

Künstliche Intelligenz in der Krebstherapie - Artificial Intelligence in Cancer Therapy

Authors: Gabriel Kalweit, Maria Kalweit, Ignacio Mastroleo, Joschka Bödecker, Roland Mertelsmann

Submitted: 13. February 2023

Published: 6. March 2023

Volume: 10

Issue: 2

Affiliation: Collaborative Research Institute Intelligent Oncology (CRIION), Freiburg, Department of Computer Science, University of Freiburg

Languages: German

Keywords: Oncology, Cancer, Cancer Therapy, Therapeutic Intervention, Artificial Intelligence

Categories: News and Views, Artificial Intelligence, Modeling and Simulation, Medicine, CRIION

DOI: 10.17160/josha.10.2.875

Abstract:

The number of computer- and data-based tools is rapidly increasing in the field of oncology. Corresponding methods are finding their way into almost all areas of application, from diagnostic systems and tumour modelling to prognosis of disease progression. However, the sheer combinatorial complexity of this disease, resulting from more potential combinations of cancerous mutations than atoms in the universe, leads to the need for cancer treatment optimised for individual patients. The use of artificial intelligence to optimise therapeutic interventions aimed at controlling cancer within clinically meaningful limits is still a very uncharted territory that has rarely been entered beyond pure in silico experiments. In this manuscript, we explain the basics of artificial intelligence, show some applications already established today, provide a vision of an AI-controlled therapeutic system, and briefly discuss some general ethical considerations. This

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content



Künstliche Intelligenz in der Krebstherapie – Artificial Intelligence in Cancer Therapy

Gabriel Kalweit^{1,2}, Maria Kalweit^{1,2}, Ignacio Mastroleo^{1,4,5}, Joschka Bödecker^{1,2},
Roland Mertelsmann³

gabriel.kalweit@intelligent-oncology.org

¹Collaborative Research Institute Intelligent Oncology (CRIION), Freiburg,
²Department of Computer Science, University of Freiburg, ³Mertelsmann
Foundation, ⁴Program of Bioethics, Facultad Latinoamericana de Ciencias
Sociales (FLACSO), Buenos Aires, Argentina, ⁵National Scientific and Technical
Research Council (CONICET), Buenos Aires, Argentina

Abstract

The number of computer- and data-based tools is rapidly increasing in the field of oncology. Corresponding methods are finding their way into almost all areas of application, from diagnostic systems and tumour modelling to prognosis of disease progression. However, the sheer combinatorial complexity of this disease, resulting from more potential combinations of cancerous mutations than atoms in the universe, leads to the need for cancer treatment optimised for individual patients. The use of artificial intelligence to optimise therapeutic interventions aimed at controlling cancer within clinically meaningful limits is still a very uncharted territory that has rarely been entered beyond pure *in silico* experiments. In this manuscript, we explain the basics of artificial intelligence, show some applications already established today, provide a vision of an AI-controlled therapeutic system, and briefly discuss some general ethical considerations. This paper was previously published in Ordnung der Wissenschaft (OdW) Issue 01/2023

https://ordnungderwissenschaft.de/wp-content/uploads/2022/12/02_01_mertelsmann.pdf.



Einleitung

Jeder zweite Mensch erkrankt im Laufe seines Lebens an Krebs, der weltweit zweithäufigsten Todesursache. Es gibt mehr als hundert verschiedene Krebsarten mit höchst individuellen Krankheitsverläufen, die aus mehr potenziellen Kombinationen von kanzerösen Mutationen resultieren, als es Atome im Universum gibt¹. Dies macht die Suche nach möglichen Therapien (z.B. Antikörpertherapien) zur Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Künstliche Intelligenz (KI) hat in der Vergangenheit großes Potential in Anwendungen mit großen Suchräumen gezeigt, wie beispielsweise mit dem Algorithmus AlphaGo², welcher mehrfach Großmeister im komplexen Brettspiel GO schlug – einem chinesischen Spiel mit 10^{170} möglichen Spiel-Kombinationen. Insbesondere Maschinelles Lernen (ML), ein Teilgebiet der KI, kann eine personalisierte Behandlung fördern, indem es Computern ermöglicht, aus Erfahrungen zu lernen, ohne dass Regeln explizit von Menschen vorgegeben werden. Das Potenzial von ML in der Medizin ist enorm und im Vergleich zur herkömmlichen Statistik bietet ML eine Fülle neuer Möglichkeiten.

In der Onkologie wird KI zunehmend eingesetzt, z.B. zur Unterstützung der Auswertung von medizinischer Bildgebung, der Prognose von Krankheitsverläufen und in der Medikamentenentwicklung. Hierfür bilden wachsende Datensätze und die Digitalisierung (elektronische Patientenakten) eine Grundlage, um aus gesammelten Erfahrungen zu lernen. Die Entwicklung und Qualität dieser Anwendungen sind in den letzten Jahren vor allem im Bereich der Bildgebung derart fortgeschritten, dass zertifizierte KI-Produkte bereits in vielen Radiologiezentren und -praxen eingeführt wurden.

Methoden des Maschinellen Lernens sind datengetriebene Methoden. Während Statistik³ sich auf die Zusammenfassungen von Datenstichproben und dem Verständnis statistischer Beziehungen zwischen Variablen konzentriert, ist das Hauptziel von ML die Generalisierung auf zuvor ungesehene Daten (z.B. durch eine Vorhersage für einen neuen Patienten). Dabei werden Muster und Subgruppen erkannt, indem Repräsentationen aus verschiedensten Eingabemodalitäten gelernt werden, wie zum Beispiel von Bildern, elektronischen Patientenakten, histopathologischen Daten und genetischen Informationen.

Vor allem Tiefes Lernen, bzw. Deep Learning (DL)⁴, ein spezialisiertes Teilgebiet von ML, das auf künstlichen tiefen neuronalen Netzen beruht, hat in den letzten Jahren durch die erhöhte Rechenleistung moderner Grafikkarten beachtliche Erfolge erzielt, zum Beispiel in der Verarbeitung von Text⁵, Sprache⁶ und Bildern⁷. In der Medizin



hat KI das Potential zur Steigerung der Behandlungs- und der Versorgungsqualität. Diagnose und Prognostik sind dabei nur der erste Schritt, denn basierend auf den Vorhersagen des KI-Modells muss der Arzt die Therapie seinen Erfahrungen entsprechend anpassen, um diese zu optimieren. Der nächste Schritt ist das Ziel der Optimierung der Therapie selbst, selbstverständlich unter Einhaltung von ethischen und Sicherheitsbeschränkungen, um den Patienten bestmöglich auf Basis eines Erfahrungsschatzes von riesigen elektronischen Patientendatenbanken zu behandeln. Wissen und Erfahrung sind im Klinikalltag die wichtigsten Säulen eines guten Behandlungsplans.

Was ist KI?

Künstliche Intelligenz (KI) ist ein Teilgebiet der Informatik, in welchem Computer komplexe Probleme auf eine Weise lösen, die wir Menschen als intelligent bezeichnen würden. Dazu gehören z.B. Planung, Wahrnehmung oder Schlussfolgern. Probleme werden mittels Algorithmen (Sequenzen von wohldefinierten Computeranweisungen) gelöst, welche mathematische Modelle auf der Grundlage von Datenmengen erstellen. Diese mathematischen Modelle, sogenannte Funktionen, bilden Eingabedaten auf gewünschte Ausgaben ab. Eingaben können Bilder (z.B. Röntgenbilder) und eine beliebige Folge numerischer (z.B. Laborwerte) oder kategorialer Daten (z.B. Medikation) sein. Die ausgewählten Eingaben werden später als Eingabemerkmale bezeichnet. Um die Abbildung darzustellen, können verschiedene Funktionsrepräsentationen verwendet werden, wie Polynomfunktionen, Entscheidungsbäume, oder künstliche tiefe neuronale Netze.

In der KI gibt es im Wesentlichen drei Lernparadigmen: das Überwachte Lernen, das Unüberwachte Lernen und das Bestärkende Lernen, siehe Abbildung 1. Beim *Überwachten* Lernen werden der Maschine die gewünschten Ausgaben für bestimmte Datenpunkte vorgegeben. Das System steht dann vor der Aufgabe, dieses *vorgegebene* Wissen auf neue Datenpunkte zur Laufzeit zu übertragen. Das Gegenstück zum Überwachten Lernen ist das *Unüberwachte* Lernen. Beim Unüberwachten Lernen bekommt die Maschine lediglich die Datenpunkte – ohne Vorgabe der gewünschten Ausgabe. Vielmehr sollen hierbei unterliegende Strukturen gefunden werden, welche die Datenpunkte möglichst gut separieren, jedoch *nicht* anhand eines *vorgegebenen* Merkmals. Etwas abseits vom Überwachten und Unüberwachten Lernen liegt das *Bestärkende* Lernen. In diesem letztgenannten Paradigma versucht die Maschine, ein *sequentielles Entscheidungsproblem* durch Versuch und Irrtum anhand einer Belohnung zu lösen.

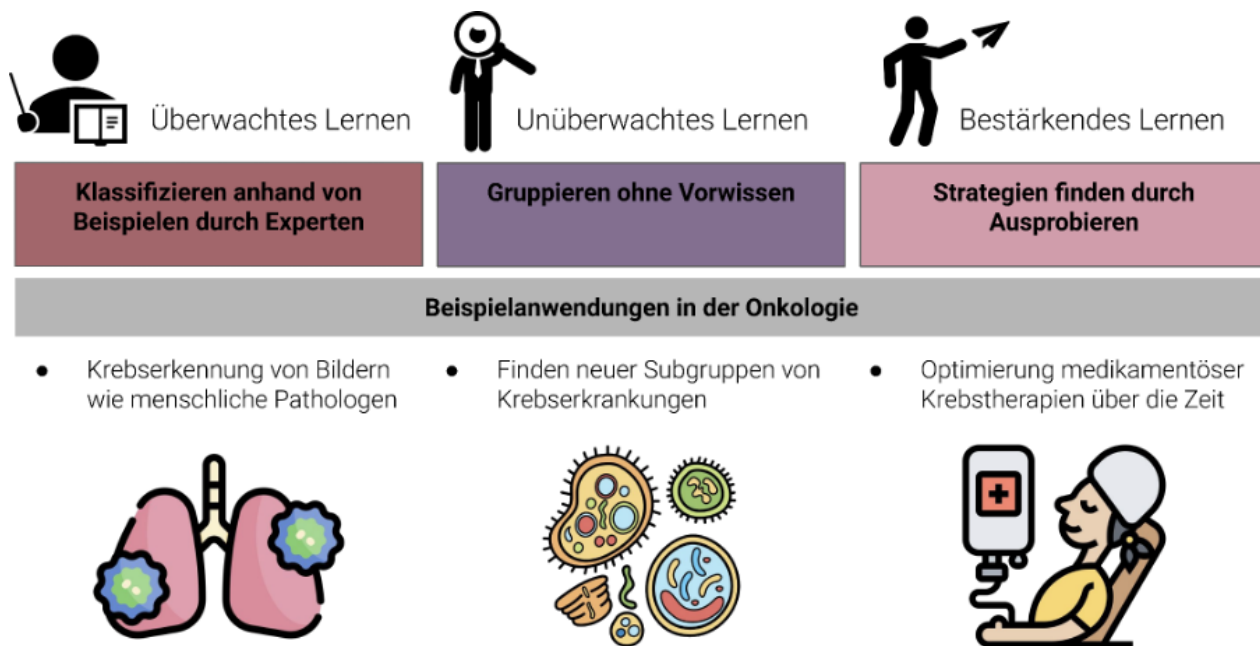


Abbildung 1: Lernparadigmen in der Künstlichen Intelligenz.⁸

ML-Systeme können entweder auf fixen Datensätzen trainiert werden, oder anhand eines wachsenden Datensatzes, welches beispielsweise im Falle des Bestärkenden Lernens durch Exploration gesammelt wird. Auf Basis aktueller Vorhersagen wird die Performanz eines ML-Systems gemessen und anschließend verbessert. Modelle können entweder auf Echtweltdaten oder in Simulationen trainiert und in Applikationen wie Robotik⁹, der Infrastrukturoptimierung¹⁰ oder dem autonomen Fahren¹¹ eingesetzt werden. Menschliche Krankheiten können jedoch nicht zuverlässig simuliert werden, da nicht alle zugrunde liegenden komplexen und miteinander verbundenen biologischen Prozesse berücksichtigt werden können. Da zudem das direkte Trainieren von ML-Systemen am Patienten aus ethischen Gründen und Gründen der schwachen Interpretierbarkeit bisher vermieden wird, werden ML-Systeme hauptsächlich auf historischen Datensätzen trainiert und ausgewertet. Um die Qualität der Modelle zu bewerten, werden die Datensätze in verschiedene Kontingente aufgeteilt, wobei der größte Teil dieser Daten für das Training verwendet wird (Trainingsdatensatz). Die restlichen Daten werden zur Bewertung der Leistung verwendet (Validierungs- und Testdatensatz). Der Testdatensatz wird für eine abschließende, unvoreingenommene Leistungsbewertung verwendet, um die Generalisierbarkeit des Systems im Hinblick auf neue Datenpunkte auszuwerten. Die Performanz des Modells kann in Bezug auf einen Datensatz anhand verschiedener Metriken wie Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität und der Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve für



Klassifikationsaufgaben und des mittleren quadratischen Fehlers für Regressionsaufgaben bewertet werden. Bei überzeugenden Leistungen eines KI-Systems kann dieses dann unter strengen Sicherheitsvorkehrungen und idealerweise als kontrollierte klinische Studie an echten Kontrollgruppen evaluiert werden. Dies geschah bereits bei einer automatisierten Insulinpumpe für Diabetes¹².

Wo KI bereits eingesetzt wird

Die ML-basierte Insulinpumpe ist jedoch immer noch eine große Ausnahme und befindet sich zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Papiers noch in der Endphase der Bewertung durch die entsprechenden Zulassungsbehörden. Bisher werden ML-Werkzeuge fast ausschließlich in der KI-assistierten Entscheidungsfindung bei Therapien von Medizinern eingesetzt^{13,14}. Ein sehr großer Bereich ist die Analyse von Bilddaten, die während der routinemäßigen Krebsbehandlung erfasst werden, wie beispielsweise MRTs, CTs oder Histopathologien. Anwendungen beinhalten die Erkennung von Krankheiten, wie beispielsweise die Erkennung von Metastasen und deren Segmentierung, Klassifizierung und Charakterisierung und Überwachung¹⁵⁻¹⁷. Außerdem wird KI für die automatisierte Nutzung von Patientendaten aus großen Datenbanken mit elektronischen Patientenakten, z.B. zur Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs und der Wirkung von Medikamenten^{18,19} eingesetzt. Elektronische Patientenakten können auch zur Risikostratifizierung genutzt werden, also der Einschätzung, ob eine vorliegende fortschreitende Erkrankung zu Komplikationen oder zum Tod führen kann^{20,21}. Außer der Risikoeinschätzung können auch Behandlungskomplikationen und Nebenwirkungen mit KI vorhergesagt werden, wie beispielsweise die Toxizität von Bestrahlung und Chemotherapie^{22,23}. Das Anschlagen von Therapien, beispielsweise von kostenintensiven Behandlungen wie Immuntherapien, kann vorhergesagt werden²⁴. Zudem wurden Überlebensvorhersagen für viele Krebsarten entwickelt, darunter Brust-, Prostata- und Lungenkrebs^{25,26}. KI wird auch in der Medikamentenentwicklung eingesetzt und identifiziert schnell potenzielle neue Kandidaten zu erschwinglichen Kosten und beschleunigt so die klinische Forschung. Eine Übersicht zu aktuellen, sowie potenziellen Anwendungsfeldern der KI innerhalb der Onkologie ist in Abbildung 2 dargestellt. Was in der realen Umsetzung weiterhin fehlt, ist der Wechsel von einer *KI-assistierten* hin zu einer *KI-optimierten* Therapie des Patienten.

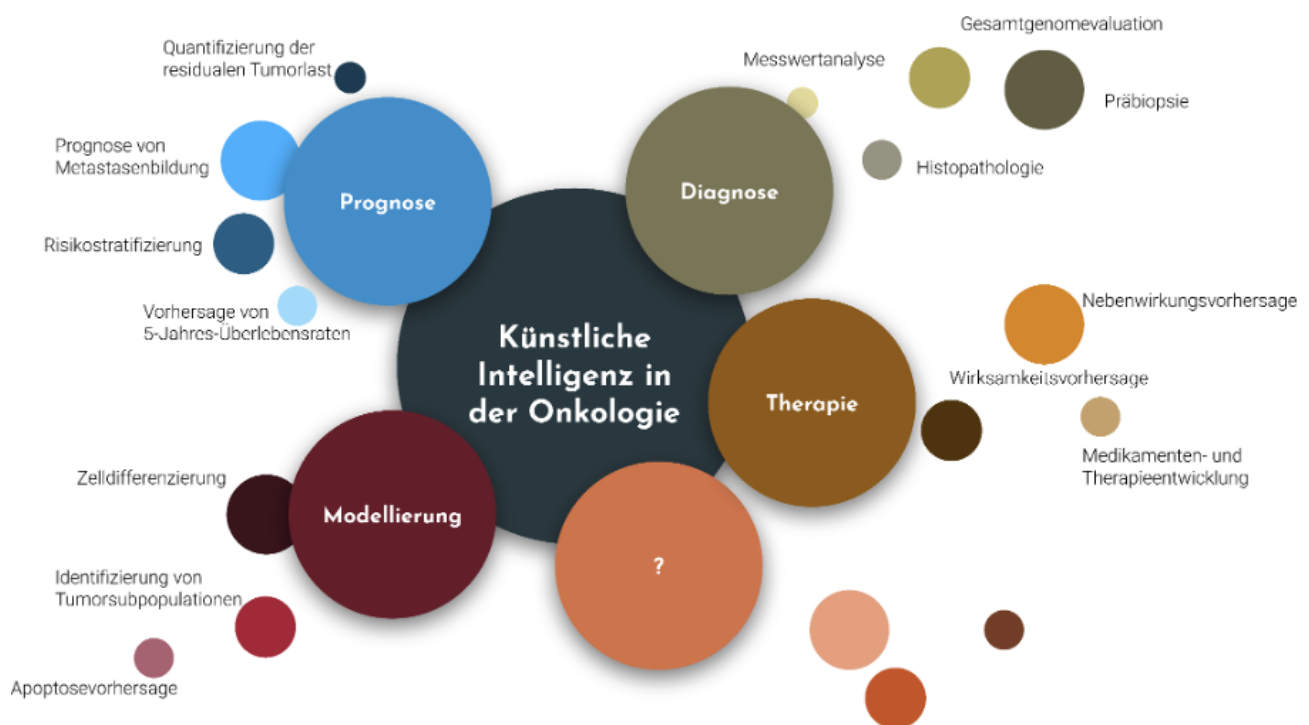


Abbildung 2: Aktuelle und potenzielle Anwendungsfelder der KI in der Onkologie. Das »?« dient als Symbol für alle noch zu entdeckenden Anwendungen in diesem aufstrebenden Zukunftsfeld.

Die Vision einer KI-kontrollierten Therapie

Im Allgemeinen werden Medikamente entwickelt, um möglichst vielen Patienten eines bestimmten Krankheitsbildes zu helfen. In klinischen Studien werden Dosen gefunden, indem die maximal mögliche Dosis mit ertragbaren Nebenwirkungen gesucht wird, um ein möglichst breites Spektrum an Patienten mit dieser *einen* Einstellung abzudecken. Oft gibt es keine weiteren Studien, in denen Kombinationen mit niedrigeren Dosen und unterschiedlichen Frequenzen untersucht werden, die Krebszellen besser bekämpfen und die starken Nebenwirkungen von Krebstherapien verringern könnten. Wie oben dargelegt, ist dies jedoch genau das, was für die Behandlung von Patienten mit dem Hauptziel der Kontrolle, aber nicht der Heilung der Krankheit erforderlich sein kann: personalisierte Krebstherapie auf Basis von (geeigneten) Tumormarkern als individuellen Indikator. In der Zukunft sollte daher ein medizinisches Gerät auf Basis von Messungen von allerlei stromsparenden Sensoren den Krebspatienten stets überwachen und eine zielgerichtete Therapie in Form von gerade notwendigen Dosen geeigneter Medikamente zeitgenau durchführen, um die Krankheit innerhalb klinisch sinnvoller Grenzen für den Patienten zu kontrollieren. Die KI als *stets verfügbarer* Arzt, der sich



den höchst individuellen Krankheitsverlauf lückenlos merkt und analysiert. Eine solche Vision einer KI-kontrollierten Therapie stellt die computergestützte Medizin allerdings aktuell noch vor große Herausforderungen: (1) Gegeben eine höchst tödliche Form von Krebs wie ein Befall der Bauchspeicheldrüse, was sind geeignete Tumormarker, die (i) kostengünstig und akkurat messbar sind und (ii) eine hohe Korrelation zum Krankheitsverlauf haben, sowie (2) gegeben diese Tumormarker, wie kann ein solch hochkomplexes kombinatorisches Problem anhand weniger Datenpunkte individuell optimal und sicher gelöst werden? Um zu Antworten zu diesen so wichtigen und grundlegenden Fragen zu gelangen, schlagen wir vor, das Konzept auf zwei große Meilensteine aufzuteilen (vgl. Abbildung 3). Zunächst könnten und sollten erste Erkenntnisse *in vitro* gesammelt werden. Sensoren wie bildgebende Mikroskope oder Fluidsensoren könnten Zellen in einem Medium unter gegebenen Medikamenten aufzeichnen und Proben auf etwaige Inhaltsstoffe untersuchen. Ist ein System erst mal aufgesetzt, welches solche Untersuchungen unter einem hohen Durchlass erlaubt, könnte auf diese Art ein erster Datensatz aufgezeichnet werden, welcher in Folge durch Bestärkendes Lernen optimiert werden könnte. Durch eine wohlsortierte Auswahl an Medikamenten und wahrscheinlich interessanten Messpunkten, zusammengestellt und ausgewählt von menschlichen Experten, könnten hierbei die Dateneffizienz und damit die Realisierbarkeit erhöht werden. In einem Folgeschritt müssten die gefundenen Tumormarker auf ihre Transferierbarkeit in Bezug auf *in vivo* Systeme untersucht werden. Wenn es gelingt, eine verallgemeinernde Gruppe von Tumormarkern zu finden, könnte man z.B. versuchen, in Einzelfallstudien bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, denen durch andere Therapieformen nicht geholfen werden kann, eine gezielte Gabe von Folsäure und Methotrexat innerhalb von gesicherten Dosisgrenzen, analog zur Langzeitgabe bei rheumatischen Erkrankungen, durchzuführen und den Krankheitsverlauf zu erfassen.

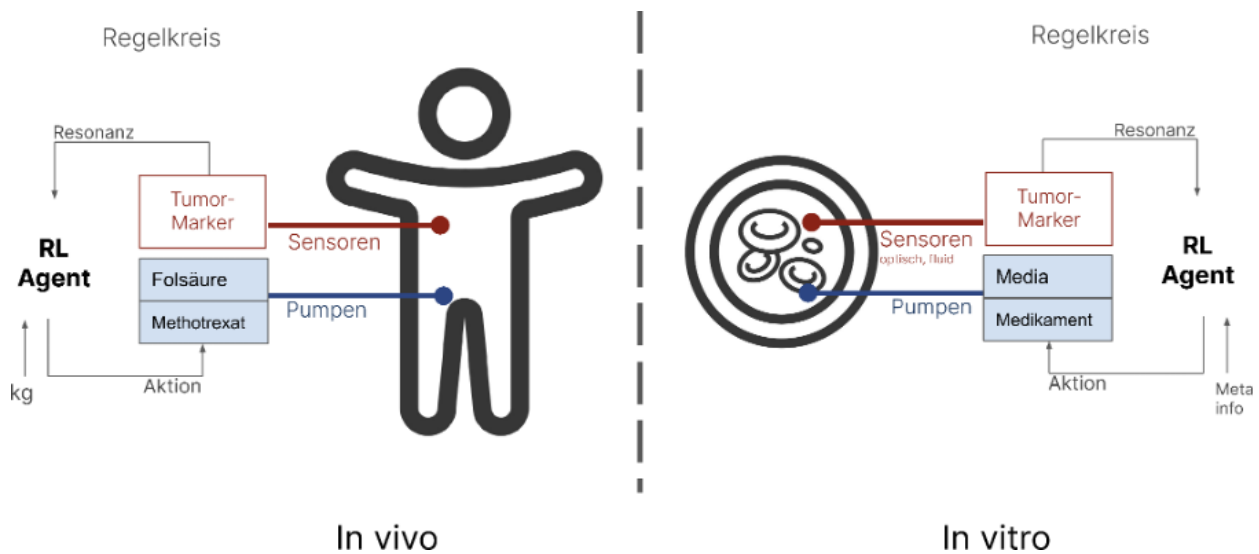


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Regelkreises zur KI-optimierten, individuellen Krebstherapie. Konzepte für Systeme agierend *in vitro* (rechts) und *in vivo* (links).

Ethische Überlegungen der KI-gestützten Krebstherapie

Wie genannt, ist Krebs die zweithäufigste Todesursache weltweit²⁷. Im Jahr 2020 gab es 10 Millionen krebsbedingte Todesfälle – 70 % davon in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen²⁸ – und bis 2040 wird ein Anstieg auf 16,3 Millionen Todesfälle erwartet²⁹. Krebs wird aufgrund seiner biologischen Komplexität auch als »Königin aller Krankheiten«³⁰ bezeichnet und ist daher ein geeigneter Bereich für die Anwendung von künstlichen Lernsystemen, die dazu beitragen können, diese globale Belastung der öffentlichen Gesundheit zu verringern. In diesem Manuskript haben wir ein Konzept für einen neuartigen Therapieansatz auf Basis von KI beschrieben, welcher die Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs gegenüber Standardtechniken verbessern könnte und das Potenzial hat, kosteneffektiv und skalierbar zu sein. Mit Blick auf die Zukunft sollte eine diagnostische und therapeutische Intervention, die auf diesem Konzept basiert, die üblichen ethischen Sicherheitsvorkehrungen für Forschung und Entwicklung durchlaufen, bevor sie von den Gesundheitssystemen in der Öffentlichkeit eingeführt wird. Geeignete Aufsichtsgremien sollten z.B. eine unabhängige ethische Prüfung durch eine Forschungsethikkommission, die auf die spezifischen Anforderungen von KI-Gesundheitsinterventionen zugeschnitten ist^{31,32}, oder eine staatliche Gesundheitstechnologiebewertung sein. Diese oben beschriebenen ethischen Standardschutzmaßnahmen berücksichtigen jedoch nur teilweise die gesundheitliche Ungleichheit bei neuen Interventionen. Unter gesundheitlichen



Ungleichheiten verstehen wir gesundheitliche Ungleichheiten zwischen relevanten Gruppen von Menschen innerhalb und zwischen Ländern, die als unfair oder ungerecht angesehen werden, weil sie mit realistischen Mitteln vermeidbar sind^{33,34}. Gesundheitliche Ungleichheiten bei Krebs zeigen sich in ungerechten Unterschieden bei Inzidenz, Tod und Lebensqualität sowie bei der Teilnahme an klinischen Studien und dem Zugang zu wirksamer Behandlung^{35,36}. Ohne ein weiteres angemessenes Bündel von Sicherheitsvorkehrungen, zu denen ethisches Design, die Ausbildung von Fachkräften, gesellschaftliches Engagement, das regulatorische Umfeld und globale Anreize gehören, werden KI-Gesundheitsmaßnahmen höchstwahrscheinlich die derzeitigen gesundheitlichen Ungleichheiten aufrechterhalten oder verschärfen, anstatt sie zu verringern, wie in der Literatur über die Ethik der KI im Gesundheitswesen anerkannt wird^{32,37,38}. Erfreulicherweise werden diese machbaren und realistischen breiteren ethischen Schutzmaßnahmen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, parallel zu den KI-Gesundheitsinterventionen bei Krebs entwickelt. Das Hauptziel solcher Schutzmaßnahmen ist die Förderung der gesundheitlichen Chancengleichheit und der Gesundheitsergebnisse, insbesondere für Bevölkerungsgruppen und Gemeinschaften in prekären Situationen, um das soziale Versprechen zu erfüllen, das mit jeder Einführung neuer Technologien im Gesundheitswesen einhergeht.

Institutionelle Förderung

Die Arbeit an diesem Papier wurde von der Mertelsmann-Stiftung unterstützt. IM dankt auch für die finanzielle Unterstützung durch den Nationalen Forschungsrat Argentiniens (CONICET) und UBACyT 20020220400007BA. Die im Text zum Ausdruck gebrachten Meinungen sind ausschließlich die der Autoren und nicht unbedingt die der unterstützenden Institutionen.

Relation zu vorherigen Publikationen

In dem Abschnitt “Was ist KI?” finden sich generelle Aussagen und Erklärungen über KI in der Medizin aus der Publikation “*Applied Machine Learning and Artificial Intelligence in Rheumatology*” von Hügler et. al (2020)³⁹. Maria Kalweit geb. Hügler ist Co-Autorin dieses Manuskripts.



Referenzen

1. Khamsi, R. Computing cancer's weak spots. *Science* **368**, 1174–1177 (2020).
2. Silver, D. *et al.* Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search. *Nature* **529**, 484–489 (2016).
3. Bzdok, D., Altman, N. & Krzywinski, M. Statistics versus machine learning. *Nat. Methods* **15**, 233–234 (2018).
4. LeCun, Y., Bengio, Y. & Hinton, G. Deep learning. *Nature* **521**, 436–444 (2015).
5. Hirschberg, J. & Manning, C. D. Advances in natural language processing. *Science* **349**, 261–266 (2015).
6. Devlin, J., Chang, M.-W., Lee, K. & Toutanova, K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. Preprint at <http://arxiv.org/abs/1810.04805> (2019).
7. Russakovsky, O. *et al.* ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *Int. J. Comput. Vis.* **115**, 211–252 (2015).
8. image: Flaticon.com.
9. Rosete-Beas, E., Mees, O., Kalweit, G., Boedecker, J. & Burgard, W. Latent Plans for Task Agnostic Offline Reinforcement Learning. in *Proceedings of the 6th Conference on Robot Learning (CoRL)* (2022).
10. Degraeve, J. *et al.* Magnetic control of tokamak plasmas through deep reinforcement learning. *Nature* **602**, 414–419 (2022).
11. Hügler, M., Kalweit, G., Mirchevska, B., Werling, M. & Boedecker, J. Dynamic Input for Deep Reinforcement Learning in Autonomous Driving. in *2019 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, IROS 2019, Macau, SAR, China, November 3-8, 2019* 7566–7573 (IEEE, 2019). doi:10.1109/IROS40897.2019.8968560.
12. Bionic Pancreas Research Group *et al.* Multicenter, Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **387**, 1161–1172 (2022).
13. Nagy, M., Radakovich, N. & Nazha, A. Machine Learning in Oncology: What Should Clinicians Know? *JCO Clin. Cancer Inform.* 799–810 (2020) doi:10.1200/CCI.20.00049.
14. Farina, E., Nabhen, J. J., Dacoregio, M. I., Batalini, F. & Moraes, F. Y. An overview of artificial intelligence in oncology. *Future Sci. OA* **8**, FSO787 (2022).
15. Bi, W. L. *et al.* Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. *CA. Cancer J. Clin.* **69**, 127–157 (2019).
16. Hosny, A., Parmar, C., Quackenbush, J., Schwartz, L. H. & Aerts, H. J. W. L.



- Artificial intelligence in radiology. *Nat. Rev. Cancer* **18**, 500–510 (2018).
17. Cui, M. & Zhang, D. Y. Artificial intelligence and computational pathology. *Lab. Invest.* **101**, 412–422 (2021).
 18. Miotto, R., Li, L., Kidd, B. A. & Dudley, J. T. Deep Patient: An Unsupervised Representation to Predict the Future of Patients from the Electronic Health Records. *Sci. Rep.* **6**, 26094 (2016).
 19. Kalweit, Maria and Kalweit, Gabriel and Boedecker, Joschka. AnyNets: Adaptive Deep Neural Networks for Medical Data with Missing Values. **IJCAI 2021 Workshop on Artificial Intelligence for Function, Disability, and Health**,..
 20. Nartowt, B. J. *et al.* Robust Machine Learning for Colorectal Cancer Risk Prediction and Stratification. *Front. Big Data* **3**, 6 (2020).
 21. Stark, G. F., Hart, G. R., Nartowt, B. J. & Deng, J. Predicting breast cancer risk using personal health data and machine learning models. *PLOS ONE* **14**, e0226765 (2019).
 22. Isaksson, L. J. *et al.* Machine Learning-Based Models for Prediction of Toxicity Outcomes in Radiotherapy. *Front. Oncol.* **10**, 790 (2020).
 23. Cuplov, V. & André, N. Machine Learning Approach to Forecast Chemotherapy-Induced Haematological Toxicities in Patients with Rhabdomyosarcoma. *Cancers* **12**, 1944 (2020).
 24. Trebeschi, S. *et al.* Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Ann. Oncol.* **30**, 998–1004 (2019).
 25. Bibault, J.-E., Chang, D. T. & Xing, L. Development and validation of a model to predict survival in colorectal cancer using a gradient-boosted machine. *Gut* **70**, 884–889 (2021).
 26. Senders, J. T. *et al.* An Online Calculator for the Prediction of Survival in Glioblastoma Patients Using Classical Statistics and Machine Learning. *Neurosurgery* **86**, E184–E192 (2020).
 27. Ritchie, H., Spooner, F. & Roser, M. Causes of death. *Our World in Data* (2019).
 28. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (WHO IARC). *All cancers. Source: Globocan 2020.* 2 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> (2020).
 29. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
 30. Mukherjee, S. *The emperor of all maladies: a biography of cancer.* (Lions, 2011).



31. Mastroleo, I. *List of reporting guidelines for AI interventions for human health*. <https://zenodo.org/record/7007570> (2022) doi:10.5281/zenodo.7007570.
32. World Health Organization (WHO). *Ethics and governance of artificial intelligence for health*. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240029200> (2021).
33. Commission on Social Determinants of Health. *Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health: final report of the commission on social determinants of health*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43943> (2008).
34. Marmot, M. *The health gap: the challenge of an unequal world*. (Bloomsbury, 2016).
35. American Cancer Society (ACS). *The Global Cancer Burden*. (2022).
36. Ward, E. *et al.* Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status. *CA. Cancer J. Clin.* **54**, 78–93 (2004).
37. Smith, M. J., Axler, R., Bean, S., Rudzicz, F. & Shaw, J. Four equity considerations for the use of artificial intelligence in public health. *Bull. World Health Organ.* **98**, 290–292 (2020).
38. Minssen, T., Gerke, S., Aboy, M., Price, N. & Cohen, G. Regulatory responses to medical machine learning. *J. Law Biosci.* **7**, Isaa002 (2020).
39. Hügler, M., Omoumi, P., van Laar, J. M., Boedecker, J. & Hügler, T. Applied machine learning and artificial intelligence in rheumatology. *Rheumatol. Adv. Pract.* **4**, rkaa005 (2020).



About the Author

Gabriel Kalweit, is the Head of Fundamental AI Research at the Collaborative Research Institute Intelligent Oncology (CRIION) and postdoc at the Department of Computer Science, University of Freiburg.

Maria Kalweit (Huegle), is the Head of Applied AI Research at the Collaborative Research Institute Intelligent Oncology (CRIION) and postdoc at the Department of Computer Science, Universität Freiburg.

Ignacio Mastroleo is the Head of Philosophy of AI for Health at the Collaborative Research Institute Intelligent Oncology (CRIION), Freiburg, he is also Assistant Director of the Program of Bioethics, Instituto de Investigaciones Sociales de América Latina (IICSAL), Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO), Argentina and Researcher the National Scientific and Technical Research Council (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

Joschka Bödecker is the Scientific Director at the Collaborative Research Institute Intelligent Oncology (CRIION) and Professor at the Department of Computer Science, Universität Freiburg.

Prof. em. Dr. Dr. h.c. mult. Roland Mertelsmann, Chairman of the Board of the Mertelsmann Foundation.