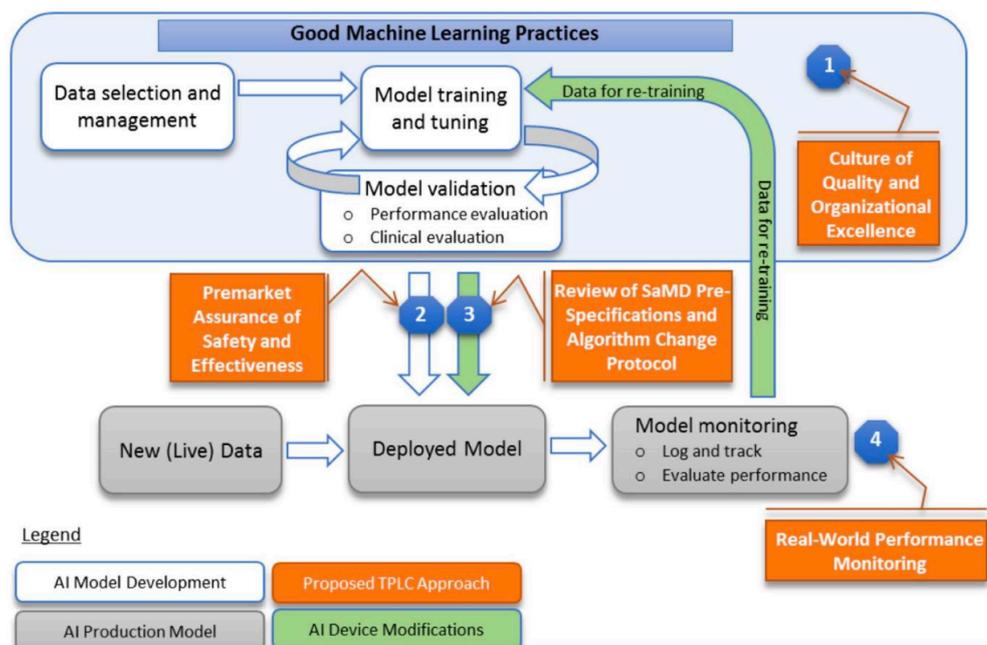


Figura 3: Approccio Pianificato del FDA per TPLC di strumenti diagnostici medici assistiti da CAD-AI, Riprodotto da Adrian P. Brady, *Developing, purchasing, implementing and monitoring AI tools in radiology: practical considerations. A multi-society statement from the ACR, CAR, ESR, RANZCR & RSNA, 2024*

Nel flusso clinico è corretto mettere in relazione non solo le applicazioni principali ma collegare dinamicamente le fasi che si occupano dell'operatività dell'intero processo. Per rendere più chiaro il concetto è riportata una figura esaustiva dell'intero flusso pianificato dalla Food and Drug Administration.

È giusto chiarire che in questa tesi non verranno affrontate o approfondite le tematiche inerenti alla realizzazione dell'infrastruttura ideata per il supporto degli algoritmi *IA* e relativi software. Solo per completezza, prima di introdurre la pipeline diagnostica in radiologia (paragrafo 1.2), sono brevemente spiegati i livelli di maturazione necessari allo sviluppo dei componenti dell'infrastruttura *IT* dell'intero di processo. Questo schema di maturità permette una progressiva adozione delle tecnologie *IA* nel processo diagnostico. Il workflow è organizzato in tre livelli di maturità: Ricerca, Produzione e Feedback. Durante la ricerca le immagini vengono acquisite e inviate a un sistema definito Digital Imaging and Communications in Medicine (*DICOM*) per l'archiviazione e l'accesso. Questo livello consente di testare e validare gli algoritmi presenti nel *IA* senza impatto immediato sulla pratica clinica. Una volta validato, l'algoritmo *IA* può essere integrato nel sistema *PACS* e utilizzato in contesti clinici reali. In questa fase, chiamata di produzione, i risultati generati dal *CAD-AI* diventano parte della cartella clinica del paziente, con l'obiettivo di supportare i radiologi nella diagnosi e nel triage. Nell'ultimo stadio, il sistema *CAD-AI* riceve un aggiornamento continuo basato sulle annotazioni e il feedback dei radiologi, che possono modificare o confermare i risultati proposti. Un server dedicato raccoglie periodicamente queste informazioni, aggiornando il modello per ottimizzare le prestazioni su nuove casistiche e su pattern diagnostici emergenti [6].

2.2 Introduzione dell'IA in ambito radiologico: Pipeline Diagnostica

La rapida diffusione del *CAD-AI* nella diagnostica radiologica ha portato ad un profondo cambiamento nell'analisi automatizzata delle immagini mediche complesse e ha aumentato l'accuratezza delle diagnosi. In questo lavoro verranno trattate alcune fasi salienti del processo di rilevazione tramite *CAD-AI*, basato su algoritmi di deep learning. Queste tecnologie consentono al

radiologo di identificare tempestivamente anomalie patologiche, supportando il processo diagnostico con analisi automatizzate di alta precisione, durante esami come mammografie, risonanze magnetiche (*RM*), tomografie computerizzate (*TC*) o tomosintesi.

Nel contesto dell'intelligenza artificiale applicata alla radiologia, i *CAD* tradizionali seguono una pipeline diagnostica che spesso include quattro step distinti: rilevazione, segmentazione, classificazione e quantificazione delle anomalie. Tuttavia, con l'avvento delle reti neurali *CNN*, questa sequenza non è sempre necessaria. Le *CNN*, infatti, possono elaborare l'immagine nella sua interezza e generare direttamente uno score diagnostico senza differenziare necessariamente le fasi di rilevazione e segmentazione. Questo approccio consente una maggiore flessibilità e velocità di analisi, adattandosi meglio a scenari clinici complessi o a dataset di grandi dimensioni. Al fine di definire un quadro completo si introducono brevemente le 4 fasi classiche della pipeline.

Si parte con la rilevazione, che consiste nell'identificare regioni sospette all'interno dell'immagine radiologica; in un ambiente clinico con alta densità di immagini, la rilevazione automatica può aiutare a dare priorità ai casi urgenti, migliorando i tempi di risposta. Ad esempio, nel caso dello screening mammografico vengono utilizzate tecniche di machine learning per analizzare i modelli visivi e identificare automaticamente aree che differiscono dalle strutture normali. Il *CAD-AI* è in grado quindi, in autonomia, di segnalare calcificazioni sospette o masse che potrebbero indicare un carcinoma [18][31].

Una volta rilevata un'anomalia, il passo successivo è la segmentazione, che consiste nel "ritagliare" l'area d'interesse isolando la lesione o la struttura anatomica per una valutazione più dettagliata. La segmentazione è una fase cruciale, poiché determina la possibilità di effettuare misurazioni accurate e di visualizzare meglio i contorni dell'anomalia [31][7].

Il *CAD-AI* ora è in grado di analizzare e categorizzare le anomalie rilevate e segmentate. In questa fase, il sistema identifica se una lesione è probabilmente benigna o maligna, oppure può indicare lo stadio della patologia, andando ad influire sulle decisioni di trattamento e sull'approccio terapeutico da eseguire. Gli algoritmi di classificazione si basano su reti neurali profonde (deep learning) che

vengono addestrate su vasti dataset di immagini radiologiche, con esempi di patologie confermate. Questi algoritmi sono in grado di apprendere le caratteristiche distintive di diverse condizioni patologiche e di distinguere tra tipologie di anomalie simili ma clinicamente differenti [18][31].

La quantificazione è l'ultima fase e riguarda la misurazione e la valutazione numerica delle anomalie individuate. Questo passaggio consente ai radiologi di ottenere dati precisi sulla dimensione, la densità e il volume delle lesioni, fornendo una base numerica per il monitoraggio della progressione o della remissione della patologia nel tempo.

Per esempio, in oncologia, la quantificazione delle dimensioni di un tumore e del suo tasso di crescita può essere fondamentale per stabilire l'efficacia di una terapia. In contesti neurologici, come nella sclerosi multipla, la quantificazione delle placche cerebrali è un parametro utile per monitorare l'avanzamento della malattia e valutare l'impatto delle terapie. Il *CAD-AI* consente di eseguire queste misurazioni con un alto grado di precisione, riducendo la variabilità che potrebbe derivare da valutazioni manuali e migliorando la ripetibilità dei risultati [18][31].

La pipeline diagnostica introdotta è in grado di assistere i radiologi in ogni fase del processo clinico; un corretto utilizzo di essa produce una maggiore sensibilità nella rilevazione delle anomalie, una minore variabilità nei risultati e una riduzione dei tempi di diagnosi [31].

L'integrazione di questi strumenti nella radiologia clinica è quindi destinata a diventare una componente essenziale del lavoro diagnostico, con un impatto diretto sulla qualità delle cure e sull'efficienza del flusso di lavoro in ambito medico.

2.3 Verso l'Integrazione Clinica Completa: Monitoraggio Continuo dell'IA in Radiologia

L'immagine illustrativa suddivide il percorso di integrazione dell'intelligenza artificiale in radiologia in tre fasi principali. Lo scopo di questo lavoro è affrontare le tematiche che costituiscono il fulcro della *PMS* appartenenti alla seconda e alla terza fase. Queste due si concentrano sull'integrazione operativa e sul monitoraggio attivo delle prestazioni del sistema *CAD-AI*; questi aspetti richiedono

un impegno costante per assicurare qualità e sicurezza nel tempo e devono essere opportunamente regolamentate.

Una volta superata la fase di sviluppo iniziale, IL *CAD-AI* viene introdotto in ambiente clinico per una validazione su casi reali. In questa fase, il sistema viene testato su una gamma estesa di scenari clinici per verificare gli standard di accuratezza e affidabilità. Il monitoraggio iniziale fornisce informazioni cruciali per calibrare e adattare l’algoritmo, rendendo necessaria una supervisione continua per identificare eventuali discrepanze rispetto ai risultati ottenuti in fase di sperimentazione. Dopo l’implementazione, il sistema entra in una fase di monitoraggio a lungo termine, dove i suoi risultati vengono regolarmente valutati e confrontati con le prestazioni attese. La *PMS* implica la raccolta continua di dati di feedback per rilevare e rispondere prontamente a eventuali riduzioni della qualità delle prestazioni.

	Phase 1 Pre-Install Quality Assurance Preparation	Phase 2 Post-Install Acceptance Testing	Phase 3 Routine Quality Control After acceptance testing is completed successfully
FROM VENDOR	<ul style="list-style-type: none"> Intended use case and population. Infrastructure compatibility. Cybersecurity protocols. Training data balance across demographics, comorbidities, etc. Potential biases and limitations. Reference test set for acceptance testing. Vendor-specific acceptance testing and tolerance limits. 	<ul style="list-style-type: none"> Setup: Install and verify workflow. Training: Comprehensive user education. Performance: Test with reference datasets from the manufacturer and with the local test set. Reliability: Consistency checks. Compliance: Security and privacy measures. Case evaluation: Edge cases and input formatting tests. Clinical relevance: Risk and accuracy. User feedback: Iterative improvements. 	<ul style="list-style-type: none"> Monitor the tool performance over time. Periodically re-check against reference and local test sets. Re-validate after infrastructure or software changes. Pause use of the tool if performance declines. Adaptation to changes: If workflow changes, consider updating the local test set; implement procedures (working with the vendor if continuous learning or adjustment on-site is not allowed) for updating the tool to keep it aligned with evolving clinical practices and technologies.
FROM INSTITUTION TEAM	<ul style="list-style-type: none"> Infrastructure compatibility. Cyber-security needs. Create representative local datasets – diverse, including unique cases. Identify gaps and establish QA plan. Confirm the tool complies with data privacy laws. Establish teams of clinicians, medical physicists, IT, legal, billing, and patient representatives. 	<ul style="list-style-type: none"> Error handling: Failure tests. Interoperability: EHR check. Documentation: Compliance records. Vendor: Failure criteria. Ethics: Bias checks. <p>If the acceptance test fails: Work with team and vendor to resolve before clinical use.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Auditing and compliance: Conduct a medical audit at least annually. Ongoing support and maintenance: Establish protocols for reporting and resolving problems. Documentation and transparency: Maintain comprehensive documentation of all quality control procedures. Emergency protocols: Guidelines for what to do in case of system failures or incorrect outputs.

Figura 4: Tabella riassuntiva fasi integrazione del CAD-AI, Riprodotto da Usman Mahmood, *Artificial intelligence in medicine: mitigating risks and maximizing benefits via quality assurance, quality control, and acceptance testing*, 2024

Queste due fasi rappresentano la transizione fondamentale tra lo sviluppo del *CAD-AI* e la sua integrazione sostenibile nella pratica clinica, gettando le basi per una supervisione e un miglioramento costanti. Nei capitoli successivi, approfondiremo i requisiti, le normative e le pratiche ottimali che

governano queste fasi di monitoraggio continuo, essenziali per garantire una gestione sicura e adattabile dei sistemi *CAD-AI* in radiologia.

3. Opinioni e Proposte degli Stakeholder sull'Intelligenza Artificiale in Radiologia

La valutazione e l'analisi delle prospettive, degli obiettivi e delle preoccupazioni di tutti gli stakeholder, tra cui radiologici, tecnici, fisici medici, produttori di dispositivi medici, sviluppatori di IA, istituzioni e pazienti, è di fondamentale importanza al fine di garantire una integrazione efficiente e sicura nel sistema *CAD-AI*.

3.1 Gli stakeholder e i loro ruoli

I radiologi, principali utilizzatori della tecnologia, con la loro esperienza clinica, valutano l'efficacia e la sicurezza del sistema nel contesto reale, integrando i risultati del *CAD-AI* nelle decisioni diagnostiche. Rispetto alla Quality Assurance (*QA*), i radiologi sono responsabili di garantire che i risultati generati dal sistema siano accurati e clinicamente rilevanti, identificando eventuali errori o anomalie che possono emergere durante l'uso del sistema. Il loro contributo nella valutazione dell'affidabilità e delle prestazioni degli algoritmi durante i test di accettazione è di primaria importanza.

Seguono per ordine i tecnici, professionisti che operano a stretto contatto con le macchine di imaging e sono responsabili di garantire che i dati acquisiti siano di alta qualità per l'analisi da parte del *CAD-AI*. Sono responsabili della manutenzione e della calibrazione delle apparecchiature di imaging, che vanno ad influire direttamente sulla performance dei sistemi. Nell'ambito della *QA*, oltre a monitorare il corretto funzionamento quotidiano del software, segnalando e risolvendo tempestivamente eventuali malfunzionamenti, si occupano dell'installazione e della configurazione iniziale, assicurando che gli standard di qualità siano superiori ai livelli di soglia minima imposti.

Un altro attore è il fisico medico; è responsabile della verifica e della convalida tecnica degli algoritmi di intelligenza artificiale. Garantire la precisione e l'affidabilità dei sistemi *CAD-AI* è una loro priorità, poiché devono assicurarsi che i modelli siano stati correttamente addestrati e che possano operare in

modo sicuro e coerente su diverse piattaforme. Nell'ambito della *QA*, sono coinvolti nello sviluppo di protocolli di test per verificare che i sistemi *CAD-AI* rispondano ai requisiti normativi e di sicurezza e che possano essere utilizzati su pazienti in modo conforme. Infine, questi supportano gli altri stakeholder nella ricerca di eventuali errori o anomalie di sistema, e propongono soluzioni al fine di migliorarne le prestazioni.

Responsabili di tutte le fasi di sviluppo, produzione, distribuzione del sistema *CAD-AI*, sono i invece produttori, che devono fin dagli step iniziali (la progettazione), fino alla post-commercializzazione, attuare protocolli di *QA* atti a garantire che i software siano sicuri ed affidabili. È scontato che il loro fine è riuscire ad incrementare i volumi e i ricavi dei loro prodotti e di conseguenza devono costantemente aggiornare e risolvere eventuali bug o problemi che potrebbero influire sulla qualità del prodotto.

Seguono gli sviluppatori di *IA* che progettano e implementano gli algoritmi di intelligenza artificiale alla base dei sistemi *CAD*. Hanno la responsabilità di addestrare, testare e validare degli algoritmi, utilizzando dataset diversificati e adeguati, ponendo particolare attenzione ai possibili rischi che potrebbero nascere in queste fasi, come gli errori di bias¹, o l'incapacità del sistema di generalizzare adeguatamente su gruppi di pazienti diversi. Dal punto di vista della *QA*, gli sviluppatori devono garantire che gli algoritmi siano continuamente migliorati e che vengano condotti regolari aggiornamenti di sicurezza e performance per prevenire potenziali vulnerabilità o errori.

Le istituzioni sanitarie (ospedali, cliniche, università mediche) devono garantire che i sistemi adottati siano conformi ai protocolli di sicurezza e alle normative in vigore, oltre a fornire adeguate infrastrutture *IT* per il funzionamento sicuro dei software. Hanno un ruolo nella gestione e nel monitoraggio dell'utilizzo dei sistemi *CAD-AI*, come la supervisione e formazione degli operatori o il controllo continuo delle vulnerabilità in ambienti clinici complessi per assicurare che i sistemi non commettano gravi errori.

¹ Il **bias** è un pregiudizio sistematico che si verifica quando i dati o i processi di un sistema, come un algoritmo di intelligenza artificiale, portano a risultati distorti o non rappresentativi rispetto alla realtà o alla popolazione target.

Infine, non meno importanti, sono i pazienti che anche se non direttamente coinvolti nella gestione del sistema, rappresentano una parte fondamentale del processo, in quanto sono i destinatari finali delle diagnosi e dei trattamenti supportati dal *CAD-AI*. I loro feedback riguardo la qualità delle cure ricevute e la loro esperienza con l'uso di sistemi *CAD-AI* possono influenzare la revisione e il miglioramento dei sistemi. Due aspetti cruciali per i pazienti sono il rispetto delle norme sulla privacy e la trasparenza nelle diagnosi automatizzate.

Nella tabella sottostante si riporta un quadro che delinea le principali fasi dell'intero flusso relativo alla vita di un *CAD-AI*, delle criticità di ciascun step e gli attori interessati.

Stage	Description	Critical considerations	Potential stakeholders ^a
Preparation	Information review prior to installation: The vendors must provide instructions for use with detailed guidance on system installation, AT, acceptance criteria at installation and subsequent upgrades, proper user interface configuration, vendor-provided reference dataset, and the expected performance level of the AI tool along with tolerance limits. In-house teams ensure infrastructure compatibility, acquire representative local datasets, identify gaps, and establish test protocols and plans.	Considerations regarding the composition of training data, the target variable used for training, and the dataset size are necessary since increasingly complex AI models are at risk of overfitting. ¹¹ In addition, at this stage, factors related to the compatibility of models with local equipment and software environment, regulatory compliance, and stakeholder engagement should be understood. Performance metrics for efficacy and efficiency must be established.	Administrators, manufacturers or vendors, AT and IT teams. Patient representatives or ethic teams may be considered too
Implementation	Integrating the AI tool within the local setting, interoperability, cybersecurity, calibrating the system, and confirming functionality with a vendor-provided reference dataset. ¹	IT auditing processes ^b , system calibration, ensuring proper input data compatibility, verifying AI output and user interface functions, data privacy and security, vendor support.	AT and IT teams
Retrospective Evaluation	AI performance testing with local test sets. Baseline AT results are documented to enable comparisons. Performing additional failure mode analyses or case review audits.	Baseline metrics include obtaining quantitative and subjective measures from clinical users. In addition, identifying potentially unintended biases or unfairness using subgroups of patients, and performance metrics that capture ethical measures. ^c	Clinicians, AT and IT teams
Prospective Evaluation	Evaluation of the AI tool in a real-world clinical setting to gain experience or when retrospective test sets are not readily available. In general, this step should be completed after the tool is installed but before clinical use to ensure clinical decisions are not influenced. ¹²	AI performance in clinical workflow is recorded and analyzed by clinicians and AT team, compared to follow-up clinical outcomes for sufficiently large number of cases. Procedures should be established to identify and address harmful or incorrect recommendations.	Clinicians, AT and IT teams, administrators, manufacturers or vendors
Ethical Considerations	Ensuring alignment with ethical standards, regulations, and best practices, including informed consent (if needed) and transparency.	Ethical guidelines considering the need for informed consent, transparency in algorithms, accountability mechanisms, and bias assessment.	Clinicians, regulators, patient advisory groups, manufacturers, administrators
User Training and Support at AT	Providing comprehensive training and ongoing support to end-users, including feedback mechanisms before the tool is deployed for routine clinical use.	User training should include hands-on experience observing AI performance in real-world cases, to understand its intended use and limitations, establish proper levels of trust/confidence, and avoid off-label use or misuse. This can be conducted during the prospective evaluation period.	Manufacturers or vendors, end-users
Risk Management	Identifying, assessing, and mitigating potential risks associated with the AI tool, including legal and clinical risks.	Identifying the risk of off-label use, inflated performance metrics, ¹⁰ risk mitigation strategies, emergency protocols, liability considerations, and patient safety measures.	Clinicians, administrators, risk management team
End-to-end Workflow during Installation	Consideration of the entire workflow including training.	Comprehensive workflow consideration and optimization of all aspects of the AI tool usage.	AT and IT teams, manufacturers, or vendors

Figura 5: Stakeholder e i loro ruoli nelle fasi del processo di implementazione del CAD-AI, Riprodotto da Usman Mahmood, *Artificial intelligence in medicine: mitigating risks and maximizing benefits via quality assurance, quality control, and acceptance testing*, 2024

Durante la Preparazione, amministratori, produttori e i team *IT* e accepting test (*AT*) collaborano per configurare il sistema e assicurarsi che sia compatibile con le infrastrutture esistenti. Nella fase di implementazione, i team *AT* e *IT* si occupano dell'integrazione del *CAD-AI* nell'ambiente clinico, affrontando questioni di interoperabilità per assicurare che il sistema funzioni in modo stabile e sicuro. Durante la Valutazione Retrospectiva, clinici, team *AT* e *IT* testano le prestazioni del *CAD-AI* utilizzando dati storici, identificano eventuali bias e verificano che il sistema sia efficace; la presenza dei clinici è fondamentale per assicurare che i parametri di valutazione siano clinicamente rilevanti. La valutazione prospettive prevede che clinici, team *AT* e produttori collaborino per testare il *CAD-AI* in situazioni cliniche reali, individuando e correggendo rapidamente eventuali errori o suggerimenti inadeguati. Le fasi di formazione e supporto sono gestite dai produttori e venditori, che offrono una formazione completa agli utenti finali per assicurarsi che comprendano appieno il funzionamento del sistema e siano preparati a gestire eventuali problemi. Infine, nel workflow Completo dell'Installazione, tutti gli stakeholder, collaborano per monitorare e gestire l'implementazione del *CAD-AI*, garantendo che l'integrazione sia sicura e fluida nell'ambiente clinico, con una supervisione continua.

Di seguito, nei prossimi sottoparagrafi sono riportati gli accorgimenti e i pareri dei gruppi dei diretti interessati, visto che l'introduzione di tali tecnologie, nonostante le nuove possibilità che offre, scuciti anche notevoli dubbi e perplessità.

3.2 Opinioni dei radiologi e dei tecnici

La rivista "La Radiologia Medica" riporta in un suo articolo del 2021, che sono state condotte delle interviste ad un campione di 1.032 radiologici appartenenti al Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (*SIRM*), e in prima battuta viene evidenziato che circa il 60% si riserva delle preoccupazioni in merito all'utilizzo del *CAD-AI*, temendo che essa possa ridurre notevolmente il giudizio clinico umano [2].

Tuttavia, lo stesso studio, ha appurato che il 77% radiologi vede positivamente l'introduzione del *CAD-AI* nella pratica clinica poiché riconosce un grande vantaggio soprattutto in termini di velocità nella lettura delle immagini ed in termini di processione diagnostica [2].

Di conseguenza sembra esserci una spaccatura ideologica tra i professionisti del settore, e questo principalmente perché c'è molta preoccupazione o scarsa comprensione degli algoritmi di *IA*.

Un'indagine condotta sui radiologici francesi ha rivelato infatti, che il 73,3% degli intervistati riteneva di aver ricevuto informazioni insufficienti sull'*IA*, mentre il 94,4% esprimeva uno spiccato interesse ad essere formata e aggiornata continuamente sull'argomento, in modo da essere all'altezza di integrare al loro lavoro preesistente le tecnologie emergenti [3].

La qualità dei dataset da impiegare nella fase di addestramento degli algoritmi dei *CAD-AI* è considerata la più grande sfida oggi, poiché il grande interrogativo che più lascia discutere la comunità dei radiologici è proprio la variabilità delle popolazioni di pazienti e delle condizioni cliniche reali.

La problematica che si vuole evitare, si riferisce al fatto che gli algoritmi producano risultati non generalizzabili o inaccurati [4].

La gran parte dei radiologici considera il sistema *CAD-AI* implementato come una sorta di "Black Box", il cui funzionamento è ignoto ad essi. Solo il 30% del campione in analisi ha affermato con sicurezza di comprendere come il sistema operi; questo evidenzia una forte lacuna nel mondo dei radiologi, i quali rischiano di non essere in grado utilizzare nella corretta maniera il *CAD-AI* poiché non vi è la trasparenza di come esso giunga a determinate conclusioni diagnostiche [2].

3.3 Pensieri e preoccupazioni dei produttori di sistemi basati sull'IA

Il produttore o sviluppatore è colui che deve commercializzare tecnologie chiare ed affidabili. Queste si devono poter integrare facilmente nei contesti clinici esistenti e sono tenute a rispettare gli standard internazionali.

Ad oggi i due quadri normativi a cui i produttori devono fare riferimento nel mondo Occidentale sono quello Europeo, il Regolamento sui dispositivi medici (*MDR*) e quello americano gestito dalla *FDA*. Inoltre, altri standard che regolamentano queste tecnologie sono la *ISO 14971* per la gestione del rischio e la *IEC 62304* per il ciclo di vita del software medico; queste normative verranno trattate e approfondite nel capitolo successivo.

Dopo aver introdotto brevemente i tipi di regolamentazioni dei sistemi *CAD-AI*, è utile riportare quello che attualmente i produttori pensano riguardo i complessi requisiti a cui devono sottostare per riuscire a garantire ai loro prodotti o sistemi l'accesso al mercato.

In seguito al rilascio dell'*AI Act* del 21 maggio 2024 (regolamento europeo che impone requisiti di sicurezza per un uso responsabile dell'*IA*), i produttori di *CAD-AI* in Europa, i quali devono già prendere come riferimento le linee guida imposte dal *MDR* (come già detto le linee guida inerenti al *MDR* e al *AI Act* verranno esposte e illustrate nel capitolo 3), si ritrovano ad essere regolamentati da una doppia normativa.

In particolare, l'*AI Act* introduce nuovi obblighi per i sistemi considerati “ad alto rischio,” come il *CAD-AI*, che impongono ai produttori di implementare una gestione accurata dei dati e un'analisi approfondita delle prestazioni, e di fornire documentazione dettagliata che dimostri la conformità a criteri di sicurezza e trasparenza. Poiché ogni sistema *CAD-AI* deve sottoporsi a una valutazione di conformità tramite organismi notificati (Notified Bodies), i produttori temono che possa aumentare significativamente il carico burocratico e i tempi di sviluppo.

Questa complessità è il motivo di insoddisfazione per i produttori, che spesso percepiscono le troppe e in questo caso doppie normative come eccessivamente onerose, soprattutto per le piccole e medie imprese che dispongono di risorse limitate. La necessità di adeguarsi a regolamenti così dettagliati rappresenta, infatti, una sfida notevole per i produttori che, pur condividendo l'obiettivo di garantire un alto livello di sicurezza e fiducia nel *CAD-AI*, sentono che l'*AI Act* potrebbe rallentare l'innovazione tecnologica e limitare la competitività. Oltre ai costi diretti della conformità, infatti, i produttori temono che la complessità del processo normativo verso cui ci si sta dirigendo, possa

impedire un rapido adattamento alle nuove tecnologie e alle evoluzioni dei bisogni clinici, allontanandoli dal lancio di prodotti avanzati e innovativi [26].

Molti produttori, pur riconoscendo quanto sia importante garantire trasparenza e una gestione sicura dei rischi per i pazienti, ritengono che la regolamentazione dovrebbe trovare un equilibrio migliore tra il controllo e la flessibilità necessaria per favorire l'innovazione nell'*IA* applicata alla radiologia. In sostanza, si percepisce il loro auspicio all'adozione di un approccio più agile e adattabile, che consenta di rispettare gli standard senza però limitare la capacità di sviluppare e introdurre rapidamente nuove soluzioni sul mercato.

Infine, poiché i sistemi *CAD-AI* devono essere costantemente aggiornati per mantenere la sicurezza e l'efficienza, una doppia normativa potrebbe rendere complesso il rilascio di aggiornamenti e nuove versioni successive, rappresentando così un'ulteriore sfida per i produttori.

3.4 Prospettive dei pazienti: Fiducia e coinvolgimento nel processo del AI

L'ultimo gruppo chiave nel processo di adozione dell'intelligenza artificiale è rappresentato dai pazienti. La loro percezione di come il *AI* possa integrarsi nel processo diagnostico è molto significativa e fondamentale per l'accettazione da parte del pubblico della nuova tecnologia.

È stato condotto uno studio, riguardante le opinioni delle persone riguardo all'impiego dell'*IA* in radiologia, ed è emerso che, dopo aver vagliato più di 1000 post su Twitter e Reddit dal 2019 al 2024, circa il 55% di questo pubblico esprime opinioni positive sull'utilizzo dell'*IA*.

Le persone oltre a manifestare preoccupazioni in merito alla privacy e alla sicurezza dei dati, nutrono anche timore in merito al rischio di errore e alla minaccia di licenziamento dei professionisti radiologici nel corso degli anni [5].

Come per il gruppo dei tecnici, anche tra i pazienti, vi è la problematica relativa alla trasparenza degli algoritmi e al loro criterio decisionale. La non conoscenza di come possano essere prese le decisioni dall'*IA*, induce le persone a credere che il suo utilizzo senza la presenza e la supervisione umana, possa aumentare il rischio di errori clinici.

Circa il 65% del campione precedente desidera che venga sempre mantenuta la presenza di uno specialista umano durante le decisioni finali [5][7].

Questo aspetto è particolarmente importante per garantire che i pazienti percepiscano l'*IA* come uno strumento di supporto, e non come un sostituto della competenza medica.

Per garantire ciò, un altro aspetto fondamentale da non tralasciare è il fattore della responsabilità.

Sono state raccolte testimonianze di pazienti da diversi ospedali in diversi paesi ed è emerso che il 30% dei pazienti si preoccupa di chi debba essere responsabile di un errore.

Il quesito è quindi se la responsabilità debba rimanere in capo al produttore del software o al medico che ha eseguito la diagnosi [7].

Vi è poi un'altra area di interesse che riguarda l'educazione che i pazienti hanno in merito all'*IA* e a come questa venga integrata nelle diagnosi cliniche; solo il 18% sa come questa venga impiegata [5].

3.5 Integrazione del CAD con l'Intelligenza Artificiale da punti di vista differenti

L'apprendimento automatico profondo (*ML* e *DL*), come già affermato, è tra le evoluzioni più promettenti per la radiologia contemporanea. L'uso di *CAD* insieme all'*IA* consente non solo l'automatizzazione del rilevamento delle anomalie, ma aumenta anche l'accuratezza e riduce i falsi positivi.

La semplificazione dei flussi di lavoro è l'elemento chiave di questi sistemi che possono gestire grandi quantità di informazioni in modo rapido ed efficiente. Si è appurato che il tempo di revisione delle immagini è stato ottimizzato di circa il 30% in alcuni centri diagnostici, andando così a migliorare il carico di lavoro totale [7][8].

Al fine del corretto funzionamento dei sistemi, è necessario che i tecnici siano costantemente informati e acquisiscano tecniche avanzate; un sondaggio condotto su 500 tecnici statunitensi ha rivelato che il 58% voglia avere un maggiore supporto tecnico per utilizzare correttamente le piattaforme integrate *CAD-IA* [9].

L'altro gruppo di specialisti è quello composto dai radiologi, i quali sono a favore dell'implementazione e dell'utilizzo di questi sistemi, poiché quest'ultimi riescono ad individuare anomalie o cellule tumorali nelle fasi precoci con maggiore precisione. Uno studio sul cancro al seno ha proprio rivelato che grazie al *CAD-AI* la sensibilità diagnostica nel corso del tempo è aumentata fino al 20% in più [8].

Rimane sempre la preoccupazione riguardo i falsi positivi; questi rimangono una sfida nelle applicazioni dove è richiesto un alto livello di precisione, come lo screening mammografico, che verrà visto nel dettaglio alla fine di questo lavoro nel capitolo 7.

I radiologi devono quindi monitorare attentamente le raccomandazioni fornite dal *CAD*, e utilizzarle non solo come sostituto del loro giudizio medico [7][8].

3.6 Un'adozione dell'IA in radiologia

La collaborazione tra tutti gli stakeholder e la condivisione delle loro esperienze è quindi essenziale nei flussi clinici radiologici, affinché l'implementazione dell'*IA* possa integrarsi perfettamente con le tecnologie precedenti.

Per la Radiology Society of North America (*RSNA*), la fiducia è un fattore cruciale; quest'ultima pone le sue basi sul funzionamento degli algoritmi e sulla capacità di comprendere, monitorare ed utilizzare il *CAD-AI* senza sostituire il giudizio clinico umano [3][10].

Secondo quanto riportato da *European Radiology*, le sfide principali risiedono nella gestione delle responsabilità, nei possibili bias algoritmici e nell'integrazione del *CAD-AI* nei flussi di lavoro clinici senza la compromissione della centralità del medico [3].

<<Oggi non è ancora chiaro come si modificherà il processo decisionale dei radiologi>> ha affermato il dottore Kotter, presidente della *European Society of Imaging Informatics (EUSoMI)*; ciò che è chiaro è che il crescente utilizzo del *CAD-AI* comporterà rischi sistemici e aumenterà il potenziale di errore, arrivando quindi sempre alle questioni di attribuzione della responsabilità [10]. Nei capitoli successivi si affronteranno le sfide normative, tecniche ed etiche che la società deve affrontare per

permettere al *CAD-AI* di diventare un alleato efficace nel processo di diagnosi clinica. Questo obiettivo dovrà essere raggiunto senza ledere il ruolo del medico e il suo giudizio clinico.

4. Quadro normativo

Un'importante area di intervento normativo per i software di intelligenza artificiale in radiologia riguarda la validazione e il monitoraggio continuo delle prestazioni, ex-ante ed ex-post la messa in funzione del sistema. La sempre più rapida diffusione di *CAD-AI* in radiologia ha portato alla necessità di un criterio standardizzato e formale dedito all'analisi delle prestazioni di questi sistemi. Affinché sia garantito un uso sicuro e responsabile nel campo della radiologia, è necessario che per le nuove tecnologie come i sistemi *CAD*, sia stabilito un solido quadro normativo in modo da regolamentarne il loro utilizzo e chiarire come possano essere sviluppati, monitorati e gestiti sia in Europa che negli Stati Uniti.

Tutti i sistemi devono essere conformi ad una serie di norme e direttive fondamentali in primis per la sicurezza dei pazienti e in secondo luogo per la fiducia che pubblico ed utenti ripongono nell'adozione di queste nuove tecnologie.

Prima di entrare nello specifico nelle regolamentazioni Europee e quelle Americane e farne un confronto, si riprendono le due norme internazionali introdotte nel capitolo 2, la *ISO 14971* e la *IEC 62304*. La prima si basa sull'individuazione, sull'analisi e sulla valutazione dei potenziali rischi quantitativi e qualitativi e come gestirli con opportune tecniche di mitigazione. Mentre la *ISO 14971* garantisce l'efficacia e la conformità del prodotto per tutto il periodo di vita utile, la *IEC 62304* regola lo sviluppo e la manutenzione del software medico; la progettazione, l'implementazione, il testing e la manutenzione sono le quattro fasi che vengono verificate affinché sia tutto conforme, sicuro e coerente con la relativa documentazione prodotta [1].

4.1 Regolamentazione in Europa: MDR, GDPR e AI Act

I software di intelligenza artificiale in radiologia sono classificati come Software as a Medical Device (*SaMD*), ovvero programmi progettati per scopi medici senza essere incorporati in un dispositivo fisico. Questo include strumenti come algoritmi di *AI* che analizzano immagini diagnostiche,

supportando il processo decisionale clinico. A differenza dei dispositivi tradizionali, i *SaMD* richiedono regolamentazioni specifiche per gestire la sicurezza, la validazione continua e l'integrazione nei flussi clinici.

In Europa, è entrato in vigore nel 2021 il Regolamento sui Dispositivi Medici (*MDR o UE 2017/745*), il quale ha rafforzato i requisiti per la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi medici destinati alla commercializzazione Europea, imponendo standard più esigenti rispetto alle precedenti direttive. Il regolamento, a differenza delle direttive precedenti, è direttamente applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE, senza necessità di leggi nazionali aggiuntive, il che rafforza la coerenza e l'efficacia della regolamentazione [28].

Infatti, le richieste per le valutazioni per dispositivi basati su intelligenza artificiale sono aumentate del 25%, segno dell'importanza crescente della regolamentazione in questo settore [17].

Questo ha avuto un impatto considerevole sull'uso dei dispositivi basati su *AI* in radiologia. Si prevede inoltre che, entro il 2025, in Europa circa il 30% di tutti i dispositivi medici si baserà su *AI*. Per permettere ciò, le aziende produttrici stanno aumentando i propri budget per riuscire ad investire su queste tecnologie e riuscire a garantire che i loro prodotti siano conformi ai requisiti sicurezza e che siano costantemente sotto controllo al fine di garantire i più altri standard di affidabilità rispetto ai competitor [17].

I sistemi *CAD*, poiché supportano i radiologici nella diagnosi grazie all'uso di algoritmi più o meno complessi, rientrano nelle categorie disciplinate dal *MDR* e sono suddivisi in classi in base al livello e alla fascia di rischio per il paziente. I produttori sono obbligati a sottoporre i loro prodotti a rigorosi test clinici specifici, in modo che si verifichi la congruità rispetto al loro scopo e al tipo di impiego per cui sono stati sviluppati, ma soprattutto anche che si verifichi la loro efficacia e il loro grado di sicurezza prima che vengano commercializzati [13].

Inoltre, il regolamento favorisce la trasparenza attraverso il database europeo per la sorveglianza dei dispositivi medici (*EUDAMED*), creato per migliorare la comprensibilità del settore, il quale raccoglie informazioni per monitorare i dispositivi anche dopo la loro immissione sul mercato. Rende

anche disponibili informazioni dettagliate tramite l'accesso a dati chiave per pazienti, operatori sanitari e autorità [17]. La normativa *MDR* prevede che anche dopo la commercializzazione, il dispositivo continui ad essere sottoposto a monitoraggio attraverso l'attività di sorveglianza post-marketing (verrà trattata nel capitolo 5). Quest'ultima garantisce che il sistema soddisfi i requisiti durante tutto il ciclo di vita e rispetti i vincoli e le norme sancite dal legislatore.

Nell'ambito del regolamento europeo *MDR*, esiste il concetto di "device equivalente", che consente ai produttori di dimostrare l'equivalenza tra un nuovo dispositivo e uno già approvato, al fine di utilizzare dati clinici esistenti per supportare la valutazione e la conformità del nuovo dispositivo [49].

Attualmente però, secondo le linee guida *MEDDEV* e il Regolamento *MDR*, e a differenza della normativa prevista in America che verrà affrontata nel paragrafo successivo, non è possibile trasferire direttamente l'autorizzazione di un dispositivo già approvato e commercializzato a un nuovo dispositivo, anche se quest'ultimo presenta caratteristiche simili; è invece necessario richiedere una nuova autorizzazione, dimostrando equivalenza tecnica, biologica e clinica con il dispositivo precedente attraverso una rigorosa documentazione scientifica e clinica, come richiesto dall'Articolo 61 del *MDR* e chiarito nella guida del 2020 "Clinical Evaluation - Equivalence, MDCG 2020-5" [49]. Proseguendo, come già introdotto nel capitolo 2 di questo elaborato, nel 2024 è stato anche approvato dall'Unione Europea l'*AI Act*, che introduce una regolamentazione completa per l'uso dell'intelligenza artificiale, applicabile in ogni settore, compreso quello sanitario [26].

Questo atto, per quanto concerne l'innovazione normativa impone obblighi di sicurezza, trasparenza e gestione del rischio per tutti i sistemi *CAD-AI* simili a quelli già presenti nel *MDR* andando a focalizzare l'attenzione sui sistemi cosiddetti dispositivi "ad alto rischio". Le tempistiche di applicazione prevedono l'avvio delle norme generali entro il 2025, mentre i requisiti specifici per i sistemi *AI* ad alto rischio entreranno in vigore nei successivi 36 mesi. L'obiettivo dell'*AI Act* è incentivare l'innovazione responsabile riducendo i rischi per la privacy e i diritti dei cittadini.

L'*AI Act* e il *MDR* si occupano entrambi di regolamentare i dispositivi medici, ma seguono approcci distinti. Il *MDR*, già in vigore, è specificamente orientato alla sicurezza e all'efficacia clinica per il mercato europeo, regolando la progettazione, la messa in commercio e la conformità dei dispositivi, compresi i software clinici come i *CAD-AI*, con un focus sulla salute dei pazienti. Al contrario, l'*AI Act* non si limita ai soli dispositivi medici, ma copre tutti i sistemi *AI*, classificandoli in base al livello di rischio. Per i sistemi "ad alto rischio," l'*AI Act* impone requisiti stringenti di conformità, trasparenza e gestione del rischio, indipendentemente dal settore di applicazione. Mentre il *MDR* si basa su criteri clinici specifici per la sicurezza, l'*AI Act* punta su principi di governance più generali, mirando a un controllo trasversale in vari settori [26].

Uno dei principali vantaggi dell'*AI Act* è l'ampia copertura normativa, che garantisce trasparenza e sicurezza nell'uso dell'*AI*, offrendo criteri di gestione del rischio e un monitoraggio post-commercializzazione strutturato. Con la sua estesa applicabilità e una portata extraterritoriale simile a quella del *MDR*, l'*AI Act* posiziona l'*UE* come leader globale nella regolamentazione dell'intelligenza artificiale.

Il regolamento impone ai produttori di rispettare sia l'*AI Act* sia il *MDR*, aumentando la complessità normativa e i costi, specialmente per le *PMI*. Questa doppia regolamentazione, rischia di rallentare l'innovazione, poiché il processo di conformità tramite organismi notificati può creare colli di bottiglia e incertezze nel settore, visto che i requisiti delle due normative sono simili ma spesso non del tutto allineate [26].

Infine, un altro regolamento chiave in Europa è il General Data Protection Regulation (*GDPR*), che regola il trattamento e la protezione dei dati personali, inclusi quelli sanitari; richiede che i pazienti siano adeguatamente informati sull'uso di questi e che diano il loro consenso esplicito prima che i dati possano essere trattati.

Il trattamento deve avvenire in modo trasparente, e con tecniche adeguate che mirino alla salvaguardia della privacy, visto che si utilizzano immagini mediche personali dei pazienti.

Il regolamento *MDR* richiede infatti ai produttori di implementare un sistema di sorveglianza attiva, che includa la raccolta e l'analisi di dati relativi all'uso quotidiano del dispositivo [17].

Per rispettare il *GDPR*, i produttori di *AI* radiologica devono incorporare la protezione dei dati direttamente nelle fasi di progettazione dei sistemi *CAD-AI* seguendo i principi di *privacy by design* e *by default*, al fine di evitare la principale minaccia di accesso non autorizzato da parte di terzi. Questo implica, per esempio, l'uso della pseudonimizzazione, che sostituisce i dati identificativi dei pazienti con codici, mantenendo la possibilità di risalire ai dati originali solo per il personale autorizzato tramite una chiave separata. Quando invece la riconducibilità ai dati personali non è necessaria, si può optare per l'anonimizzazione, rimuovendo ogni informazione che possa collegare i dati al paziente, proteggendone così la riservatezza. [20].

4.2 Rilascio Certificazioni in UE: I Notified Bodies

In Europa, il processo di certificazione per i dispositivi medici, inclusi quelli basati su intelligenza artificiale, è strutturato per garantire che tali dispositivi rispettino elevati standard di sicurezza, efficacia e qualità, come richiesto dal Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici *MDR*. Alla base di questo sistema ci sono i Notified Bodies (Organismi Notificati), enti indipendenti incaricati di valutare la conformità dei prodotti prima che possano essere immessi sul mercato [28].

Questi organismi notificati sono istituzioni degli Stati membri dell'UE o dei paesi con trattati particolari e sono autorizzati a svolgere tutte le funzioni necessarie di verifica e certificazione richieste dalle norme dell'UE. Gli organismi notificati effettuano la valutazione di conformità che include la revisione della documentazione tecnica, il controllo qualità e la verifica dei rischi associati alla gestione del dispositivo, il tutto condotto in modo obiettivo, aperto e indipendente [28].

La certificazione culmina con il rilascio del marchio *CE*, essenziale per la commercializzazione del dispositivo nell'UE. Tali organismi notificati sono pubblicati nel portale *New Approach Notified and Designated Organisations (NANDO)* dove è possibile trovare ulteriori informazioni su quelli relativi alle disposizioni *MDR* [29]. L'attività di designazione degli organismi notificati e la verifica degli

organismi comportano determinati requisiti rigorosi degli standard e specificamente quelli definiti dalle norme *EN ISO/IEC 17000*. Ogni organismo notificato è tenuto a dimostrare di essere in possesso di capacità tecniche, personale idoneo e un'adeguata struttura interna. Le autorità nazionali, con l'aiuto di esperti dei paesi europei, effettuano controlli regolari per garantire che questi standard siano rispettati [28]. Questo sistema di monitoraggio continuo assicura la qualità e l'affidabilità degli organismi notificati nel lungo periodo [29], mentre la Cooperazione Europea per l'Accreditamento (*EA*) coordina un sistema di valutazione tra pari per mantenere l'uniformità degli standard in tutta l'UE [30].

L'accREDITAMENTO si riferisce al regolamento *CE 765/2008*, l'ultimo livello di controllo pubblico che serve a garantire che gli organismi di valutazione della conformità abbiano le adeguate abilità tecniche richieste [30]. Tale regolamento assicura che l'accREDITAMENTO avvenga nella forma di attività non lucrativa, un'attività con pieni principi di trasparenza e neutralità sugli organismi accREDITATI senza concorrenza su di essi. La *EA* collabora strettamente con la Commissione Europea, stabilendo linee guida comuni e supporto finanziario per garantire l'attuazione efficace delle normative, promuovendo la fiducia nei processi di valutazione della conformità in tutto il mercato unico europeo [30].

4.3 Regolamentazione negli Stati Uniti: FDA e HIPAA

La regolamentazione dei dispositivi medici negli Stati Uniti, è la Food and Drug Administration (*FDA*). Esistono, come per il *MDR* delle classi in cui vengono inseriti i dispositivi a seconda della categoria di livello di rischio a cui possono essere associati; generalmente i sistemi *CAD*, che assistono i radiologici nella diagnosi vengono attribuiti alle classi II o III. È razionale che più la classe è alta, più devono essere svolti accorgimenti ulteriori nel processo di approvazione [13]. Attualmente, circa il 60% dei dispositivi *CAD-AI* utilizzati per la diagnostica radiologica è classificato come classe II, mentre i dispositivi più complessi, che si occupano di condizioni critiche, appartengono alla classe III, che rappresenta circa il 20% [17].

Negli Stati Uniti, l'*FDA* ha approvato oltre 190 algoritmi di intelligenza artificiale destinati all'imaging medico, di cui 42 specificamente per la radiologia toracica [16].

La regolamentazione dei software medici si distingue per il suo approccio dettagliato, in particolare nella gestione di dispositivi radiologici come il Computer Aided Detection (*CADe*) e il Computer Aided Diagnosis (*CADx*). A differenza delle linee guida *MDR* europee, più generaliste, l'*FDA* adotta un sistema normativo che differenzia chiaramente le funzioni di questi dispositivi, fornendo definizioni precise e percorsi di certificazione specifici rendendo il processo di approvazione più flessibile e supportando meglio l'innovazione tecnologica.

I dispositivi *CADe*, progettati per identificare anomalie nelle immagini diagnostiche, possono rientrare nella Classe II attraverso il processo semplificato 510(k), se dimostrano un'equivalenza sostanziale con un dispositivo predicato. Tuttavia, innovazioni che comportano un maggiore rischio possono essere assegnate alla classe III.

Al contrario i dispositivi *CADx*, che oltre a rilevare la malattia, ne forniscono valutazioni diagnostiche come il grado di severità, sono generalmente classificati nella classe III e richiedono il rigoroso processo di Pre-Market Approval (*PMA*). Questo deve includere studi clinici e tecnici approfonditi per dimostrare la sicurezza e l'efficacia [48].

L'*FDA* ha anche però sviluppato delle linee guida che permettono agli algoritmi di essere aggiornati e migliorati senza che siano continuamente sottoposti a nuovi test per il rilascio di una nuova versione. L'autorizzazione di un nuovo prodotto *CAD-AI* in radiologia richiede infatti un processo rigoroso e approfondito e varia a seconda del tipo di dispositivo e della sua classe di rischio; a causa della velocità con cui si migliorano i software è nato un problema riguardante la regolamentazione delle varianti o delle versioni aggiornate di sistemi che avevano già subito un primo processo di certificazione, ed erano state autorizzate alla messa in commercio. L'iter di certificazione, nel caso di un prodotto già approvato, ma che è stato rinnovato o soggetto al rilascio di una versione, varia a seconda del tipo di modifiche apportate [14].

Mentre le modifiche significative, come gli aggiornamenti, nuove funzionalità o modifica dello scopo finale di utilizzo, richiedono una nuova revisione tramite test e procedimenti di convalidazione per garantirne la sicurezza, le correzioni di bug o miglioramenti delle interfacce richiedono solo una notifica al regolatore.

Per i dispositivi *SaMD* basati su intelligenza artificiale e machine learning (*AI/ML*), la *FDA* ha sviluppato un approccio che consente di gestire modifiche successive all'autorizzazione iniziale senza dover ripetere l'intero processo di approvazione, a meno che non si superino i limiti definiti dagli Standard di Sicurezza e Prestazioni (*SPS*) e dal Protocollo di Modifica Approvato (*ACP*). Questi strumenti permettono ai produttori di migliorare le capacità di apprendimento e ottimizzazione della tecnologia, tenendo conto dei continui miglioramenti derivanti dall'uso del sistema e dal feedback del mondo reale.

In America, come già introdotto, la maggior parte dei dispositivi *CAD-AI* in radiologia richiede un'autorizzazione "510(K)" (per dispositivi di classe II), mentre per prodotti con maggiori rischi, l'*FDA* impone nuovamente una *PMA* [12].

Nell'immagine sottostante è riportato il processo di approvazione appena descritto, in cui si riscontra come gli eventuali aggiornamenti successivi vengono valutati in base al loro rischio potenziale per il paziente, secondo un approccio basato sul rischio, definito da 23 linee guida per le modifiche del software. Se la modifica rientra nei limiti di rischio e si attiene ai requisiti dell'*SPS* e dell'*ACP*, il produttore può documentare la modifica e includerla nei registri delle modifiche e nella gestione del rischio, senza la necessità di una nuova autorizzazione. In casi di modifiche significative che superano l'ambito di utilizzo autorizzato o che impattano le funzionalità di sicurezza, il produttore deve invece presentare una nuova richiesta di autorizzazione 510(k).

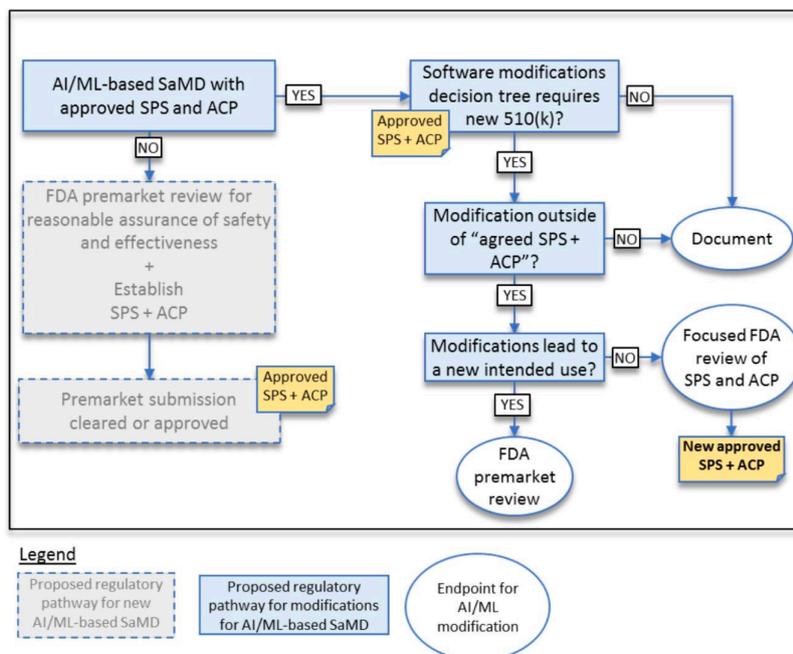


Figura 6: Approvazione delle modifiche di SaMD già approvato in precedenza con SPS e ACP. Riprodotto da FDA, *Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD)* - Discussion Paper and Request for Feedback, 2024

Uno studio condotto su 151 algoritmi di intelligenza artificiale approvati dalla *FDA* ha evidenziato che, sebbene la maggior parte utilizzi dati clinici per la validazione, meno del 30% delle aziende include nei report di performance informazioni dettagliate sulla precisione dei dispositivi, come sensibilità e specificità. Inoltre, solo il 5% fornisce indicazioni approfondite sulle apparecchiature utilizzate per l'elaborazione delle immagini. Tuttavia, questo fenomeno non è necessariamente indicativo di una mancanza di dati, ma può essere attribuito alla protezione della proprietà industriale da parte dei produttori. I report dell'*FDA* sono pubblici, e molti produttori potrebbero essere riluttanti a divulgare completamente le proprie specifiche per non compromettere la propria posizione competitiva [15]. Va comunque sottolineato, che alcuni centri medici statunitensi stanno riscontrando che alcuni vendor iniziano a mostrare sempre di più maggiore disponibilità nel fornire queste informazioni ai potenziali clienti, quando richieste in contesti specifici.

Passando al trattamento dei dati, l'equivalente americano del *GDPR*, è la Health Insurance Portability and Accountability Act (*HIPAA*). Essa stabilisce rigorose normative per proteggere la privacy e la sicurezza dei dati sanitari, in modo che tutti i dati sensibili inerenti ai pazienti siano utilizzati correttamente dai *CAD* e non ci siano accessi non autorizzati [15].

A differenza del *GDPR*, che si applica più ampiamente ai dati personali, l'*HIPAA* è specificamente focalizzata sulla protezione dei dati sanitari nelle strutture mediche e durante le transazioni elettroniche.

L'*HIPAA* richiede che le organizzazioni sanitarie implementino un sistema di gestione dei rischi per individuare e affrontare le vulnerabilità nel trattamento dei dati sanitari dei pazienti. Parte di questa normativa prevede l'uso di un "audit trail", che obbliga le strutture a mantenere un registro dettagliato di ogni accesso, modifica o trasferimento di dati. Questo strumento consente un monitoraggio continuo, rendendo possibile l'identificazione tempestiva di attività sospette o non autorizzate [14].

Esiste infine una differenza nel quadro normativo americano riguardo il Machine Learning Adattivo, o *AI* che evolve con l'accumulo continuo di dati, in un processo che introduce significative sfide per l'approvazione regolatoria. Nonostante la *FDA* ne riconosca il potenziale, è emerso un enorme problema; trattandosi di algoritmi che si trasformano costantemente, capaci di migliorare la performance analitica delle tecnologie *CAD-AI* adattandosi ai nuovi dati, risulta complicato per l'ente regolatore garantire la sicurezza e l'efficacia tramite il modello regolatorio attuale che è stato pensato per i sistemi *CAD-AI* "bloccati" dopo la fase di training e capaci di adattarsi autonomamente a nuovi dati post-approvazione.

Tuttavia, la *FDA* ha incominciato a pubblicare linee guida preliminari per un piano di controllo dei cambiamenti (Predetermined Change Control Plan), che prevede modifiche a questi modelli autorizzate e monitorate. Questo piano richiede che i cambiamenti nei modelli adattivi siano accompagnati da misure rigorose di monitoraggio in tempo reale per salvaguardare la sicurezza del paziente e garantire la performance del dispositivo [18].

Non è possibile calcolare attualmente quanto tempo dovrà ancora passare prima che vengano approvati *CAD-AI* dotati di *AI* in grado di auto apprendere.

4.4 Normative a confronto: UE, USA e altri Stati

Nonostante vi siano somiglianze tra le normative europee e statunitensi, esistono alcune differenze significative che impattano sullo sviluppo dei sistemi *CAD* nei due continenti.

L'Europa obbliga, attraverso l'*MDR*, un monitoraggio continuo dei dispositivi medici in commercio. In questa maniera si garantisce che problemi di sicurezza o inefficacia vengano individuati e vengano corretti tempestivamente [12].

Un particolare che ricopre un punto centrale nella normativa europea è la sorveglianza post-marketing, la quale richiede ai produttori di fornire aggiornamenti costanti sui risultati clinici e sulle prestazioni dei loro dispositivi; infatti, la performance iniziale non garantisce necessariamente prestazioni costanti nel tempo [23].

In Europa, il regolamento *MDR* impone che i dispositivi *CAD-AI* ad alto rischio siano monitorati continuamente anche dopo la loro immissione sul mercato per garantire che mantengano affidabilità e sicurezza nel tempo, facendo così aumentare notevolmente le risorse economiche che devono essere impiegate. La conformità lungo tutto il ciclo di vita del dispositivo è assicurata solo se i produttori conducono verifiche periodiche, condividendo i risultati con gli organismi notificati.

Negli Stati Uniti, la *FDA* incoraggia invece una sorveglianza post-market meno formale, con valutazioni periodiche che responsabilizzano i produttori a garantire la sicurezza continua dei dispositivi, senza dover approvare ogni modifica minore. I produttori sono comunque tenuti a segnalare variazioni significative nelle prestazioni [18].

Entrambe le normative includono il monitoraggio del "concept drift", ossia delle eventuali variazioni nelle prestazioni del *CAD-AI* dovute a cambiamenti nei dati clinici di input. In Europa, per alcune patologie, esistono registri specifici, come i cancer registry per le patologie tumorali, che forniscono un'evidenza indiretta delle performance dei sistemi *CAD-AI*. Tuttavia, è importante notare che la prestazione di questi strumenti nella pratica clinica dipende significativamente dall'interazione con l'utente, rendendo complesso valutare l'efficacia in modo isolato. Negli Stati Uniti, alcune strutture

adottano registri di dati per il monitoraggio continuo, ma anche qui l'interpretazione dei risultati può variare in base all'applicazione clinica specifica.

Ad oggi, non esiste uno standard unico per il monitoraggio delle prestazioni post-adozione dei dispositivi *CAD-AI*. Sarebbe necessario definire verifiche più strutturate e predefinite per garantire che tali dispositivi mantengano prestazioni sicure e stabili, a tutela dei pazienti e della fiducia nella tecnologia medica. La creazione di reti nazionali di validazione e l'integrazione di evidenze da registri clinici potrebbero rappresentare un supporto cruciale per assicurare la sicurezza e l'affidabilità dei software *AI* in radiologia anche dopo l'adozione clinica [18].

Al momento, circa il 98% degli algoritmi *AI* approvati dalla *FDA* ha ottenuto la "clearance 510(k)", il processo più rapido per dispositivi con una classificazione di rischio medio (il nuovo dispositivo è "sostanzialmente equivalente" a un altro dispositivo già presente sul mercato), mentre solo il 2% richiede "l'approvazione de novo" per dispositivi che non hanno precedenti equivalenti.

Questi dati mostrano che, sebbene entrambi i sistemi regolatori puntino alla sicurezza e all'efficacia, l'approccio europeo è più rigoroso nella fase post-commercializzazione per garantire l'affidabilità e la sicurezza a lungo termine dei dispositivi medici e software basati su *AI* [15].

Questi concetti verranno ripresi e ampliati nel Capitolo 5 dedicato interamente alla tematica della *PMS*.

È di primaria importanza monitorare continuamente le prestazioni degli strumenti *CAD-AI*, anche considerando che questi vengono generalmente acquistati e adottati a livello delle singole strutture sanitarie. Per migliorare la trasparenza e l'affidabilità di tali strumenti, sarebbe utile promuovere una maggiore integrazione dei dati raccolti, estendendo il monitoraggio oltre le singole strutture a campioni su scala regionale o nazionale. Questa collaborazione più ampia, seppure oggi ancora molto complessa da realizzare, potrebbe fornire una base di evidenze più robusta per valutare e migliorare le prestazioni degli strumenti *CAD-AI* integrati nella pratica clinica.

Nello studio congiunto di società internazionali di radiologia (Europee, Canadesi, Americane, Nuova Zelanda), si sottolinea come il 95% di tutte queste concordi sulla necessità di monitorare

periodicamente gli strumenti di *CAD-AI* con verifiche annuali in modo da evitare degni prestazionali dovuti a repentine e comuni modifiche nei dati demografici o nell'hardware impiegato [18].

Per quanto concerne la materia della protezione dei dati, il *GDPR* impone standard più severi rispetto all'*HIPAA*. Il *GDPR*, oltre a imporre che i dati personali siano protetti, impone anche che si adotti un approccio proattivo da parte dei responsabili per assicurare la sicurezza e la conformità delle informazioni.

Infine, in caso di violazione delle norme, il *GDPR* prevede sanzioni più pesanti rispetto all'*HIPAA*, la quale è più focalizzata sulla protezione dei dati sanitari in ambito clinico e commerciale [12].

5. Best practices per implementazione, campionamento ed installazione dei CAD-AI

Il seguente capitolo esamina nel dettaglio le best practice per l'implementazione, l'accettazione e l'installazione dei sistemi *CAD-AI*, andando ad approfondire le tematiche dei test *AT*, della formazione continua degli utenti ed infine di come tutte queste si devono adattare continuamente visto il rapido avanzamento dell'*AI*. Per realizzare queste operazioni, sono obbligatorie sfide tecniche ed organizzative che rendano sicuri e affidabili i sistemi *CAD-AI* nel lungo periodo.

Nella figura si riporta il processo in tutte le sue fasi riguardante la normativa per i software di tipo medicale. Nel capitolo successivo ci si focalizzerà sulla *PMS* e su come gestire i rischi ad essa legati.

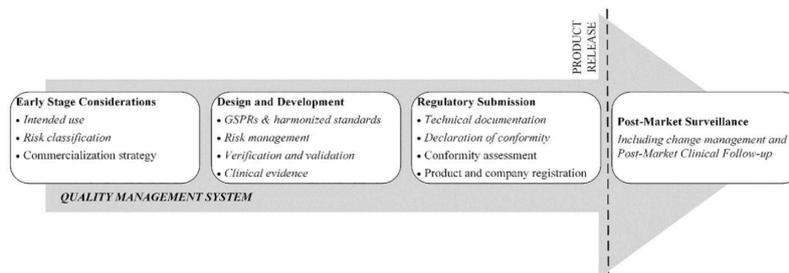


Figura 7: Roadmap normativa per il software per dispositivi medici, Riprodotto da R. Beckers, *The EU medical device regulation: Implications for artificial intelligence-based medical device software in medical physics*, 2021

Un sistema ben integrato nel processo clinico facilita l'accesso rapido alle immagini diagnostiche e permette una revisione più efficace e immediata da parte dei radiologi. Gli studi mostrano che l'adozione di *CAD-AI*, integrato con flussi clinici esistenti, può ridurre significativamente i tempi di revisione delle immagini diagnostiche di oltre il 30% [50].

5.1 Requisiti per l'implementazione

Prima che il sistema *CAD-AI* possa essere utilizzato nella pratica clinica, poiché rientra nella categoria dei dispositivi medici, deve uniformarsi ad una serie di standard e normative che ne garantiscono la sicurezza e un efficace funzionamento.

La norma *CEI/IEC 62304*, prevede che il primo passo da compiere sia quello di verificare i requisiti di sistema, dove viene definito ciò che il dispositivo deve fare [36]. Affinché l'implementazione sia svolta tenendo conto dei rischi potenziali e che le funzionalità siano coerenti con lo scopo finale del prodotto, vengono utilizzati diagrammi dei casi d'uso, e delle attività da modellare che rappresentano i punti chiave del progetto, in modo da descrivere sia il comportamento desiderato del software sia le interazioni con l'utente.

I test di accettazione sono la prima tappa di questo processo, in quanto sanciscono che ci sia una esatta corrispondenza tra i requisiti prestazionali attesi e quelli dichiarati dal produttore nella propria guida completa e dettagliata. All'interno di quest'ultima, è previsto per la norma *CEI/IEC 62304*, che siano inserite oltre alle istruzioni per l'installazione, anche i criteri di accettazione all'installazione per eventuali aggiornamenti successivi [36].

Oltre ai dettagli di certificazione, le istruzioni per essere conformi devono includere un layout grafico dettagliato del sistema, assicurando una configurazione adeguata dell'interfaccia utente, che risulti fondamentale per garantire un utilizzo intuitivo e sicuro del software. Questo aspetto contribuisce a facilitare l'interazione dell'utente con il sistema, minimizzando il rischio di errori operativi.

Prima dell'approvazione del software di *AI* per uso clinico, le autorità di regolamentazione richiedono agli sviluppatori una serie di informazioni dettagliate che vanno oltre le semplici specifiche tecniche. Questi dati coprono diversi ambiti, a partire dalle informazioni sull'azienda, necessarie per garantire la trasparenza e la tracciabilità del produttore, fino a una descrizione clinica dettagliata del prodotto, che include il tipo di immagine su cui si basa, la popolazione target, gli organi di destinazione e i casi d'uso specifici.

Dal punto di vista della performance del prodotto, le autorità esigono dati provenienti da studi di validazione, sia retrospettivi che prospettici, che supportino le dichiarazioni di efficacia del software. Inoltre, devono essere indicati i ruoli che il *CAD-AI* ricoprirà nello studio, introdotti nel capitolo 1, e le dimensioni dei set di dati utilizzati per l'addestramento e la convalida. Sul piano tecnico, gli sviluppatori devono documentare i requisiti del sistema, inclusi il sistema operativo supportato, la sicurezza, i requisiti di accesso, le metriche di performance e la versione software associata alle predizioni [18].

Per quanto riguarda il processo di sviluppo del prodotto, sono richiesti dati sulla provenienza e dimensione del campione, il numero di siti, e il livello di convalida clinica già ottenuto, oltre all'approvazione regolatoria. Inoltre, le autorità richiedono una dimostrazione pratica del funzionamento del software, attraverso contenuti illustrativi, video dimostrativi, per avere una prova concreta dell'efficacia e dell'affidabilità del sistema.

Infine, le informazioni sui costi di installazione e modelli di prezzo e il supporto tecnico disponibile sono elementi importanti per una valutazione completa del prodotto. A queste si aggiungono le pubblicazioni scientifiche che documentano i risultati e le prestazioni del software per favorire la revisione e la verifica pubblica dei risultati. Di seguito in figura si riporta un elenco dettagliato e aggiornato delle informazioni necessarie che le aziende produttrici dovrebbero fornire alle strutture sanitarie e professionisti clinici [18]. Alcune di queste sono le medesime richieste dalle autorità regolatorie a cui però non interessano le sezioni riguardanti i costi. A questo elenco, per essere esaustivo con le informazioni pretese dall'autorità, bisognerebbe aggiungere riferimenti agli studi clinici indipendenti, ai piani di gestione del rischio, alla sorveglianza post-mercato (*PMS* e *PMCF*) e alle prove di interoperabilità. Infine, sarebbero necessari anche i test di usabilità per dimostrare la compatibilità con i flussi clinici esistenti e le informazioni sulla sicurezza informatica per la protezione dei dati.

Nei sottoparagrafi successivi si discuterà riguardo i metodi di campionamento dei dati, le tecniche di apprendimento, i protocolli di controllo qualità pre-commercializzazione (*QA*), ed infine il processo

di installazione. I protocolli *QA* sono necessari per creare un programma di controllo qualità unico per ogni dispositivo al fine di garantire la coerenza delle prestazioni nel tempo e di definire dei limiti di tolleranza per ciascun parametro di funzionamento [31].

Company information

- Company information
- Contact information

Clinical information

- Product description
- Imaging modality
- Target population
- Target organ
- Use cases
- Role in clinical workflow
- User interaction
- Type of application

Product performance

- Study design (retrospective vs. prospective)
- Single vs. multi-center study design
- Software role in study (first-reader, concurrent reader, second-reader, or triage modes)
- Sample size of training, validation, and test sets

Engineering information

- Supported operating systems
- Local or cloud-based
- Integration (standalone, PACS)
- Access (remote or on-site)
- Virtual machine requirement
- Security requirements
- Hardware requirements
- Imaging parameter requirements
- Technical performance metrics
- Input requirements
- Version associated with predictions

Product development information

- Source
- Sample size
- Number of sites
- Countries of origin
- Clinical validation
- Regulatory approval

Demonstration

- Illustrative content (image files)
- Video content
- Option to test software virtually

Cost information

- Trial availability and duration
- Installation cost
- Pricing model (one-time purchase or subscription)
- Technical support

Publications

- Publications (preferred)
- Abstracts (if publications not available)
- Links to PDF (if open access)

Figura 8: Informazioni chiave per le strutture sanitarie e professionisti, Riprodotto da Adrian P. Brady, *Developing, purchasing, implementing and monitoring AI tools in radiology: practical considerations. A multi-society statement from the ACR, CAR, ESR, RANZCR & RSNA*, 2024

5.2 Raccolta e campionamento dei dati: Database e Apprendimento

Il funzionamento e lo sviluppo del *CAD-AI* sono strettamente collegati alla maniera in cui vengono “collezionati” e campionati i dati. La strategia ottimale da seguire dovrebbe essere quella di un campionamento consecutivo da diversi siti per un periodo di durata prefissata.

Molto spesso la proporzione dei casi presi in esame è altamente sbilanciata; in tal caso è buona norma adottare tecniche di campionamento stratificato utili all’arricchimento di determinati gruppi [32].

Questo è quello che si esegue per esempio nello screening mammografico, dove la prevalenza dei tumori è solo dello 0,5% [47].

Appurato che la raccolta dei dati provenienti da più siti rappresenta la strategia migliore per garantire che il *CAD-AI* sia riproducibile e generalizzabile in contesti clinici differenti, bisogna determinare la robustezza degli algoritmi rispetto a variabili come i differenti protocolli di acquisizione, la qualità delle immagini e le variazioni tra le popolazioni di pazienti [31].

Studi recenti hanno dimostrato quanto sia importante questo metodo; si è verificato che gli algoritmi addestrati su dataset raccolti da una singola popolazione funzionano peggio che algoritmi addestrati su dataset compositi di altre strutture o aree geografiche [8].

Di conseguenza, la validazione multi-sito è considerata un requisito pressoché fondamentale per la diffusione degli strumenti *CAD-AI* nelle pratiche cliniche; si riescono così a ridurre notevolmente i bias e ci si assicura che le prestazioni degli strumenti siano ottimizzate per tutte le applicazioni.

A questo punto sorge spontanea una domanda, “Da dove si possono prendere dei dati conformi agli standard da fornire alla macchina?”. Esistono database pubblici, nati per ovviare alle carenze di quelli privati, ricchi di risorse gratuite ed accessibili alla comunità di ricerca internazionale che sono soggetti, prima della loro pubblicazione, a rigorosi processi di assicurazione della qualità (*QA*) e di de-identificazione delle cosiddette protected health information (*PHI*). Questi comprendono una moltitudine di metadati ben strutturati associati a ciascun paziente, tra cui informazioni demografiche, protocolli di imaging, e stadi della malattia rientranti in un ampio ventaglio di casi clinici.

Tuttavia, è importante riconoscere che i sistemi commerciali sono spesso basati su database privati, raccolti tramite accordi con strutture ospedaliere, che garantiscono una maggiore specificità e personalizzazione per gli scopi aziendali.

Per quanto riguarda la de-identificazione, si aggiunge che è fondamentale che questo passaggio avvenga con una trasparenza assoluta prima che i dati possano essere resi pubblici [32].

I database citati svolgono un ruolo chiave nell'ottimizzazione degli algoritmi specialmente per il supporto alle decisioni cliniche. Questi devono essere strutturati seguendo i principi *FAIR*:

Findable (rintracciabile), Accessible (accessibile), Interoperable (interoperabile) e Reusable (riutilizzabile). Per poter scoprire, accedere, integrare e analizzare efficacemente i dati, sia gli utenti umani che gli strumenti computazionali devono seguire questi principi. Pertanto, i database pubblici forniscono una piattaforma per la convalida incrociata degli strumenti *CAD-AI* in vari contesti clinici. Ciò consente un'analisi più approfondita delle prestazioni degli algoritmi su una varietà di configurazioni hardware e popolazioni di pazienti.

Un altro aspetto fondamentale nell'evoluzione dei sistemi *CAD-AI* è l'adozione di nuove tecniche di apprendimento, come l'apprendimento federato e l'apprendimento continuo.

L'apprendimento federato è un grande passo avanti nell'imaging medico, poiché permette di addestrare modelli su dati decentralizzati, riducendo i rischi per la privacy. Ogni istituzione può addestrare il proprio modello usando i propri dati e condividere solo i pesi, senza dover trasferire i dati dei pazienti, andando a garantire il rispetto delle normative sulla protezione dei dati [7].

Nonostante i vantaggi, restano ancora alcune sfide rispetto all'apprendimento centralizzato, come la gestione dell'overfitting e il miglioramento della condivisione delle informazioni tra i modelli. Questi aspetti richiedono ancora ulteriori approfondimenti per ottimizzare l'efficacia dell'apprendimento federato [7].

L'apprendimento continuo o "lifelong learning", invece, permette ai modelli di aggiornarsi costantemente con nuovi dati clinici, migliorando le loro prestazioni nel tempo. Questo approccio ha grandi potenzialità, in quanto consente ai modelli di adattarsi a nuove situazioni man mano che

emergono dati più recenti. Tuttavia, presenta anche delle difficoltà tecniche importanti, come il rischio di "dimenticanza catastrofica", ovvero quando i nuovi dati sovrascrivono quelli già appresi, peggiorando le prestazioni del modello [7] [33].

L'adozione di tecniche di apprendimento automatico è essenziale per garantire la robustezza e l'efficacia dei sistemi *CAD-AI*. Le tecniche descritte di seguito sono applicate a seconda dei dati disponibili, delle risorse computazionali e degli obiettivi specifici di ogni sistema [33].

Il paradigma più comune è l'apprendimento supervisionato. Nonostante lo svantaggio di avere un costo elevato per la raccolta dei dati, questo modello viene allenato utilizzando esempi annotati di dati di input e di output. Sempre in un'applicazione in ambito radiologico, questo potrebbe significare disporre di un ampio volume di immagini mediche etichettate da esperti. Tuttavia, non è solo una questione di quantità dei dati, ma anche di qualità: dataset ben curati e rappresentativi sono fondamentali per garantire la capacità di un modello di adattarsi a scenari clinici diversi. È importante notare che la precisione di un modello non può essere garantita a priori, poiché dipende da molteplici fattori, inclusa la variabilità dei dati di addestramento e le condizioni d'uso reali [31].

Per ridurre i costi di etichettatura associati all'acquisizione e all'annotazione, viene sempre più utilizzato una variante di quello sopra citato, l'apprendimento semi-supervisionato. Anche con una quantità limitata di dati etichettati e non etichettati, questa metodologia riesce perfettamente a far performare l'algoritmo.

Ad esempio, l'estrazione delle caratteristiche può essere eseguita con metodi non supervisionati o auto-supervisionati, e successivamente raffinata per compiti specifici con un numero ridotto di esempi annotati [31] [32].

L'apprendimento auto-supervisionato offre agevolazioni ancora più significative in termini di generalizzazione su un'ingente mole di elementi ed è in grado di sfruttare set di dati non etichettati per l'addestramento dei modelli. A tale fine vengono impiegati generalmente metodi come l'apprendimento contrastivo o degli autoencoder. In particolare, gli autoencoder possono essere

utilizzati per compiti di segmentazione, contribuendo a migliorare la capacità del sistema di identificare specifiche anomalie all'interno delle immagini [7].

Al contrario, quando l'algoritmo non ha accesso a etichette esplicite, deve trovare autonomamente schemi nei dati; in radiologia sono molto comuni le tecniche di clustering, in quanto consentono all'algoritmo di rilevare in autonomia anomalie e di classificare le immagini in base a caratteristiche frequenti. Quest'approccio, per raggiungere prestazioni comparabili alle tecniche prima citate, richiede dataset molto ampi e si chiama apprendimento non supervisionato.

Esiste anche il multi-istance learning (*MIL*) utile quando non ci sono etichette per ogni singolo dato, ma solo per gruppi. I dati vengono raccolti in insiemi chiamati "bag", che possono avere elementi sia positivi che negativi. L'algoritmo riconosce, all'interno di questi gruppi, quali sono positivi e quali negativi, anche senza disporre di un'etichetta per ciascun elemento.

Esiste ancora, l'apprendimento per trasferimento che permette di sfruttare modelli già addestrati, adattandoli a usi specifici. I modelli *CAD-AI*, inizialmente sviluppati su dataset generici, possono essere perfezionati per applicazioni mediche, riducendo così i tempi necessari per il nuovo addestramento e migliorando l'efficacia su dati specifici. In questo caso, bisogna considerare le differenze tra il contesto iniziale e quello di destinazione, soprattutto quando i modelli sono stati addestrati su immagini non mediche, come quelle di ImageNet² [32].

Infine, l'apprendimento multi-task permette di addestrare un modello in grado di gestire più compiti insieme. In ambito radiologico, questo metodo consente di diagnosticare diverse patologie contemporaneamente, aumentando l'efficienza e le capacità del sistema. Inoltre, è stato dimostrato che questo approccio migliora le prestazioni rispetto a quello che prevede l'addestramento per singoli compiti separati [32].

² **ImageNet**: un'ampia base di dati di immagini, realizzata per l'utilizzo, in ambito di visione artificiale, nel campo del riconoscimento di oggetti. Il dataset consiste in più di 14 milioni di immagini che sono state annotate manualmente con l'indicazione degli oggetti in esse rappresentati.

5.3 Controllo Qualità (QA): Pre-Market dal punto di vista del produttore

L'adozione di un sistema di gestione della qualità (*QMS*) conforme alla *CEI/EN 62304* è un componente fondamentale nello sviluppo del software per dispositivi medici [36]. Un *QMS* è fondamentale per la supervisione e il controllo di ogni fase del ciclo di vita del software, dalla progettazione alla produzione e alla manutenzione.

Il *QA* è essenziale per mantenere l'integrità e l'affidabilità del sistema nel tempo. Per garantire ciò, avendo appurato che il rischio zero non esiste e non potendolo ridurre al minimo in queste tecnologie, bisogna andare a identificare i rischi legati all'uso clinico del *CAD-AI*; non potendoli né accettare né trasferire ad altri, si possono attuare solamente strategie di mitigazione del rischio.

Per minimizzare l'uso improprio del *CAD-AI*, garantendo così che la precisione e l'affidabilità del dispositivo siano in linea con le aspettative cliniche, è essenziale attuare strategie chiare e ben definite in precedenza. Queste strategie dovrebbero essere attuate periodicamente con l'intento di evitare errori diagnostici, l'uso off-label³ e liberarsi di false dichiarazioni dei produttori che potrebbero gonfiare i parametri di prestazioni dei sistemi a loro beneficio. Nel sottoparagrafo successivo verranno elencati i principali rischi e le migliori strategie per mitigarli [32].

La bibliografia, riguardante le strategie di monitoraggio post market, ancora oggi non ha delle ferree linee guida, al contrario di quelle pre-market; le principali considerazioni riguardano infatti la gestione e la manutenzione degli hardware fisici e di come “stressarli” con opportuni test diagnostici [32].

Per un adeguato *QA* si devono anche pianificare audit di sicurezza con relativi test di penetrazione per valutare le vulnerabilità; a questi vanno aggiunte tutte le valutazioni del caso inerenti a modifiche sostanziali delle apparecchiature impiegate, dei loro software e dei campioni di popolazione che vengono diagnosticati.

³ **Uso off-label:** l'uso di dispositivi medici per un'indicazione non ufficialmente inclusa nelle linee guida e non descritta sul foglio illustrativo.

Un corretto impiego dell'*IA* può essere ottenuto solamente se i cambiamenti demografici sono tenuti in considerazione e se il personale è informato, a conoscenza del funzionamento dell'intero sistema e consapevole dei suoi limiti e dei suoi rischi associati ad un uso improprio.

Emerge quindi l'importanza di una formazione iniziale mirata, ma sembra essere sempre più importante ed indispensabile un aggiornamento continuo su eventuali cambiamenti nelle funzionalità del sistema, nelle capacità diagnostiche o nei rischi emergenti [32].

5.4 Gestione dei rischi: Mitigazione

Durante il ciclo di vita di un software medico, è necessaria una gestione accurata di ogni fase. Sono proprio le normative *CEI/IEC 62304* e *ISO 14971* a richiedere la gestione del rischio su tutti gli stadi del ciclo di sviluppo, utilizzo e dismissione del software medico ed eventuale hardware annesso.

La *ISO 14971* impone che i produttori individuino i rischi legati a tali pericoli e preparino misure di contrasto o di mitigazione per portare il valore dell'incertezza ad un livello accettabile al di sotto della soglia prestabilita [35] [37].

Come già ampiamente esposto in precedenza, la più grande criticità è rappresentata dai falsi positivi o falsi negativi che possono compromettere le decisioni cliniche dei radiologi, e di conseguenza una attenta revisione dei risultati dell'*IA* da parte dei tecnici diventa essenziale, per esempio, nel caso d'identificazione di un tumore [36] [37].

In questa sezione ci si concentrerà sui i tipi di rischio legati al mondo dell'*IA* in ambito radiologico e si proporranno alcune contromisure che devono essere pianificate per ridurli al minimo.

Nel risk management, i rischi sono valutati su una matrice denominata Risk Breakdown Structure (*RBS*) in cui ogni casella è messa in relazione alla probabilità con cui un rischio si può avverare, e all'impatto che quello genera in caso si verifichi. Nel caso di alto impatto e alta probabilità bisogna riuscire ad eliminare quel rischio in maniera accurata, al fine di non imbattersi in pesanti conseguenze future che potrebbero invalidare totalmente il software e il prodotto. Di seguito si riportano i tre tipi di rischio più comuni: i rischi tecnici (legati a malfunzionamenti), i rischi umani e i rischi legati alla

cybersecurity. Per essere conforme, ogni sviluppatore deve poter garantire che il suo prodotto implementi misure accettabili in ognuna di queste aree, e deve premunirsi di adeguati standard per le valutazioni future in seguito al rilascio di nuovi aggiornamenti. Nella figura 9 si mostra il processo di gestione del rischio, suddiviso in analisi, valutazione (dove si decide se si può accettare o meno), controllo ed infine il monitoraggio post-produzione.

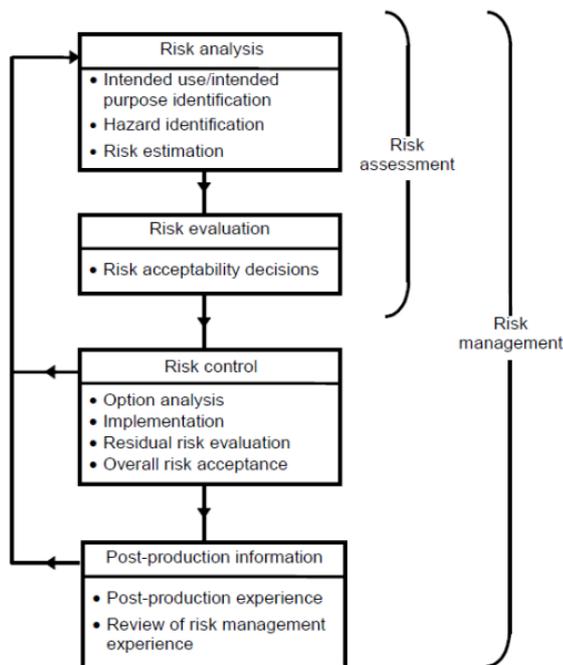


Figura 9: Rappresentazione schematica del processo di gestione del rischio, Riprodotto da Vaishali Hedge, *Case study-Risk management for medical device*, 2024

Attualmente non esiste un protocollo di gestione dei cosiddetti “rischi noti”, ovvero i casi in cui ci si riferisce a problematiche già conosciute, come la possibilità di errori diagnostici (ad esempio, falsi positivi o falsi negativi) in determinate situazioni, o a limitazioni specifiche del sistema che sono state documentate durante il suo sviluppo o utilizzo clinico. È buona norma, in questi casi, utilizzare come strategia di mitigazione, la doppia revisione da parte di clinici esperti a convalida dell’esito del *CAD-AI*. La regolamentazione di questi “rischi noti” dovrebbe essere più stringente, andando a ridurre la percentuale di errori e mantenendo alta la fiducia tra gli utenti nel sistema.

Un altro rischio, in bilico dall’essere classificato o rischio umano o tecnico di progettazione, riguarda il layout dell’interfaccia e come essa sia in grado di interagire con il personale nel modo più semplice

ed intuitivo possibile. I potenziali problemi che insorgerebbero sono nell'usabilità, che potrebbe rilevarsi poco chiara o immediata, confondendo di fatto gli operatori che magari non capendo determinati comandi o funzioni del sistema, andrebbero a effettuare esami errati o addirittura a comprometterebbero la sicurezza del paziente in situazioni di emergenza. A tal fine la *IEC 62366* richiede che durante tutte le fasi di progettazione sia sempre presente un processo di ingegneria dell'usabilità, con lo scopo di prevenire errori da parte dell'utente finale [38].

Si vuole anche portare all'attenzione un ulteriore rischio riguardante la manutenzione. Ogni modifica, correzione di bug o aggiornamento di sistema può introdurre ulteriori rischi al quadro preesistente che il produttore, nel caso, deve sapere gestire tempestivamente, pena la perdita di credibilità del suo prodotto nel mondo clinico sanitario che non vorrà più investire in quelle tecnologie.

Nasce quindi, un po' per esigenza di mercato, e un po' per obbligo di legge, la norma *CEI/IEC 62304*, che richiede che ogni cambiamento venga sottoposto a una valutazione di rischio dettagliata per garantire che il sistema continui a funzionare correttamente. Una procedura comune è l'introduzione di test di regressione, che verificano che le nuove modifiche non abbiano introdotto difetti nelle funzionalità esistenti [36].

Un rischio emergente è rappresentato dal concept drift, ovvero la possibilità che, nel tempo, il sistema perda gradualmente efficacia a causa di variazioni nei dati di input rispetto a quelli utilizzati per l'addestramento iniziale. Questo problema può verificarsi, ad esempio, quando i protocolli clinici o le condizioni operative cambiano senza aggiornare adeguatamente il software. Ad esempio, un sistema progettato per funzionare con un determinato tipo di preparazione del paziente, come nel caso della colonscopia virtuale, potrebbe essere utilizzato con altre preparazioni (ad esempio, con meno lassativi), con conseguenze sulle prestazioni. Sebbene il sistema sembri funzionare correttamente, potrebbe non rilevare lesioni importanti, compromettendo l'affidabilità diagnostica. Per mitigare questo rischio, è essenziale implementare strategie di monitoraggio continuo e re-training periodico del modello, così come collaborazioni strette tra i produttori e i centri clinici per verificare l'aderenza ai protocolli stabiliti.

Infine, altro rischio introdotto è quello relativo alla sicurezza dei dati. Con l'aumento della digitalizzazione, la sicurezza informatica è diventata una componente chiave nella gestione del rischio per i dispositivi medici e software. La vulnerabilità a possibili attacchi informatici, come il furto di dati o l'intrusione nei sistemi, può compromettere la sicurezza dei pazienti e la riservatezza delle informazioni mediche sensibili. Le linee guida *ISO/IEC 27001* e le raccomandazioni della *FDA* per i dispositivi medici richiedono che il software venga progettato tenendo conto dei rischi di cybersecurity. Tra le misure applicate si ritrovano l'autenticazione dell'utente (uso di credenziali sicure e sistemi di autenticazione a più fattori), la crittografia dei dati (dati sensibili relativi ai pazienti devono essere criptati durante il trasferimento e l'archiviazione), e gli aggiornamenti di sicurezza (il software deve essere sottoposto a regolari aggiornamenti per affrontare nuove minacce emergenti). Il mancato aggiornamento dei protocolli di sicurezza delle strutture ospedaliere, ambulatoriali o cliniche, può esporre i dispositivi a vulnerabilità critiche.

5.5 Preparazione all'installazione

In questa fase i fornitori sono tenuti a fornire tutte le informazioni tecniche e dettagliate, comprese le istruzioni d'uso, il dataset di riferimento e come dovrà essere configurata l'interfaccia con l'utente. Queste sono tutte fasi chiave e consentono di fissare i criteri di accettazione e i limiti di tolleranza per le prestazioni che avrà l'*IA* nel sistema *CAD*.

Prima di tutto le infrastrutture locali, inclusi i software e le apparecchiature, devono essere verificate per garantire che il sistema funzioni correttamente.

Bisogna inoltre accertarsi della compatibilità tra il *CAD-AI* e le rispettive apparecchiature o tecniche di acquisizione in modo che sia sempre garantito un alto livello di precisione; una differente strumentazione può infatti influenzare notevolmente le prestazioni del *CAD-AI* [31].

Ci sono poi anche altri aspetti da considerare prima dell'installazione, affinché il processo avvenga in modo fluido e senza problematiche.

La dimensione del dataset utilizzato per il processo di apprendimento è fondamentale per evitare incoerenze. È chiaro che maggiore sarà la dimensione del dataset impiegato per addestrare l'algoritmo, minore sarà il rischio di overfitting.

Inoltre, il sistema deve essere conforme alle normative vigenti e a standard *ISO* e *IEC*, in modo da assicurare che ogni fase precedente alla messa in funzione sia stata opportunamente svolta e documentata.

Durante l'installazione, è necessario verificare il sistema utilizzando i dataset di riferimento forniti dal produttore. Deve essere assicurata inoltre, la compatibilità corretta tra i dati in ingresso e in uscita, oltre a garantire elevati standard di sicurezza informatica e protezione della privacy. Come indicato nelle best practices delineate dal Task Group 273, la verifica accurata delle prestazioni sono aspetti cruciali per garantire l'accuratezza e la consistenza operativa nel tempo [31].

I test di accettazione prevedono l'impiego di casi clinici selezionati in collaborazione con i medici, supportati da un'infrastruttura adeguata e da un team multidisciplinare di specialisti. Questo approccio consente di verificare che il sistema rispetti i livelli prestazionali dichiarati e che eventuali scostamenti dai risultati attesi rientrino nei limiti di tolleranza stabiliti. Tuttavia, tra la teoria e la pratica esiste ancora un divario significativo: la valutazione e l'adattamento del *CAD-AI* alle reali condizioni cliniche richiedono strumenti avanzati, come quelli proposti da iniziative recenti, ad esempio il progetto "Precise AI: ARPA-H", che promuove lo sviluppo di infrastrutture e metodologie per migliorare la precisione e l'affidabilità dell'*IA*. Il progetto affronta il problema del degrado delle prestazioni causato dai cambiamenti nei dati clinici o nelle condizioni operative. La sua innovazione principale è l'introduzione dell'analisi automatica delle cause di errore, con sistemi in grado di suggerire correzioni [51]. Ridurre il rischio di falsi positivi, negativi o altri errori imprevisti richiede quindi non solo test rigorosi ma anche un'integrazione tra competenze cliniche e tecnologiche per colmare questo gap [7].

Non è però sempre possibile disporre di un dataset ampio per test quantitativi approfonditi.

Le prestazioni cliniche del *CAD-AI* possono anche essere valutate durante la fase di formazione del personale; anche se meno formale dal punto di vista quantitativo, questa metodologia permette ai clinici di sperimentare l'uso del sistema in contesti operativi reali, facilitando una maggiore coerenza con le pratiche quotidiane della struttura sanitaria [31]. Si delineano quindi due diversi approcci la cosiddetta modalità Shadow (ombra) in cui l'*IA* si inserisce in background senza influenzare direttamente le decisioni cliniche, e la modalità clinica canary in cui l'*IA* si inserisce in maniera graduale potendo così monitorare e valutare il sistema in maniera rigorosa, assicurandosi che le sue prestazioni siano adeguate e sicure sotto la supervisione della struttura di governance dell'*IA* [39].

In figura si mostrano le due modalità a confronto.

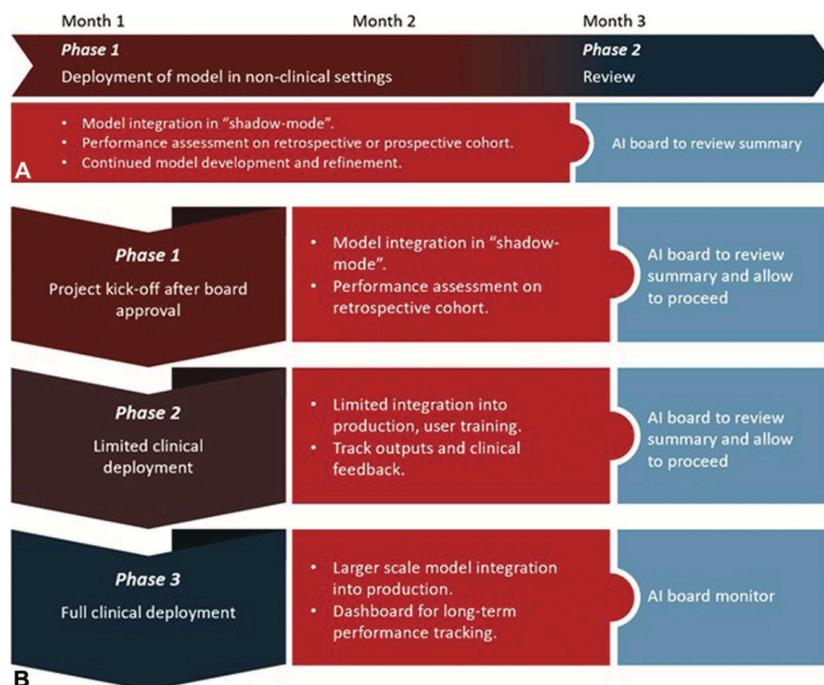


Figura 10: Modalità di implementazione e integrazione dell'IA nella pratica clinica, Riprodotto da Dania Daye, *Implementation of Clinical Artificial Intelligence in Radiology: Who Decides and How?*, 2022

Riguardo i test iniziali, essi comprendono anche la capacità di generalizzazione, che consiste nell'andare a verificare come il sistema funziona e reagisce quando vengono forniti dati provenienti da popolazioni diverse e varianti nelle tecniche di imaging. Alcuni studi condotti da Hadjiiski et al. (2022) hanno mostrato che i casi in cui i test non sono avvenuti su un ampio campione di dati, hanno

in seguito generato alcuni tipi di bias che ne hanno decretato la limitazione del prodotto per l'uso clinico [31].

Tutti questi accorgimenti rientrano nella valutazione prospettica, che si concentra sul contesto clinico reale che il sistema dovrà saper gestire nella situazione di corretto funzionamento. Quest step devono essere completati prima che il sistema sia utilizzato regolarmente per decisioni cliniche, e permette di confrontare i risultati del *CAD-AI* con i follow-up clinici reali [32].

A questo punto, una volta completata la fase di test ed installazione, il produttore deve rilasciare una dichiarazione di conformità, che attesta che il software soddisfa tutti i requisiti essenziali della Direttiva *93/42/CEE*. La dichiarazione deve includere una spiegazione dettagliata di come ogni requisito è stato soddisfatto, specificando le norme armonizzate applicate e le sezioni della documentazione tecnica che dimostrano la conformità. Il dispositivo può essere reso così operativo.

In questo capitolo si è appreso come lo sviluppo software per dispositivi medici richieda un approccio rigoroso e normato, in cui la sicurezza del paziente è una priorità assoluta. Seguire le norme *CEI/IEC 62304*, *ISO 14971* e *IEC 62366* consente di ridurre al minimo i rischi associati all'uso del software e garantisce che il dispositivo finale rispetti gli standard internazionali di sicurezza e qualità richieste nelle varie fasi di testing e sviluppo. La gestione del rischio, la progettazione delle interfacce utente e la documentazione continua del processo di sviluppo sono tutti elementi fondamentali per ottenere un prodotto verificato ed efficace, pronto per l'uso clinico.

6. Post Market Surveillance (PMS) per Sistemi CAD-AI

Nel capitolo precedente si è discusso delle fasi del processo di *QA* dedicate alle fasi per l'ottenimento della commercializzazione. In questo capitolo invece, si tratterà dell'importanza di gestire i cambiamenti nel tempo in modo da mantenere la stessa accuratezza e sicurezza del software e allo stesso modo la precisione dell'algoritmo *AI*, implementato sul *CAD* durante il suo utilizzo. La bibliografia attuale tratta i problemi relativi alla “deriva concettuale” e al data drift, ma non regola ancora con linee guida particolari la modalità ottimale per effettuare la *PMS*.

A differenza della fase pre-market, la *PMS* è orientata al monitoraggio continuo tramite la raccolta di feedback dagli utenti, dai clinici e dai tecnici per identificare eventuali problemi emergenti e mantenere elevate performance. Strategie di monitoraggio come audit di sicurezza, test di penetrazione e aggiornamenti software periodici sono cruciali per adattarsi ai cambiamenti demografici e tecnologici. Nonostante il monitoraggio in tempo reale rappresenti una sfida tecnica complessa, è possibile implementare sistemi avanzati che rilevino variazioni statistiche nei dati di input o nella qualità delle immagini attraverso l'uso di algoritmi di analisi continua. Tuttavia, per identificare anomalie significative, è necessario osservare una finestra temporale di dati sufficientemente ampia da garantire risultati affidabili. Questo processo richiede l'integrazione di sensoristica avanzata con algoritmi di machine learning che possano individuare trend o deviazioni rispetto ai valori attesi.

Quando vengono rilevate discrepanze statistiche o anomalie rilevanti, il sistema può attivare alert automatici per consentire interventi mirati. In caso di problemi più gravi che compromettano la sicurezza o l'efficacia del dispositivo, il produttore è tenuto a intervenire tempestivamente. Ciò potrebbe comportare la sospensione temporanea dell'uso clinico del dispositivo, il ritiro dal mercato o un aggiornamento immediato per correggere i difetti. Questo approccio è in linea con i requisiti normativi per i dispositivi medici, che impongono una sorveglianza continua e azioni correttive rapide in caso di deviazioni dalla conformità [33].

Un esempio che si riporta riguarda il caso in cui vengano acquistate e quindi installate nuove tecnologie di imaging, come le versioni avanzate della risonanza magnetica o dei sistemi *TAC*, e di conseguenza il *CAD-AI* dovrà essere nuovamente validato per verificare che la precisione e l'affidabilità siano in linea con le previsioni diagnostiche originali [7].

Durante il periodo di valutazione prospettica⁴, gli utenti devono quindi acquisire esperienza pratica osservando il funzionamento del *CAD-AI* su casi clinici reali, e sviluppando fiducia nell'utilizzo del sistema [31].

Nell'immagine seguente viene mostrato il processo di valutazione clinica del dispositivo medico, strutturato in varie fasi per garantire un approccio strutturato e robusto alla gestione della sorveglianza post-commercializzazione (*PMS*) e del follow-up clinico post-market (*PMCF*).

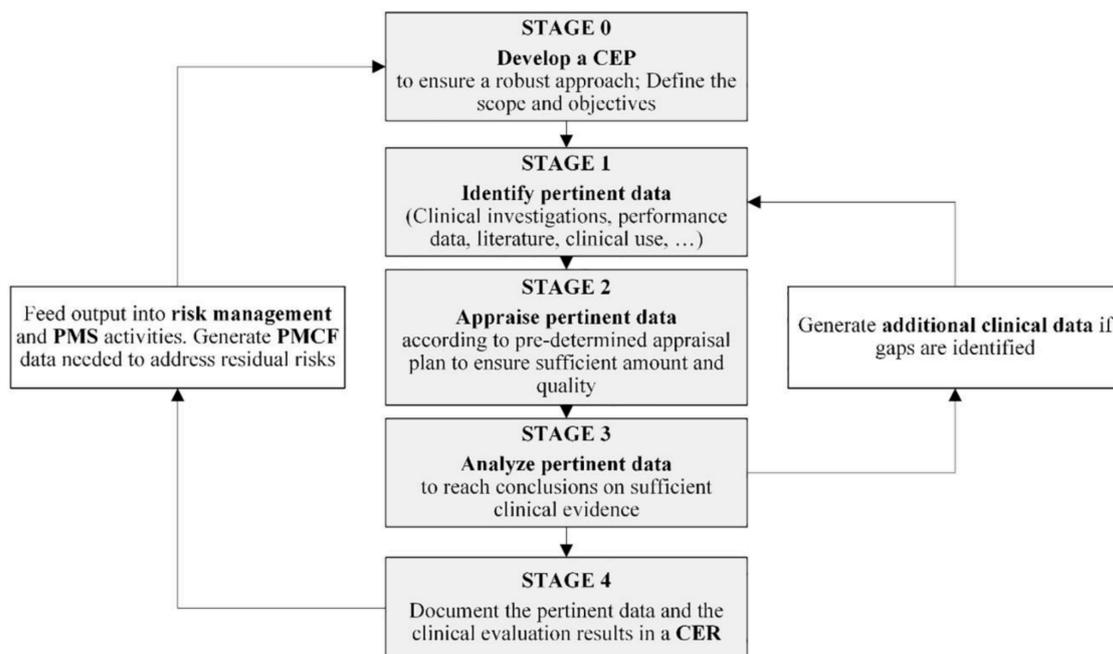


Figura 11: Piano per la valutazione clinica di un dispositivo medico fino al PMCF, Riprodotto da R. Beckers, *The EU medical device regulation: Implications for artificial intelligence-based medical device software in medical physics*, 2021

Alcune di queste fasi sono già state introdotte o chiarite in altre sezioni di questo elaborato.

Nel primo step è necessario sviluppare il Clinical Evaluation Plan (*CEP*), che definisce lo scopo e gli obiettivi della valutazione; grazie a questa solida base di partenza si passa alla fase 1. In questa fase

⁴ **Valutazione Prospettica:** è un processo di analisi condotto prima dell'implementazione di un sistema o dispositivo, per prevederne le prestazioni, i rischi e i benefici in base a scenari ipotetici o sperimentazioni controllate.

vengono raccolti tutti i dati rilevanti, che includono indagini cliniche, dati di performance, letteratura scientifica e l'uso clinico effettivo del dispositivo. L'obiettivo è di costruire un dataset completo e affidabile per l'analisi. Una volta identificati, i dati vengono esaminati secondo un piano di valutazione predefinito per garantire che siano di quantità e qualità sufficienti. Questo step mira a validare l'affidabilità e la rilevanza dei dati raccolti, verificando che siano adeguati a fornire evidenze cliniche concrete. A questo punto, i dati vengono analizzati per trarre conclusioni sulla sicurezza e l'efficacia del dispositivo. L'analisi approfondita permette di stabilire l'evidenza clinica necessaria per supportare le prestazioni del dispositivo e di identificare eventuali lacune informative. Infine, l'ultimo step conclusivo è l'iter in cui i risultati della valutazione vengono documentati in un Clinical Evaluation Report (*CER*), un documento che riassume e conclude il processo di valutazione clinica, fornendo una base per il monitoraggio continuo e le future valutazioni post-commercializzazione.

Durante questo processo, i risultati vengono utilizzati per alimentare attività di gestione del rischio (vedere capitolo 4) e di *PMS*, generando ulteriori dati clinici tramite il *PMCF* per affrontare eventuali rischi residui. Qualora emergano lacune nei dati, il framework consente di generare ulteriori evidenze cliniche, garantendo così un approccio dinamico e reattivo alla gestione della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo nel lungo termine [17].

6.1 Data Drift e ACR Assess-AI

Nel panorama clinico diagnostico, innumerevoli variabili possono influire sull'efficacia di un modello *CAD* e del relativo algoritmo *AI*. Il data drift, definito come la modifica nel tempo delle caratteristiche statistiche dei dati di input rispetto a quelli utilizzati durante l'addestramento del modello, può compromettere le prestazioni diagnostiche del *CAD-AI*. Fattori come la demografia dei pazienti, variazioni epidemiologiche o aggiornamenti delle attrezzature diagnostiche possono contribuire a questo fenomeno, riducendo la capacità dell'algoritmo di generalizzare correttamente.

Sebbene il monitoraggio di tali variabili sia una best practice riconosciuta a livello internazionale, non esiste ancora un obbligo di legge chiaro e uniforme che richieda alle istituzioni sanitarie o ai produttori di dispositivi medici di implementare controlli formali per il data drift. Al momento, la gestione di questo fenomeno è regolata principalmente dai produttori, attraverso le norme di gestione del rischio come la *ISO 14971*, che richiede di identificare e mitigare i rischi lungo tutto il ciclo di vita del dispositivo. Nei centri clinici, invece, il monitoraggio è spesso affidato a protocolli interni o a iniziative volontarie per la qualità, con modalità di applicazione ancora poco standardizzate.

L'analisi continua delle conformità tra input e le specifiche previste avviene tramite strumenti avanzati di monitoraggio che devono verificare i parametri e compararli con le impostazioni originali (es. dose di radiazione, configurazione dell'immagine). Ad esempio, un sistema *CAD-AI* per la mammografia potrebbe essere progettato per funzionare con immagini acquisite con una determinata compressione mammografica o una dose specifica di radiazioni. Se una macchina di imaging fornisce immagini con parametri al di fuori di questi intervalli, il sistema potrebbe generare risultati meno accurati o addirittura inaffidabili. Per prevenire tali problemi, il monitoraggio deve identificare eventuali scostamenti e segnalare le discrepanze, consentendo interventi correttivi tempestivi [33].

Per valutare le prestazioni del *CAD-AI*, sono di fondamentale importanza i parametri statistici come la sensibilità, il tasso di rilevamento e la specificità (questi verranno descritti nel sotto paragrafo successivo).

Il data drift si manifesta quando ci sono cambiamenti nella popolazione analizzata o nelle modalità d'acquisizione delle immagini, mentre la deriva concettuale riguarda le variazioni nella relazione statistica tra input e output. Questi cambiamenti possono influire negativamente sulle prestazioni del modello e richiedono un sistema di controllo di qualità efficace per rilevare e correggere qualsiasi riduzione dell'accuratezza del modello [31].

Un esempio rilevante di approccio strutturato al monitoraggio delle prestazioni è rappresentato dal sistema "ACR Assess-AI", sviluppato dall'American College of Radiology. Questo sistema prevede la registrazione e il monitoraggio continuo dei dati per individuare eventuali cambiamenti che

possano alterare l'efficacia del sistema di *CAD-AI* in uso. La piattaforma permette di raccogliere dati anonimi relativi alle prestazioni dei sistemi *CAD-AI*, integrandoli con i risultati diagnostici e le informazioni cliniche. Attraverso l'analisi di questi dati, il sistema può identificare segnali di concept drift o cali di accuratezza che potrebbero compromettere la sicurezza e l'affidabilità del software.

Una delle caratteristiche principali di ACR Assess-AI è la possibilità di documentare con precisione ogni aggiornamento del software, incluse le versioni utilizzate e le specifiche dei dati di input. Questo approccio consente non solo di confrontare le prestazioni nel tempo, ma anche di attribuire con precisione eventuali variazioni di efficacia a fattori specifici, come cambiamenti nei dati clinici, aggiornamenti del modello o modifiche delle apparecchiature. Il sistema utilizza algoritmi di analisi predittiva per segnalare in anticipo potenziali problemi, offrendo così ai fornitori e agli utenti finali l'opportunità di intervenire tempestivamente [52].

Un aspetto fondamentale del modello ACR Assess-AI è la definizione chiara delle responsabilità tra il fornitore e l'utente finale. Il fornitore è responsabile di fornire aggiornamenti regolari e supporto tecnico per garantire che il software mantenga livelli elevati di prestazioni. Deve inoltre intervenire prontamente in caso di deriva concettuale o deterioramento delle prestazioni, fornendo aggiornamenti del modello e nuove versioni del software. Dall'altro lato, gli utenti finali, come i centri clinici, sono tenuti a monitorare l'uso del software e a segnalare eventuali anomalie o scostamenti dalle aspettative diagnostiche [52].

Questo tipo di registro rappresenta un passo avanti verso la riduzione del divario tra buone intenzioni e pratica clinica. Permette non solo di mantenere elevati standard di qualità, ma anche di costruire una rete di dati condivisi che possono essere utilizzati per migliorare continuamente le prestazioni dei sistemi *CAD-AI*. Strumenti come ACR Assess-AI sono essenziali per colmare il gap tra teoria e applicazione, garantendo che le tecnologie *CAD-AI* siano integrate nei flussi clinici con la massima sicurezza ed efficacia [31].

6.2 Monitoraggio e Manutenzione: Metodologie

Le apparecchiature di imaging e i protocolli di acquisizione utilizzati in radiologia sono soggetti a cambiamenti tecnologici e operativi che possono influenzare la qualità e la coerenza dei dati di input inviati al sistema *CAD-AI*. Il monitoraggio di queste variazioni è essenziale per garantire che il *CAD-AI* operi sempre su immagini di qualità standardizzata e coerente, riducendo il rischio di errore diagnostico [31].

Il monitoraggio continuo rappresenta una delle strategie più avanzate per garantire l'affidabilità a lungo termine dei sistemi di *CAD-AI*.

A differenza delle verifiche episodiche, questo approccio fornisce una panoramica aggiornata delle prestazioni, consentendo la rilevazione immediata di eventuali variazioni significative che potrebbero influire sull'accuratezza del modello. È importante che ogni istituzione registri i dati di riferimento in un database dedicato, aggregando le informazioni a livello di sito e di area geografica per facilitare la valutazione delle performance rispetto agli standard storici [14]. Ad esempio, un'istituzione dotata di più macchinari per la tomografia computerizzata può individuare variazioni nelle prestazioni del modello *CAD-AI* per specifici macchinari, esaminando se il calo di precisione sia correlato a cambiamenti nei protocolli o aggiornamenti software. Il monitoraggio sistematico dei casi non processati rappresenta un altro elemento chiave per identificare eventuali mancate acquisizioni o errori nel trasferimento dati che potrebbero compromettere il beneficio clinico del *CAD-AI* [33].

Inoltre, non meno importante è il ruolo della manutenzione dei sistemi *CAD-AI*; è cruciale per assicurare che le prestazioni restino allineate con le specifiche iniziali.

La manutenzione dei *CAD-AI* richiede la definizione di metriche chiare, che devono essere stabilite prima del lancio clinico e revisionate periodicamente per garantire che eventuali discrepanze tra i risultati dell'algorithm e i referti dei radiologi siano minimizzate. Per assicurare il successo a lungo termine, questa gestione della qualità, richiede risorse significative e una struttura di governance ben definita che è stata introdotta all'inizio di questo capitolo [7].

Per garantire la conformità, molte strutture utilizzano approcci innovativi come il paradigma Machine Learning Operations (*MLOps*), che stabilisce metriche per il monitoraggio delle prestazioni e dei segnali di errore. Il modello comprende, oltre al monitoraggio, il riaddestramento sistemando eventuali condizioni operative e la gestione delle versioni (con eventuale rollback di sicurezza).

In caso di variazioni delle performance, è essenziale un'indagine approfondita per identificare le cause principali e definire azioni correttive, come la riqualificazione del modello o l'aggiornamento delle pipeline di dati [7].

Infine, sempre nel contesto della sorveglianza post-market dei sistemi *CAD-AI*, la Corrective and Preventive Action (*CAPA*) rappresenta una procedura per identificare, analizzare e mitigare i problemi che potrebbero emergere durante l'uso clinico.

La *CAPA* si suddivide in due approcci: azioni correttive, destinate a risolvere problemi esistenti e minimizzare rischi futuri, e azioni preventive, mirate a ridurre la probabilità di insorgenza di problematiche simili in condizioni future.

Questa procedura è fondamentale nel rilevamento di potenziali malfunzionamenti del *CAD-AI*, come errori di analisi delle immagini dovuti a variazioni dei parametri di input o cambiamenti nei protocolli di imaging. In pratica, una volta identificato un problema, la squadra responsabile attiva una serie di misure per comprendere le cause profonde (root cause analysis), determinare l'impatto clinico e attuare un piano di azione per risolvere il problema o prevenirne la ricorrenza. L'integrazione del *CAPA* nei sistemi *CAD-AI* garantisce quindi una gestione proattiva della qualità, aumentando l'affidabilità del dispositivo e rafforzando la sicurezza del paziente nel lungo termine [41].

Per garantire delle prestazioni diagnostiche consistenti e sicure all'interno della *PMS*, è utile analizzare i tre parametri già introdotti, la sensibilità (recall), il tasso di rilevamento (detection rate) e il tasso di falsi positivi (false positive rate) o il suo inverso la specificità (specificity).

La prima misura la capacità del sistema *CAD-AI* di rilevare correttamente i casi positivi. Ad esempio, in un'applicazione di screening per il cancro, un recall alto indica che il sistema riesce a identificare la maggior parte dei tumori presenti. Un sistema con un tasso di recall basso potrebbe comportare

falsi negativi, ovvero casi in cui il sistema non rileva una patologia presente, il che può avere gravi conseguenze cliniche [31]. È sempre necessario disporre di un dataset annotato o di una "verità di base" definita per poter calcolare correttamente questi indicatori.

La sensibilità, per esempio, che misura la capacità del sistema di identificare correttamente i casi positivi rispetto a uno standard di riferimento non può essere calcolata in maniera immediata senza dati clinici accuratamente etichettati e verificati [33].

Studi riguardanti la mammografia hanno dimostrato tassi di recall dal 85% al 95% da parte del radiologo, che indica una buona sensibilità per lesioni sospette [42].

La detection rate misura invece il numero di casi positivi rilevati in rapporto al numero totale di esami o immagini analizzate. Un tasso di rilevamento stabile e in linea con le prestazioni dichiarate è indice di un sistema affidabile. Variazioni significative possono indicare una deriva del modello (data drift o concept drift), segnalando la necessità di riaddestramento o regolazioni dell'algorithm [33].

Un detection rate compreso tra il 2% e il 5% per esempio, nei gruppi ad alto rischio nello screening polmonare per il rilevamento dei noduli, è uno standard adeguato non troppo lontano dal benchmark nel caso in cui la diagnosi sia effettuata con il metodo tradizionale senza utilizzo del *CAD-AI*, ma ha il vantaggio di avere una maggiore efficienza nell'analisi delle immagini [16].

Infine, il tasso di falsi positivi è una misura che indica la proporzione di casi identificati erroneamente come positivi dal sistema, rispetto al numero totale di veri negativi. In termini pratici, rappresenta la frequenza con cui un algoritmo diagnostico segnala un'anomalia quando in realtà non c'è nulla di patologico.

Di seguito si riportano invece le tre metodologie da applicare, per garantire un effettivo controllo sulle apparecchiature di imaging e sui protocolli di acquisizione:

- *Rilevazione delle modifiche nelle apparecchiature di imaging:* le apparecchiature radiologiche, come scanner *TC* e *RM*, vengono periodicamente aggiornate o sostituite. Ogni modifica hardware o software in queste apparecchiature può influire sul formato e sulla qualità delle immagini *DICOM*, alterando i parametri di acquisizione e, di conseguenza, il rendimento

del *CAD-AI*. Per esempio, un aggiornamento di sistema in una macchina *TC* potrebbe cambiare la risoluzione o il contrasto delle immagini, che a sua volta potrebbe interferire con le capacità di rilevamento dell'algoritmo. Il monitoraggio continuo delle caratteristiche delle immagini *DICOM* permette di identificare tali modifiche, attivando una procedura di validazione per confermare che l'algoritmo mantenga le sue prestazioni con il nuovo set di parametri [31].

- *Monitoraggio dei protocolli di imaging*: standardizzare i protocolli di acquisizione tra le diverse istituzioni e macchine è essenziale per ridurre le variazioni che possono influire sulle prestazioni del *CAD-AI*. Ogni protocollo di imaging definisce le impostazioni specifiche di acquisizione, quali la dose di radiazioni, il tempo di scansione e i parametri di contrasto. La raccolta delle impostazioni *DICOM* relative a ogni esame consente di confrontare costantemente i protocolli operativi reali con quelli predefiniti nel sistema *CAD-AI*, segnalando deviazioni significative che potrebbero influire sull'accuratezza del sistema. Alcuni sistemi integrano funzioni di allerta automatica che notificano i tecnici in caso di modifiche nei protocolli che potrebbero richiedere un nuovo controllo del sistema [33].
- *Registrazione e gestione dei dati DICOM*: le metodologie di monitoraggio richiedono che ogni esame sia accompagnato da metadati *DICOM* completi, che includono dettagli sul produttore dell'apparecchiatura, il protocollo utilizzato e informazioni demografiche limitate sul paziente. Questi metadati sono fondamentali per rilevare variazioni nei dati di input che possono causare alterazioni nelle prestazioni del *CAD-AI*. Ad esempio, se un aggiornamento al software di imaging introduce un nuovo tipo di metadato *DICOM* non riconosciuto dal *CAD-AI*, questo potrebbe impedire al sistema di elaborare correttamente l'immagine. Un sistema di gestione dei dati strutturato consente di monitorare e archiviare questi metadati, garantendo che ogni immagine elaborata rispetti i parametri di input specificati dal produttore del *CAD-AI* [14].

Implementare un sistema di monitoraggio continuo e reattivo permette di adattare il *CAD-AI* alle variazioni operative in modo proattivo, mantenendo elevati standard di qualità e sicurezza. La raccolta sistematica di dati *DICOM* e l'integrazione di notifiche automatiche per segnalare modifiche nelle apparecchiature o nei protocolli sono elementi cruciali per mantenere il *CAD-AI* in condizioni operative ottimali, riducendo il rischio di errori diagnostici dovuti a variazioni tecnologiche o operative [7].

6.3 Riproducibilità e Validazione continua

La riproducibilità in questo caso si riferisce alla capacità di un sistema diagnostico di produrre risultati uniformi su immagini acquisite da diverse apparecchiature o in momenti differenti. Questo concetto è strettamente correlato alla validazione e al monitoraggio continuo delle prestazioni dei sistemi di intelligenza artificiale. Questo aspetto è cruciale per i sistemi *CAD-AI* che devono garantire l'accettazione e l'integrazione di tali strumenti nella pratica medica quotidiana. Le normative, come la *ISO 13485* e la *IEC 62304*, stabiliscono linee guida specifiche per lo sviluppo, la validazione e la manutenzione dei software medicali, compresi quelli basati sull'intelligenza artificiale [36].

I controlli comprendono diverse attività, tra cui test regolari su dataset clinici aggiornati, verifica della capacità del sistema di adattarsi a nuovi protocolli di imaging o aggiornamenti hardware, e l'analisi di eventuali derive prestazionali, causate da variazioni nelle popolazioni di pazienti o nelle tecnologie impiegate.

Ad esempio, gli aggiornamenti predittivi permettono di capire in anticipo quando sarà necessario aggiornare il sistema o introdurre una nuova versione. Questo può ridurre le interruzioni nel lavoro clinico, mantenendo il sistema efficiente e aggiornato senza impattare sulle attività quotidiane [33].

Nel capitolo precedente, in merito al processo di installazione si era introdotto il concetto di valutazione prospettica; ora è il momento della valutazione retrospettiva che prevede il test delle prestazioni del *CAD-AI* impiegando set di test locali, e fissando dei parametri di base su cui andare ad effettuare confronti futuri.

Durante questa fase è necessario assicurarsi che ci sia una perfetta coerenza tra i risultati e le aspettative cliniche prefissate come obiettivi [33].

Tra tutti gli stakeholder in precedenza citati, a svolgere un ruolo chiave nella *PMS* è il vendor.

Molte risorse e competenze necessarie per un monitoraggio efficace dei sistemi *CAD-AI* si trovano al di fuori delle capacità gestionali ed economiche dei centri clinici, che sono gli utilizzatori finali del sistema a valle della “catena.” Tuttavia, è importante sottolineare che per calcolare alcuni parametri chiave, come la sensibilità, è indispensabile disporre di dati clinici dettagliati, come i referti istologici nel caso della mammografia, che sono tipicamente in possesso del centro clinico. Questi dati, fondamentali per una valutazione accurata delle prestazioni del sistema, non sono solitamente accessibili ai vendor, il che crea una dipendenza reciproca tra i centri clinici e i produttori per garantire un monitoraggio efficace e completo.

Le cliniche raramente dispongono di un gruppo dedicato di ingegneri e specialisti *IT* in grado di analizzare, diagnosticare e risolvere i problemi tecnici o di aggiornare i modelli di intelligenza artificiale in modo continuativo. Di conseguenza, è compito del vendor fornire assistenza tecnica specializzata, aggiornamenti software e supporto per l’analisi delle prestazioni del *CAD-AI* [31]. Tuttavia, sorgono problematiche legate alla “disclosure”, ossia alla necessità del vendor di bilanciare la trasparenza richiesta per la *PMS* con la protezione della propria proprietà intellettuale. Spesso, i modelli di *AI* utilizzati nei sistemi *CAD-AI* sono brevettati o coperti da segreti commerciali, e una divulgazione eccessiva potrebbe compromettere la competitività del vendor, esponendolo a rischi di copia da parte di competitor. Questo equilibrio delicato richiede che il vendor fornisca informazioni sufficienti per supportare il monitoraggio e la manutenzione senza, però, rivelare dettagli sensibili del modello. Questo può limitare il tipo di supporto offerto e può richiedere l’adozione di protocolli di manutenzione che proteggano i dati sensibili, pur mantenendo la compliance normativa e garantendo la sicurezza del dispositivo [14].

Il monitoraggio efficace dei sistemi *CAD-AI* richiede quindi un approccio integrato, che combini aspetti tecnici e operativi di più attori. La continua integrazione nei flussi di lavoro clinici e la

formazione del personale, sono alcune delle fasi che devono essere attentamente pianificate e attuate per garantire la massima affidabilità e sicurezza. Inoltre, l'uso di dati provenienti da più siti e l'accesso a database pubblici sono elementi chiave per migliorare la generalizzabilità e la convalida di questi strumenti, rendendoli più adattabili e performanti in un'ampia gamma di contesti clinici [31].

6.4 Normative Europee e Americane sulla PMS

In Europa, la normativa *MDR* richiede ai produttori di dispositivi medici di implementare un sistema di sorveglianza *PMS* per monitorare l'affidabilità e la sicurezza dei prodotti durante il loro ciclo di vita. Questo sistema include un monitoraggio attivo delle prestazioni e della sicurezza del dispositivo, documentando incidenti, problemi di sicurezza e feedback dagli utenti attraverso la piattaforma *EUDAMED*. Tutti i dispositivi medici devono avere una documentazione tecnica dettagliata e un piano *PMS* che si attivi per identificare e ridurre eventuali rischi non previsti durante l'uso quotidiano [14]. Il *MDR* impone inoltre che, per i dispositivi di classe IIb e III (alto rischio), i produttori collaborino con i Notified Bodies (vedere capitolo 3) per garantire una conformità continua attraverso audit periodici.

Per quanto riguarda la *FDA* in America in merito alla sorveglianza post-commercializzazione, essa stabilisce requisiti rigorosi per garantire che i dispositivi medici, compresi quelli basati su intelligenza artificiale, continuino a operare in sicurezza e in modo efficace dopo l'immissione sul mercato. Il framework della *FDA* prevede la creazione di un "Piano di Sorveglianza Post-Market" specifico per ogni dispositivo, che identifica rischi potenziali e stabilisce metodi di monitoraggio attivo per intercettare tempestivamente anomalie o eventi avversi; inoltre è obbligatorio che il piano riesca a registrare e quindi segnalare qualsiasi riduzione dell'accuratezza diagnostica o errore rilevante.

Questo tipo di piano per i dispositivi medici si basa sul framework Total Product Life Cycle (*TPLC*) e copre l'intero ciclo di vita del prodotto [18].

La *FDA* richiede inoltre, che i produttori forniscano rapporti regolari e dettagliati sui dispositivi di classe II e III, inclusi dati su performance e sicurezza.

Tra le pratiche chiave incluse nelle linee guida *FDA* vi è l'uso obbligatorio del *MDR* “Medical Device Reporting” (non confondere con la normativa europea “Medical Device Regulation”); è un sistema che raccoglie e documenta eventi avversi gravi per garantire che ogni incidente venga analizzato e, se necessario, riportato alle autorità di vigilanza in tempi stretti. Per i dispositivi *AI*, la *FDA* raccomanda sistemi di monitoraggio continui delle prestazioni, volti a individuare fenomeni come il data drift e il concept drift già introdotti in precedenza, che possono alterare le capacità diagnostiche o predittive del modello nel tempo [14].

In caso di aggiornamenti significativi al modello *CAD-AI*, le normative europee e statunitensi prevedono procedure rigorose per la gestione di nuove versioni o aggiornamenti; il produttore è tenuto a eseguire una ri-validazione e comunicare i risultati, seguendo le linee guida per l'apprendimento continuo.

La *FDA* consente di implementare modifiche minori attraverso notifiche rapide, facilitando così l'aggiornamento continuo. In Europa, invece, l'*MDR* richiede spesso una rivalutazione completa del dispositivo, indipendentemente dall'entità della modifica, rallentando potenzialmente l'innovazione e i tempi di immissione sul mercato per i prodotti *AI* [18].

La *FDA*, infine, effettua anche ispezioni periodiche presso le aziende per verificare che il sistema di gestione della qualità sia conforme alle normative, e supporta l'uso di Real World Data (*RWD*) e Real World Evidence (*RWE*) per confermare l'efficacia del dispositivo nelle pratiche cliniche quotidiane. Questo approccio normativo rappresenta uno sforzo completo per garantire che i dispositivi medici *CAD-AI* mantengano nel tempo standard elevati di sicurezza e affidabilità, adattandosi alle variazioni nelle condizioni di utilizzo clinico e nelle caratteristiche della popolazione.

6.5 Indicatori di Performance: KPI per la PMS

Dopo aver opportunamente messo in evidenza tutte le fasi della sorveglianza di post-marketing, è necessario delineare degli indicatori di performance (*KPI*) universali che funzionino come “pilastri” per la valutazione dell'efficacia di un sistema *CAD-AI*.

Tra i *KPI* essenziali, vi sono l'accuratezza diagnostica, il tasso di falsi positivi e negativi, e il tempo di risposta agli eventi avversi, ognuno dei quali fornisce informazioni critiche sul rendimento del sistema in scenari di utilizzo reale.

- *Accuratezza diagnostica*: misura la capacità del *CAD-AI* di distinguere con precisione tra immagini patologiche e non patologiche rispetto alle interpretazioni dei radiologi. I *CAD-AI* vengono inizialmente addestrati su dataset *DICOM* standardizzati e annotati per imparare a identificare specifici pattern diagnostici. Durante la *PMS*, è essenziale confrontare l'output del *CAD-AI* con riferimenti standard affidabili per verificare la costanza di accuratezza nel tempo. Sebbene il confronto con i referti dei radiologi, registrati anch'essi in formato *DICOM*, rappresenti un metodo pratico e immediato, non sempre costituisce il riferimento standard migliore. In molti casi, come nella diagnosi del carcinoma mammario, il referto di anatomia patologica è indispensabile per stabilire se una lesione è effettivamente un tumore. Pertanto, per mantenere la qualità del *CAD-AI*, i *KPI* dovrebbero includere sia analisi qualitative (ad esempio, il feedback dei radiologi) sia quantitative, come le percentuali di concordanza diagnostica, tenendo conto delle conferme cliniche definitive fornite dall'anatomia patologica.
- *Tasso di falsi positivi e negativi*: monitorare il tasso di allerta per falsi positivi e negativi è cruciale per garantire che il *CAD-AI* mantenga un bilanciamento ottimale tra sensibilità e specificità. Un tasso elevato di falsi positivi può portare a ulteriori esami diagnostici inutili, aumentando il carico di lavoro clinico e i costi. Al contrario, i falsi negativi, che rappresentano condizioni patologiche non identificate, mettono a rischio la sicurezza del paziente. Utilizzando dati *DICOM* di input e di output, il sistema di monitoraggio può identificare eventuali pattern di errore specifici per determinati tipi di immagine o protocolli di acquisizione, segnalando ai clinici potenziali aree di miglioramento per l'algoritmo.
- *Tempo di risposta agli eventi avversi*: un altro *KPI* essenziale è il tempo di risposta agli eventi avversi registrati nel contesto clinico. Eventi come diagnosi mancate o interpretazioni erranee

segnalati dai radiologi devono essere gestiti in maniera tempestiva, attraverso un feedback al sistema *CAD-AI* per eventuali aggiornamenti o correzioni dell'algoritmo. Utilizzando un framework strutturato per la gestione degli eventi avversi, il sistema *PMS* può documentare ogni caso di errore, consentendo una revisione e un'azione correttiva tempestiva [31].

L'analisi continua di questi *KPI*, documentati in un registro digitale aggiornato, consente di mantenere elevati standard di prestazione per il *CAD-AI*. Ogni discrepanza rispetto agli obiettivi diagnostici o operativi del sistema può essere immediatamente identificata, consentendo l'aggiornamento dell'algoritmo o la regolazione dei protocolli di acquisizione per ottimizzare l'affidabilità e l'efficacia [31].

6.6 Off-label use: Contesto e Autonomia del CAD-AI

L'impiego di un sistema *CAD-AI* può variare notevolmente a seconda del contesto e del livello di autonomia con cui viene usato: triage, secondo lettore o strumento di supporto decisionale. Ciascun livello presenta specifici rischi se il sistema non viene usato secondo il contesto per il quale è stato concepito. Il primo viene utilizzato per il triage; viene impiegato come filtro preliminare per identificare rapidamente i casi più urgenti o sospetti. In questo contesto, il rischio principale risiede nell'affidarsi eccessivamente al *CAD-AI* senza una revisione approfondita da parte del radiologo. Un errore del *CAD-AI* potrebbe portare a priorità sbagliate, causando ritardi nella diagnosi di casi critici o esami non necessari per casi di minore rilevanza. Quest'ultimo è molto consueto in America.

Quando il *CAD-AI* viene utilizzato come secondo lettore, i radiologi usano il sistema per confermare le loro osservazioni. Viene considerato come un attore diagnostico secondario, ma autonomo, che verifica e integra la lettura principale del radiologo. In alcuni contesti, come lo screening mammografico, il *CAD-AI* può sostituire uno dei due radiologi nella doppia lettura. In questo caso, l'errore di un *CAD-AI* può interferire con il giudizio del radiologo, specialmente se quest'ultimo attribuisce al sistema un'affidabilità superiore a quella prevista. Il rischio aumenta qualora il *CAD-AI*

suggerisca diagnosi incongruenti con quelle del radiologo, e il professionista si lasci influenzare indebitamente, introducendo possibili errori diagnostici, e aumentando il numero di follow-up.

Infine, il *CAD-AI* può essere usato non per fornire una diagnosi indipendente, ma per integrare il processo decisionale del radiologo offrendo informazioni aggiuntive, come suggerimenti o segnali su aree sospette nelle immagini. Agisce come uno strumento assistenziale e non può intervenire come componente essenziale della decisione diagnostica.. Qui il rischio è legato alla possibilità che il radiologo interpreti erroneamente il risultato della macchina o utilizzi lo strumento per decisioni per le quali non è stato progettato. C'è il rischio che il radiologo lo utilizzi al di fuori del suo ambito di validazione (ad esempio, cercando patologie per cui il sistema non è stato addestrato), o che interpreti erroneamente i risultati forniti dal *CAD-AI*.

In conclusione, è essenziale che i radiologi comprendano chiaramente il livello di utilizzo previsto per ogni sistema *CAD-AI* e operino in conformità con le istruzioni fornite dal vendor. Un utilizzo scorretto o fuori contesto aumenta i rischi clinici, sia per la diagnosi che per il trattamento, e può comprometterne l'efficacia come strumento di supporto [14].

6.7 Gestione Sorveglianza Post Market: Sintesi del rischio e della Strategia Chiave

L'immagine riassuntiva sottostante illustra i principali fattori di rischio e le pratiche di gestione essenziali per una *PMS* efficace dei sistemi *CAD-AI*. Viene rappresentato il ciclo della gestione del rischio *PMS*, con un focus sul monitoraggio continuo e adattivo.

Il processo inizia con l'identificazione e valutazione dei rischi legati a variazioni dei dati di input e cambiamenti tecnologici di cui si è trattato nel capitolo 4. I dati raccolti a questo punto sono analizzati attraverso *KPI*, con eventuali anomalie che innescano azioni correttive e preventive (*CAPA*), come aggiornamenti software e riaddestramento del modello. Questo ciclo di feedback continuo consente

al sistema *CAD-AI* di mantenere elevati standard di qualità e sicurezza, adattandosi a nuovi contesti clinici e tecnologici.

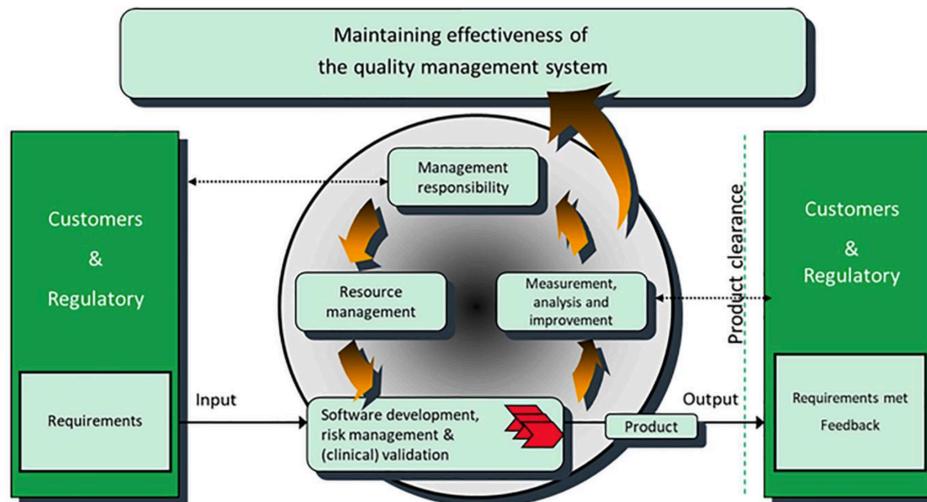


Figura 12: Ciclo per la gestione della qualità per il software per dispositivi medici, Riprodotto da R. Beckers, *The EU medical device regulation: Implications for artificial intelligence-based medical device software in medical physics*, 2021

Come delineato in questo capitolo, la *PMS* svolge un ruolo fondamentale nel garantire che i sistemi *CAD-AI* mantengano elevate prestazioni diagnostiche e standard di sicurezza nel tempo, adattandosi dinamicamente a cambiamenti nei dati, nei protocolli operativi e nelle caratteristiche della popolazione trattata. La gestione post-commercializzazione, infatti, non si limita a una supervisione passiva, ma comprende un monitoraggio continuo delle prestazioni per rilevare variazioni come il data drift e il concept drift, che possono alterare l'accuratezza del sistema a seguito di modifiche nei dati di input o nei protocolli di imaging.

Oltre al monitoraggio continuo, la *PMS* include un'analisi dei protocolli di imaging utilizzati, con un'attenzione particolare alla standardizzazione delle procedure tra le varie istituzioni. L'adozione di protocolli uniformi riduce il rischio di variazioni interpretative e facilita la comparabilità dei risultati, garantendo una base diagnostica omogenea su cui il *CAD-AI* può operare. Alcuni sistemi avanzati integrano allarmi automatici che notificano eventuali discrepanze nei protocolli, permettendo ai tecnici di valutare e calibrare nuovamente il sistema per evitare cali di performance. Alla fine di questo lavoro, deve essere chiara l'importanza del rilevamento degli errori, che è

essenziale per mantenere l'affidabilità degli strumenti *AI* in radiologia, soprattutto man mano che questi strumenti vengono utilizzati in contesti clinici complessi e su scala più ampia.

In molti sistemi avanzati, il rilevamento degli errori è supportato da infrastrutture cloud, che permettono di raccogliere, analizzare e confrontare continuamente i risultati delle prestazioni con i dati storici. Ad esempio, nel caso che le due diagnosi siano state registrate separatamente, quando un algoritmo genera risultati discordanti rispetto al report del radiologo o mostra tendenze di errore su determinate tipologie di casi, il sistema *AI* può segnalare automaticamente questi eventi [18].

Emerge quindi l'esigenza di applicare un monitoraggio di tipo bidirezionale con i fornitori, che permette di comunicare rapidamente queste problematiche, facilitando aggiornamenti e modifiche che possono migliorare la precisione del modello nel tempo. Questa connessione bidirezionale, abbinata a strumenti di intelligenza artificiale Explainable AI (*XAI*), può anche identificare le caratteristiche specifiche dei dati che hanno causato gli errori, aiutando i tecnici a risolvere in modo proattivo i problemi.

Inoltre, la collaborazione multi-sito è l'approccio strategico utile all'ottimizzazione delle prestazioni del *CAD-AI* che garantisce che lo strumento rimanga efficace in contesti clinici diversi. Aggregare dati provenienti da differenti istituzioni, che utilizzano il modello *CAD-AI* su pazienti di popolazioni e patologie varie, fornisce un quadro più completo e accurato delle prestazioni del modello rispetto a quando è limitato a una singola istituzione. Questo approccio consente di individuare potenziali divergenze nelle prestazioni, come un aumento di falsi positivi in un contesto specifico, che potrebbe essere dovuto a differenze nelle apparecchiature o nei protocolli. Avere accesso a dati aggregati consente ai fornitori di adattare gli algoritmi per ridurre i bias e migliorare l'efficacia clinica, favorendo una maggiore generalizzabilità del modello. Inoltre, una collaborazione multi-sito supporta la conformità normativa, poiché dimostra l'efficacia del modello *CAD-AI* su popolazioni ampie e diversificate, un requisito richiesto dalle normative *MDR* e *FDA* [18].

Implementare un database centralizzato che raccolga i dati multi-sito, insieme a strumenti di monitoraggio avanzato, sarà la risorsa più preziosa per i produttori e per le istituzioni, che potranno

effettuare aggiornamenti basati su un numero elevato di casi clinici e migliorare la risposta del modello a condizioni reali.

In sintesi, la *PMS* per i sistemi *CAD-AI* richiede un approccio integrato e reattivo, che combini il monitoraggio delle apparecchiature e dei protocolli, la gestione dei dati *DICOM* e l'analisi costante dei *KPI*. Questo modello operativo non solo garantisce un alto livello di affidabilità e sicurezza nel tempo, ma consente anche al sistema di adattarsi progressivamente alle variazioni operative, mantenendo la precisione e l'efficacia diagnostica a beneficio dei pazienti e dei professionisti sanitari. Il risultato descritto è un sistema che, grazie a meccanismi integrati di autovalutazione, monitoraggio e gestione dei rischi, ridurrà significativamente gli errori diagnostici e aumenterà la fiducia degli utenti nell'utilizzo dello strumento *CAD-AI*.

7. Questioni etiche legate all'AI in radiologia

Nelle sezioni precedenti sono state affrontate le normative e le tecniche per l'ottenimento di un sistema *CAD-AI* funzionale, sicuro e legalmente commerciabile. La creazione di questi sta trasformando il mondo della radiologia, andando a ridurre principalmente i tempi delle diagnosi e a migliorare la precisione. Tuttavia, questa trasformazione non è priva di sfide etiche, che includono la gestione della privacy, la responsabilità nelle decisioni diagnostiche, la prevenzione del bias algoritmico e la trasparenza. Alcune di queste sono già state introdotte e trattate indirettamente nei capitoli precedenti, ma è necessario andare a identificare i rischi associati e massimizzare al contempo i benefici dei pazienti e poi quelli degli altri stakeholder chiave. [43][45]

Di seguito verranno descritte alcune norme etiche specifiche, formulate dalla *RSNA* e l'European Society of Radiology (*ESR*), che mirano ad un'adozione responsabile del *CAD-AI*.

Inoltre, le sfide etiche legate all'*AI* in radiologia richiedono un approccio multidisciplinare, che coinvolga radiologi, ingegneri, esperti di dati e rappresentanti delle istituzioni sanitarie, per creare un quadro etico e normativo completo e aggiornato [45].

7.1 Responsabilità Medica e Decisioni Automatizzate

Il radiologo si deve affidare ad un supporto tecnologico che sia in grado di “suggerire” diagnosi e identificare patologie. La parola suggerire è stata virgolettata per rendere l'idea che il radiologo e il suo ruolo non devono essere sostituiti dalla macchina, ma per effettuare l'identificazione della patologia, almeno per ora, è necessaria la supervisione umana.

Questa trasformazione solleva questioni di responsabilità professionale, poiché, in caso di errore diagnostico, è necessario chiarire chi debba essere considerato responsabile. La responsabilità resta prevalentemente del radiologo, il quale ha l'obbligo di convalidare e interpretare i risultati forniti dal *CAD-AI*. Ciò nonostante, il rischio di un affidamento passivo alla tecnologia, dovuto all'accuratezza e alla precisione del *CAD-AI*, non può essere ignorato [46].

Nasce quindi l'esigenza di una formazione specifica sui limiti e sulle potenzialità dell'*AI*, che consenta ai radiologi di acquisire competenze critiche per distinguere i casi in cui il *CAD-AI* è affidabile da quelli in cui è necessaria una verifica più approfondita. Questa preparazione è essenziale per evitare che i radiologi si affidino in modo acritico alle raccomandazioni del *CAD-AI*, riducendo così il rischio di diagnosi errate [4].

In aggiunta, la responsabilità dei produttori di software diventa cruciale: devono garantire che i loro algoritmi siano rigorosamente testati e conformi alle normative. [4][43].

Un esempio pratico per illustrare la questione della responsabilità medica è rappresentato dai casi di diagnosi errata in ambito oncologico. Immaginiamo che un sistema *CAD-AI*, utilizzato per il rilevamento precoce di tumori polmonari, identifichi una massa sospetta che in seguito si riveli un falso positivo. In una situazione simile, il paziente potrebbe subire ansia e sottoporsi a ulteriori procedure invasive non necessarie. In questo contesto, è fondamentale che il radiologo mantenga il controllo e valuti attentamente le indicazioni del *CAD-AI*, utilizzando la propria esperienza clinica per decidere se proseguire con altri accertamenti o no. In questo modo, si riduce il rischio che un errore diagnostico generi un percorso di cura inappropriato [46].

Guardando al futuro, è probabile che le normative sulla responsabilità del *CAD-AI* diventino sempre più stringenti, per garantire che sia il produttore del software sia il radiologo possano essere tenuti responsabili in caso di errore. Gli aggiornamenti normativi, come suggerito da iniziative come il regolamento *MDR* dell'UE, stanno cercando di stabilire che il monitoraggio e la valutazione post-market diventino obbligatori per i dispositivi *CAD-AI*, in modo che il sistema possa essere costantemente migliorato e mantenuto sicuro nel tempo [4][43].

7.2 BIAS Algoritmico e Equità Diagnostica

Un altro aspetto fondamentale riguarda il rischio di bias algoritmico nei sistemi *CAD-AI*. Il bias può verificarsi quando i modelli sono addestrati su dataset non rappresentativi, con il rischio che i risultati diagnostici siano meno accurati per alcuni gruppi di pazienti, come minoranze etniche o fasce d'età

specifiche. La presenza di bias algoritmico può amplificare le disuguaglianze già presenti nel sistema sanitario, penalizzando ulteriormente gruppi che potrebbero essere meno rappresentati nei dati di addestramento del *CAD-AI* [44].

Per garantire l'equità diagnostica, è essenziale utilizzare dataset diversificati e multi-vendor, che includano immagini provenienti da diverse popolazioni e contesti clinici. Questa pratica può migliorare l'adattabilità dell'algoritmo, consentendogli di offrire prestazioni diagnostiche ottimali anche su popolazioni diverse da quelle utilizzate nell'addestramento [9].

Un'altra tecnica emergente è l'uso di Generative Adversarial Networks (*GAN*) per generare immagini sintetiche, che possono ampliare il dataset e ridurre i bias. Inoltre, tecniche di preelaborazione dei dati e un monitoraggio continuo delle prestazioni del *CAD-AI* su diverse popolazioni possono aiutare a identificare e correggere i pregiudizi algoritmici prima che possano causare effetti negativi sulla qualità delle cure [9][46].

In prospettiva futura, le istituzioni sanitarie e le società scientifiche potrebbero sviluppare linee guida specifiche sull'addestramento dei sistemi *CAD-AI*, includendo requisiti di diversità dei dati e raccomandazioni sull'uso di tecniche avanzate di data augmentation. Inoltre, i futuri sistemi *CAD-AI* potrebbero includere sistemi di auto-monitoraggio in grado di rilevare e segnalare automaticamente eventuali anomalie di performance legate al bias, garantendo che le prestazioni siano costantemente ottimali e adattabili a popolazioni diverse [46][9].

7.3 Privacy e Protezione dei Dati

La privacy dei dati è uno dei temi più sensibili nell'utilizzo di *CAD-AI* in ambito medico.

I sistemi *CAD-AI* richiedono l'accesso a una vasta quantità di dati sensibili per poter fornire risultati accurati. Tuttavia, regolamenti come il *GDPR* in Europa e l'*HIPAA* negli Stati Uniti, descritti nel capitolo 2, impongono che questi dati siano trattati in modo anonimo e sicuro. Le tecnologie emergenti come la privacy differenziale e la crittografia omomorfa si stanno rivelando particolarmente utili in questo contesto. La privacy differenziale, per esempio, permette di mantenere

riservati i dati dei singoli pazienti introducendo una quantità di rumore nei dati senza compromettere l'efficacia dell'algoritmo. La crittografia omomorfica, invece, consente di elaborare dati criptati, garantendo la sicurezza anche durante il calcolo [46][45].

La trasparenza nella gestione dei dati non deve limitarsi alla privacy, ma includere anche la disponibilità degli algoritmi in modalità open-source. Questo permetterebbe ai ricercatori e agli operatori sanitari di verificare le prestazioni degli algoritmi e di garantire che rispettino gli standard di sicurezza e di protezione dei dati [9]. Un approccio trasparente e open-source potrebbe inoltre aumentare la fiducia nel *CAD-AI*, fornendo la garanzia che i dati dei pazienti siano trattati in modo responsabile e che i modelli siano sottoposti a controlli e verifiche indipendenti [9].

In futuro, è probabile che le regolamentazioni come il *GDPR* richiedano sempre più che i sistemi *CAD-AI* siano trasparenti e conformi a standard di protezione dei dati avanzati. Si prevede che le tecnologie per la privacy, come il federated learning, in cui i modelli vengono addestrati su server locali senza mai trasferire i dati grezzi, diventeranno una prassi comune per minimizzare i rischi di esposizione dei dati dei pazienti [9].

7.4 Trasparenza e Interpretabilità

La trasparenza è fondamentale per permettere ai radiologi di comprendere il processo decisionale del *CAD-AI* e di valutare correttamente i risultati forniti. Molti modelli *AI*, in particolare quelli basati su reti neurali profonde, operano come “scatole nere”, il che significa che le decisioni finali del modello sono difficili da interpretare. Questa opacità può generare sfiducia sia tra i radiologi che tra i pazienti, poiché rende complicato spiegare la base di una diagnosi [9].

Per migliorare la trasparenza si raccomanda l'adozione di tecniche di *XAI*, come le mappe di salienza, che consentono ai radiologi di vedere quali parti dell'immagine hanno guidato il *CAD-AI* verso una determinata diagnosi [9]. Questi strumenti migliorano non solo la fiducia nei risultati ma anche la qualità delle interazioni tra medico e paziente, poiché il radiologo può spiegare con maggiore chiarezza il processo diagnostico.

Guardando avanti, possiamo prevedere che le tecniche *XAI* diventeranno parte integrante dei sistemi *CAD-AI*, con algoritmi sempre più in grado di spiegare il proprio processo decisionale. Si prevede anche lo sviluppo di nuove tecniche di spiegabilità che permetteranno di comprendere il funzionamento di modelli di *AI* particolarmente complessi, come le reti neurali profonde, per garantire un uso etico e responsabile del *CAD-AI* in ambito clinico [4].

Un'alternativa consiste nell'adottare modelli di trasparenza differenziata in base alle diverse figure professionali coinvolte: per esempio, un responsabile della sicurezza informatica o della qualità dei dati potrebbe disporre di accesso a informazioni tecniche più dettagliate, mentre al radiologo clinico verrebbero fornite spiegazioni semplificate ma focalizzate sulla rilevanza diagnostica. In questo modo, ogni professionista riceve accesso alle informazioni essenziali per il proprio ruolo, senza compromettere la riservatezza dei dati utilizzati dal *CAD-AI*.

Inoltre, il principio di trasparenza contestuale potrebbe consentire la visibilità di determinate informazioni solo in fasi specifiche del processo diagnostico. Ad esempio, un livello di trasparenza più elevato del modello potrebbe essere attivato soltanto in caso di risultati anomali o incerti prodotti dal *CAD-AI*, fornendo così un supporto al radiologo nell'analisi critica di situazioni più complesse.

Queste modalità di trasparenza consentirebbero di preservare un alto livello di protezione dei dati dei pazienti, assicurando al contempo che i professionisti sanitari dispongano delle informazioni necessarie per prendere decisioni sicure e informate.

Tuttavia, è essenziale trovare un equilibrio tra la trasparenza e la protezione della sicurezza dei dati, poiché fornire un accesso completo ai dettagli del modello potrebbe compromettere la privacy e la riservatezza dei pazienti [9][44].

7.5 Implicazioni Etiche e Sociali a Lungo Termine

L'introduzione dell'*AI* in radiologia ha implicazioni che vanno oltre il miglioramento delle diagnosi. Influenzerà profondamente anche la professione del radiologo e dell'intero sistema sanitario. Il *CAD-AI*, sebbene possa automatizzare molti processi diagnostici, non elimina la necessità di una

supervisione umana competente (almeno per quanto è regolamentato oggi). Tuttavia, vi è la preoccupazione che una maggiore automazione possa ridurre la domanda di radiologi o portare a una riduzione delle competenze, con un possibile impatto sull'occupazione nel settore [46][43].

Il suggerimento è quello di considerare il *CAD-AI* non come un sostituto del radiologo, ma come uno strumento complementare che può supportare le decisioni cliniche. Questo richiede un adattamento culturale da parte dei professionisti e un aggiornamento delle competenze, poiché i radiologi dovranno sviluppare una comprensione più profonda del funzionamento del *CAD-AI* e delle sue limitazioni [4].

Considerare il *CAD-AI* come sostituto dei professionisti umani è una visione limitata. Un caso pratico di integrazione positiva tra radiologi e il *CAD-AI* si può vedere negli ospedali che lo utilizzano per supportare i medici nelle diagnosi complesse, liberandoli da compiti ripetitivi. Ciò consente ai radiologi di concentrarsi maggiormente sull'interazione diretta con i pazienti e sull'analisi dei casi più complessi [43][46].

In futuro, sarà necessario un aggiornamento continuo delle normative per garantire che il *CAD-AI* venga adottato in modo etico e che i benefici siano distribuiti equamente. Le società scientifiche e i legislatori potrebbero promuovere modelli di collaborazione tra umani e *CAD-AI*, incentivando un approccio di "intelligenza aumentata" che non sostituisca, ma valorizzi le competenze umane. Questo approccio richiederà un aggiornamento culturale dei professionisti, garantendo che radiologi e operatori sanitari siano preparati a utilizzare questi strumenti in modo critico e consapevole [4][45].

È fondamentale che il dialogo tra gli esperti del settore sanitario, le autorità regolatorie e i rappresentanti dei pazienti sia continuo e produttivo, al fine di costruire un quadro normativo che tenga conto dei cambiamenti rapidi e delle innovazioni tecnologiche. Le normative devono evolversi di pari passo con l'innovazione, per garantire che il *CAD-AI* venga utilizzata in modo etico e responsabile, proteggendo al contempo i diritti dei pazienti e promuovendo un accesso equo alle nuove tecnologie [43][45].

Inoltre, la formazione dei professionisti della salute deve essere costantemente aggiornata per includere le ultime novità nel campo del *CAD-AI*, assicurando che i radiologi e gli altri operatori sanitari siano preparati a utilizzare questi strumenti avanzati in modo efficace e critico. Ciò implica non solo un addestramento tecnico sull'uso degli strumenti *CAD-AI*, ma anche una comprensione approfondita delle implicazioni etiche e sociali di queste tecnologie, creando così un ambiente in cui le decisioni cliniche sono informate, consapevoli e orientate al paziente.

Infine, è essenziale che gli sforzi per implementare il *CAD-AI* in radiologia siano guidati da principi di giustizia e equità. Ogni sforzo per adottare queste tecnologie deve essere accompagnato da misure che garantiscano che tutti i gruppi di pazienti, indipendentemente dalla loro origine, etnia o situazione socioeconomica, beneficino equamente dei progressi tecnologici. Solo in questo modo il *CAD-AI* potrà contribuire a migliorare la qualità della diagnostica radiologica.

8. Screening Mammografico e il Ruolo dell'AI nella Diagnosi Precoce

Lo screening mammografico è uno strumento chiave per la diagnosi precoce del carcinoma mammario, mirato a individuare il tumore nelle sue fasi iniziali, migliorando le possibilità di trattamento efficace e riducendo la mortalità [32].

Poiché il tumore al seno si può manifestare con caratteristiche molto diverse, l'intelligenza artificiale sta diventando un supporto fondamentale per lo screening. Il fatto che il *CAD-AI* riesca ad analizzare numerose immagini e rilevare anomalie con alta precisione rende la sua adozione all'interno del processo, un contributo chiave [47].

In Europa, il sistema di screening è regolamentato da linee guida europee che i singoli Paesi declinano secondo le proprie normative nazionali; questo processo si chiama "Adoption and Development" [32].

Il vero vantaggio è che le donne sono chiamate e invitate a sottoporsi all'esame in maniera totalmente gratuita. Al contrario negli Stati Uniti, lo screening mammografico è di tipo opportunistico, e lascia alle pazienti la responsabilità, e quindi la scelta, di prenotarlo, di sottoporsi all'esame, e solo in seguito di effettuare una procedura per il rimborso del costo sostenuto. Questo approccio va in contrasto con il modello europeo centralizzato [32].

8.1 Evoluzione dei Sistemi CAD e CAD-AI nello Screening Mammografico

Nel corso degli anni, la procedura di diagnosi tramite screening si è modificata. I primi sistemi *CAD* erano limitati alla "object detection", ovvero rilevavano singole aree sospette senza fornire una valutazione globale dell'intera mammella [1]. Con i *CAD-AI* basati su algoritmi di deep learning, l'evoluzione è stata significativa: i sistemi moderni non solo rilevano le aree sospette, ma assegnano un punteggio complessivo (score) che permette al radiologo di avere una valutazione globale della mammella. Questo approccio ha permesso di ridurre il tasso di falsi positivi e migliorare la sensibilità diagnostica, consentendo una diagnosi più accurata e mirata [47].

L'intelligenza artificiale ha trasformato il ruolo del *CAD* nella mammografia, passando da una semplice rilevazione di anomalie a una complessa analisi quantitativa e qualitativa delle immagini. Oggi, i *CAD-AI* non si limitano a identificare possibili lesioni ma contribuiscono a una comprensione più dettagliata e completa delle immagini, fornendo informazioni essenziali su caratteristiche come la densità e la struttura tissutale. Questi dati sono cruciali, poiché permettono ai radiologi di ottenere una panoramica più completa del quadro clinico del paziente, andando oltre la semplice rilevazione di anomalie e integrandosi con altre metodiche di analisi per un approccio diagnostico più completo [1].

In Europa, lo screening mammografico segue un protocollo strutturato: le donne tra i 50 e i 65 anni (in alcuni Paesi fino ai 74 anni) vengono invitate a partecipare a programmi di screening, sottoponendosi a esami mammografici biennali. Ogni mammografia comprende quattro immagini, due per ogni mammella, prese da diverse angolazioni.

Dopo un controllo qualità iniziale, le immagini vengono lette indipendentemente da due radiologi. Se le valutazioni non coincidono, interviene un terzo radiologo per la decisione finale, che riduce sovradiagnosi e mantiene elevati standard di accuratezza, mantenendo il tasso di richiamo entro il 4-5% (Linee-guida-adolopment) [32].

In Italia, il Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (*GISMa*), attraverso la collaborazione con istituzioni sanitarie e professionisti del settore, stabilisce linee guida nazionali rigorose per garantire la qualità e l'efficacia dei programmi di screening mammografico [40].

Una delle iniziative recenti del *GISMa* riguarda l'adozione dei nuovi indicatori di qualità proposti da "SenoNetwork", una rete di centri di senologia italiani. Questi indicatori mirano a valutare e migliorare la qualità delle cure offerte nei centri di senologia, focalizzandosi su aspetti come l'accuratezza diagnostica, l'efficacia terapeutica e la soddisfazione delle pazienti. L'integrazione di tali indicatori nei programmi di screening consente un monitoraggio più preciso delle performance dei centri, favorendo l'implementazione di best practices e l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici [40].

Per quanto riguarda l'utilizzo della *CAD-AI*, *GISMa* mantiene una posizione cauta ma aperta. Pur riconoscendo il potenziale del *CAD-AI* per aumentare l'efficienza e l'accuratezza nella rilevazione di lesioni sospette, *GISMa* sottolinea la necessità di un'implementazione attenta e regolamentata. L'organizzazione evidenzia che il *CAD-AI* non deve sostituire la valutazione umana ma piuttosto integrarla, soprattutto considerando l'importanza della doppia lettura obbligatoria nello screening italiano. *GISMa* insiste affinché eventuali applicazioni dell'*AI* rispettino elevati standard di qualità e vengano costantemente monitorate tramite la sorveglianza post-market, per garantire che mantengano la sensibilità diagnostica richiesta e minimizzino il rischio di falsi positivi e negativi [32].

Attraverso queste iniziative, *GISMa* si impegna a garantire elevati standard di qualità nello screening mammografico, promuovendo l'adozione di pratiche basate sull'evidenza scientifica e favorendo la formazione continua dei professionisti coinvolti [40].

Negli Stati Uniti, invece, la pratica della doppia lettura non è comune. Come già anticipato essendo lo screening di tipo opportunistico, il *CAD-AI* viene utilizzata per ridurre le incertezze diagnostiche, portando a un numero maggiore di accertamenti successivi, come le biopsie, per confermare i risultati sospetti [47]. La mancanza di doppia lettura e la pressione a intervenire rapidamente di fronte a qualunque incertezza diagnostica, sono i due fattori principali, che portano a definire una gestione differente dello screening mammografico negli Stati Uniti rispetto all'Europa [32].

8.2 Integrazione Operativa dell'AI nello Screening Mammografico

L'uso dei *CAD-AI* nello screening mammografico consente la possibilità di adottare una lettura singola assistita da *AI* in alternativa alla doppia lettura tradizionale [1].

L'integrazione dei sistemi *CAD-AI* nello screening mammografico ha portato risultati significativi nella riduzione dei falsi positivi, che rappresentano una delle principali preoccupazioni sia per i radiologi che per le pazienti. Studi recenti, tra cui il progetto Mammography Screening with Artificial Intelligence (*MASAI*), che è un'iniziativa sviluppata in Svezia, hanno dimostrato che l'utilizzo del *CAD-AI* in modalità di lettura singola riduce i falsi positivi di circa il 30% rispetto alla lettura singola

tradizionale senza supporto del *CAD-AI*, mantenendo una sensibilità diagnostica paragonabile a quella della doppia lettura. Di conseguenza, le pazienti beneficiano di diagnosi più accurate, migliorando le possibilità di rilevare precocemente il carcinoma mammario anche in casi difficili [47].

Il progetto *MASAI* ha dimostrato l'efficacia del *AI* nel migliorare l'efficienza del flusso di lavoro nello screening mammografico, grazie alla possibilità di sostituire una delle due letture indipendenti con un modello di *CAD-AI* senza compromettere la qualità diagnostica [47]. In particolare, il progetto *MASAI* ha evidenziato una significativa riduzione del carico di lavoro dei radiologi, pur mantenendo standard diagnostici elevati, e ha suggerito un potenziale abbassamento del tasso di richiamo mantenendo la stessa sensibilità diagnostica della doppia lettura tradizionale [32].

Questo sistema, che segnala le aree di interesse all'interno delle immagini, permette di ottimizzare il tempo di lavoro dei radiologi, riducendo la variabilità nelle interpretazioni e garantendo un approccio standardizzato [47]. La riduzione del tasso di richiamo, evidenziata dai risultati del progetto *MASAI*, aiuta anche a ridurre il numero di falsi positivi e a limitare l'ansia e lo stress per i pazienti, rendendo il processo di screening più efficiente e meno invasivo per le persone coinvolte [1].

In effetti, alcuni Paesi europei stanno sperimentando l'uso del *CAD-AI* per sostituire una delle letture umane, ma le linee guida italiane sono ancora conservatrici in questo senso, mantenendo un approccio altamente regolato [47].

8.3 Prospettive Future e Potenziale dell'AI nello Screening Mammografico

L'introduzione di *CAD-AI* nello screening mammografico offre prospettive di ampio respiro per il futuro della diagnostica. L'applicazione della lettura singola assistita dal *CAD-AI*, come dimostrato dal progetto *MASAI*, non solo può ridurre il carico di lavoro dei radiologi, ma può anche migliorare l'efficienza diagnostica complessiva, riducendo il tasso di richiamo e il numero di falsi positivi [1].

Per ottenere risultati ottimali, sarà fondamentale investire nella formazione continua dei radiologi e

garantire un supporto tecnico costante, così che gli specialisti possano utilizzare le tecnologie *CAD-AI* al massimo del loro potenziale [32].

La sorveglianza post-market rappresenta un pilastro centrale per l'adozione sicura di questi sistemi, assicurando che il *CAD-AI* mantenga standard elevati di precisione nel tempo attraverso aggiornamenti continui e adeguamenti alle variazioni nei dati clinici. Questo approccio di monitoraggio e adattamento continuo permetterà di mantenere la qualità del servizio diagnostico, proteggendo al contempo i pazienti e minimizzando i rischi associati all'utilizzo di nuove tecnologie in contesti clinici [47].

In conclusione, questa tesi ha esplorato il ruolo del *CAD-AI* come dispositivo medico in radiologia, con particolare enfasi sullo screening mammografico, evidenziando i benefici, le sfide etiche e la necessità di una regolamentazione rigorosa. La sorveglianza post-market e l'integrazione responsabile della tecnologia *CAD-AI* rappresentano fattori chiave per il futuro, garantendo non solo la sicurezza dei pazienti, ma anche un progresso significativo nella diagnosi precoce e nella personalizzazione delle cure in ambito radiologico [32].

In sintesi, mentre il modello americano consente una maggiore libertà nell'adozione di nuove tecnologie *CAD-AI* per migliorare l'efficienza, il modello italiano, fortemente regolato, enfatizza la qualità e la precisione, con un approccio più conservativo ma orientato alla minimizzazione del rischio di errori. Questa discrepanza evidenzia come l'approccio alla diagnosi precoce del carcinoma mammario sia influenzato non solo dalle tecnologie disponibili ma anche dalle politiche sanitarie nazionali e dagli standard di cura, rendendo l'implementazione del *CAD-AI* un processo complesso e variabile a seconda del contesto normativo e culturale.

Bibliografia

1. Linguraru et al. (2021) - Marius George Linguraru, *Leveraging the Full Potential of AI-Radiologists and Data Scientists Working Together*, 2021
2. Coppola et al. (2020) - Coppola Francesca, *Artificial intelligence: radiologists' expectations and opinions gleaned from a nationwide online survey*, *La Radiologia Medica*, 2020
3. Yang et al. (2021) - Yang Ling, *Stakeholders' perspectives on the future of artificial intelligence in radiology: a scoping review*, *European Radiology*, 2021
4. Tejani et al. (2022) - Tejani Ali S., *Artificial Intelligence and Radiology Education*, 2022
5. Stempniak (2024) - Stempniak Marty, *Most patients on board with radiology AI, though job loss, data privacy are top concerns*, *Radiology Business*, Studio su Reddit e X, 2024
6. Dikici et al. (2020) - Engin Dikici, *Integrating AI into radiology workflow: levels of research, production, and feedback maturity*, *Journal of Medical Imaging*, 2020
7. Samala et al. (2024) - Samala Ravi K., *AI and machine learning in medical imaging: key points from development to translation*, *British Journal of Radiology*, 2024
8. Pierre et al. (2023) - Kevin Pierre, *Applications of Artificial Intelligence in the Radiology Roundtrip: Process Streamlining, Workflow Optimization, and Beyond*, *Seminars in Roentgenology*, 2023
9. Bluemke et al. (2020) - Bluemke David A., *Assessing Radiology Research on Artificial Intelligence: A Brief Guide for Authors, Reviewers, and Readers*, *Radiology*, 2020
10. Henderson (2020) - Mary Henderson, *Trust is Key to Successful AI Implementation in Radiology*, *RSNA Daily Bulletin*, 2020
11. Bergquist et al. (2023) - Bergquist Magnus, *Trust and stakeholder perspectives on the implementation of AI tools in clinical radiology*, *European Society of Radiology*, 2023
12. Omoumi et al. (2021) - Omoumi Patrick, *To buy or not to buy - evaluating commercial AI solutions in radiology (the ECLAIR guidelines)*, *European Society of Radiology*, 2021
13. Van Leeuwen et al. (2022) - Kicky G. Van Leeuwen, *How does artificial intelligence in radiology improve efficiency and health outcomes?*, *Pediatric Radiology*, 2022
14. Pesapane et al. (2018) – Filippo Pesapane, *Artificial intelligence as a medical device in radiology: ethical and regulatory issues in Europe and the United States*, *European Society of Radiology*, 2018
15. Khunte et al. (2023) – M. Khunte, *Trends in clinical validation and usage of US Food and Drug Administration-cleared artificial intelligence algorithms for medical imaging*, *Clinical Radiology*, 2023

16. Milam et al. (2023) – M.E. Milam, *The current status and future of FDA-approved artificial intelligence tools in chest radiology in the United States*, Clinical radiology, 2023
17. Beckers et al. (2021) – R. Beckers, *The EU medical device regulation: Implications for artificial intelligence-based medical device software in medical physics*, Physica Medica, 2021
18. Brady et al. (2024) – Adrian P. Brady, *Developing, purchasing, implementing and monitoring AI tools in radiology: practical considerations. A multi-society statement from the ACR, CAR, ESR, RANZCR & RSNA*, European Society of Radiology, 2024
19. *Regolamento (UE) 2017/745*, del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n°178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009
20. *Regolamento (UE) 2016/679*, General Data Protection Regulation (GDPR), 2016
21. *Le Linee guida del FDA per i dispositivi medici negli Stati Uniti*, Food and Drug Administration (FDA), 2023
22. *Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)*, 1996
23. Tanguay et al (2022) - William Tanguay, *Assessment of Radiology Artificial Intelligence Software: A Validation and Evaluation Framework*, 2022
24. Ranschaert et al. (2021) – Erik Ranschaert, *Optimization of Radiology Workflow with artificial intelligence*, Radiologic Clinics, 2021
25. *Guidelines on the Regulation of AI Systems in Medical Devices*, European Commission, 2021
26. Studio Legale Stefanelli (2024) – Silvia Stefanelli, *Come Impatta l'AI ACT nel settore dei medical devices?*, Aboutpharma, 2024
27. Lang et al. (2023) - Kristina Lang, *Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study*, The Lancet Oncology, 2023
28. *Notified Bodies*, European Commision, 2014
29. *Notified bodies for medical devices*, European Commision, 2014
30. *Accreditation of conformity assessment bodies*, European Commision, 2014
31. Hadjiiski et al. (2022) - Lubomir Hadjiiski, *AAPM task group report 273: Recommendations on best practices for AI and machine learning for computer-aided diagnosis in medical imaging*, Medical Physics, 2022
32. Istituto Superiore di Sanità (2022) - ISS SNLG, *Linee guida nazionali per lo screening e la diagnosi del tumore della mammella*, 2022
33. Mahmood et al. (2024) - Usman Mahmood, *Artificial intelligence in medicine: mitigating risks and maximizing benefits via quality assurance, quality control, and acceptance testing*, British Institute of Radiology, 2024

34. Zema et al. (2015) - M. Zema, *Developing Medical Device Software in compliance with regulations*, 2015
35. Hegde et al. (2011) - Vaishali Hegde, *Case study: Risk management for medical devices based on ISO 14971*, 2011
36. *Norma CEI/IEC 62304: Medical device software. Software life cycle processes*, 2006
37. *Norma ISO 14971: Medical devices. Application of risk management to medical devices*, 2019
38. *Norma CEI/IEC 62366: Application of usability engineering to medical devices*, 2015
39. Daye et. al (2022) - Dania Daye, *Implementation of Clinical Artificial Intelligence in Radiology: Who Decides and How?*, Radiology RSNA, 2022
40. GISMa (2024) - GISMa, *I nuovi indicatori SenoNetwork per la cura del cancro della mammella nei centri di senologia*, 2024
41. *Norma ISO 13485 (2024) - FDA, Quality and compliance (medical devices) - Requirements for regulatory purposes*, FDA, 2024
42. Retson et al. (2023) - Tara A. Retson, *Expanding horizons: The realities of CAD, the promise of artificial intelligence, and machine learning's role in breast imaging beyond screening mammography*, Diagnostics, 2023
43. Geis et al. (2019) - Raymond J. Geis, *Ethics of artificial intelligence in radiology: summary of the joint European and North multisociety statement*, Insights into Imaging, 2019
44. Sullivan et al. (2019) - Hannah R. Sullivan, *Are Current Tort Liability Doctrines Adequate for Addressing Injury Caused by AI?*, Ama Journal of Ethics, 2019
45. Geis et al. (2019) - Raymond J. Geis, *Ethics of AI in Radiology: European and American Multisociety statement*, 2019.
46. RANZCR (2023) - RANZCR, *Ethical Principles for AI in Medicine*, 2023
47. Dembrower et al. (2023) - Karin Dembrower, *Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, non-inferiority study*, The Lancet Digital Health, 2023
48. Leeuwen (2019) - Floor Van Leeuwen, *A 101 guide to the FDA regulatory process for AI radiology software*, 2019
49. MDGC (2020) - Medical Device Coordination Group, *Clinical Evaluation – Equivalence. A guide for Manufacturers and notified bodies*, 2020
50. Digital Health (2022) - Health Tech 360, *L'Intelligenza Artificiale in Radiologia imbecca la strada dell'autonomia. UE approva: è la prima volta*, 2022
51. Arpa H (2024) - Precise AI, *Performance and Reliability Evaluation for Continuous Modifications and Useability of Artificial Intelligence*, 2024
52. ACR (2024) - Data Science Institute American College of Radiology, *Assess-AI*, 2024

Ringraziamenti

Scrivere questa tesi, rappresenta per me la fine di un percorso complesso. È stato un lungo viaggio, reso possibile grazie al sostegno, alla fiducia e all'incoraggiamento di tante persone. Ora giunto al termine di questo importante traguardo, sento il bisogno di rivolgere un pensiero di sincera gratitudine a chi, in modi diversi, ha reso tutto questo possibile.

Un primo ringraziamento lo rivolgo alla mia relatrice, la professoressa Lia Morra, per la disponibilità e la sua guida durante le varie fasi di questo lavoro.

Un sincero ringraziamento lo dedico ai miei compagni di studi, con i quali ho condiviso momenti di confronto, sfide e soddisfazioni. In particolare, a Federico, Giacomo, Giulio, Matteo e Damiano, compagni di lavori e progetti in questi due anni di magistrale. Vi ringrazio per i bellissimi pomeriggi trascorsi assieme a discutere tra fogli Excel e Presentazioni, e a divertirsi con la leggerezza di come saprebbero fare soltanto dei liceali.

Questi anni non sarebbero stati gli stessi e probabilmente ora non potrei dire di essere così felice, se non fosse per tutte quelle persone che mi stanno accanto da tutta la vita e quelle che ho avuto il privilegio di conoscere lungo le fasi del mio percorso.

A Edo e Luca, amici di una vita, due punti di riferimento tra Imperia e Torino. Oltre ad essere due stupendi coinquilini, siete anche stati i due cardini portanti durante il mio percorso al Politecnico.

Nutro una profonda stima in voi, e spero, nonostante la lontananza, di poter continuare a ricoprire un posto speciale nelle vostre vite.

Al mio amico Loïc. Ti ringrazio per la tua costante presenza. So di poter sempre contare su di te nel momento del bisogno e di poter scambiare chiacchierate interminabili a parlare di qualsiasi argomento sul nostro pianerottolo.

A tutte quelle persone che ho conosciuto nella stupenda città di Torino, a cui oggi, mi sento di dire, sono molto legato.

A Gabriel, Gianma, Mara, Marco, Rocco, Occhi, Fox e Drag membri del gruppo di Torino. Grazie per tutte le serate passate insieme, tra pub, giri per la città fino a tarda notte. Anche le serate più

tranquille, davanti a una birra, sono finite a regalarci risate e aneddoti che racconteremo a lungo. Di questo gruppo, ci tengo a ringraziare in particolare quattro persone che ho avuto modo di conoscere giorno dopo giorno e con cui ho potuto stringere un rapporto unico.

A Semmy e a Michela. Conosciuti un po' per caso, ma che in questi ultimi tempi sono diventati una presenza costante. Il primo grazie alla sua energia riesce sempre a farmi evadere dalla mia routine mentre la seconda la controbilancia grazie alla sua incredibile disponibilità e al suo equilibrio.

A Linda. Ti ringrazio perché hai saputo costruire un legame unico fatto di complicità e intesa. Anche senza bisogno di tante parole, sai esserci per me nei modi e nei momenti giusti, rendendo ogni cosa più semplice e più vera. A te devo anche la possibilità di avermi fatto conoscere la ragazza romana più atipica che io abbia mai incontrato.

A Giulia e al nostro rapporto fatto di sincerità e condivisione. Grazie per i tuoi consigli sempre preziosi e per la tua capacità di sapermi ascoltare con autenticità.

Ai miei amici del poli, Riccardo, Silvia, Nicolò, Matteo, Valeria, Chiara e Camilla con cui ho passato intere giornate in giro per le aule e in coda alle macchinette senza mai riuscire a prendere il caffè in tempo per la lezione.

A Eve, Ame, Borde, Filippo, Francesco, Fede, Green e Marta. Vi ringrazio perché, pur non vedendoci spesso, le nostre uscite, feste o sciate hanno sempre un significato speciale per me. La vostra compagnia trasforma i momenti più semplici in bellissimi ricordi che porto sempre con me.

A Mattia, Margherita, Alessia, Nicoletta, Alice, Elena, Davide, Andrea, Francesca e Virginia, ognuno conosciuto in momenti e modi diversi, ma con cui, quando possibile, riesco a condividere risate e ricordi che si intrecciano e creano un legame che va oltre il tempo e le occasioni.

Infine, il ringraziamento più grande lo dedico ai miei familiari.

A mia nonna, un grazie speciale per il tuo sostegno, che non mi è mai mancato. Sei una persona preziosa, sempre pronta a incoraggiarmi con le tue parole e a credere in me. So che in questo mio percorso hai rivisto un po' del nonno, e di questo ne vado immensamente fiero.

A mia mamma e a mio Papà, che mi hanno accompagnato in tutti i sensi a questo traguardo. Se oggi sono arrivato qui, è anche grazie al loro impegno nel volermi trasmettere determinati valori e nell'aver sempre creduto in me. La vostra presenza costante, i vostri consigli e il vostro affetto hanno rappresentato un pilastro fondamentale, specialmente nei momenti più difficili. Senza di voi, tutto questo non sarebbe stato possibile. Spero di avere abbastanza tempo per restituire e mostrare quanto sono grato per tutti i vostri sacrifici.

A voi tutti, che mi avete sempre sostenuto e ispirato, e per questo vi dedico non solo questa tesi, ma anche ogni passo verso il futuro che ho intenzione di costruire.

Alessandro Nuti

