

PATHFx – ett unikt adaptivt kliniskt beslutsstöd

Sammanfattning av projektet

PATHFx är ett adaptivt kliniskt beslutsstöd som bygger på artificiell intelligens i kombination med data från svenska forskningsregister. Projektet leder till ökad patientnytta och minskade vårdkostnader för en mycket utsatt patientgrupp. Metoden att kombinera adaptiva kliniska beslutsstöd med hjälp av Machine Learning i kombination med svenska registerdata bedöms ha potentialen att bli en svensk exportvara.

Beslut om kirurgisk behandling av cancerorsakad fraktur och förlamning är ofta komplicerade. Målet med vårt adaptiva behandlingsstöd PATHFx är att genom en överlevnadsprognos underlätta ortopedens beslut inte bara om patienten bör erbjudas kirurgisk behandling utan även om ett mera hållbart implantatval är indicerat. Samtidigt undviks över- eller underbehandling av sjukdomen. Målet är att optimera varje patients kroppsfunktion och livskvalitet under längsta möjliga tid.

PATHFx är via Regionalt Cancercentrum Stockholm/Gotland knutet till International Bone Metastasis Registry för att kontinuerligt förbättra och uppdatera prognoserna i takt med att nya cancerbehandlingar införs. Med pågående vidareutveckling kommer PATHFx kunna ge tillförlitliga överlevnadsprognoser för alla cancerpatienter med tumorspridning till skelettet vilket kommer ge patienten och läkaren bättre vägledning för när komplikationstyngda och kostsamma behandlingar och utredningar är indicerade i sjukdomens slutskede. PATHFx har visat sig kliniskt mycket användbart på ortopedkliniken Karolinska Universitetssjukhuset. En integration i patientjournalen har redan utförts av National Institutes of Health, USA och diskussioner förs för närvarande med Memorial Sloan Kettering, New York och med Karolinska Universitetssjukhuset. PATHFx är grundligt externt validerat i Norden, Italien och Japan och har bevisats ge tillförlitliga överlevnadsprognoser. Detta projekt kommer att etablera PATHFx och ett vidareutvecklat PATHFx nationellt och internationellt.

Bakgrund

Beslutet att operera patienter med skelettmetastaser och att därefter välja operationsmetod baseras på förväntad patientöverlevnad. Vissa operationsmetoder möjliggör en kortare sjukhusvistelse och rehabilitering men har en sämre hållbarhet på sikt och lämpar sig därför inte för patienter med en lång förväntad överlevnad. Patienter med en mycket kort förväntad överlevnad bör inte opereras alls då nyttan med kirurgi inte överstiger riskerna för komplikationer. En individuellt anpassad behandling minskar frekvensen reoperationer som för närvarande är så hög som 5-15 %. Omkring var tionde patient behöver opereras om på grund av misslyckat resultat vilket innebär ett onödigt lidande för patienter som befinner sig i livets slutskede och dessutom mycket höga kostnader för sjukvården. En reoperation kostar vanligtvis mellan 100 000 och 200 000 kronor i vårdkostnader.

Dagens metoder för prognostik av patientöverlevnad är mycket otillförlitliga och behovet av en mer träffsäker prognos är stort. En mer precis prognos möjliggör en i högre grad individanpassad behandling med minskad risk för komplikationer och onödiga sjukvårdskostnader.

Omkring 10 000 patienter beräknas få diagnosen skelettmetastas varje år i Sverige. Bröst och prostatacancer tillhör de cancertyper som allra oftast sprider sig med dottertumörer till skelettet och mer än hälften av patienterna med avancerad sjukdom

får allvarliga besvär av sina skelettmetastaser. Åtta av 10 patienter som avlider i dessa två sjukdomar har visats ha skelettmetastaser vid obduktion. Vanliga komplikationer av skelettmetastaser är framför allt smärta, frakturer och förlamning orsakad av kotmetastasers tryck på ryggmärgen. Förutom det mänskliga lidandet innebär skelettmetastaser en enorm ekonomisk påfrestning för världens sjukvårdssystem. En amerikansk uppskattning visar att de 5.3 % av cancerpatienterna som har skelettmetastaser behöver hela 17 % av de 74 miljarder dollar National Institutes of Health spenderar på den amerikanska cancervården varje år. Dessa kostnader beräknas öka i takt med att vi blir allt fler äldre i befolkningen.

PATHFx

Vi har konstruerat ett unikt internetbaserat kliniskt beslutstöd som är kapabelt att prognostisera postoperativ överlevnad hos patienter med cancerorsakad fraktur och förlamning. PATHFx genererar i nuvarande version en sannolikhet för överlevnad i procent vid 1, 3, 6, 12, 18 och 24 månader efter operation av skelettmetastas och är designad att hjälpa framför allt ortopedkirurger att bestämma 1) vilka patienter som lämpar sig för kirurgi och 2) om ett mera hållbart implantat krävs för att minska komplikationsrisken.

PATHFx är idag i kliniskt bruk på Ortopedkliniken, Karolinska Universitetsjukhuset och fler kliniker både nationellt och internationellt har visat stort intresse. Varje patientspecifik prognos tar några minuter att erhålla med hjälp av dator/surfplatta/smart phone. PATHFx finns gratis tillgängligt på internetadressen: www.pathfx.org.

Patientnytta/betydelse för hälso- och sjukvården

Idag tas beslut om dyra behandlingar och utredningar av cancerpatienter i sjukdomens slutskede på basen av en ofta mycket osäker prognostik vilket lätt kan leda till både under och överbehandling. Ett validerat kliniskt beslutstöd fritt tillgängligt i patientjournalen underlättar behandlade läkares ställningstagande till lämplig behandling och leder till förbättrad livskvalitet för cancerpatienter och kostnadsbesparingar i cancervården. Sannolikt kommer sjukvårdshuvudmannen komma ha som krav på läkare att en konsultation av ett prognostiskt beslutstöd har skett inför beslut om kostsamma behandlingar i sjukdomens slutskede.

Konstruktionsprocessen

Vi har konstruerat PATHFx med hjälp av patientdata från Memorial Sloan-Kettering Cancer Center och därefter externt validerat verktyget med hjälp av 3 olika internationella patientmaterial. Först patientdata från Skandinaviska Sarkomgruppens Skelettmetastasregister, härfter ett större italienskt patientmaterial och senast av University of Tokyo. Samtliga valideringar har visat att prognoserna håller hög precision även i fall där patientdata saknades i viss mån och att PATHFx fungerar över förväntan. Beslutsanalys (Decision Analysis) har konfirmerat att modellen är mycket användbar i klinisk verksamhet. Utvecklingsarbetet av PATHFx har skett inom ramen för Jonathan Forsbergs doktorsavhandling ”Turning Data Into Decisions – Clinical Decision Support in Orthopaedic Oncology” och försvarades vid disputationen i Karolinska Universitetssjukhuset 150605.

Utvecklingen av PATHFx började med att vi definierade storleken av det kliniska problemet genom analys av patientdata från det Skandinaviska Skelettmetastasregistret (SSMR) där undertecknad är registerhållare. Därefter utvecklade vi objektiva kriterier

för att prognostisera patientöverlevnad med hjälp av patientdata från Memorial Sloan Kettering Cancer Centers databas (n=189). Vi använde oss av maskininlärning (machine learning) för att hitta mönster i patientdata associerad till korttidsöverlevnad (<3 månader), respektive långtidsöverlevnad (>12 månader) och fann flera användbara faktorer för att prognostisera överlevnad hos patienter med skelettmetastaser. Härefter skapade vi en artificiell neural nätverksmodell (Artificial Neural Network, ANN), en Bayesiansk nätverksmodell (Bayesian Belief Network, BBN) och slutligen en traditionell logistisk regressionsmodell (LR). Varje modell validerades internt och jämfördes med varandra med hjälp av ROC-analys (Receiver Operator Characteristic). Dessutom utfördes beslutsanalys (Decision Analysis) för att avgöra vilken av de tre modellerna som var bäst lämpad för kliniskt bruk. Det visade sig att ANN gav mer exakta resultat jämfört med BBN och LR. Däremot var BBN kliniskt mer användbar då den fungerade bäst även om viss patientdata saknades vilket ofta är fallet i den kliniska vardagen. 3- och 12-månadersmodellen av BBN validerades framgångsrikt med hjälp av patientdata från SSMR. Modellerna validerades med hjälp av patientdata från SSMR (815 patienter) och från Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) (287 patienter). Därefter kunde vi konstruera vårt internetbaserade kliniska beslutsstöd PATHFx. Härefter har en tredje extern validering utförts av University of Tokyo med lika framgångsrikt resultat.

International Bone Metastasis Registry

Tillsammans med Regionalt Cancercentrum Stockholm/Gotland har vi konstruerat ett internationellt cancerregister som innehåller data om den kirurgiska behandlingen av patienter med skelettmetastaser. Nu har knappt hundra svenska patienter registrerats och den internationella registreringen har kommit igång från Japan och snart från många fler länder. Detta register skapar en infrastruktur som kan fortsätta att validera PATHFx prospektivt och förbättra precisionen då dess prognoser kommer att baseras på allt större mängder patientdata med tiden, data som innehåller information om överlevnad, nya behandlingstyper och nya framtida prognostiska variabler. Registret kommer för första gången möjliggöra deltagande cancerkliniker att företa internationella jämförelser av behandlingsresultat. Våra internationella samarbetspartners är ledande inom området och består för närvarande av för Italian Research Group for Metastatic Bone Disease – SIOT, National University Cancer Institute, Singapore, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, Johns Hopkins University, Baltimore, Murtha Cancer Center, Washington D.C., University of Copenhagen, University of Tampere and University of Tokyo. Framöver kommer vi söka fler samarbetspartners både nationellt och internationellt. PATHFx kommer tillåta läkare globalt att få omedelbara överlevnadsprognoser som förmodas vara likvärdiga eller överträffa prognoser utfärdade av specialister vid ledande cancercentra, studier pågår.

Vidareutveckling

Vidareutveckling av PATHFx är planerad i olika riktningar. Målet framöver är att alla patienter med skelettmetastaser kan ges tillförlitliga överlevnadsprognoser, inte bara de som är aktuella för kirurgisk behandling av sin cancerorsakade fraktur eller förlamning. Detta kommer innebära att den kliniska nyttan ökar markant då det berör mångdubbelt fler patienter. Ett annat mål är att utveckla verktyget specifikt för olika typer av cancer vilket leder till ännu bättre precision i prognostiken. Bröstcancerdata kommer utveckla verktyget specifikt för denna tumörtyp och förhoppningsvis utöka PATHFx

användningsområde till att även inkludera bröstcancerpatienter som ännu inte har drabbats av cancerorsakad fraktur. Prostatacancerdata kommer bearbetas på samma sätt och framöver planeras samarbete ske med de svenska cancerregistren.

Personerna bakom PATHFx

Rikard Wedin

Docent, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Flest publikationer i världen inom området skelettmetastaskirurgi.

Grundare & registerhållare International Bone Metastasis Registry, (Regionalt Cancercentrum Stockholm/Gotland).

Grundare & registerhållare Skandinaviska sarkomgruppens skelettmetastasregister.

Jonathan A. Forsberg

MD, PhD

Director of Musculoskeletal Oncology, USU-Walter Reed Department of Surgery

Professor of Surgery, USU-Walter Reed Department of Surgery, Bethesda MD USA

Ass. Professor of Orthopaedic Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Consultant, Orthopaedic Oncology, National Institutes of Health, Bethesda MD USA

2011-2015 PhD, Karolinska Institutet

Projektrelaterade doktorsavhandlingar och urval ur vetenskaplig dokumentation

Jonathan A. Forsberg: Turning Data Into Decisions – Clinical Decision Support in Orthopaedic Oncology, 2015, Karolinska Institutet

Rikard Wedin: Metastatic Bone Disease. 2000, Karolinska Institutet

1. Can A Multivariate Model for Survival Estimation in Skeletal Metastases (PATHFx) Be Externally Validated Using Japanese Patients? Koichi Ogura...Rikard Wedin & Jonathan A. Forsberg. Vol 475, Number 9, Clin Orthop Relat Res (2017)

2. Forsberg, J. A., Eberhardt, J., Boland, P. J., Wedin, R. & Healey, J. H. **Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: An application of a Bayesian belief network.** PloS ONE 6, e19956 (2011).

3. Forsberg, J. A. et al. **External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases.** BMC Cancer 12, 493 (2012).

4. Forsberg, J. A., Sjöberg, D., Chen, Q. R., Vickers, A. & Healey, J. H. Treating metastatic disease: **Which survival model is best suited for the clinic?** Clin Orthop Relat Res 471, 843-850 (2013).

5. Can We Estimate Short- and Intermediate-term Survival in Patients Undergoing Surgery for Metastatic Bone Disease? Jonathan A. Forsberg MD, PhD, Rikard Wedin MD, PhD, Patrick J. Boland MD, John H. Healey MD. Clin Orthop Relat Res 2016

6. How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease—decision analysis and comparison of three international patient populations. Andrea Piccioli, M. Silvia Spinelli, Jonathan A. Forsberg, Rikard Wedin. Piccioli et al. BMC Cancer (2015) 15:424


svenska.decisionq.com

E-post: rikard.wedin@sil.se Files - Dropbox Files - Dropbox PATHFx - Resultat

PATHFx PATHFx Logga ut

RESULTAT

[Skriv ut den här sidan](#)



SANNOLIKHET FÖR ÖVERLEVAD EFTER SKELETTMETASTASKIRURGI

SOURCE: PATHFX BAYESIAN MODEL

Tid (månader)	Sannolikhet (%)
1 månad	~85
3 månader	~80
6 månader	~60
12 månader	~20
18 månader	~15
24 månader	~10

De här resultaten speglar patientspecifika överlevnadsprognoser efter skelettmetastaskirurgi. Ju mer korrekt information du matar in desto bättre precision får prognosen. Ingen prognos ersätter ett gott kliniskt omdöme men kan ses som ett underlag för viktiga behandlingsbeslut.

Alder vid operation	67
Kön	Kvinna
Organmetastaser	Ja
Lymfkörtelmetastaser	Nej
*Hemoglobin	115.0
*Leukocytkoncentration	4.0
*Kirurgens uppskattning av förväntad livslängd (månader)	Ej Specificerat
*Skelettmetastaser	Multipla
*Primärtumör	3.0
*ECOG funktionsscore	<=2
*Frakturstatus	Ja