



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CÁNCER

IMPLEMENTACIÓN DE MEDICINA PERSONALIZADA EN MELANOMA MALIGNO A TRAVÉS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Dr. Josep Malvehy Guilera

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Dra. Verónica Vilaplana Besler

Escola Tècnica Superior d'Enginyeria de Telecomunicació de Barcelona - UPC

Universitat Politècnica de Catalunya

1. Resumen

En la actualidad, la evaluación pronóstica de los pacientes con melanoma se basa en una guía internacional con varias limitaciones clínicas. Esta clasificación incluye datos clínicos del paciente, datos histológicos del tumor, pruebas médicas, la evaluación de los ganglios linfáticos regionales locales y metástasis a distancia. Esta información se utiliza para predecir la evolución y el riesgo de recaída y muerte del paciente. Sin embargo, la información utilizada para realizar esta clasificación suele ser insuficiente para proporcionar un pronóstico personalizado para cada paciente y dificulta proporcionar recomendaciones de tratamiento individualizadas. Además, los tratamientos sistémicos y quirúrgicos que se ofrecen a los pacientes a menudo implican toxicidades y morbilidades importantes que afectan a su calidad de vida. Por lo tanto, los pacientes con melanoma deberían beneficiarse de una clasificación de riesgo más precisa.

El objetivo de este proyecto es proporcionar una herramienta de inteligencia artificial para evaluar el riesgo de recaída, metástasis y muerte de pacientes con melanoma y ayudar a brindar opciones de tratamiento personalizadas para cada paciente. Un nuevo algoritmo de inteligencia artificial basado en datos clínicos, socioeconómicos, fenotípicos, bioquímicos, farmacológicos, genéticos y de imágenes mejora el sistema de estadificación del AJCC utilizado en el manejo clínico, lo que conduce a una predicción más precisa de la metástasis o la recurrencia y la muerte. Finalmente, una nueva estratificación de pacientes basada en un subconjunto más amplio de variables permite el abordaje y recomendación de opciones de tratamiento personalizadas. Este proyecto ha sido posible gracias a la colaboración de un equipo multimodal de expertos clínicos, matemáticos e ingenieros de dos instituciones del Hospital Clínic de Barcelona y el IDIBAPS y el Grupo de Procesamiento de Imágenes del Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones de la Universitat Politècnica de Catalunya - Barcelona Tech.

El proyecto incluyó datos de numerosos pacientes de hospitales catalanes (más de 6.000.000 de entradas de datos de 14.000 pacientes) sobre el tumor y el paciente, pruebas, medicamentos, genética y otros, en el momento del diagnóstico y durante las visitas de seguimiento. Esta información había sido recopilada durante la última década en un esfuerzo de investigación sin precedentes en el mundo. El equipo de

investigación del proyecto analizó e integró los datos de manera útil con la ayuda de la inteligencia artificial y desarrolló un método que puede ayudar a los médicos de todo el mundo a mejorar la atención de los pacientes con melanoma.

Objetivos del proyecto:

1. Crear una base de datos de análisis de supervivencia para los pacientes con melanoma.
2. Identificar características clínicas, ambientales, conductuales, socioeconómicas, fenotípicas, bioquímicas, farmacológicas, genéticas y de imágenes médicas relacionadas con el melanoma.
3. Preprocesar y agregar las variables del paciente adecuadamente para crear un conjunto de datos de análisis de supervivencia para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia del melanoma.
4. Combinar las variables en un algoritmo de inteligencia artificial.
5. Construir y entrenar una red neuronal profunda para estimar el riesgo del paciente de tener metástasis, recaer o morir.
6. Proporcionar una interpretación a los resultados del modelo.
7. Utilizar técnicas de agrupamiento y visualización para crear una nueva estratificación estadísticamente coherente para pacientes con melanoma.
8. Proporcionar una medida de incertidumbre a las predicciones del modelo.
9. Crear una herramienta llamada AID-MM (Artificial Intelligence-Driven Melanoma Model, es decir, modelo de melanoma impulsado por inteligencia artificial) para que el modelo capacitado esté disponible para otros médicos de todo el mundo.
10. Desarrollar una interfaz fácil de usar y una caja de herramientas de interpretación para los médicos.
11. Validar la usabilidad de la herramienta en la práctica clínica.
12. Hacer difusión de los resultados.
13. Hacer difusión de los resultados en reuniones científicas y revistas de factor de impacto.
14. Hacer difusión de los resultados entre el público en general.

2. Resultados

En el proyecto identificamos características clínicas, ambientales, conductuales, socioeconómicas, fenotípicas, bioquímicas, farmacológicas, genéticas y de imágenes médicas relacionadas con el melanoma asociadas al pronóstico del melanoma. Se construyó un conjunto de datos completo mediante el preprocesamiento de las variables estructuradas del paciente y el preprocesamiento de las imágenes médicas. Las variables se crearon adecuadamente para crear un conjunto de datos de análisis de supervivencia para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia del melanoma. Se produjeron algoritmos de modalidad única para datos estructurados para analizar la supervivencia. Además, se construyeron algoritmos de modalidad única para imágenes médicas para analizar la supervivencia. Se logró la integración de los algoritmos de modalidad única en una arquitectura multimodal y se crearon módulos de interpretación de modelos para los datos estructurados y los datos de las imágenes. Se produjo una interpretación clínica de los resultados del modelo y la definición de una nueva estratificación para pacientes con melanoma.

Finalmente, en el último año del proyecto se llevó a cabo la implementación y validación clínica de la aplicación AID-MM. Para evaluar exhaustivamente la aplicación AID-MM, 16 líderes en cáncer de piel de 13 centros de melanoma de referencia de 6 países europeos (España, Italia, Portugal, Francia, Alemania y la República Checa) participaron en la evaluación clínica. En particular, estos expertos estaban afiliados a centros de referencia de las sociedades científicas Asociación Europea de Dermato-Oncología (EADO) y Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), lo que significa su prominencia en el campo. La evaluación clínica incorporó un enfoque multifacético, combinando una presentación detallada del proyecto, entrevistas individuales con los expertos y una encuesta diseñada para captar sus perspectivas matizadas. La evaluación se realizó siguiendo las pautas establecidas para la implementación de la aplicación mHealth, con un enfoque específico en tres pilares clave: la calidad, la usabilidad y el impacto anticipado en las prácticas de gestión.

Para agilizar el proceso de evaluación, se diseñó meticulosamente un cuestionario heurístico. Este cuestionario tenía como objetivo recopilar información cuantitativa y

cualitativa de los expertos, cubriendo varias dimensiones cruciales para evaluar el rendimiento de la aplicación. El cuestionario constaba de cinco elementos clave:

1. Precisión de los modelos predictivos. Este ítem se centró en medir la razonabilidad percibida de los resultados generados por los modelos predictivos. Se pidió a los expertos que calificaran este aspecto en una escala del 1 al 5, que iba desde "muy poco razonable" hasta "muy razonable".

2. Interpretabilidad de los modelos. El cuestionario buscaba comprender hasta qué punto los expertos encontraron reveladores los diagramas de interpretabilidad del modelo para ayudarlos a comprender las predicciones. Las calificaciones oscilaron entre "no revelador" y "extremadamente revelador" en una escala del 1 al 5.

3. Aplicabilidad clínica con las pautas del AJCC. Se pidió a los expertos que expresaran hasta qué punto imaginaban utilizar los modelos predictivos para complementar el sistema de estadificación existente del AJCC en su práctica clínica. Las respuestas se calificaron en una escala que iba del 1 al 5, desde "definitivamente no lo usaría" hasta "definitivamente lo usaría".

4. Usabilidad y formato. Este ítem profundizó hasta qué punto se integró bien el formato de la herramienta AID-MM en el flujo de trabajo clínico de los expertos. Las calificaciones variaron desde "se integra mal" hasta "se integra perfectamente" en una escala del 1 al 5.

5. Sugerencias de mejora. Una pregunta abierta buscaba recopilar comentarios cualitativos sobre posibles mejoras en la funcionalidad, precisión y experiencia del usuario de la herramienta.

Los resultados del cuestionario revelaron comentarios abrumadoramente positivos de los expertos en cáncer de piel que indicaban un alto nivel de satisfacción con la aplicación AID-MM en todas las dimensiones críticas. Hubo un gran consenso entre los evaluadores con respecto a la precisión de los modelos predictivos, la interpretabilidad, la aplicabilidad clínica y la perfecta integración de la herramienta en sus flujos de trabajo clínicos.

Esta recepción positiva sugiere que la aplicación AID-MM cumplió con éxito las expectativas de los expertos en cáncer de piel, lo que demuestra su eficacia para proporcionar predicciones razonables; además, ofrece una interpretabilidad profunda del modelo y se alinea con las prácticas clínicas y la posible integración fluida en los flujos de trabajo existentes.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

La AID-MM representa un avance significativo en la investigación del cáncer de piel, particularmente en el tratamiento del melanoma, un cáncer de piel grave y potencialmente mortal. Las implicaciones prácticas de este proyecto son amplias, tienen un gran impacto y abarcan la toma de decisiones clínicas, la atención al paciente, la atención sanitaria global y el campo de la oncología en general. La validación clínica en un ensayo clínico no era nuestro objetivo considerando el plazo y la financiación del proyecto. Sin embargo, podemos concluir que los resultados obtenidos guiarán la implementación de herramientas predictivas multimodales utilizando la IA en oncología de precisión en el futuro. La relevancia y aplicabilidad clínica esperada del proyecto se puede resumir en los aspectos que se detallan a continuación.

1. Medicina personalizada mejorada

La principal fortaleza de la AID-MM radica en su capacidad de brindar recomendaciones médicas personalizadas. Los métodos tradicionales de tratamiento del melanoma a menudo han seguido un enfoque de "talla única", pero la herramienta AID-MM cambia esto al tener en cuenta una amplia gama de datos específicos de cada paciente. Esto incluye no solo información clínica y genética, sino también factores socioeconómicos, conductuales y ambientales, que a menudo se pasan por alto en los sistemas de estadificación tradicionales. Al considerar estos factores diversos, la AID-MM puede ayudar a los médicos a adaptar los planes de tratamiento al individuo, lo que permite mejorar potencialmente los resultados y reducir el riesgo de tratamientos innecesarios y los efectos secundarios asociados.

2. Mejora de la precisión del pronóstico

Los algoritmos avanzados de la IA de la AID-MM pueden ofrecer una comprensión más matizada y precisa del pronóstico de un paciente. Esto es fundamental en una enfermedad como el melanoma, donde la predicción temprana y precisa de metástasis y recurrencia puede alterar significativamente el curso del tratamiento y el manejo del paciente. Con mejores herramientas de pronóstico, los médicos pueden tomar decisiones más informadas sobre la agresividad del tratamiento requerido, las estrategias de vigilancia y la necesidad de terapias complementarias.

3. Impacto global en la atención del melanoma

Dado su diseño orientado a la accesibilidad, la AID-MM tiene el potencial de mostrar una nueva forma de estandarizar y elevar la calidad de la atención del melanoma. Esto es particularmente importante en regiones donde el acceso a conocimientos oncológicos especializados es limitado. Al proporcionar una interfaz fácil de usar y un sistema integral de apoyo a las decisiones, la AID-MM puede ayudar a los proveedores de atención médica con distintos niveles de experiencia a tomar decisiones de tratamiento informadas, lo que democratiza la atención de alta calidad en el melanoma.

4. Contribución a la investigación oncológica

Este proyecto sirve como modelo para ver cómo se puede integrar la IA en la atención del cáncer y allana el camino para enfoques similares en otros tipos de cáncer. Los conocimientos generados basados en datos podrían informar futuras investigaciones oncológicas, lo que contribuiría a una comprensión más profunda de la biología del cáncer, las respuestas al tratamiento y los resultados de los pacientes.

5. Educación y formación

La AID-MM también puede servir como herramienta educativa para profesionales médicos. Al proporcionar información sobre cómo diversos factores contribuyen al pronóstico del melanoma y a la eficacia del tratamiento, puede mejorar la formación de dermatólogos, oncólogos y otros profesionales de la salud. Este aspecto educativo es crucial para mejorar la atención general del cáncer y mantener a los profesionales informados sobre los últimos avances en medicina personalizada.

6. Participación y empoderamiento del paciente

Finalmente, al proporcionar información más clara y personalizada sobre el pronóstico y las opciones de tratamiento, la AID-MM puede ayudar a los pacientes a involucrarse más en su atención. Comprender el fundamento de las opciones de tratamiento y qué pueden esperar puede empoderar a los pacientes, reducir la ansiedad y mejorar el cumplimiento de los planes de tratamiento.

En conclusión, el proyecto AID-MM pretende avanzar significativamente en el campo del tratamiento del melanoma y la atención del cáncer en su conjunto. Sus implicaciones se extienden desde la atención individual al paciente hasta las prácticas

sanitarias globales, la investigación, la educación y el empoderamiento del paciente, lo que ilustra el potencial transformador de la IA en la medicina.

4. Bibliografía científica generada

1. Hernández-Pérez C, Vilaplana V, Podlipnik S, Malveyh J, Ficapal J, Puig S. *Bridging Machine Learning and Medical Expertise: Comparative Analysis and Interpretability of Survival Models in Melanoma Research.*
2. Hernández-Pérez C, Vilaplana V, Combalia M, Podlipnik S, Codella NCF, Rotemberg V, Helba B, Reiter O, Carrera C, Barreiro A, Halpern AC, Puig S, Malveyh J. *BCN20000: Dermoscopic Lesions in the Wild.*
3. Pachón-García C, Hernández C, Delicado P, Vilaplana V. *SurvLIMEpy: A Python package implementing SurvLIME.* Expert Systems With Applications. 2024 ;237, Part C. Google Scholar BibTex.
4. Hernández C, Pachón-García C, Delicado P, Vilaplana V. *Interpreting Machine Learning models for Survival Analysis: A study of Cutaneous Melanoma using the SEER Database.* XAI-Healthcare 2023 Workshop en la 21st International Conference of Artificial Intelligence in Medicine (AIME 2023). Portoroz, Eslovenia, 2023. Google Scholar BibTex.
5. Hernández C, Combalia M, Puig S, Malveyh J, Vilaplana V. *Contrastive and attention-based multiple instance learning for the prediction of sentinel lymph node status from histopathologies of primary melanoma tumours.* Cancer Prevention through Early Detection (Caption) Workshop en la 25th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2022). 2022. Google Scholar BibTex.
6. Hernández C, Combalia M, Malveyh J, Vilaplana V. *Sentinel lymph node status prediction using self-attention networks and contrastive learning from routine histology images of primary tumours.*

Medical Imaging with Deep Learning (MIDL), 2022. Google Scholar BibTex.

7. Combalia M, Podlipnik S, Hernández C, García S, Ficapal J, Burgos J, Vilaplana V, Malvehy J.

Artificial intelligence to predict positivity of sentinel lymph node biopsy in melanoma patients.

European Association of Dermato Oncology (EADO), 2022. Google Scholar BibTex.

8. Hernández C, Vilaplana V, Combalia M, García S, Podlipnik S, Burgos J, Puig S, Malvehy J.

Sentinel lymph node status prediction with self-attention neural networks using histologies of primary melanoma tumours.

European Association of Dermato Oncology (EADO), 2022.

9. Podlipnik S, Hernández C, Kiroglu A, García S, Ficapal J, Burgos J, Calbet N, Puig S, Malvehy J, Vilaplana V, *et al.*

Personalized medicine in melanoma patients aided by artificial intelligence.

Clinical Translation of Medical Image Computing and Computer Assisted Interventions (CLINICCAI) Workshop at MICCAI, 2021. Google Scholar BibTex.

10. Hernández C, Kiroglu A, García S, Ficapal J, Burgos J, Podlipnik S, Calbet N, Puig S, Malvehy J, Vilaplana V, *et al.*

Implementation of personalized medicine in cutaneous melanoma patients aided by artificial intelligence.

10th World Congress of Melanoma / 17th EADO Congress, 2021. Google Scholar BibTex.

Presentaciones en congresos:

1. Malvehy J.

The multiple faces of AI in melanoma

Challenging Melanoma (congreso internacional). Lisboa, 6 de noviembre de 2023.

Lectura invitada en un simposio.

2. Malvehy J.

Applications of AI in Dermatology.

European Academy of Dermatology and Venereology (congreso internacional). Berlín,
11-14 de octubre de 2023.

3. Malvey J.

AI in melanoma.

MEL2023 (simposio). Lisboa, 29 de septiembre de 2023.