

Francesco Sforazzini
Dr. sc. hum.

Development of Machine Learning-based Spatially and Temporally Resolved 4D Radiomics in Radiation Oncology

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

Radiomics ist ein sich entwickelndes Forschungsgebiet, in dem räumlich aufgelöste quantitative Merkmale aus medizinischen Standardbildern extrahiert werden. Diese werden in klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen für die Präzisionsdiagnose und die Anpassung der Behandlung eingesetzt, was ein leistungsstarkes Instrument in der modernen Medizin darstellt. Allerdings fehlt es in diesem Bereich noch an standardisierten und reproduzierbaren Analyseabläufen, was die Anwendung in der klinischen Routine derzeit einschränkt. Daher konzentriert sich diese Arbeit auf die Entwicklung einer flexiblen und robusten Analysepipeline, die es ermöglicht, Radiomics zuverlässig und robust in der klinischen Entscheidungsfindung einzusetzen. Die Entdeckung von Radiomics-Merkmalen, die mit dem Tumor-Immunstatus (PD-L1) und dessen 4D-Longitudinalentwicklung nach Strahlentherapie bei Patienten mit Glioblastom-Tumoren in dieser Arbeit korrelieren, unterstreicht die Leistungsfähigkeit von Radiomics und der entwickelten Plattform zur Identifizierung neuer bildgebender Biomarker und Therapiesurrogate.

Zur Erleichterung der Datenkuration für Bilder, die aus verschiedenen klinischen Einrichtungen stammen, wurde ein neues Python-basiertes Tool, PyCURT, entwickelt, das sowohl inhalts- als auch metadatenbasierte Datensortierungstechniken nutzt. Insbesondere wurde ein neuartiger, auf Deep Learning basierender Ansatz, BP-Class, als Teil von PyCURT implementiert, um automatisch die anatomischen Regionen zu klassifizieren, die in den einzelnen MR- bzw. CT-Bildern gescannt wurden. Er kann mit hoher Genauigkeit zwischen Kopf-Hals-, Bauch-Becken- und Lungenregionen unterscheiden. Darüber hinaus nutzt PyCURT DICOM-Metadaten, um die Strahlentherapie-Daten zu erkennen und miteinander zu verknüpfen. Auf diese Weise ermöglicht PyCURT eine umfassende und robuste multizentrische medizinische Bildkuration.

Um das Problem der Reproduzierbarkeit und der Standardisierung von Arbeitsabläufen zu lösen, wurde ein zweites Tool, RADIANTS, entwickelt, das ein flexibles und einfach zu bedienendes Framework für die Konfiguration benutzerdefinierter Radiomicsanalysen in einer reproduzierbaren Umgebung bietet. Es enthält einen Standard-Radiomics-Workflow für die Vorverarbeitung und Registrierung. Darüber hinaus wurden zwei auf Deep Learning basierende Segmentierungsmethoden entwickelt und in RADIANTS integriert. Die erste Methode war in der Lage, die Lunge aus CT-Bildern sowohl von fibrotischen als auch von gesunden Mäusen genau zu segmentieren, was durch einen hohen Dice-Score und eine niedrige Hausdorff-Distanz belegt wurde. Nach einem erneuten Training mit Hilfe eines Transfer-Learning-Ansatzes war sie auch in der Lage, die Lungen von hochauflösenden Mäusen und menschlichen CT-Bildern zu segmentieren. Der zweite Ansatz wurde für die Segmentierung von Gross Tumor Volume (GTV) aus MR-Bildern von hochgradigen Gliomen vor der Behandlung trainiert, wo er sowohl in Bezug auf den Dice-Score als auch auf die Hausdorff-Distanz genaue Ergebnisse erzielte. Anschließend wurde untersucht, ob die GTV-Segmentierung auch in der Nachbeobachtungsphase zuverlässig ist. Schließlich wurden die mit der vorgeschlagenen Methode erstellten Abgrenzungen mit denen verglichen, die von drei unabhängigen menschlichen Gutachtern manuell konturiert wurden.

Die zuvor etablierten Werkzeuge wurden dann zur Beantwortung einer klinisch relevanten Frage eingesetzt. Kann der PD-L1-Status des Tumors mit radiologischen Merkmalen korreliert werden, um den Immunstatus des Tumors zu identifizieren und zu verfolgen? Aus MR-Bildern vor der Behandlung wurde ein aus der Radiomics abgeleiteter Score (PD-L1 R-Score) ermittelt, der eine prognostische Stratifizierung der Patienten in zwei unterschiedliche Kohorten ermöglicht. Patienten mit Tumoren mit hoher PD-L1 Expression hatten eine bessere Prognose. Schließlich zeigte eine Machbarkeitsstudie vielversprechende Ergebnisse, die belegen, dass die dynamische Veränderung des PD-L1 R-Radiomics-Surrogats im Laufe der Zeit eine weitere prognostische Stratifizierung von Patienten mit Glioblastom ermöglichen könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein umfassender Analyserahmen geschaffen wurde, um die derzeitigen Beschränkungen der Radiomics zu überwinden und den Weg für den Durchbruch der Radiomics in der klinischen Anwendung zu ebnen. Hierbei könnte Radiomics als attraktives Mittel zum Monitoring des Tumorimmunsystems dienen.