



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Entwicklung einer Radiomics-Signatur sowie eines Deep Learning Algorithmus für die Prädiktion von signifikanten Prostatakarzinomen

Autorin: Sarah Elena Schenk
Institut / Klinik: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. U. Attenberger

Das Prostatakarzinom ist weltweit die häufigste maligne Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbezogene Todesursache des Mannes. Jedoch ist die Prävalenz indolenter Tumoren hoch, während das Sterberisiko in westlichen Industrieländern nur 2,5% beträgt.

Laut der Einschätzungen einer Reihe von Studien beläuft sich die Rate der Überdiagnose von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen auf bis zu 67%. Zudem steigen der Anteil falsch-positiver Ergebnisse im Screening und die Komplikationsrate bei Biopsien mit steigendem Lebensalter.

Die Therapieoptionen haben sich in den letzten Jahren zwar erweitert, können jedoch nach wie vor mit erheblich lebensqualitätseinschränkenden, irreversiblen Nebenwirkungen und Komplikationen einhergehen. Entsprechend sollte unbedingt vermieden werden, Patienten mit indolenten Karzinomen einer Therapie zu unterziehen („Übertherapie“).

Die erhebliche Diskrepanz zwischen hoher Inzidenz und Prävalenz einerseits und niedriger Mortalität andererseits begründet die dringende Notwendigkeit, bereits bei Diagnosestellung und auch im Verlauf sicher zwischen klinisch signifikanten Prostatakarzinomen mit Therapieindikation und indolenten Prostatakarzinomen zu differenzieren. Der individuellen Risikostratifizierung kommt auch vor dem Hintergrund eines Undergradings mit potentiell fatalen Folgen ein fundamentaler Stellenwert zu.

Die möglichst präzise Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms ist außerdem Grundvoraussetzung zur Auswahl der bestmöglichen Therapiestrategie. Darüber hinaus hängt das Outcome eines Patienten entscheidend davon ab, wie akkurat prognoserelevante Faktoren wie Tumorlokalisierung, -ausdehnung, -volumen und -aggressivität prä-interventionell eingeschätzt werden.

Bisherige Prognosefaktoren wie Gleason-Score, PSA-Wert und TNM-Stadium gewährleisten nicht in ausreichendem Maße die präzise Charakterisierung von Prostatakarzinomen. Auch die digital-rektale Untersuchung und der transurethrale Ultraschall sind zur Beurteilung lokal fortgeschrittener Karzinome nicht akkurat genug. Z.B. wird bei bis zu 30% der Patienten mit extrakapsulärer Tumorausbreitung diese als bedeutsamer Prognosefaktor mit diesen Methoden nicht erfasst. Auch Lymphknotenmetastasen, die zu den für die Prognose relevantesten Faktoren gehören, werden nicht akkurat genug diagnostiziert. Selbst der Lymphadenektomie als Goldstandard zur Stagingdiagnostik entgehen bis zu 41% der Metastasen.

Der multiparametrischen MRT kommt in der Prostatakarzinom-Diagnostik eine zentrale Bedeutung zu. Durch die verschiedenen Bildgebungstechniken (T_2w , DCE-MR, DWI) haben sich die Anwendungsmöglichkeiten der MRT erweitert. Sie liefert ohne die Nachteile von Strahlenbelastung oder Invasivität sowohl anatomisch-morphologisch als auch funktionell einen hohen Informationsgehalt. Jedoch werden durch die multiparametrische MRT große Datenmengen generiert, deren Interpretation im Sinne des im klinischen Alltag etablierten PI-RADS-Klassifikationssystems sehr komplex und zeitaufwändig sein kann. Zudem stellt neben einer geringen Sensitivität in Bezug auf eine Kapselinfiltration und einer signifikanten Unterschätzung des Tumolvolumens auch die Interreader-Variabilität bei der multiparametrischen MRT ein Problem dar. Auch kommt das Prostatakarzinom in äußerst heterogenen, oftmals multizentrischen Ausprägungen vor, sodass z.B. Mikrosatelliten-Herde nicht erfasst werden.

Diese Problematik begründet die Notwendigkeit neuer diagnostischer Methoden, die auf der einen Seite zwar sensitiv sind, auf der anderen Seite aber eine Risikostratifizierung priorisieren. Radiomics sind eine Methode der Bildanalyse, die quantitative Merkmale aus radiologischen Bilddatensätzen extrahiert und quantifiziert. Somit lassen sich bildphänotypische Merkmale ableiten, die als bildgebende Biomarker verstanden werden können. Zusammen mit der Anwendung künstlicher Intelligenz (Machine

Learning, Deep Learning) sollen Prädiktionen zur klinischen Signifikanz von Prostatakarzinomen möglich werden. Durch diese integrativen Analysealgorithmen soll die herkömmlicherweise sehr untersucherabhängige Befundung der multifaktoriellen Parameter zur genauen Charakterisierung von Prostatakarzinomen objektivierbar werden.

Ziel dieser Studie war es, durch die integrative Analyse bildgebender Parameter einen Analysealgorithmus zu entwickeln, der es ermöglicht, Patienten mit signifikantem Prostatakarzinom noch vor Biopsie oder Operation zu identifizieren.

Mit diesem Ziel wurden Methoden des Machine Learning bzw. Deep Learning in einem schichtbasierten Ansatz auf multiparametrische MRT-Aufnahmen angewendet. Dazu wurden die Schritte einer Radiomics- bzw. Machine Learning-Pipeline durchgeführt.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden 297 Patienten nach bestimmten Einschlusskriterien identifiziert.

Zunächst wurde in den T₂w-Bildern und ADC-maps die Prostata manuell in die Zonen periphere Zone, Transitionalzone und das gesamte Organ segmentiert. Als Referenzstandard wurden die einzelnen Schichten der MRT durch Fachärztinnen und Fachärzte der Urologie und Radiologie konsensuell histopathologisch korreliert und Labels vergeben (benigne Läsion/indolentes PCa/signifikantes PCa). Die segmentierten Regions of Interest dienten als Input für die Extraktion von Radiomics Features der Klassen Shape-Features, First-Order-Statistics und Textur-Features.

Die Datensätze der Kohorte wurden in ein Trainings- und ein Validierungs-Datensatz aufgeteilt. Es wurden verschiedene Machine-Learning-Modelle trainiert. Die Support Vector Machine erbrachte die beste Performance und wurde daher auf den Validierungs-Datensatz angewandt. Das Modell erreichte bei der Klassifikation des Trainings-Datensatzes in „benigne Läsion“ oder „Vorliegen eines PCa“ eine AUC von 0,88 und am Validierungs-Datensatz 0,86. Bei der Klassifikation in die beiden Kategorien „klinisch signifikantes PCa“ oder „benigne Läsion bzw. klinisch nicht signifikantes PCa“ wurde eine AUC von 0,79 (Trainings-Set) und 0,83 (Validierungs-Set) erzielt.

Außerdem wurde ein zonaler Ansatz exploriert, bei dem die periphere Zone und Transitionalzone getrennt voneinander analysiert wurden. Dieser Ansatz erbrachte in dieser Studie im Vergleich zum nicht-zonalen Ansatz schlechtere Ergebnisse (Klassifikation in „benigne Läsion“ oder „PCa“ nur in der peripheren Zone mit einer AUC von 0,75).

Alternativ zum Radiomics-Machine-Learning-Ansatz wurde ein Deep Learning-Ansatz exploriert. Bei schichtweiser Analyse war die Performance des Deep Learning-Klassifikationssystems nicht zufriedenstellend. Im zweiten Schritt wurde ein Sequence-Model angewandt. Die Performance war mit einer AUC von 0,81 für die Klassifikation in „benigne Läsion“ oder „PCa“ besser als PI-RADS (AUC von 0,77), welches ein im klinischen Alltag fest etabliertes diagnostisches Klassifikationssystem ist. Auch bei der Differenzierung zwischen „klinisch nicht signifikantes PCa“ und „klinisch signifikantes PCa“ übertraf das Sequence-Model die PI-RADS-Performance (AUC von 0,86 vs. 0,83).

Diese Studie konnte zeigen, dass aus multiparametrischen MRT prädiktive Radiomics Features abgeleitet werden können. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, mit einem Radiomics-basierten Machine Learning-Modell oder auch einem automatisierten Deep Learning-Modell in den diagnostischen Qualitätsbereich des menschlichen Readers zu gelangen.

Die Ergebnisse dieser Studie können dazu beitragen, eine zuverlässige Radiomics-Signatur und einen Machine Learning- bzw. Deep Learning-Algorithmus zur Prädiktion klinisch signifikanter Prostatakarzinome für die klinische Anwendung zu entwickeln, der sich als Künstliche Intelligenz-Lösung zur verbesserten Risikostratifizierung von Patienten mit Prostatakarzinom in den klinischen Alltag implementieren ließe.