



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

IMPLEMENTACIÓ DE MEDICINA PERSONALITZADA EN MELANOMA MALIGNA MITJANÇANT INTEL·LIGÈNCIA 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. Resum

Actualment, l'avaluació pronòstica dels pacients amb melanoma es basa en una guia internacional amb diverses limitacions clíniques. Aquesta classificació inclou dades clíniques del pacient, dades histològiques del tumor, proves mèdiques, l'avaluació dels ganglis limfàtics regionals locals i la metàstasi a distància. Aquesta informació s'utilitza per predir l'evolució i el risc de recaiguda i mort del pacient. No obstant això, la informació utilitzada per fer aquesta classificació sovint és insuficient per oferir un pronòstic personalitzat per a cada pacient i dificulta oferir recomanacions de tractament individualitzades. A més, els tractaments sistèmics i quirúrgics que s'ofereixen als pacients sovint impliquen toxicitats i morbiditats significatives que n'afecten la qualitat de vida. Els pacients amb melanoma s'haurien de beneficiar d'una classificació de risc més precisa.

L'objectiu d'aquest projecte era proporcionar una eina d'intel·ligència artificial per avaluar el risc de recaiguda, metàstasi i mort dels pacients amb melanoma i ajudar a oferir opcions de tractament personalitzades per a cada pacient. Un nou algorisme d'intel·ligència artificial basat en dades clíniques, socioeconòmiques, fenotípiques, bioquímiques, farmacològiques, genètiques i d'imatge va millorar el sistema d'estadificació de l'AJCC utilitzat en la gestió clínica, cosa que va donar lloc a una predicció més precisa de la metàstasi o la recurrència i la mort. Finalment, una nova estratificació del pacient basada en un subconjunt de variables més gran donarà lloc a opcions de tractament personalitzades.

Aquest projecte ha estat possible gràcies a la col·laboració d'un equip multimodal d'experts clínics, matemàtics i enginyers de dues institucions a l'Hospital Clínic de Barcelona i l'IDIBAPS i el Grup de Processament d'Imatges del Departament de Teoria del Senyal i Comunicacions de la Universitat Politècnica de Catalunya - Barcelona Tech. Els dos investigadors principals van ser el Dr. Josep Malvehy (Hospital Clínic de Barcelona) i la Dra. Veronica Vilaplana (UPC).

El projecte va incloure dades de molts pacients dels hospitals catalans (més de 6.000.000 d'entrades de dades de 14.000 pacients) sobre el tumor i el pacient, proves, medicaments, genètica i d'altres, en el moment del diagnòstic i durant les visites de seguiment. Aquesta informació s'havia recopilat durant l'última dècada en un esforç de

recerca sense precedents al món. L'equip d'investigació del projecte va analitzar i va integrar les dades de manera útil amb l'ajuda de la intel·ligència artificial i va crear un mètode que pot ajudar els metges de tot el món a millorar l'atenció als pacients amb melanoma.

Objectius del projecte:

1. Crear una base de dades d'anàlisi de la supervivència per als pacients amb melanoma.
2. Identificar característiques clíniques, ambientals, conductuals, socioeconòmiques, fenotípiques, bioquímiques, farmacològiques, genètiques i d'imatges mèdiques relacionades amb el melanoma.
3. Preprocessar i agregar les variables del pacient de manera adequada per crear un conjunt de dades d'anàlisi de la supervivència per a la supervivència lliure de malaltia i la supervivència del melanoma.
4. Combinar les variables en un algorisme d'intel·ligència artificial.
5. Construir i entrenar una xarxa neuronal profunda per estimar el risc de metàstasi, recaiguda o mort del pacient.
6. Interpretar els resultats del model.
7. Utilitzar tècniques d'agrupació i visualització per crear una nova estratificació estadísticament coherent per a pacients amb melanoma.
8. Proporcionar una mesura d'incertesa a les prediccions del model.
9. Crear una eina anomenada AID-MM (Artificial Intelligence-Driven Melanoma Model, és a dir, model de melanoma impulsat per intel·ligència artificial) per posar el model entrenat a disposició d'altres metges d'arreu del món.
10. Desenvolupar una interfície fàcil d'utilitzar i una caixa d'eines d'interpretació per als metges.
11. Validar la usabilitat de l'eina en la pràctica clínica.
12. Fer difusió dels resultats.
13. Fer difusió dels resultats en reunions científiques i revistes de factor d'impacte.
14. Fer difusió dels resultats al gran públic.

2. Resultats

En el projecte hem identificat característiques clíniques, ambientals, conductuals, socioeconòmiques, fenotípiques, bioquímiques, farmacològiques, genètiques i d'imatge mèdica relacionades amb el melanoma associades al pronòstic del melanoma. Es va crear un conjunt de dades complet mitjançant el preprocessament de les variables estructurades del pacient i el preprocessament de les imatges mèdiques.

Les variables considerades es van dissenyar adequadament per crear un conjunt de dades d'anàlisi de supervivència per a la supervivència lliure de malaltia i la supervivència del melanoma. Inicialment, es van dissenyar algorismes d'una sola modalitat per a les dades estructurades per analitzar la supervivència. A més, es van construir algorismes de modalitat única per a les imatges mèdiques per analitzar la supervivència. A continuació, es va aconseguir integrar els algorismes de modalitat única en una arquitectura multimodal i es van crear mòduls d'interpretació de models per a les dades estructurades i les dades d'imatge. Els equips mèdics experts del projecte van fer una interpretació clínica dels resultats del model i van definir una nova estratificació per als pacients amb melanoma.

Finalment, durant l'últim any del projecte es van dur a terme la implementació i la validació clínica dels models a través d'una aplicació per a l'ús dels professionals anomenada AID-MM App. Per avaluar de manera exhaustiva l'aplicació AID-MM, 16 líders en càncer de pell de 13 centres de referència de melanoma de 6 països europeus (Espanya, Itàlia, Portugal, França, Alemanya i la República Txeca) van participar en l'avaluació clínica. Cal destacar que aquests experts estaven afiliats a centres de referència de les societats científiques Associació Europea d'Oncologia Dermatològica (EADO) i Organització Europea per a la Recerca i el Tractament del Càncer (EORTC), fet que reflecteix la seva expertesa en el melanoma. L'avaluació clínica es va establir amb una metodologia que inclou una descripció detallada del projecte, entrevistes individuals amb els experts i una enquesta dissenyada per captar les seves perspectives matisades. L'avaluació es va dur a terme seguint les directrius d'implementació de l'aplicació d'mHealth amb un enfocament específic en 3 pilars clau: qualitat, usabilitat i impacte previst en les pràctiques de gestió.

Per agilitar el procés d'avaluació, es va dissenyar meticulosament un qüestionari heurístic. Aquest qüestionari pretenia recollir informació quantitativa i qualitativa dels

experts, i cobria diverses dimensions crucials per avaluar el rendiment de l'aplicació. El qüestionari constava de 5 ítems clau:

1. Exactitud dels models predictius. Aquest ítem es va centrar a mesurar la raonabilitat percebuda dels resultats generats pels models predictius. Els experts havien de valorar aquest aspecte amb una escala de l'1 al 5, que anava des de "molt poc raonable" fins a "molt raonable".

2. Interpretabilitat dels models. El qüestionari pretenia entendre fins a quin punt els experts van trobar perspicaços els diagrames d'interpretabilitat dels models per ajudar-los a comprendre les prediccions. Les puntuacions anaven des de "poc perspicaç" fins a "extremament perspicaç" en una escala de l'1 al 5.

3. Aplicabilitat clínica amb les directrius de l'AJCC. Es va demanar als experts que expressessin fins a quin punt preveïen utilitzar els models predictius per complementar el sistema d'estadificació de l'AJCC existent en la seva pràctica clínica. Les respostes es van valorar en una escala de l'1 al 5, és a dir, des de "definitivament no l'utilitzaria" fins a "definitivament l'utilitzaria".

4. Usabilitat i format. Aquest ítem va aprofundir en com s'integrava el format de l'eina AID-MM en el flux de treball clínic dels experts. Les puntuacions anaven des de "integració deficient" fins a "integració perfecta" en una escala de l'1 al 5.

5. Sugeriments de millora. Una pregunta oberta buscava recollir comentaris qualitius sobre millores potencials per a la funcionalitat, la precisió i l'experiència de l'usuari de l'eina.

Els resultats del qüestionari van revelar comentaris aclaparadorament positius dels experts en càncer de pell que indicaven un alt nivell de satisfacció amb l'aplicació AID-MM en dimensions crítiques. Hi va haver un gran consens entre els avaluadors pel que fa a la precisió dels models predictius, la interpretabilitat, l'aplicabilitat clínica i la integració perfecta de l'eina als seus fluxos de treball clínics. Aquesta recepció positiva suggereix que l'aplicació AID-MM va complir amb èxit les expectatives dels experts en càncer de pell, cosa que en demostra l'eficàcia a l'hora de proporcionar prediccions raonables; a més, ofereix una interpretació detallada del model i s'alinea amb les pràctiques clíniques i la possible integració sense problemes en els fluxos de treball existents.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

L'AID-MM representa un avenç significatiu en la investigació del càncer de pell, especialment en el tractament del melanoma, un càncer de pell greu i potencialment mortal. Les implicacions pràctiques d'aquest projecte són àmplies, tenen gran impacte, i abasten la presa de decisions clíniques, l'atenció al pacient, la salut global i el camp de l'oncologia en general. La validació clínica en un assaig clínic no era el nostre objectiu tenint en compte el termini i el finançament del projecte. No obstant això, podem concloure que els resultats obtinguts guiaran la implementació d'eines predictives multimodals utilitzant la IA en oncologia de precisió en el futur. La rellevància i l'aplicabilitat clínica esperada del projecte es resumeixen en els aspectes que es detallen a continuació.

1. Medicina personalitzada millorada

L'interès principal de l'AID-MM rau en la seva capacitat d'oferir recomanacions mèdiques personalitzades. Els mètodes tradicionals de tractament del melanoma sovint han seguit un enfocament "únic per a tots els pacients", però l'eina AID-MM individualitza les prediccions tenint en compte una àmplia gamma de dades específiques del pacient. Això inclou no només informació clínica i genètica, sinó també factors socioeconòmics, conductuals i ambientals, que sovint es passen per alt en els sistemes d'estadificació tradicionals. Tenint en compte aquests factors diversos, l'AID-MM pot ajudar els metges a adaptar els plans de tractament a l'individu, cosa que permet millorar potencialment els resultats i reduir el risc de tractaments innecessaris i els efectes secundaris associats.

2. Millora de la precisió del pronòstic

Els algorismes d'IA avançats de l'AID-MM poden oferir una comprensió més matisada i precisa del pronòstic d'un pacient. Això és fonamental en una malaltia com el melanoma, en què la predicció precoç i precisa de la metastasi i la recurrència pot alterar significativament el curs del tractament i la gestió del pacient. Amb millors eines de pronòstic, els metges poden prendre decisions més informades sobre l'agressivitat del tractament requerit, les estratègies de vigilància i la necessitat de teràpies complementàries.

3. Impacte global en l'atenció al melanoma

Atès el seu disseny orientat a l'accessibilitat, l'AID-MM té el potencial de mostrar una nova manera d'estandarditzar i elevar la qualitat de l'atenció al melanoma. Això és especialment important a les regions on l'accés a l'experiència oncològica especialitzada és limitat. Com que l'AID-MM té una interfície fàcil d'utilitzar i consta d'un sistema complet de suport a les decisions, pot ajudar els proveïdors d'atenció mèdica de diferents nivells d'experiència a prendre decisions de tractament informades, cosa que democratitza l'atenció d'alta qualitat en el melanoma.

4. Contribució a la investigació oncològica

Aquest projecte serveix com a model per veure com es pot integrar la IA en la cura del càncer i obre el camí a enfocaments similars en altres tipus de càncer. Els coneixements generats basats en dades podrien informar la futures investigacions oncològiques, cosa que contribuiria a una comprensió més profunda de la biologia del càncer, les respostes al tractament i els resultats dels pacients.

5. Educació i formació

L'AID-MM també pot servir com a eina educativa per als professionals mèdics. Com que proporciona informació sobre com diversos factors contribueixen al pronòstic del melanoma i a l'eficàcia del tractament, pot millorar la formació de dermatòlegs, oncòlegs i altres professionals de la salut. Aquest aspecte educatiu és crucial per millorar l'atenció general del càncer i mantenir els professionals al corrent dels últims avenços en medicina personalitzada.

6. Implicació i empoderament del pacient

Finalment, com que l'AID-MM proporciona informació més clara i personalitzada sobre el pronòstic i les opcions de tractament, pot ajudar els pacients a participar més en la seva cura. Comprendre el motiu de les diferents opcions de tractament i què en poden esperar pot empoderar els pacients, reduir l'ansietat que senten i millorar el compliment dels plans de tractament.

En conclusió, el projecte AID-MM suposa avançar significativament en el camp del tractament del melanoma i del càncer en el seu conjunt. Les seves implicacions s'estenen des de l'atenció individual al pacient fins a les pràctiques sanitàries globals,

la recerca, l'educació i l'empoderament del pacient, fet que il·lustra el potencial transformador de la IA en medicina.

4. Bibliografia 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 a la 21st International Conference of Artificial Intelligence in Medicine (AIME 2023). Portoroz, Eslovènia, 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 a 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.

Presentacions en congressos:

1. Malvehy J.

The multiple faces of AI in melanoma

Challenging Melanoma (congrés internacional). Lisboa, 6 de novembre de 2023.

Lectura convidada en un simposi.

2. Malvehy J.

Applications of AI in Dermatology.

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

3. Malvey J.

AI in melanoma.

MEL2023 (simposi). Lisboa, 29 de setembre de 2023.