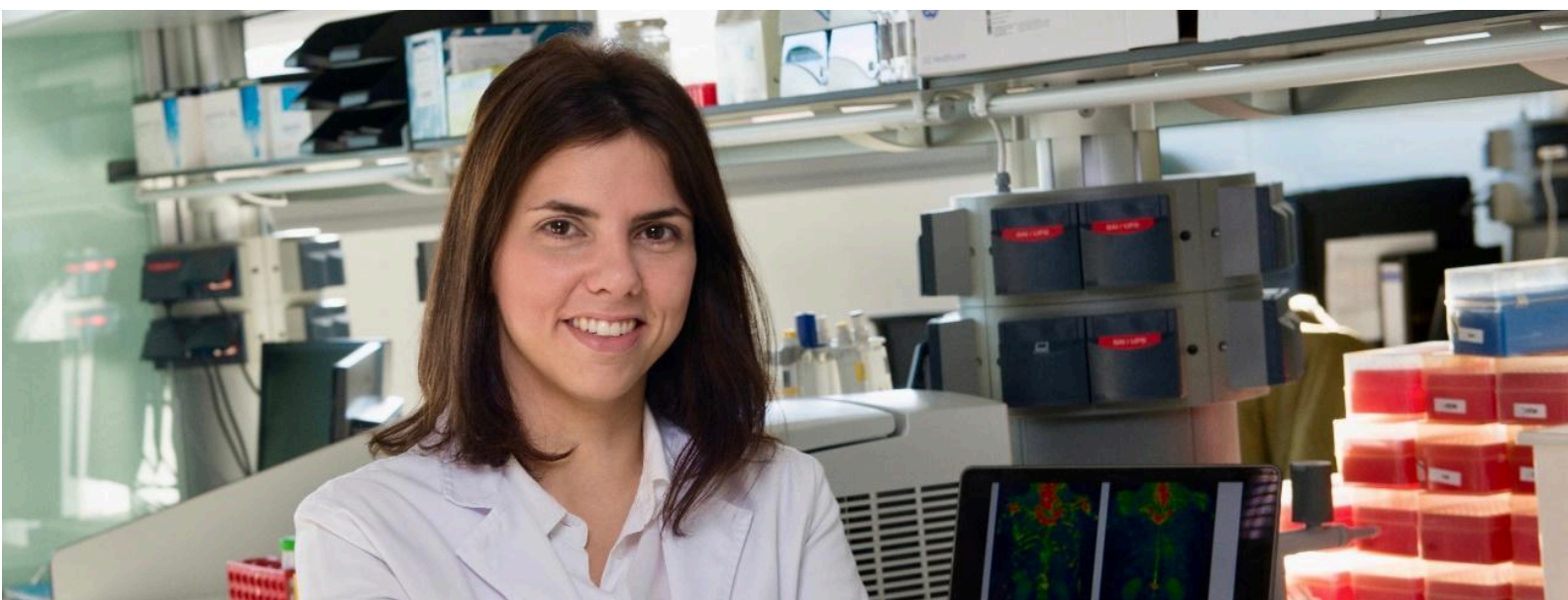




# Proyecto CRIS de Imagen en Inmunoterapia: Programa CRIS de Talento Investigador 2019

Investigadora: Dra. Raquel Pérez López  
Centro: Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

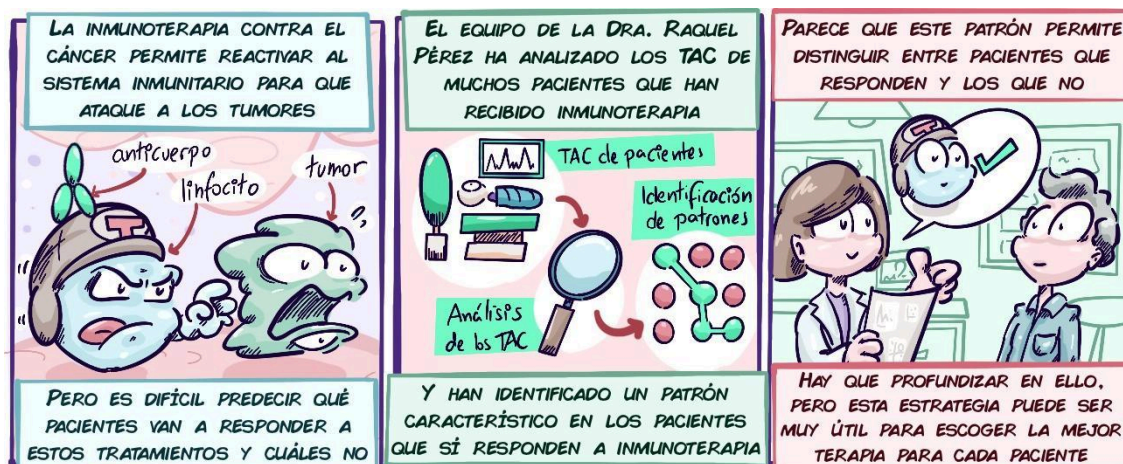


## Introducción

La inmunoterapia contra el cáncer ha supuesto un cambio radical en la manera de tratar muchos tipos de cáncer. No obstante, aunque en algunos pacientes consigue unos resultados espectaculares, en un porcentaje importante de pacientes estas terapias no tienen efecto. Saber qué pacientes tienen más opciones de responder y cuáles menos es una de las grandes preguntas de la medicina actual: es esencial poder determinar esa probabilidad de respuesta para identificar y tratar con inmunoterapia solamente a los pacientes que se vayan a beneficiarse de ella, y optar por otras estrategias al resto de pacientes.

Hasta el momento, la mayoría de los esfuerzos para predecir cómo va a responder un paciente a

inmunoterapia se han centrado en pruebas que dependen en gran parte de las biopsias de los pacientes. Sin embargo, el grupo de la Dra. Raquel Pérez-López, está buscando métodos diferentes y menos invasivos como las técnicas de imagen diagnóstica.



## El proyecto

El análisis computacional de las imágenes médicas (resonancias, tomografías, etc.) permite conocer con más detalle el tumor de cada paciente y, por lo tanto, identificar aquellas características de los tumores que los pueden hacer más susceptibles de responder a inmunoterapia. En este ambicioso proyecto de investigación se combinan dos tipos de estudio: el análisis de esos datos de imagen médica por técnicas computacionales y un profundo estudio de los genes de los tumores. Gracias a estudios como éste avanzamos firmemente hacia una medicina de precisión.

El proyecto estudia técnicas de imagen que se usan de forma habitual con los pacientes (como la tomografía o TC) y otras técnicas más complejas que dan información sobre el funcionamiento de los tejidos (como Resonancia Magnética de difusión y perfusión). Esto se combina con los análisis genéticos de las células tumorales. La integración de todos estos datos utilizando inteligencia artificial permitirá obtener información mucho más fiable sobre qué pacientes van a responder (y están respondiendo) a la inmunoterapia.

Entre los objetivos de este estudio encontramos:

- El grupo de Radiómica del VHIO generó una especie de huella dactilar (también llamada firma) a partir de imágenes radiológicas (radiografías, tomografías, etc.). Esta firma podría ser capaz de predecir la respuesta a inmunoterapia, y uno de los objetivos del proyecto consiste en comprobar que esto es así.
- Elaborar una firma de Resonancia Magnética (MRI) que permita predecir la respuesta a inmunoterapia
- Creación de un modelo que integre los datos de imagen (TC, MRI) con datos de los estudios genéticos de las células tumorales y la información del paciente, y que tenga capacidad predictiva de la respuesta de los pacientes.
- Identificar cambios en las primeras semanas de tratamiento con inmunoterapia que permita determinar de manera temprana si los pacientes presentan resistencias a inmunoterapia.
- Desarrollar una aplicación para uso clínico que implemente los modelos y patrones desarrollados por el grupo.



Todo esto facilitará la adaptación de la inmunoterapia a las características de cada paciente, y ayudará a disminuir la carga física y emocional de los tratamientos ineficaces, reduciendo el sufrimiento de los pacientes con cáncer y mejorando su calidad de vida en general. Además, al reducir la utilización de tratamientos ineficaces y las hospitalizaciones innecesarias, estas herramientas disminuirán la carga global de los sistemas sanitarios y que se asignen los recursos de manera más eficiente

## Avances recientes

Pese a las dificultades derivadas de la pandemia de COVID-19 el grupo de la Dra. Raquel Pérez ha logrado importantes hitos en el desarrollo del proyecto. Además, gracias al apoyo de CRIS, el equipo de la Dra. Raquel Pérez ha obtenido el impulso necesario para convertirse en uno de los grupos más grandes y con mayor proyección del Vall d'Hebrón Institute of Oncology de Barcelona.

Uno de los pilares de su trabajo es el estudio PREDICT, en el que han participado 147 pacientes, principalmente con cáncer de pulmón, aunque también se han incluido casos de melanoma. El reclutamiento ha sido un éxito: ya se han incluido 135 pacientes, todos ellos tratados con inmunoterapia. Durante el tratamiento, se les han realizado múltiples pruebas de imagen (TAC y resonancia magnética) y análisis biológicos. El objetivo es ambicioso pero claro: identificar, mediante modelos de aprendizaje automático, una firma predictiva que permita distinguir a los pacientes que responderán a la inmunoterapia de aquellos que no.

Los datos de imagen y los análisis de las muestras recogidas de los pacientes proporcionan informaciones biológicas muy diversas y completas: Por ejemplo, los estudios con la imagen diagnóstica del TC, proporcionan información anatómica, del tamaño del tumor, etc; la resonancia magnética (MRI) que han utilizado les informa más en detalle de los vasos sanguíneos que llegan al tumor, su estructura... y los análisis moleculares de las células tumorales dan pistas sobre el comportamiento del tumor, posibles puntos débiles que pueda tener.

Todo esto significa una ingente cantidad de datos, así que para poder analizarlos en profundidad e identificar patrones han utilizado herramientas de inteligencia artificial. Los resultados arrojan pistas muy importantes acerca de cómo predecir de manera sencilla y rápida la respuesta a inmunoterapia contra el cáncer.

El grupo de la Dra. Pérez cuenta con gran experiencia en este campo. Parte de sus resultados anteriores ya se publicaron en la revista internacional *Radiology*, una de las más importantes de su campo, en un artículo titulado "*A CT-based radiomics signature is associated with response to immune checkpoint inhibitors in advanced solid tumors*", que tuvo un impacto muy importante. En sus resultados muestran la efectividad de la firma de TC que han desarrollado a la hora de predecir qué pacientes tienen más opciones de responder a inmunoterapia.

Los análisis de los datos están arrojando información muy relevante. Por ejemplo, simplemente analizando los datos de TC ya son capaces de observar que los tumores no siempre se comportan de forma uniforme. Algunos tumores tienen zonas que responden muy bien a inmunoterapia y otras que no, y estas podrían ser las responsables de que el tumor vuelva a crecer. Lo interesante, es que, gracias a las herramientas computacionales, las investigadoras son capaces de señalar aquellas zonas que tienen más riesgo de no responder a inmunoterapia. Esto tiene un enorme valor clínico, ya que a lo mejor se pueden dirigir otras terapias adicionales a estas zonas para prevenir las recaídas o ayudar a eliminar completamente el tumor.

Por otro lado, combinando las imágenes de Resonancia Magnética con la información biológica obtenida de las muestras, son capaces de identificar con alta precisión a pacientes cuyos tumores son más agresivos y van a avanzar más rápidamente. Estos datos los han mostrado en una presentación oral en uno de los congresos de cáncer más importantes del mundo, el congreso de la European Society for Medical Oncology (ESMO).

Pero como todavía hay margen para la mejora, el equipo continúa profundizando en sus estudios. Las metástasis en hueso, por ejemplo, son más difíciles de evaluar con los modelos actuales. Para superar este



reto, el equipo ha comenzado a estudiar el comportamiento de las moléculas de agua en los tejidos tumorales. Esta estrategia permite medir con precisión la densidad celular y el volumen tumoral a través de nuevos parámetros que están siendo muy útiles para predecir la respuesta a inmunoterapia y ya se están incorporando al estudio PREDICT y validando con otros grupos de pacientes.

Otra innovadora línea de investigación en la que participa el equipo se basa en predecir, para cáncer de próstata, si existen alteraciones genéticas en el gen BRCA, que están muy asociadas a mayor agresividad en estos tumores. Pero la clave aquí consiste en usar únicamente muestras de biopsias teñidas para visualizar al microscopio. Con herramientas computacionales e inteligencia artificial, el grupo de la Dra. Pérez intentará determinar la existencia de esta posible alteración, simplemente a través de la morfología del tejido, sin tener que hacer costosos análisis genéticos. Para ello, están estudiando un gran grupo de pacientes, tanto de España como de otros países, en los que tratarán de predecir la agresividad de la enfermedad, en relación a esta alteración.

El siguiente paso del proyecto consiste en entrenar modelos computacionales aún más robustos, que integren todos estos datos para afinar sus predicciones clínicas. Una de las preguntas que el equipo quiere responder ahora es: ¿cuánta información es realmente útil y necesaria para hacer estas predicciones de forma fiable en la práctica clínica? ¿De cuál podemos prescindir? ¿Cuál podemos conseguir normalmente en la práctica clínica diaria? La validación de estos modelos en entornos reales es fundamental para su futura aplicación en hospitales.

Por eso están explorando el valor predictivo de parámetros bioquímicos sencillos, como la proteína C reactiva (PCR), un marcador inflamatorio que puede obtenerse con un simple análisis de sangre. Las dinámicas de esta proteína parecen ser buenas indicadoras de la respuesta a tratamiento, por lo que se está estudiando cómo se relaciona con otros marcadores de imagen, como los obtenidos por MRI.

Por último, el equipo trabaja en entrenar redes neuronales para que, a partir de los datos de muchos pacientes, puedan predecir si una masa tumoral progresará o no simplemente analizando imágenes de TAC, sin necesidad de realizar también una MRI, mucho más compleja y costosa. Esto facilitaría mucho la toma de decisiones clínicas y permitiría adaptar los tratamientos a cada caso con más rapidez y precisión.

En paralelo a los avances del estudio PREDICT, el equipo ha desarrollado una herramienta pionera de inteligencia artificial llamada SALSA (*Segmenting Advanced Liver Structures with AI*), capaz de detectar y medir automáticamente tumores en hígado a partir de escáneres clínicos (TAC), con una gran precisión. El desarrollo de esta herramienta ha dado lugar a una publicación en la prestigiosa revista científica *Cell Reports Medicine*, y supondrá una gran ayuda a los médicos durante el diagnóstico.

SALSA ha sido entrenada con imágenes de casi 5.000 tumores de más de 1.500 pacientes y validada internacionalmente, incluyendo tres bases de datos externas. En estas validaciones, SALSA logró detectar correctamente el 99,6% de los tumores hepáticos. No solo identifica y delimita los tumores, sino que también estima el pronóstico del paciente a partir de las características de las lesiones, lo que resulta clave para la toma de decisiones médicas.

Uno de los aspectos más valiosos de esta herramienta es que ha sido puesta a disposición de la comunidad científica en formato de código abierto. Esto permitirá que hospitales e investigadores de todo el mundo puedan usarla, adaptarla y validarla en sus propios entornos clínicos, impulsando su implementación en la práctica médica real. SALSA no pretende reemplazar al personal sanitario, sino apoyarlo: agiliza el diagnóstico, reduce errores y contribuye a decisiones más rápidas, precisas y personalizadas.

En conclusión, el proyecto de la Dra. Raquel Pérez representa una combinación innovadora entre ciencia básica, tecnología puntera y orientación clínica. Su trabajo demuestra cómo la inteligencia artificial puede convertirse en una herramienta transformadora, tanto en el diagnóstico como en la predicción del comportamiento tumoral y la respuesta a tratamientos.



Hazte socio

