

INFORME DEL PROYECTO REF.SV-24-GIJÓN-1-18

Modelado de la evolución del cáncer de mama mediante el procesado de imágenes de resonancia magnética mediante IA como apoyo a la medicina personalizada

Fechas inicial y final del proyecto:

01 / 09 / 2024 al 31 / 12 / 2024

Investigador/a Principal:

Ángel Francisco del Río Álvarez

Otros investigadores:

Pablo García Marcos, Víctor Manuel Álvarez García, y Guillermo Lorenzo Gómez

Personal contratado:

Sara Fernández Arias

Fechas inicial y final de contratación:

01 / 09 / 2024 al 31 / 12 / 2024

Empresas o instituciones colaboradoras:

Purdue University

Redes sociales de investigadores y empresas:

<https://www.purdue.edu>;

https://engineering.purdue.edu/ME/People/ptProfile?resource_id=157698

Resumen Gráfico

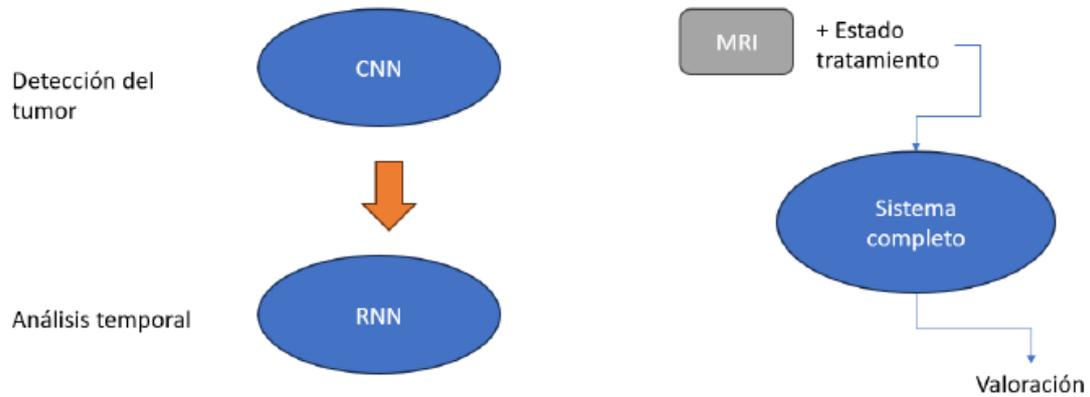


Ilustración 2: Arquitectura de la solución

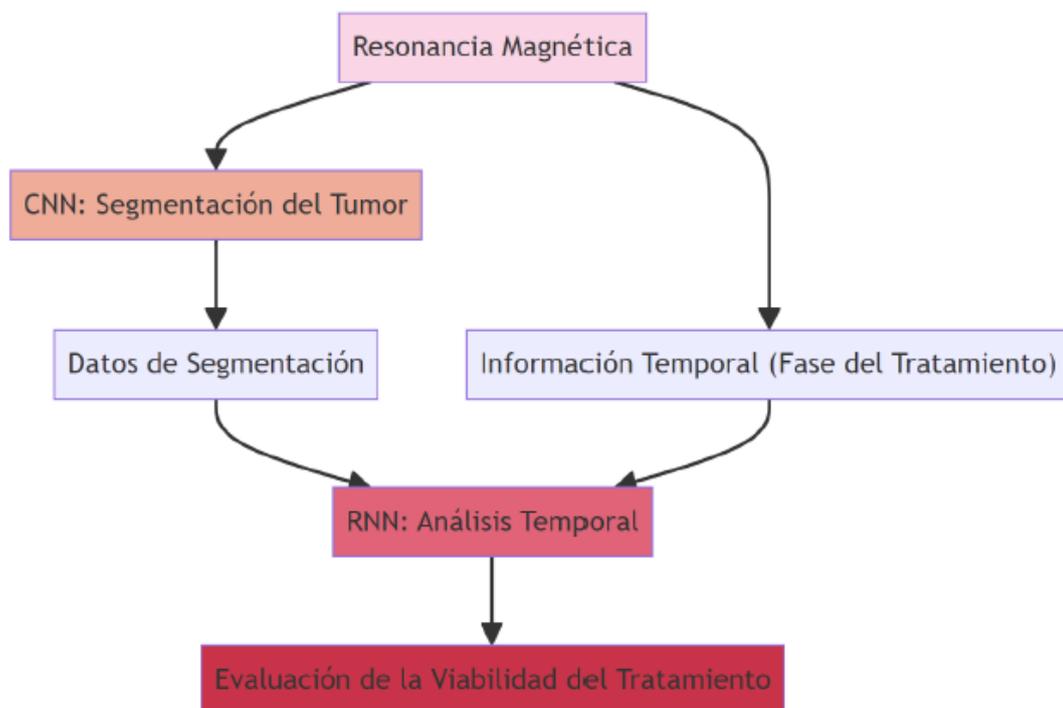


Ilustración 1: Diagrama de flujo del proyecto

Memoria descriptiva del proyecto

1. Resumen ejecutivo

El objetivo de nuestra investigación es utilizar la inteligencia artificial (IA) para predecir la eficacia de tratamientos contra el cáncer de mama en pacientes individuales. Para lograr nuestro objetivo, contamos con una base de datos que consta de imágenes de resonancias magnéticas tomadas en cuatro momentos diferentes del tratamiento: antes del tratamiento, primeras fases de tratamiento, fase intermedia del tratamiento y final de tratamiento. Esta base de datos está compuesta por un total de 242 muestras [1]. Además, en cada uno de estos cuatro puntos, se incluyen hasta cuatro modalidades de resonancia magnética que nos proporcionan distinta información: T1 y T2 (información anatómica), DW (Densidad celular), y DCE (perfusión del tejido).

El contexto de nuestra investigación es crucial para comprender la relevancia y el impacto de este proyecto. La obtención de este tipo de muestras de imágenes en series temporales es extremadamente complicada debido a la naturaleza de la propia enfermedad, que exige un rápido tratamiento y eliminación del tumor. Por lo tanto, la disponibilidad de una base de datos tan amplia y detallada que contenga información gráfica sobre la evolución de los tumores, representa una oportunidad única para avanzar en la comprensión de la evolución del tratamiento y su eficacia en cada paciente.

La importancia de esta investigación radica en la capacidad de predecir de manera temprana y precisa si un tratamiento específico está funcionando o no en un paciente concreto con cáncer de mama. Esto permitiría a los médicos ajustar los tratamientos de manera personalizada, optimizando así los resultados y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Además, este enfoque basado en IA tiene el potencial de reducir los costos asociados con tratamientos ineficaces y minimizar los efectos secundarios no deseados.

En la fase anterior de esta investigación, se obtuvieron valiosos resultados en la fase de modelado del tumor mediante redes convolucionales. Las diferentes formas existentes de segmentación del tumor derivaron en la necesidad de realizar una exhaustiva comparación entre distintos algoritmos. Los resultados obtenidos mediante la red 3D U-Net gracias a un entrenamiento ampliado con muestras sintéticas resultaron ser ampliamente superiores que el resto de las técnicas empleadas.

En esta segunda fase del proyecto, partiremos de estos resultados consolidados, para, mediante el uso de redes recurrentes entrenadas con la información temporal asociada a las distintas fases del tratamiento donde se tomaron las resonancias, ser capaces de finalizar nuestro objetivo final de prever el éxito de un tratamiento de quimioterapia. Además, puesto que durante la primera fase del proyecto desarrollado el año pasado, encontramos ciertas dificultades derivadas del desconocimiento médico del equipo de investigación, en esta segunda fase incorporamos a los doctores Guillermo y Hector, especialistas en análisis oncológico. Estas incorporaciones, nos ayudarán a maximizar la eficacia de nuestros algoritmos.

2. Objetivos iniciales del proyecto y grado de consecución

En esta sección, recomendamos completar la siguiente tabla, añadiendo los apartados que se vean necesarios o quitando los que no se necesiten.

Tipo	Objetivo	Imagen	Grado de consecución
Principal	Desarrollar un modelo de inteligencia artificial basado en redes neuronales recurrentes (RNN) para analizar, mediante series temporales los resultados de nuestra 3D-CNN de pacientes con cáncer de mama		90%
Secundario/ Específico	Seguir utilizando la base de datos del estudio ACRIN 6698, que consta de 242 pacientes con cáncer de mama, para entrenar y validar el modelo de IA. Esta base de datos incluye imágenes de RM tomadas en cuatro momentos diferentes del tratamiento: pre-tratamiento, primeras fases de tratamiento, fase intermedia del tratamiento, y post-tratamiento. Mediante esta clasificación en 4 fases, generar las series temporales con las que entrenar la RNN.		100%
Secundario/ Específico	Explorar la posibilidad de utilización de técnicas de <i>transfer learning</i> en el modelo 3D CNN para seguir mejorando los resultados de segmentación.		60%
Secundario/ Específico	Evaluar la capacidad predictiva del modelo de IA desarrollado en relación a los resultados clínicos relevantes para el cáncer de mama en diferentes fases del tratamiento.		70%

Secundario/ Específico	Comparar y analizar el rendimiento del modelo de IA a medida que se incorporan las diferentes series temporales de las imágenes de RM. Esto permitirá determinar la importancia de la evolución temporal en la predicción de los resultados clínicos.		100%
Secundario/ Específico	Demostrar la viabilidad y utilidad de los biomarcadores radiómicos no invasivos basados en inteligencia artificial para mejorar las predicciones clínicas en el cáncer de mama. Esto se logrará al comparar los resultados del modelo de IA con las predicciones realizadas por médicos expertos y evaluar su capacidad para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo de mortalidad		70%
Secundario/ Específico	Los resultados obtenidos en cada una de las experimentaciones realizadas serán recogidos en distintas publicaciones científicas que serán sometidas a congresos y revistas científicas.		100%

3. Tareas realizadas:

¿Qué tareas o fases se han realizado? Puedes añadir un Diagrama de Gantt o un Planificador Mensual / Trimestral para complementar junto al texto. Se adjunta abajo de este texto una tabla de ejemplo **modificable** para ayudar a la hora de redactar esta plantilla. Si se realiza la tabla, se debe indicar abajo el siguiente texto: *Figura XX. Planificación del proyecto.*

ID	Descripción	MESES					
		1	2	3	4	5	6
Fase 1	Extracción inputs RNN						
Tarea 1.1	Introducción a la metodología y al tema de la investigación						
Tarea 1.2	Determinación inputs objetivos RNN						
Tarea 1.3	Determinación características segmentación						
Tarea 1.4	Extracción pesos encoder CNN						
Fase 2	Entrenamiento RNN						
Tarea 2.1	Construcción de la RNN						
Tarea 2.2	Entrenamiento de la RNN						
Tarea 2.3	Test RNN y discusión de resultados						

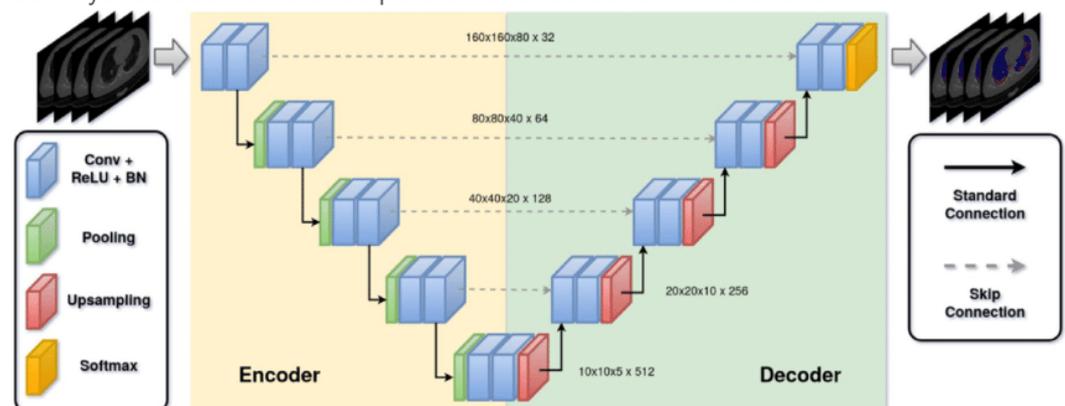
- **Fase 1: Extracción de inputs RNN**

- **Tarea 1.1 Introducción a la metodología y al tema de la investigación:**

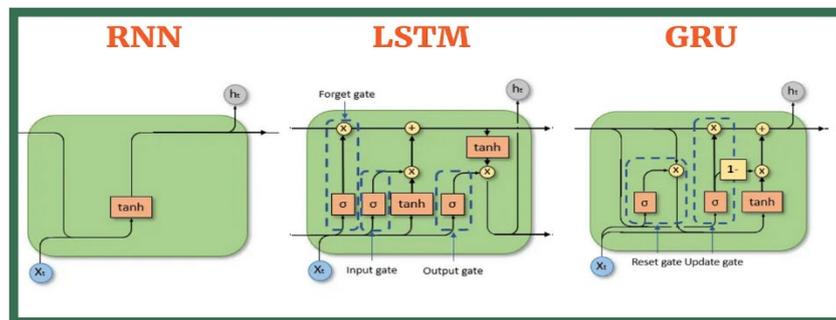
En esta tarea, la beneficiaria toma contacto con el dataset, el código y los resultados de la investigación previa, así como con los conceptos relacionados con la IA aplicada a visión por computador. Se le proporcionan artículos relacionados con el tipo de imagen médica que se utiliza en la segmentación de los tumores a los que se les pretende realizar el seguimiento. También se le instruye en el uso de herramientas de investigación, como Web of Science, de tal forma que sepa adquirir material de calidad para consulta.

- **Tarea 1.2 Determinación de inputs objetivos RNN:** Se procede a hacer un estudio más detallado de los datos que ofrecen las imágenes médicas que se están utilizando, con la intención de seleccionar aquellos más interesantes para la red recurrente. Es en este momento en el que se descubren archivos auxiliares, en los que se incluyen datos de gran importancia para evaluar el avance de la enfermedad, como pueden ser el tipo de tumor o la escala histológica de Scarf Bloom Richardson (SBR) de cada paciente; a la que los profesionales se dirigen como un “predicador de la supervivencia”. Se analizan estos datos y se estudia su preparación de cara a ser inputs de la red (escalado de datos, manejo de datos faltantes, codificación de datos categóricos...)

- **Tarea 1.3 Determinación de características de la segmentación:** La red recurrente se aplicará a las imágenes de aquellos pacientes que pertenezcan al conjunto de prueba creado a partir de las imágenes del estudio ACRIN-6698. Es en esta fase en la que se investiga y se evalúa cuál es la forma más beneficiosa de aprovechar los resultados del proceso de segmentación. Para ello se investiga consultando numerosa bibliografía, tanto a nivel teórico como las diferentes vías de investigación que puedan realizar algo parecido. Esta es más escasa al tratarse con imágenes en tres dimensiones. Finalmente se llega a la conclusión, de que las activaciones producidas tras el encoder de la red de segmentación aportan la información de mayor calidad. También se pasarán otros datos como el diámetro.



- **Tarea 1.4 Extracción de pesos del encoder:** Esta tarea se centra en los aspectos técnicos de la extracción de los datos anteriormente mencionados. Se encuentran algunas dificultades técnicas relacionadas con las versiones de las librerías en uso (Tensorflow y Keras) ya que han sufrido cambios que las hacen retroactivamente incompatibles. Se estudian también las formas de unir todos los datos, anteriormente mencionados y presentarlos como un dataframe único, y en consecuencia se investigan también métodos de reducción de la dimensionalidad, ya que el volumen y las dimensiones de los datos son muy grandes al tratar con imagen en 3D.
- **Fase 2: Entrenamiento de la RNN**
 - **Tarea 2.1 Construcción de la RNN:** En esta tarea se investigan las diferentes arquitecturas y aspectos técnicos de las RNN, como pueden ser las arquitecturas Stacked(apiladas), las GRU (*Gated Recurrent Unit*) o las celdas LSTM (*Long Short Term Memory*).



- **Tarea 2.2 Entrenamiento de la RNN:** Consistirá en la división del grupo de prueba de la segmentación, que será el input de esta red; a su vez, en grupos de entrenamiento, validación y test. Con ellos se probarán diferentes arquitecturas de las descubiertas en la tarea anterior y se crearán diferentes modelos mediante entrenamientos.
- **Tarea 2.3 Test RNN y discusión de resultados:** Una vez se han obtenido los modelos de aprendizaje, se utilizan para predecir los datos de test, que no han sido utilizados en ninguna parte del entrenamiento; con la finalidad de obtener métricas que indiquen la bondad de cada modelo. Una vez se determine qué arquitectura proporciona mejores resultados, se realizarán ajustes de los hiperparámetros que afectan al aprendizaje del modelo para mejorar dichas métricas y, por tanto, las predicciones que este pueda realizar. Mediante estos resultados se redactará un artículo con la intención de poder publicarlo, así como se plantea la presentación de la investigación a congresos relacionados con la Ingeniería Biomédica.

(OPCIONAL) Puedes describir la tarea en un máximo de diez líneas. También puedes añadir imágenes y / o más sub-viñetas. Para este último caso (sub-viñetas), se recomienda hacer un aumento de sangría para ayudar al lector a distinguir mejor las tareas realizadas como en el ejemplo presentado arriba.

4. Resultados obtenidos:

En este apartado describe en un **máximo de tres páginas** los resultados obtenidos de la investigación realizada. Puedes realizar viñetas para separar cada apartado del resultado.

- En los datos auxiliares se incluye también información relativa a la calidad de las imágenes de los pacientes, lo cual permite limpiar aquellos que se consideran no elegibles, ya que algunas no tienen ninguna imagen de seguimiento, solo de diagnóstico, además de ser estas de calidad muy baja.
- Para determinar la importancia de algunos parámetros se realizó una reunión con una profesional radióloga del HUCA, que indicó lo siguiente:
 - Hrhe4rg: Se trata de un dato relativo a los receptores hormonales del tumor que proporcionaría la respuesta a la terapia neoadyuvante. Existen cuatro tipos, así como también habrá pacientes en los que se desconozca este dato. En caso de conocerse, es un dato que determina los procedimientos a seguir con el paciente, de tal forma que el tratamiento se ajuste mejor a sus condiciones y sea, por tanto, más efectivo.
 - Ltype: Indica el tipo de lesión, de nuevo, se pueden hablar de cinco tipos, estos dan datos muy importantes, ya que indican si las regiones detectadas como problemáticas se pueden clasificar como masas o de momento se tratan de áreas del tejido en las que se observan irregularidades.
 - SBR: Se refiere a las características de las células tumorales e indica también la velocidad con la que estas lesiones crecen, así como el potencial de que estas se propaguen. Este dato es de gran influencia para el pronóstico de mejora.
 - Pcr: Se trata de la respuesta completa patológica, que indica la evolución de la enfermedad tras la aplicación de la terapia neoadyuvante. De nuevo, de gran importancia de cara al pronóstico de la enfermedad.
- A la red recurrente se le introducirá también el peso de la paciente en cada momento temporal del seguimiento, que solo podrá obtenerse de los metadatos de las imágenes DICOM.
- Para obtener los datos y poder incluirlos en un único dataframe, se estudian diferentes alternativas. Se busca la forma de aprovechar el preprocesamiento de las imágenes de segmentación para acceder al anterior metadato, así como unirlos a los datos del fichero auxiliar. Por tanto, se utilizará un dataframe por seguimiento, al que se le han añadido los anteriores datos. Este proceso se vio dificultado por la dificultad de la comprensión de los procesos de preparación de las imágenes, así como la inexperiencia de la receptora de la beca en el uso de las estructuras de datos empleadas en las librerías que se están utilizando.
- También se incluirán, por cada punto temporal, medidas relativas al tamaño y volumen del tumor; que se obtendrán a partir de los resultados de la segmentación inicial y se incluirán en el dataframe correspondiente a ese punto.

- La obtención de las activaciones intermedias resultó un reto ya que en un inicio se intentó realizar durante el proceso de segmentación. Tras varios intentos se llegó a la conclusión de que esto no es posible ya que el proceso de entrenamiento es en cierta parte, una caja negra, obteniéndose resultados inesperados y errores relativos a la inicialización de los tensores durante este proceso. La mejor forma de hacerlo, teniendo en cuenta también las librerías con las que se trabaja; es de tomar el modelo generado por el entrenamiento de la red de segmentación y utilizando la API funcional de Keras, extraer las activaciones creando un submodelo cuya capa inicial sea la capa de entrada de la 3D-UNET (es decir, la capa de entrada del encoder) y cuya capa de salida sea la capa final de esa misma parte de la red. A este sub-modelo se le aplica un predict () de los datos de test, y por tanto las salidas serán las activaciones del encoder; de la misma forma que pasaría de forma interna si se aplicase al modelo completo, pero siendo en este caso factible su obtención.
- Las anteriormente mencionadas activaciones de capas intermedias añaden un gran nivel de complejidad a los datos de entrada que se pretenden pasar a la red recurrente. Al tratarse de imágenes en 3D en blanco y negro, estas tendrán grandes dimensiones. Por ello se estudian diferentes algoritmos de reducción de la dimensionalidad de los datos, que tendrán que ser aplanados y reducidos para poder ser pasados a la red recurrente. Dentro de estas alternativas, se ha tenido en cuenta la complejidad del problema, que no será lineal. Se probarán diferentes alternativas, ya que estos suponen renunciar a parte de la información de los datos para poder reducir su tamaño. Intentando que esta renuncia sea la menor posible sin afectar al rendimiento de la red dados los recursos.
- Se plantean diferentes arquitecturas de la red recurrente. Inicialmente se descartar el uso de LSTM, al no tratarse con secuencias temporales muy largas en las que se puedan ver afectados los resultados al “olvidar” los primeros inputs. En este caso se trata con cinco momentos: el diagnóstico (T0) y los cuatro seguimientos (T1-T4). Se centra pues el proceso en el uso de arquitecturas apliadas (es decir, que tengan varias capas recurrentes) que empleen GRU. El uso de GRU supone menor riesgo de sobreajuste en datasets de menor tamaño, y además resulta más eficiente que LSTM por lo general al tener menor coste computacional. Estas permiten ir “olvidando” aquello que no resulte relevante y “recordar” aquello que resulte útil para el aprendizaje de la red.

5. Trabajos o necesidades futuras

En este punto, tras haber finalizado la segunda fase del proyecto se realizará un estudio de ambas partes funcionando de forma conjunta. A raíz de los resultados de segmentación de pacientes reales con información temporal en las distintas fases de examen (T1-T4) se realizarán predicciones de desarrollo en cada una de esas fases gracias a los pesos extraídos de las respectivas segmentaciones. Una vez evaluados los resultados en DWI/ADC, se desea repetir todo el proceso con DCE, permitiéndonos ofrecer comparativas objetivas entre la utilización de contraste o práctica no invasiva.

6. Divulgación de los resultados

Hemos recibido la aceptación de un artículo preeliminar en la conferencia OES 2025 que tendrá lugar en junio en Stavanger, Noruega. Además, se está preparando otra comunicación para el CBS 2005 y un artículo de revista donde explicaremos las conclusiones finales de todo el proyecto.

Título	Autores	PTT	Congreso	Lugar y fecha
<i>Comparative Analysis of Deep Learning Techniques for Breast Tumor Segmentation in DW-MRI Images</i>	Pablo García Marcos, Paula Puerta González, Sara Fernández Arias, Rebeca Oliveira Suárez, Guillermo Lorenzo, Héctor Gómez, Víctor M. González, y Angel Rio-Alvarez	Com. Oral	OES 2025	Stavenger (Noruega), Junio 2005

Memoria económica:

1. Gastos:

Añade los gastos finales que has tenido a lo largo del proyecto.

Concepto	Gasto
Personal (IUTA)	12.000 €
Fungibles	3.000 €
Amortización	1.000 €
Otros (Desplazamientos, Inscripciones a Congresos, etc)	6.000 €
TOTAL GASTOS	22.000 €

2. Ingresos:

Añade los ingresos finales que has tenido a lo largo del proyecto. Indica las empresas y las referencias de los proyectos/contratos.

Entidad/Empresa financiadora Ref. Proyecto/Contrato	Concepto	Ingreso
IUTA	Ayuda IUTA: Contratación de personal	2.500 €
Otras entidades / empresas financiadoras		0.000 €
Financiación propia		19.500 €
TOTAL INGRESOS		22.000 €

Bibliografía

- [1] “ACRIN 6698/I-SPY2 Breast DWI (ACRIN 6698) - The Cancer Imaging Archive (TCIA) Public Access - Cancer ImagingArchive Wiki.” [Online]. Available:<https://wiki.cancerimagingarchive.net/pages/viewpage.action?pageId=50135447#50135447379c974d0f354848855ab2d0e83b790a>. [Accessed: 03-Jun-2023].