



Borsa di studio attivata ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021

Titolo del progetto: Metodologie di Intelligenza Artificiale e Controllo Automatico per lo sviluppo di sistemi autonomi, sicuri, intelligenti

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo:

DOTTORATO NAZIONALE IN INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Responsabile scientifico: Marilena Vendittelli

Area per la quale si presenta la richiesta: INNOVAZIONE

Numero di mensilità da svolgere in azienda: 12

Numero di mensilità da svolgere all'estero: 8 presso Academic Medical Center in Amsterdam, Department of Radiotherapy, Netherlands

Azienda: MEDLOGIX

Il Dipartimento è disponibile a cofinanziare per un importo pari a euro: 10000

Dipartimento finanziatore: DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INFORMATICA, AUTOMATICA E GESTIONALE - ANTONIO RUBERTI- con delibera del 20/9/2021

Progetto di ricerca:

L'intelligenza artificiale e i controlli automatici hanno seguito, storicamente, strade metodologiche differenti che tuttavia si intersecano ripetutamente e che, inevitabilmente, sono destinate a trovare una traccia comune. Le motivazioni e le tecniche con cui vengono declinate queste intersezioni sono, ad oggi, per lo più di tipo applicativo. Il controllo di sistemi dinamici è basato sul paradigma del feedback in grado di garantire formalmente il soddisfacimento di date specifiche di comportamento. Questo paradigma può tuttavia agire a diversi livelli di complessità e con diversi vincoli temporali. Per esempio, nei sistemi caratterizzati da una componente fisica, come i robot o, più in generale, i sistemi elettromeccanici, il livello di controllo più vicino alla parte fisica deve fare in modo che il sistema esegua in autonomia un compito assegnato, reagendo agli eventi esterni rilevati dai sensori in tempo reale e in accordo con le specifiche di progetto. Questo si traduce, tipicamente, nell'inseguimento di dati segnali di riferimento, utilizzando il feedback sensoriale, con prestazioni garantite. Le garanzie sono naturalmente legate al contesto nel quale il controllore si trova a operare e alla sua capacità di gestire incertezze e cambiamenti di queste condizioni. La robustezza e l'adattabilità, insieme all'ottimalità delle prestazioni dei sistemi di controllo, sono i primi requisiti verso la costruzione di comportamenti complessi, più adatti all'interazione con ambienti non strutturati. I comportamenti complessi richiedono di poter prendere decisioni, non necessariamente soggette ai vincoli temporali del controllo di basso livello, sulla base delle informazioni correnti e della conoscenza acquisita anche attraverso esperienze passate. È in questo contesto che le tecniche proprie dell'Intelligenza Artificiale (IA) e dei Controlli Automatici (CA) possono e devono complementarsi e arricchirsi vicendevolmente per ottenere una reale autonomia di macchine e processi, con proprietà formalmente verificabili e comportamenti robusti, leggibili, trasparenti. Se da una parte l'IA può complementare le tecniche di controllo di sistemi dinamici nel senso sopra descritto, le metodologie dei CA (come, per esempio, analisi della sensitività, teoria del controllo ottimo e del controllo robusto) possono migliorare la comprensione del funzionamento di molti strumenti dell'IA (per esempio le tecniche di "deep learning" e "reinforcement learning") e assicurare che le prestazioni del sistema rispettino i criteri di sicurezza, affidabilità, accuratezza richiesti. D'altra parte la tecnologia offre attualmente la possibilità di raccogliere e gestire dati di natura diversa, in grandi dimensioni, e di poterli elaborare con una potenza di calcolo adeguata allo scopo. Sembra quindi il momento adatto per procedere a una sistematizzazione dell'uso combinato delle metodologie di IA e CA e

dimostrarne l'efficacia in applicazioni rilevanti per la loro complessità e l'impatto sociale ed economico.

Tra queste, in collaborazione con la società MEDLOGIX, si prenderanno in considerazione i trattamenti oncologici emergenti, come l'ipertermia (innalzamento locale della temperatura dei tessuti patologici indotto da onde elettromagnetiche). L'ipertermia, usata in combinazione con radioterapia e chemioterapia, è in grado di potenziare l'effetto di queste terapie tradizionali più invasive, accompagnate da gravi effetti collaterali. Di conseguenza, l'uso dell'ipertermia permette di ridurre le quantità di radio- e chemio-terapia somministrate ai pazienti senza ridurre l'effetto terapeutico.

L'assenza di effetti collaterali e la bassa invasività rappresentano paradossalmente l'unico limite all'efficacia dell'ipertermia per la mancanza attuale di tecniche di precisione nella pianificazione e nella somministrazione del trattamento dello stesso livello, ad esempio, delle tecniche radioterapiche. In questo contesto, l'uso combinato di tecniche di IA e CA permetteranno di migliorare l'efficacia della terapia garantendo la sicurezza fisica del paziente e la protezione dei dati sensibili associati al trattamento.

Nello sviluppare le metodologie obiettivo di questo progetto di tesi di dottorato si porrà infatti particolare attenzione alle tematiche di sicurezza informatica relative al trattamento dei dati sensibili e all'accesso sicuro a macchine e sistemi informatici distribuiti, attraverso i quali verranno forniti servizi di pianificazione del trattamento e assistenza, coerentemente con le tematiche del dottorato. Il progetto ha un grande potenziale di innovazione su applicazioni di diversa natura, dati gli obiettivi metodologici. L'applicazione proposta potrà beneficiare di una radicale innovazione tecnologica imprescindibile per la messa in opera delle grandi potenzialità delle terapie basate sull'ipertermia.

In effetti, nonostante i risultati clinici molto positivi ottenuti finora, il mercato dell'ipertermia è oggi circa l'1% di quello radioterapico oncologico: ad oggi sono stati installati 130 sistemi HT radiativi⁴ rispetto ai 10.900 LINACS⁵. D'altra parte, la crescente consapevolezza mondiale dell'efficacia terapeutica dell'ipertermia su vari tipi di malattie oncologiche, sta alimentando il suo mercato globale, come dimostrato dall'andamento delle vendite di MEDLOGIX: negli ultimi 5 anni le vendite sono aumentate di circa il 10%/anno in Europa e del 100%/anno in Asia dove le vendite sono iniziate nel 2018, dopo aver ottenuto l'approvazione della FDA coreana. I nuovi ordini di MEDLOGIX e le previsioni dei distributori internazionali ufficiali (Europa, Singapore, Corea del Sud, Taiwan, Malesia) per i prossimi 3 anni indicano in media un raddoppio degli ordini sia in Europa che in Asia.

LA MEDLOGIX è un'azienda certificata secondo ISO 13485 per la progettazione, produzione e vendita di apparati elettromedicali a radiofrequenza per l'ipertemia oncologica, denominati "ALBA Precision Hyperthermia", con sede presso il Polo Tecnologico Tiburtino a Roma. La MEDLOGIX è la prima azienda al mondo ad aver sviluppato e certificato la prima ipertermia profonda ad Array fasati controllata da generatori RF a sintesi digitale con rilevatori di ampiezza e fase integrati: ALBA 4D. L'innovatività ed esclusività della propria tecnologia nonché la predisposizione naturale ad affrontare nuove sfide l'ha resa fornitrice di alcuni tra i più importanti ospedali universitari e centri di ricerca e cura del Cancro quali L'Amsterdam UMC, l'Erasmus MC di Rotterdam e la Czech Tech University di Praga.

Attualmente la MLX, su commessa di un consorzio Olandese costituito dai più importanti laboratori di radiobiologia del Nord Europa (AMC-University of Amsterdam, VUmc-Free University Amsterdam, Maastricht – University of Maastricht, ErasmusMC Rotterdam, TU Delft) sta costruendo la prima ipertermia ad array fasati per applicazioni precliniche su topi da laboratorio per applicazioni ortotopiche su tumori di 5 mm di diametro. MEDLOGIX srl inoltre è una delle sole due aziende industriali facenti parte del consorzio HYPERBOOST, un progetto Horizon 2020 comprendente le migliori università europee nella ricerca e clinica nel campo dell'ipertermia e radio/chemioterapia (Amsterdam UMC, Berlin Charité, Zurich ZHAW, Aarau KSA, Aarhus AU, Erasmus MC, Erlangen Uni, Chalmers, Max Delbrück MDC). L'obiettivo di HYPERBOOST è quello di concepire, sviluppare, validare ed implementare clinicamente un software di pianificazione/simulazione per trattamenti di ipertermia. Tale software dovrà integrarsi con i software standard di pianificazione radioterapica, producendo infine una simulazione della dose equivalente ottenibile con l'aggiunta dell'ipertermia. Il successo di tale progetto contribuirà alla più rapida adozione dell'ipertermia da parte del personale clinico di radioterapia.

Le aree di ricerca e sviluppo coinvolgono:

- Ipertermia supportata da robot
- Modelli 3D dei pazienti con proprietà dielettriche dei tessuti basati su RM

- Integrazione della pianificazione del trattamento di ipertermia nella pianificazione del trattamento radioterapico
- Pianificazione del trattamento basato su tecniche di IA
- Sicurezza nel trattamento dei dati clinici

Titolo del progetto (inglese): Artificial Intelligence and Automatic Control methodologies for autonomous, safe, intelligent systems

Progetto di ricerca (inglese):

Artificial intelligence and Automatic Control have historically followed different methodological paths which, however, intersect repeatedly and which, inevitably, will find a common trace. The reasons and techniques with which these intersections are declined are, to date, mostly of an applicative type.

The control of dynamic systems is based on the feedback paradigm able to formally guarantee the satisfaction of a specified system behavior. This paradigm can act at different levels of abstraction and with different time constraints. For example, in systems characterized by a physical component, such as robots or, more generally, electromechanical systems, the control level closest to the physical components must ensure that the system performs an assigned task autonomously, reacting to external events detected by sensors in real-time and in accordance with the project specifications. This typically translates into the tracking of data reference signals, using sensory feedback, with guaranteed performance. The guarantees are naturally linked to the context in which the controller operates and to its ability to manage uncertainties and changes in these conditions. The robustness and adaptability, together with the optimal performance of the control systems, are the first requirements towards the construction of complex behaviors, more suitable for interacting with unstructured environments.

Complex behaviors require the ability to make decisions, not necessarily subject to the temporal constraints of low-level control, on the basis of current information and knowledge acquired also through past experiences. It is in this context that the techniques of Artificial Intelligence (AI) and Automatic Control (AC) can and must complement and enrich each other to achieve real autonomy of machines and processes, with formally verifiable properties and robust, legible, transparent behaviors.

While AI can complement the control techniques of dynamic systems in the sense described above, AC methodologies (such as, for example, sensitivity analysis, optimal control theory and robust control) can improve the understanding of how many AI tools (for example the techniques of "deep learning" and "reinforcement learning") work and ensure that the system performance complies with the required safety, reliability and accuracy criteria.

On the other hand, technology currently offers the possibility to collect and manage data of a different nature, in large dimensions, and to process them with adequate computing power for the purpose. It seems, therefore, the right time to proceed with a systematization of the combined use of AI and CA methodologies and demonstrate their effectiveness in applications with high and social and economic impact.

Among these, in collaboration with the MEDLOGIX company, emerging oncological treatments will be considered, such as hyperthermia (local increase in the temperature of pathological tissues induced by electromagnetic waves). Hyperthermia, used in combination with radiotherapy and chemotherapy, is able to enhance the effect of these more invasive traditional therapies, accompanied by serious side effects. Consequently, the use of hyperthermia allows to reduce the amount of radio- and chemo-therapy delivered to patients without reducing the therapeutic effect.

Due to the absence of side effects and low invasiveness, so far accuracy has not been the main focus in hyperthermia treatment planning and delivery. However, the lack of precision techniques in planning and treatment delivery is today the only limit to the treatment effectiveness.

In this context, the combined use of AI and CA techniques will make it possible to improve the effectiveness of the therapy, raising it to the same level of radiotherapy treatments, while also ensuring the physical safety of the patient and the protection of sensitive data associated with the treatment.

In developing the objective methodologies of this PhD thesis project, particular attention will be paid to IT security issues relating to the processing of sensitive data and secure access to machines and distributed IT systems, through which treatment planning and assistance services will be provided, in accordance with the research themes of the

PhD.

The project has a great potential for innovation on applications of different nature, given the methodological objectives. The proposed application will benefit from a radical technological innovation that is essential for the implementation of the great potential of therapies based on hyperthermia.

In fact, despite the very positive clinical results obtained so far, the hyperthermia market is now about 1% of the oncological radiotherapy market: to date, 130 radiative HT systems have been installed compared to 10,900 LINACS5. On the other hand, the growing worldwide awareness of the therapeutic efficacy of hyperthermia on various types of oncological diseases is fueling its global market, as demonstrated by the sales trend of MEDLOGIX: in the last 5 years, sales have increased by approximately 10% / year in Europe and 100% / year in Asia where sales started in 2018, after obtaining approval from the Korean FDA. The new orders of MEDLOGIX and the forecasts of the official international distributors (Europe, Singapore, South Korea, Taiwan, Malaysia) for the next 3 years indicate on average a doubling of orders both in Europe and in Asia.

MEDLOGIX is a company certified according to ISO 13485 for the design, production and sale of radiofrequency electromedical equipment for oncological hyperthermia, called "ALBA Precision Hyperthermia", based at the Tiburtino Technological Center in Rome. MEDLOGIX is the first company in the world to have developed and certified the first phased array deep hyperthermia system controlled by digital synthesis RF generators with integrated amplitude and phase detectors: ALBA 4D. The innovativeness and exclusivity of its technology as well as the natural vocation to face new challenges has made it the supplier of some of the most important university hospitals and cancer research and treatment centers such as Amsterdam UMC, Erasmus MC of Rotterdam and the Czech Tech University in Prague. Currently the MLX, commissioned by a Dutch consortium made up of the most important radiobiology laboratories in Northern Europe (AMC-University of Amsterdam, VUmc- Free University Amsterdam, Maastricht - University of Maastricht, ErasmusMC Rotterdam, TU Delft) is building the first hyperthermia with phased arrays for preclinical applications on laboratory mice for orthotopic applications on tumors of 5 mm in diameter. MEDLOGIX srl is also one of the only two industrial companies belonging to the HYPERBOOST consortium, a Horizon 2020 project comprising the best European universities in research and clinic in the field of hyperthermia and radio / chemotherapy (Amsterdam UMC, Berlin Charité, Zurich ZHAW, Aarau KSA, Aarhus AU, Erasmus MC, Erlangen Uni, Chalmers, Max Delbrück MDC). The goal of HYPERBOOST is to conceive, develop, validate and clinically implement a planning/simulation software for hyperthermia treatments. This software will be integrated with standard radiotherapy planning software, finally producing a simulation of the equivalent dose obtainable with the addition of hyperthermia. The success of this project will contribute to the faster adoption of hyperthermia by radiotherapy clinical staff.

The research and development areas involve:

- Robot-supported hyperthermia
- MR-based 3D models of patients with dielectric properties of tissues
- Integration of hyperthermia treatment planning into radiotherapy treatment planning • Treatment planning based on AI techniques
- Security in treatment of clinical data