

## **-Zusammenfassung-**

Patrick Salome  
Dr. sc. hum.

### **Dosimics-enhanced prediction modeling: An Artificial intelligence-based workflow in radiation oncology**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Jürgen Debus

Krebs ist heute die zweithäufigste Todesursache weltweit. Chirurgischen Eingriff, einer Strahlentherapie, einer systemischen Therapie (z.B. Chemotherapie bzw. Immuntherapie) oder aus deren Kombination sind Eckpfeiler der derzeitigen Krebstherapie. Mehr als die Hälfte der Krebspatienten erhält im Laufe ihrer Behandlung eine Strahlentherapie, entweder zu kurativen oder palliativen Zwecken, wodurch sie eine wichtige Rolle in der Krebsbehandlung spielt. Im Laufe der Jahre wurde die Durchführung der Strahlentherapie verbessert, um die auf den Tumor abgegebene Strahlendosis zu optimieren und möglichst viel gesundes Gewebe zu schonen. Die Ermittlung von Faktoren, die sich auf die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen im Normalgewebe und die Tumorkontrolle auswirken, ist für die Verbesserung der Behandlungsplanung und folglich des Behandlungsergebnisses von großer Bedeutung. In dieser Arbeit wurde die Analyse der Dosisverteilung (Dosimics), mit Bildgebungsmerkmalen (Radiomics) und klinischen Informationen kombiniert. Die medizinischen Informationsschichten wurden integriert, um relevante Merkmale zu identifizieren, welche das Therapieergebnis beeinflussen. Zu diesem Zweck wurde ein auf künstlicher Intelligenz basierender Arbeitsablauf für die Datenkuratierung, Datenvorverarbeitung und Datenanalyse entwickelt. Um eine genaue Modellierung zu ermöglichen, müssen die verwendeten Datensätze adäquat kuratiert sowie vollständig und standardisiert strukturiert sein. Daher wurde im ersten Schritt ein auf Deep Learning basierendes Tool zur Datenkuratierung implementiert. Dieses organisiert medizinische Bildgebungsdaten aus retrospektiv zusammengestellten klinischen Kohorten in die gewünschten Strukturen und spart somit Zeit bei der Datenaufbereitung. Das entwickelte Tool erbrachte eine überlegene Leistung bei der inhaltsbasierten Klassifizierung von MRT-Sequenzen des Gehirns im Vergleich zur herkömmlichen textbasierten Klassifizierung. Ein Ansatz, welcher auch bei anderen Studien zur Bildanalyse mit Klassifizierungsaufgaben eingesetzt werden kann, die diesem ähnlich sind. Ein wichtiger Schritt bei der Vorverarbeitung von Magnetresonanzbildern ist die Normalisierung der Bildintensität, da Magnetresonanzbilder in willkürlichen Einheiten gemessen werden, jedoch für eine angemessene Computeranalyse ähnliche Skalen haben sollten. Bei der Suche nach einer geeigneten Normalisierungsmethode wurde festgestellt, dass sich die Intensitätsnormalisierung direkt auf die Gesamtleistung der radiometrischen Modelle auswirkt. Zudem wurden zwischen den verschiedenen Sequenzen unterschiedliche Leistungen festgestellt. Daher empfiehlt sich ein differenzierterer Ansatz, denn die Leistung des Intensitätsnormalisierungsalgorithmus hängt von der jeweiligen Magnetresonanzsequenz ab. Folglich wurde eine Methodik entwickelt, die für jeden beliebigen Magnetresonanzbildatensatz, der eine Intensitätsnormalisierung erfordert, eingesetzt werden kann. Dies erleichtert die Suche

nach einer Methode und unterstreicht die Notwendigkeit, die angewandte Normalisierungsmethode in zukünftigen Studien anzugeben. Nach der Fertigstellung des Radiomics- und Dosiomics-Arbeitsablaufs konzentrierte sich der zweite Teil dieser Arbeit auf die Verbesserung der Schätzung der Tumorkontroll- und Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit sowie auf die prognostische Stratifizierung von Patienten durch einen multimodalen Ansatz. Dieser beinhaltet Radiomics-Merkmale basierend auf Bilddaten, die vor der Strahlentherapie erhoben wurden, Dosiomics-Merkmale aus der Dosisverteilung selbst, klinische Parameter und Behandlungsergebnisse für drei Kohorten. Die Kohorten beinhalten jeweils das rezidivierende hochgradige Gliom, das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom im Frühstadium und Kopf-Hals-Tumoren mit den entsprechenden organischen Entitäten, d. h., Gehirn, Lunge sowie Kopf und Hals. In allen drei Kohorten wurde ein Anstieg des Konkordanzindex von 10-20% für die Wahrscheinlichkeitsendpunkte Tumorkontrolle und Normalgewebekontrolle beobachtet, wenn signifikante radiomische und dosiomische Merkmale mit der klinischen Signatur kombiniert wurden. Dies deutet darauf hin, dass multimodale Modelle zu fortschrittlichen und komplexen Schätzungen des Behandlungsansprechens führen können. Es zeigte sich, dass die räumlichen Merkmale der Dosisverteilung mit der Entwicklung von Komplikationen im Normalgewebe (Xerostomie und Fibrose) in Zusammenhang stehen und als Mittel zur Optimierung der Behandlungspläne dienen könnten. Auch bei der Bewertung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) zeigten sich Zusammenhänge mit den medizinischen Informationsquellen, die das hohe Maß an inter- und intratumoraler Heterogenität und die Notwendigkeit der Anpassung von Behandlungsschemata unterstreichen. Durch die kombinierte Signatur konnten prognostische Gruppen mit hohem bzw. niedrigem Risiko für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und strahleninduzierte Toxizität ermittelt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es gewisse Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Modalitäten gibt und dass die Integration multimodaler Informationen gegenüber der unimodalen prognostischen Trennung überlegen ist. Daher können multimodale Prognostikatoren die Entscheidungsfindung bei der Behandlung verbessern und unterstreichen die Bedeutung der Berücksichtigung biologischer, physikalischer und morphologischer Daten für die Patientenstratifizierung. Da die vorgeschlagenen Modelle eine vielversprechende Leistung sowohl für die Schätzung der Tumorkontrolle als auch der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen im Normalgewebe zeigten, sind prospektive Studien zu den vorgeschlagenen multimodalen Modellen angezeigt. Da haben sie das Potential die personalisierte Strahlentherapie weiter voranzubringen.