



WHITE PAPER

Mehr Qualität in der personalisierten Medizin mit Radiomics

Bremen, 5. Juli 2016



Vorwort

Tagtäglich entstehen in Kliniken, Instituten und Niederlassungen radiologische Bilddaten, die jenseits der spezifischen Fragestellung und Diagnose ungenutzt bleiben. Diese radiologischen Bildinformationen bieten jedoch die Chance, Therapieentscheidungen zu verbessern, individuelle Überwachungsstrategien zu entwickeln oder aber die Zahl redundanter Untersuchungen von Patienten zu reduzieren. Voraussetzung hierfür ist eine strukturierte, detaillierte und quantitative Analyse der Bilddaten.

In jüngster Vergangenheit ist daher ein neues Forschungsgebiet entstanden, das unter dem Namen „Radiomics“ die systematische, rechnergestützte Analyse von Bilddaten entlang einer hohen Anzahl unterschiedlicher Bildmerkmale in Korrelation zu molekularbiologischen und klinischen Differenzierungsmerkmalen zum Ziel hat.

In Deutschland hat sich eine breite strategische Allianz gebildet, zu der universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen ebenso gehören wie auch Universitätskliniken, IT-Startups und die radiologische Fachgesellschaft. Ziel dieser Allianz ist die gemeinsame Initiierung eines koordinierten, multizentrischen Forschungsvorhabens zur Entwicklung, Standardisierung und Evaluation von Radiomics-Algorithmen am Beispiel unterschiedlicher benignen, chronischer und maligner Erkrankungen.

Am Ende dieses höchst innovativen anwendungsorientierten Forschungsprojekts werden neue Verfahren stehen, die für die medizinische Diagnostik und damit auch für die personalisierte Medizin insgesamt höchste Relevanz haben und Patienten unmittelbar zugute kommen.

In dem vorliegenden White Paper stellen wir Radiomics als ein innovatives Forschungsthema vor, das nicht zuletzt auch technologisch, medizinisch und gesundheitsökonomisch von herausragender Bedeutung ist. Um dieses Potenzial auszuschöpfen, ist eine umfassende finanzielle Förderung diesbezüglicher Forschung notwendig.

Ron Kikinis

Prof. FB3, Uni Bremen, Institutsleiter, Fraunhofer MEVIS Bremen, Director, Surgical Planning Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, Prof. of Radiology, Harvard Medical School, Boston, MA



Präambel

Autoren: R. Kikinis¹, G. Krombach², S. Schönberg³, H.-G. Stavjinski⁴

Mit der sogenannten individualisierten oder personalisierten Medizin („Precision Medicine“) hat in der Gesundheitsforschung ein Diagnose- und Therapiekonzept Einzug gehalten, das auf die frühzeitige diagnostische Erfassung von Parametern abzielt, die eine präzise Vorhersage des Therapieerfolgs ermöglichen und dabei helfen, individuell angepasste Therapien bei Subgruppen von Patienten auszuwählen. In der Praxis besteht die Herausforderung für die behandelnden Ärzte darin, für jeden individuellen Patienten die Therapie mit der höchsten Erfolgsrate und den geringsten Nebenwirkungen unter Wahrung ökonomischer Rahmenbedingungen festzulegen oder aber die Entscheidung zu treffen, keine Therapie anzustrengen.

Personalisierte Therapien in der Tumormedizin

Bei der Behandlung von Tumorerkrankungen kann die moderne Medizin in der Regel auf mehr als eine Therapieoption zurückgreifen. Allerdings ist die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Therapie für jeden Patienten unterschiedlich. Genanalysen aus Gewebeproben haben gezeigt, dass dies auf Mutationen und unterschiedliche Genexpressionen, d. h. phänotypische Ausprägungen des Genotyps, zurückzuführen ist. Selbst Tumoren, die grundsätzlich eine gleiche Gewebestruktur aufweisen, sprechen aufgrund einer intratumoralen Heterogenität unterschiedlich gut auf identische Therapieschemata an. Komplexe, multifaktoriell bedingte Erkrankungen wie beispielsweise das Rektumkarzinom werden zudem durch epigenetische Faktoren wesentlich mitbeeinflusst.

Möglichkeiten und Grenzen der Genanalyse bei Tumorerkrankungen

Bei bösartigen (malignen) Tumorerkrankungen, bei denen die operative Entfernung des Primärtumors den ersten Therapieschritt darstellt, können Genanalysen einfach aus dem Tumorgewebe erfolgen. Dieses Vorgehen ist beispielsweise bei Mammakarzinomen klinisch etabliert, um bei erkrankten Patientinnen aus dem operativ entnommenen Brustkrebsgewebe das Vorhandensein des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors „HER2/neu“ zu bestimmen, der bei 25 Prozent aller Patientinnen mit Mammakarzinom exprimiert wird. In diesen Fällen kommt eine Therapie mit Trastuzumab (Handelsname Herceptin®, Hersteller Roche) zur Anwendung. Trastuzumab ist ein Antikörper, der HER2/neu-Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Krebszellen bindet, sodass deren Wachstum gehemmt wird. Das Rückfallrisiko bzw. das Auftreten von Metastasen nach einer Operation kann so deutlich reduziert werden.

¹ Prof. Dr. med. Ron Kikinis, Institutsleiter Fraunhofer MEVIS, Bremen, Leiter AG MIC, FB3, Uni Bremen

² Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach, M(H)BA, Direktorin der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen, Vorsitzende der Konferenz der Lehrstuhlinhaber für Radiologie

³ Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Schönberg, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Präsident-elect Deutsche Röntgengesellschaft e.V.

⁴ Dr. Hans-Georg Stavjinski, Deutsche Röntgengesellschaft e.V., Geschäftsstelle Berlin

Anders verhält es sich bei malignen oder chronischen benignen Tumorerkrankungen, bei denen nicht als erster Therapieschritt eine chirurgische Exzision durchgeführt wird. In diesen Fällen sind Genanalysen bezüglich Umsetzung und Erkenntnisgewinn differenzierter zu bewerten. Biopsien stellen invasive Eingriffe dar, die potentiell risikobehaftet sind und im Verlauf einer Erkrankung nicht beliebig an jeder Stelle der Tumormanifestation wiederholt werden können, auch wenn dies medizinisch geboten scheint, um im Zeitverlauf sich verändernde Genexpressionen frühzeitig zu erkennen. Die Genexpression in einem Tumorgewebe ist zudem meistens inhomogen. Dies ist der Fall, wenn mehrere klonale Subpopulationen im gleichen Tumor nebeneinander existieren. Ein sogenannter „Biopsiefehler“ tritt auf, wenn die Gewebeprobe aus einer Region, in der eine Mutation vorliegt, das Ansprechen auf eine Therapie nahelegt, während benachbarte Bereiche mit einer anderen klonalen Subpopulation eine Mutation aufweisen, aus der sich ein fehlendes Ansprechen auf ebendiese Therapie ableitet.

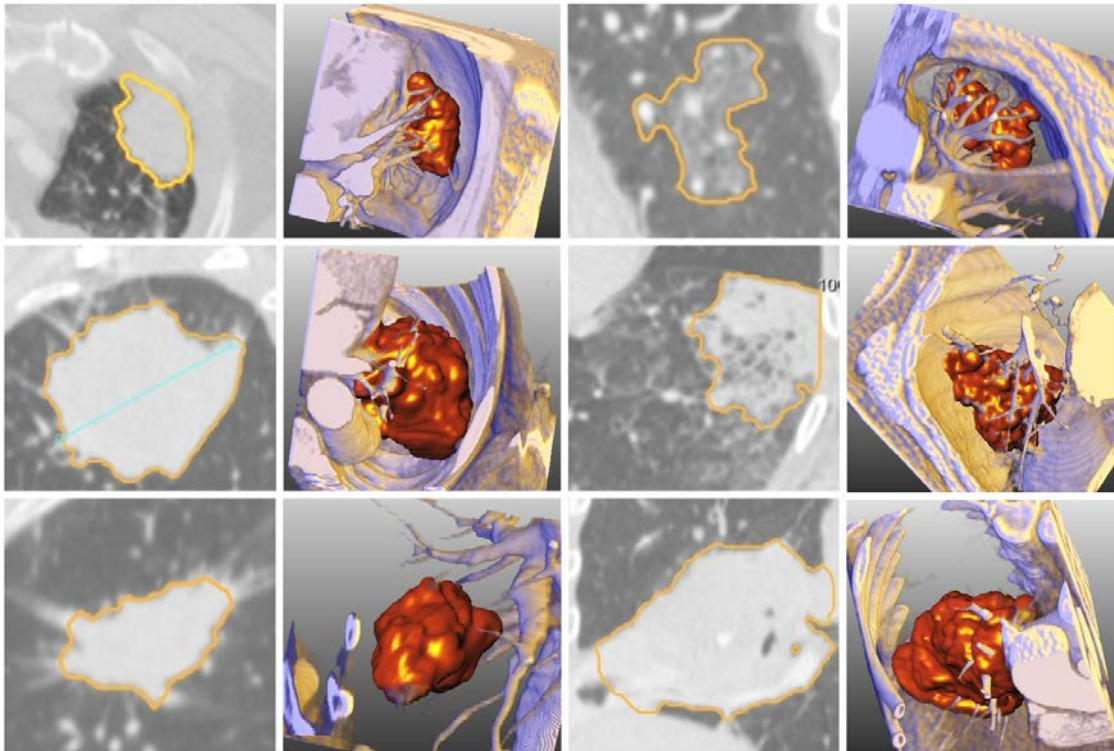
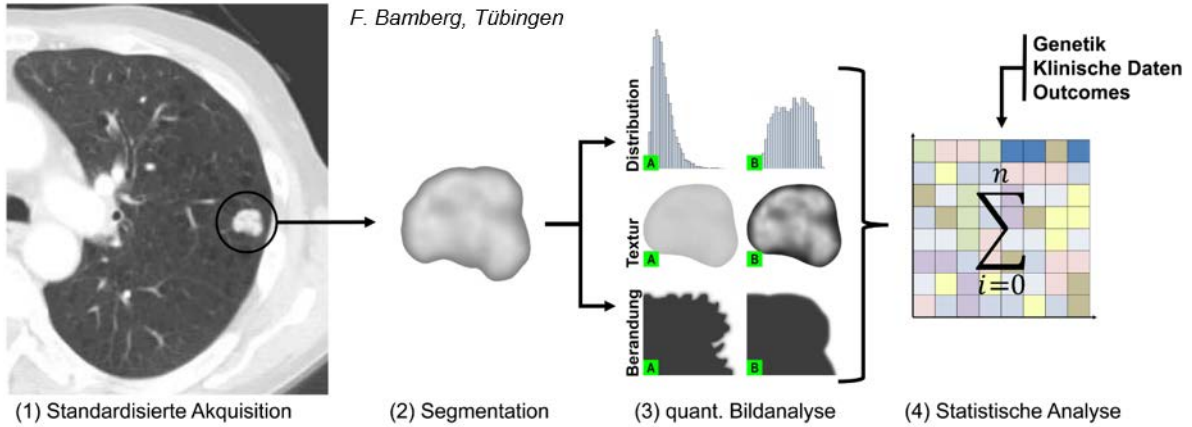
Bildgebung als Schlüssel der personalisierten Medizin

Das Ziel, die medizinische Versorgung in Deutschland zu „personalisieren“, d. h. für jeden einzelnen Patienten die Therapie mit der höchsten Erfolgswahrscheinlichkeit identifizieren zu können, ist nur mithilfe innovativer diagnostischer Analyseverfahren zu erreichen. Hier wird die medizinische Bildgebung eine herausragende Rolle einnehmen.

Bildgebende diagnostische Verfahren sind in fast allen medizinischen Fachgebieten etabliert und kommen für die Darstellung pathologischer Gewebsveränderungen insbesondere in der Tumormedizin regelmäßig zum Einsatz. Der Ansatz, Bilddaten entlang einer großen Anzahl quantitativer Bildmerkmale systematisch zu analysieren, verspricht eine Detailtiefe, die mit der Routinebefundung bisher nicht erzielt werden kann. Der Vorteil liegt neben der fehlenden Invasivität darin, das Risiko eines „Biopsiefehlers“ umgehen zu können und Verlaufskontrollen durchzuführen, die Veränderungen auch im Rahmen der Nachsorge zeitgerecht erfassen.

Deep Learning in der bildgebenden Diagnostik

Die systematische, rechnergestützte Analyse von Bilddaten entlang einer hohen Anzahl unterschiedlicher Bildmerkmale in Korrelation zu molekularbiologischen und klinischen Differenzierungsmerkmalen wird unter dem Begriff „Radiomics“ zusammengefasst. Dabei werden in einem ersten Schritt Bilddaten segmentiert und klassifiziert. Die für bestimmte Gruppen (Krankheitsbilder) definierten Bildmerkmale bilden die Grundlage für eine rechnergesteuerte Überprüfung des gesamten Bilddatenbestands. Hier wird zum einen die Existenz von Bildmerkmalen erfasst, zum anderen aber auch deren Ausprägungsgrad quantifiziert. Dabei kommen – in Kombination mit maschinellem Lernen – Werkzeuge der Bildverarbeitung und der Bildanalyse zur Anwendung, die bei der Befundung in der klinischen Routine bislang keine Rolle spielen.



Phenotyping - from size, shape, texture and patterns to modalities and disciplines; CT image data courtesy by S. Schönberg & T. Henzler, Mannheim; Visualizations by J.-M. Kuhnigk, Bremen

Durch die Summation der Bildmerkmale entsteht ein kartierbarer „Fingerabdruck“ („Heatmap“) eines Bilddatensatzes, der das Vorhandensein und den Ausprägungsgrad der unterschiedlichen Bildmerkmale wiedergibt. Die quantifizierten Bildmerkmale werden grafisch so bearbeitet, dass die analysierten Parameter anschaulich dargestellt sind.



Deep Knowledge durch Radiomics

Die hohe Anzahl quantitativ auswertbarer Bildmerkmale ermöglicht eine Detailtiefe, die mit der Routinebefundung in Kliniken nicht erzielt werden kann. Durch die softwarebasierte Klassifikation der Bilddaten bzw. der Definition von Bildmerkmalen können unter Einsatz maschinebasierten Lernens Korrelationen zwischen radiologischen, klinischen und molekularbiologischen Daten gezielt hergestellt werden, die eine Prognoseabschätzung hinsichtlich Therapieansprechen, rezidivfreiem Überleben sowie genereller Überlebensrate ermöglichen. Entscheidend hierfür ist, dass bei Radiomics auch bis zu mehrere Hundert Bildmerkmale quantifiziert werden, die in gegenwärtigen schriftlichen Befunden keine Beachtung finden (können). Kürzlich durchgeführte Untersuchungen an rund 1.000 Patienten belegen, dass mithilfe von Radiomics qualifizierte Aussagen über die Prognose von Erkrankungen⁵, Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung⁶ sowie das Ansprechen auf spezifische Therapien getroffen werden können.

Radiomics bietet damit die Chance, die personalisierte Medizin in der Breite der medizinischen Versorgung auf ein neues Qualitätslevel zu heben.

Erweiterte Korrelationsräume

Die durch Radiomics gewonnenen Daten können auch mit anderen Analyseverfahren kombiniert werden. So wird unter dem Begriff „Radiogenomics“ die kausale Verknüpfung von Radiomics-Daten mit Genanalysen aus Zellen eines pathologischen Prozesses zusammengefasst. Unterschiedliche Forschergruppen konnten bereits nachweisen, dass die Radiomics-Ergebnisse sowohl mit den TNM-Stadien der Patienten als auch mit deren Prognose korrelierten. Ferner gaben die Radiomics-Daten konkrete Hinweise über das potentielle Ansprechen unterschiedlicher Therapiekonzepte. In weiteren Studien wurde aufgezeigt, dass Radiomics-Datensätze mit histologischen Merkmalen wie der Mikrogefäßinvasion eines Tumors korrelieren. Auf diese Weise konnten Radiomics-Daten genutzt werden, um nicht-invasiv Tumoren hinsichtlich ihrer ansonsten nur mikroskopisch sichtbaren Eigenschaften zu charakterisieren. Unterschiedliche Arbeitsgruppen haben jeweils unterschiedliche Programme und Algorithmen eingesetzt, um die hierfür notwendigen Bildmerkmale zu extrahieren. In früheren Studien wurden diese Bildmerkmale sogar noch manuell aus den Datensätzen herausgezogen.

Standardisierung als Forschungsauftrag

Radiomics ist ein noch sehr junges Forschungsgebiet. Bislang waren mehrheitlich maligne Erkrankungen Gegenstand von Untersuchungen und Auswertungen. Nur sehr wenige Studien befassen sich mit nicht-malignen Erkrankungen.⁷ Für beide Anwendungsfelder gilt jedoch, dass Standards hinsichtlich der Radiomics-Analysen und der eingesetzten Algorithmen fehlen. Voraussetzung für die Entwicklung und Standardisierung von Radiomics-Algorithmen ist daher eine enge Kooperation und Zusammenarbeit von in der Bildanalyse erfahrenen Informatikern und klinisch tätigen Radiologen.

⁵ Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, Hou Y, Grossmann P, Lee SW, Mak RH, Aerts HJ. Radiother Oncol. 2016 Apr 13

⁶ CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer. Huynh E, Coroller TP, Narayan V, Agrawal V, Hou Y, Romano J, Franco I, Mak RH, Aerts HJ. Radiother Oncol. 2016

⁷ Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiane M, Bonow RO, Huang CC, Deo RC. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131:269–279



Gegenstand eines gemeinsam initiierten, multizentrischen Forschungsvorhabens ist die Entwicklung und Evaluation von Algorithmen entlang unterschiedlicher benigner, chronischer und maligner Erkrankungen. Hierzu zählen beispielsweise interstitielle Lungenerkrankungen, chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie, Koronarsyndrom, Bronchialkarzinom, multiples Myelom, Sarkome sowie Lebertumoren. Dabei geht es zum einen um die Identifizierung und Festlegung von Bildmerkmalen, die für die unterschiedlichen Erkrankungen und deren genetische und epigenetische Definition am aussagekräftigsten sind. Zum anderen werden die Radiomics-Daten mit den klinischen Ergebnissen hinsichtlich der unterschiedlichen Therapien korreliert.

Im Gegensatz zur Nationalen Kohorte (NAKO), bei der Bilddaten von MRT-Untersuchungen erhoben und ausgewertet werden, die von gesunden Personen stammen, stehen bei diesem Forschungsprojekt die Bilddaten von Patienten im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses, um gezielt die Phänotypisierung von Erkrankungen voranzutreiben. Radiomics greift dabei grundsätzlich nur auf die Bilddatensätze zurück, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben werden.

Auch wenn Leitlinien für Untersuchungsprotokolle vorliegen, sind diese derzeit insbesondere für benigne Erkrankungen nur wenig standardisiert. In der Praxis wenden Institute und Kliniken jeweils etwas abweichende Untersuchungsprotokolle an. Dies trifft bereits auf CT-Untersuchungen des Thorax mit der Indikation Bronchialkarzinom zu. Für Untersuchungen des Abdomens, insbesondere mit der Magnetresonanztomographie, sind die Freiheitsgrade und damit auch die Zahl der Protokollvariationen noch deutlich höher. Eines der mit dem Forschungsprojekt verbundenen Ziele besteht deshalb auch darin, mit Unterstützung der Deutschen Röntgengesellschaft als zuständiger Fachgesellschaft detaillierte und standardisierte Protokollempfehlungen für die Untersuchung von den Erkrankungen zu entwickeln, die Gegenstand des Forschungsvorhabens sind.

Eine weitere Standardisierungsanforderung besteht hinsichtlich der verwendeten Bilddatensätze. Bei Herstellern von Geräten gleicher Modalitäten wie beispielsweise der Computertomographie ist es üblich, durch technische Modifikationen im Detail Alleinstellungsmerkmale hinsichtlich der Bildgebung zu generieren. Dies hat zur Folge, dass bei Untersuchungen an unterschiedlichen Geräten auch unterschiedliche Bilddatensätze erstellt werden. Notwendig ist daher auch eine softwaregesteuerte „Normalisierung“ bzw. Standardisierung der Datensätze, um eine Vergleichbarkeit im Rahmen der Radiomics-Analyse zu gewährleisten. Hierzu müssen komplexe Nachverarbeitungsalgorithmen zur Standardisierung der Datensätze, beispielsweise in der Computertomographie auf Basis des Röntgenenergiespektrums, der Schichtdicke und Faltungskerne etc., entwickelt werden.

Breite Forschungsallianz

Radiomics ist ein Forschungsthema, das technologisch, medizinisch und gesundheitsökonomisch von herausragender Bedeutung ist. Am Ende eines höchst innovativen anwendungsorientierten Forschungs- und Entwicklungsprozesses stehen neue Verfahren, die für die medizinische Diagnostik und damit auch für die personalisierte Medizin insgesamt höchste Relevanz haben und Patienten unmittelbar zugutekommen. Eine breite strategische Allianz aus universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Universitätskliniken, IT-Startups und medizinischer Fachgesellschaft hat sich deshalb zusammengefunden, um die Umsetzung dieses einzigartigen Projekts gemeinsam anzugehen.

Um das Potenzial von Radiomics auszuschöpfen, ist eine umfassende finanzielle Förderung dieser Forschungsinitiative notwendig.



Radiomics für Radiologen



Inhalt

Einführung	11
Computer Science Topics	12
Day 1: Introduction to Computer Topics.....	12
Session I.....	13
Segmentation: Jan Moltz, Björn Menze.....	13
Classification: Bram van Ginneken.....	14
Registration and data fusion: Jan Modersitzki.....	15
Multi-modal quantification: Horst Hahn	16
Physiologic Imaging: Matthias Günther.....	18
Standardization/interoperability: Marco Nolden, Andrey Fedorov.....	19
How to put it all together: Bioinformatics analysis: Hans Meine, Stephen Yip.....	20
Session II.....	22
NCI (USA) activities: Radiomics in 3D Slicer, TCIA, OHIF etc.: Andrey Fedorov, Stephen Yip ...	22
Vendor neutral archive system architecture for central storage and analysis, including quality assurance at upload: Matthias Günther	26
Konsensus on Systemarchitektur: Marco Nolden, Hans Meine	26
Policy and governance: Lessons from NAKO: Fabian Bamberg	27
Activities in the AG Onkologische Bildgebung of the DRG and Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung: David Bonekamp (DKFZ)	28
Clinical Topics	29
Day 2: Introduction Clinical Topics	29
Session III.....	30
Introduction: Definition of clinical and genotype targets: Stefan Schönberg.....	30
Review of current literature: Thomas Henzler.....	30
Biomarkers: Mathias Prokop	32
Ground truth and clinical endpoints: Thomas Vogl, Boris Bodelle	32
Protokolle für die Bildgebung: Standardisierung und Harmonisierung: Gabriele Krombach, Wieland Sommer.....	33



Session IV.....	34
Uni Giessen: interstitial lung disease and CTEPH (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension), Gabriele Krombach.....	34
Universitätsmedizin Mannheim: Coronary disease, Stefan Schönberg	35
LMU München: Bildgebung beim akuten Schlaganfall, Wieland Sommer.....	36
Uni Lübeck: Pulmonary fibrosis, Jörg Barkhausen	37
Uni Ulm, Uni Heidelberg: Multiparametrische Analyse bei Pankreaskarzinomen, Jochen Steinacker, Stefan Schmidt, Albert Strauß.....	37
Uni Frankfurt, Uni Heidelberg: Liver, Thomas Vogl, Boris Bodelle, Albert Strauß	39
Uni Köln: Bronchialkarzinom, David Maintz	41
Prostate: Prostata, Tobias Penzkofer (Charité Universitätsmedizin Berlin), David Bonekamp (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ).....	43
Teilnehmer & Kontaktdaten.....	46



Einführung

Am 15.-17. Juni 2016 fand ein Workshop zum Thema Radiomics in Bremen statt. Dieser Workshop wurde von der Creative Unit IOI der Universität Bremen mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und in Kooperation mit der Deutschen Röntgengesellschaft e.V. und der Konferenz der Lehrstuhlinhaber in der Radiologie durchgeführt. Der Zweck des Workshops war es, eine Übersicht über den "state of the art" in Radiomics zu präsentieren und gemeinsam Strategien zu formulieren, wie das Thema als grundlegende Technologie in die Praxis der Medizin, spezifisch der Radiologie, eingebracht werden kann.

Der Workshop wurde initiiert durch eine allgemeine Einladung an die Mitglieder der Konferenz der Lehrstuhlinhaber für Radiologie e.V. (KLR). Interessierte Kliniken benannten auch die Informatiker, mit denen gemeinsam an diesem Thema geforscht wird. Ergänzt wurde die Teilnehmerliste durch eine Anzahl von internationalen Forschern, welche auf diesem Gebiet tätig sind.

Der folgende Bericht ist mehrheitlich in deutsch geschrieben, nicht deutschsprachige Beiträge wurden auf englisch verfasst.



Computer Science Topics

Day 1: Introduction to Computer Topics

The topics were designed into two sessions.

Session I covered basic technologies used in Radiomics. The curriculum included segmentation, registration, pattern recognition, complex imaging techniques such as multimodal, and physiologic imaging.

Session II covered the system-level architecture for radiomics systems and a review of selected ongoing projects that provide examples for policy and governance and architecture. The list included NAKO, some projects funded by the NCI in the United States, and activities at DKFZ.



Session I

Chair: Ron Kikinis

Segmentation: Jan Moltz, Björn Menze

Radiomics erfordert robuste, effiziente und reproduzierbare Segmentierungswerkzeuge, die möglichst automatisiert sind, aber auch sehr effiziente Nachkorrekturen in großen Datenmengen erlauben.

Segmentierung meint die Abgrenzung anatomischer Strukturen in Bildern. Diese ist Voraussetzung, um Features zu berechnen, die die Struktur beschreiben. Daher ist Segmentierung ein wichtiger Baustein eines Radiomics-Systems. Für manche Strukturen existieren vollautomatische Segmentierungsalgorithmen. Zum Beispiel kann die Lunge in CT-Bildern mit einem relativ einfachen voxelbasierten Ansatz segmentiert werden. Formmodelle sind ein Weg, um Wissen über das typische Erscheinungsbild von Organen einzubeziehen und wurden erfolgreich für die Leber oder das Herz angewendet. Komplexere Strukturen wie die Wirbelsäule können mittels objektbasierter Bildanalyse vollautomatisch segmentiert werden. Dabei werden ähnliche Voxel im Bild zu Objekten zusammengefasst, und diese Objekte werden anhand ihrer Features und der Beziehung zu Nachbarobjekten klassifiziert. Dabei könnte Deep Learning zu einem sehr breit einsetzbaren Werkzeug werden, um aus großen Mengen von Trainingsdaten neue Algorithmen zu generieren.

Für pathologische Strukturen wie Tumoren sind vollautomatische Lösungen oft nicht möglich. Hier ist oft aber minimale Interaktion (wie zum Beispiel die Einzeichnung einer Linie) bereits ausreichend, um eine vollständige Segmentierung anzubieten. In jedem Fall muss aber ein Arzt die volle Kontrolle über das Endergebnis haben. Daher sind auch effiziente manuelle Segmentierungs- und Korrekturwerkzeuge wichtig. Solche Werkzeuge können ohne Vorwissen über die segmentierte Struktur aus den ersten Einzeichnungen lernen und dann Konturen automatisch verfeinern und interpolieren.

Um für Radiomics große Datenmengen zu verarbeiten, wird ein Workflow notwendig sein, der mit vollautomatischen Verfahren beginnt, falls nötig, effiziente Nutzerinteraktionen berücksichtigt und für schwierige Fälle auch rein manuelle Korrekturen erlaubt.

Es ist wichtig zu beachten, dass es im allgemeinen nicht die eine "perfekte" Segmentierung geben kann, da auch manuelle Segmentierungen von klinischen Experten immer eine gewisse Inter- und Intra-Observer-Variabilität zeigen. Daher wird es notwendig sein, Radiomics-Features zu finden, die robust gegenüber Variationen der Segmentierung sind, und nur solche Entitäten zu betrachten, für die die Unsicherheit über die korrekte Segmentierung nicht zu hoch ist.

The 'radiomics paradigm'

The radiomics approach to medical image interpretation promises to link radiology into a joint "clinical information processing" platform that integrates clinical, genetic, pathological, and radiological features. By making use of large clinical datasets that have become available, better machine learning technologies including deep learning techniques, and the translation of ideas from bioinformatics to medical image analysis are currently transforming the field commonly referred to as computer aided diagnostics. Classical CAD systems often aim at automating narrow diagnostic task within highly standardized acquisition setups.



Here radiomics directs explicitly at making use of large and often heterogeneous data sets that are more similar to images acquired in a clinical setting. In prediction it follows a pattern recognition and machine learning approach that leans towards methods for diagnostic testing in bioinformatics, when high dimensional information with many irrelevant or correlated features are to be evaluated.

Following the early review of Kumar, radiomic approaches aim at overcoming several closely related challenges: (a) variability in image acquisition, reconstruction, and postprocessing (b) reliable and automated image segmentation and identification of anatomical and pathological structures of interest, (c) robust extraction of features that describe the image content, transforming the information an unstructured image patch or region into a set of well-defined image descriptors, (d) large databases and data sharing infrastructure that, ultimately, (e) provide means for employing new statistical analyses using machine learning techniques.

While these challenges were stated already in 2012, only few of the current studies consider information of different modalities, and images acquired across different centers. Still, the relevance for developing image segmentation methods that define regions of interest in a semi- or fully automated fashion has been recognized. Early studies relied on hand-crafted features and qualitative evaluation, already identifying relations between image content and genomic and clinical variables. Most recent studies rely on descriptors of image texture and ROI shape borrowed from computer vision and medical image analysis. They are extracted in a fully automated fashion, e.g., representing features that are agnostic with respect to the application, and serve as a standard set of image descriptors in most radiomics application. Recent approaches proposed to generate task specific texture descriptors are using deep learning and can be adapted to a multitude of diagnostic task. Most of the studies deal with oncological applications with one major reason being the availability of rather large data bases, such as the TCIA, that provide image data together with additional clinical information.

With the technical building blocks of radiomics being image quantification, robust diagnostics testing, and the availability of large and well-curated data sets, it is clear that other lines of ongoing and existing research that can contribute to critical challenges in radiomics and, hence, to promoting and establishing the paradigm can be found in medical image computing and bioinformatics. Computer vision tools, often lending themselves towards data driven machine learning methods, can be used to automate the detection and annotation tasks. Benchmark efforts, such as the brain tumor image segmentation benchmark, are often built around and benefit from the same databases that promote research in radiomics. Bioinformatics propose design of robust tests, using feature selection and constrained learning techniques that apply well in high-dimensional classification tasks, even if the number of samples is lower than the number of extracted features. With the advent of large data sets, such as UK biobank and NAKO, finally, all data driven learning techniques will be capable to progress beyond oncology related applications, to being promoted to a new level.

Classification: [Bram van Ginneken](#)

Classification including modern machine learning approaches bear the key advantage that we can include available data comprehensively and unsupervised learning can be combined with supervised correlation to clinical outcome data. As a result, new knowledge can be discovered and existing hypotheses extended in a systematic fashion based on the data driven approach.



Registration and data fusion: Jan Modersitzki

Image registration is a key enabling technology for establishing spatial correspondence between different modalities and timepoints. Image registration must be extremely robust in order to facilitate precise, cost-efficient multiparametric pattern analysis.

Vereinfacht ausgedrückt bezeichnet Bildregistrierung die automatisierte, räumliche Normalisierung von Bilddaten. Registrierung ist damit eine Schlüsseltechnologie zur Analyse von Bilddaten, die zu unterschiedlichen Zeiten, aus unterschiedlichen Perspektiven, unterschiedlichen Scannern oder unterschiedlichen Modalitäten erzeugt wurden [1, 2, 3].

Klassische Anwendungsfelder der Bildregistrierung sind Subtraktionsbilder, Cursor-Synchronisation, oder PET-CT Fusion. Registrierung ermöglicht eine klare Detektion und Bewertung von Unterschieden in Baseline und Follow-up Bildern, ermöglicht eine synchrone Darstellung von Bilddaten unterschiedlicher Zeiten oder Modalitäten und damit deren effiziente und strukturierte Analyse. Ferner ermöglicht Bildregistrierung auch die Nachführung und damit den Vergleich von Information, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten generiert wurde.

Wesentliche Herausforderungen bei der Bildregistrierung folgen aus der sogenannten schlecht-Gestelltheit des Problems [2]. Existenz und insbesondere Eindeutigkeit einer Lösung ist keinesfalls selbstverständlich. Daher wird ein theoretisch fundierter variationeller Rahmen vorgestellt, der auf die Minimierung eines geeignet modellierten Energiefunktional hinausläuft [1]. Herausforderungen liegen bei dem Design der zur Bewertung von Bildunterschieden benötigten Distanzmaße und der Bewertung von Plausibilität von Transformationen. Weiter werden die Anforderungen an effiziente und robuste Algorithmen thematisiert, die sich aus den hochdimensionalen Optimierungsproblemen ableiten [4].

Neben diversen weiteren Anwendungsfelder werden die sogenannte Data-Fusion und die Interpretation von Bildern unterschiedlicher Zeiten exemplarisch dargestellt. Daten Fusion spielt eine herausragende Rolle bei der Integration von Information aus unterschiedlicher Bildgebung wie zum Beispiel PET/CT, CT/MR, MR/US oder MR und histologischer Bilder [5]. Die Fusion einer sehr interpretativen Modalität wie MR mit einer über Histologie gesicherten „Ground Truth“ könnte wesentlich zum besseren quantitativen Verständnis von MR beitragen. Am Beispiel von Lungenbildern wird die Nachführung und Aufdatierung einer Tumorbefundung dargestellt. Ferner wird gezeigt, wie durch die Analyse der Transformation zusätzlich Information generiert werden kann, die Rückschlüsse auf die Funktion einer Lunge erlaubt [6].

Bildregistrierung ist damit eine der zentralen Methoden in Radiomics.

References:

[1] Modersitzki, J.: FAIR: Flexible Algorithms for Image Registration. SIAM, Philadelphia, 2009.

[2] Modersitzki, J.: Numerical Methods for Image Registration. Oxford University Press, New York, 2004.

[3] A. Sotiras, C. Davatzikos, and N. Paragios. Deformable medical image registration: A survey. IEEE TMI, 32(7), 2013.



[4] Rühaak, J., König, L., Tramnitzke, F., Köstler, H., und Modersitzki, J.: A Matrix-Free Approach to Efficient Affine-Linear Image Registration on CPU and GPU. *Journal of Real-Time Image Processing*, 2016.

[5] Weiss, N., Lotz, J., und Modersitzki, J.: Multimodal Image Registration in Digital Pathology Using Cell Nuclei Densities. *Bildverarbeitung für die Medizin 2015, Algorithmen – Systeme – Anwendungen, Proceedings des Workshops vom 15. bis 17. März 2015 in Lübeck*.

[6] Pompe, E., van Rikxoort, E. M., Schmidt, M., Rühaak, J., Estrella, L. G., Vliegenthart, R., Oudkerk, M., de Koning, H. J., van Ginneken, B., de Jong, P. A., Lammers, J. J., und Hoesein, F. A. A. M.: Parametric Response Mapping Adds Value to Current Computed Tomography Biomarkers in Diagnosing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 191, no. 9, pp. 1084-1086, 2015.

Multi-modal quantification: Horst Hahn

We propose to extend the radiomics concept by integrating information from multiple modalities including digital pathology and from one or several prior examinations. With an increasing number of complete multimodal datasets becoming available, classifiers can also be trained on the combined bi- or even multimodal patterns. We will investigate how, depending on the expected spatial error of the respective image registration or motion correction method, data fusion can be performed at the suitable scale or resolution.

Machine Learning and Computational Biology were named no. 4 in the 2016 Disruptive Dozen report by the World Medical Innovation Forum. A central prerequisite for the machine learning tasks is the reliable quantitative analysis of complex data. Radiomics contributes to these tasks by providing a large set of quantitative features that can be fused with genomic and clinical data, from relevant regions in radiological images. We propose to extend the radiomics concept by integrating information from multiple modalities, from digital pathology, and from one or several prior examinations. As a result, multidisciplinary phenotyping comprises detailed quantitative, macroscopic, microscopic, genetic, and additional information from various sources.

Spatial correlation is a crucial prerequisite for highly specific multimodal pattern recognition. For example in breast cancer management, almost every month, a new technique (modality, sequence, contrast agent, computing tool) to better detect and diagnose the disease is developed. This is due to the fact that all modalities developed so far are suboptimal regarding cost, adverse side effects, sensitivity, or specificity. Most commonly used modalities include mammography, tomosynthesis, handheld 2D ultrasound, automated volume ultrasound, MRI, and PET. All of these modalities come with a specific patient position and potentially large deformation of breast tissue, posing huge challenges to automated spatial correlation (Boehler et al. 2012). Recent advances have achieved a fully automated spatial correlation between most of these modalities through fitting a biophysical deformation model and standard coordinate system to the individual image series (Georgii et al. 2013). The remaining positional uncertainty of several millimeters can be tolerated in most clinically relevant scenarios where lesion matching play a role. One application is where detection modules and classifiers are trained per modality (Giger et al. 2013) and through spatial correlation, allowing the respective classification scores from multiple modalities to be combined.



With an increasing number of multimodal datasets being available, classifiers can also be trained on the combined bi- or even multimodal patterns. As a second example, virtual multi-staining provides a simple and highly accurate means of correlating information from multiple morphological and immunohistochemistry stainings applied to serial sections in digital histopathology. Technically, this is achieved through multiscale deformable whole-slide image registration (Lotz et al. 2015).

Based on such image registration or deformation modeling method, we will be able to feed imaging data from multiple modalities to the machine learning pipelines in a systematic fashion. Depending on the expected spatial error of the registration method, data fusion should be performed on the respective scale or resolution. In case of typical convolutional deep neural networks, the scale corresponds to the convolution layer. For example, in virtual multi-staining, information from multiple slides can be fused on the first or second level due to the high registration accuracy achievable for digital pathology images (Lotz et al. 2015). In the case of multimodal breast imaging, data fusion and joint multimodal pattern learning should be organized to occur on later levels, where the spatial resolution is already greatly reduced.

A further challenge addresses the dissemination of data analysis tools and the management of multicentric imaging studies. In medical image computing research centers, a large number of quantitative image analysis and pattern recognition methods were developed for a range of modalities, sequences, and tracers. Typically, these methods are each optimized locally within each center on a limited single modality dataset. Traditionally, these tools were then installed on local computers and applied to the locally available data. In contrast, web based imaging collaboration and analysis platforms now offer the chance to centrally provide tools to all members of an imaging trial with minimal installation efforts and great potential for streamlined multicentric research. Data, tools, and analysis results are all stored in a central archive and made available through the web or cloud platform, as exemplified by the data quality management and incidental finding reading systems of the German National Cohort project (Hirsch et al. 2016, Bamberg et al. 2015).

References:

Boehler T, Zoehrer F, Harz M, Hahn HK. Breast image registration and deformation modeling. *Crit Rev Biomed Eng.* 2012;40(3):235-58.

Georgii J, Zöhrer F, Hahn HK. Model-based Position Correlation between Breast Images. *Proceedings of SPIE Medical Imaging 2013*;86701U:pp 1–7.

Giger ML, Karssemeijer N, Schnabel JA. Breast image analysis for risk assessment, detection, diagnosis, and treatment of cancer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2013;15:327-57.

Lotz J, Olesch J, Muller B, Polzin T, Galuschka P, Lotz J, Heldmann S, Breuhahn K, Gonzalez M, Lahrmann B, Grabe N, Laue H, Sedlaczek O, Warth A, Modersitzki J. Patch-Based Nonlinear Image Registration for Gigapixel Whole Slide Images. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015 Nov 23.

Hirsch JG, Köhn A, Hoinkiss DC, Peter J, Thomsen A, Günther M, the German National Cohort MRI Study Investigators. Fully Automated Data Management and Quality Assurance in Very Large Prospective Cohort MR Imaging Studies – the MR Imaging Study within the German National Cohort. *Proceedings of the 24th Annual Meeting ISMRM*;2016.

Bamberg F, Kauczor HU, Weckbach S, Schlett CL, Forsting M, Ladd SC, Greiser KH, Weber MA, Schulz-Menger J, Niendorf T, Pischon T, Caspers S, Amunts K, Berger K, Bulow R, Hosten N, Hegenscheid K, Kroncke T, Linseisen J, Guenther M, Hirsch JG, Koehn A, Hendel T, Wichmann HE, Schmidt BJ KH, Hoffmann W, Kaaks R, Reiser MF, Volzke H. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology* 2015;277(1):206–220.

Physiologic Imaging: Matthias Günther

Physiological imaging provides crucial information for disease characterization in addition to structural imaging. However, physiological imaging parameters are often variable at short time scales and we need to establish robust and representative combinations of such parameters that are suitable for large scale implementation.

Im Gegensatz zu der morphologischen oder strukturellen Bildgebung wird bei der physiologischen Bildgebung die Funktion von Organen und Gewebe dargestellt. Die physiologische Bildgebung ist damit in der Lage, eine neue Dimension in Radiomics einzuführen, die vorher nur unzureichend verfügbar war. Ein häufig akquirierter Parameter ist die Durchblutung bzw. Perfusion, die ein Maß für den Energiebedarf darstellt. In vielen Fällen korreliert der Energiebedarf sehr eng mit der Funktionsfähigkeit der Organe. Eine grundlegende Hypothese geht davon aus, dass vor struktureller Veränderung (Umbauprozesse) zuerst lokale Änderung der Perfusion auftritt.

Die meisten medizinischen Bildgebungsverfahren benötigen die Injektion eines sogenannten Kontrastmittels, um physiologisch relevante Parameter abbilden zu können. Dies betrifft die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit der dynamic contrast enhanced (DCE) und der dynamic susceptibility contrast (DSC) Methoden, sowie Computer-Tomographie (CT).

Die MRT bietet aber neben den Kontrastmittel-basierten Verfahren auch vollständig nicht-invasive Möglichkeiten, indem intrinsische Kontrastmechanismen verwendet werden. Dies sind z.B. bei BOLD (blood-oxygenation level dependent) und susceptibility weighted imaging (SWI) die von der Sauerstoffsättigung abhängigen magnetischen Eigenschaften des Hämoglobin und bei arterial spin labeling (ASL) die lokale magnetische Markierung von in das Zielorgan einfließendem Blut.

Physiologische Prozesse sind allerdings, im Gegensatz zu strukturellen Umbauten, hoch variabel und können sich sogar während einer Messung um bis zu 30 % ändern. Hinzu kommt, dass sehr viele Faktoren Perfusion beeinflussen, so dass absolute Perfusionswerte nur eine begrenzte Aussagekraft haben. Daher wird zunehmend dazu übergegangen, in der physiologischen Bildgebung statt voxel-basierte absolute Werte einzeln zu verwenden, nach Mustern zu suchen und damit regionale oder zeitliche Korrelationen als Maßstab heranzuziehen.



Standardization/interoperability: Marco Nolden, Andrey Fedorov

Die Abstimmung und Standardisierung der eingesetzten Methoden und Technologien, von der Bildakquise über Vor- und Nachverarbeitung bis hin zur Archivierung, ist eine notwendige Voraussetzung für Interoperabilität zwischen den Partnern und den eingesetzten Werkzeugen, die für effiziente multizentrische Auswertungen benötigt werden. Die aktive Standardisierung von Software-Schnittstellen und Datenformaten wird neue Synergien schaffen.

“In healthcare, **interoperability** is the ability of different information technology systems and software applications to communicate, exchange data, and use the information that has been exchanged.”⁸

Interoperability can be reached on different maturity levels. From a syntactic interoperability which allows for the technical exchange of data, e.g. through a common data format, up to a semantic interoperability which implies a common understanding of the data. Interoperability requires standardization, a process of implementing and developing technical standards. It can also increase the repeatability and quality of computation in research. Two examples of preliminary successful work in standardization will be given in the following.

DICOM is an open international standard for the storage and communication of medical imaging data. Practically all imaging modalities are using DICOM to store the acquired imaging data. DICOM standard enables storage, query and retrieval of the imaging data by the clinical information systems. The standard is managed by an open community of several working groups and is updated regularly. In addition to defining the objects types for image acquisition equipment, DICOM standard also defines objects for communicating image segmentation, parametric maps and quantitative measurements, which are exactly the types of data generated in the process of radiomics analysis. The NCI-funded QIICR project (<http://qiicr.org>) is investigating the application of the DICOM standard in imaging biomarker development, and has already contributed concrete tools and sample datasets, and demonstrated by the utility of DICOM in enabling standardized and structured communication of radiomics-style data.⁹

Another example of standardization experience relevant to the project is the CTK Command Line Interface. Originally a low-tech but very robust standard for encapsulating image processing pipelines, it was collaboratively refactored and generalized in the CTK initiative and integrated in several other open-source medical imaging research platforms. In contrary to DICOM, this was performed with extremely lightweight governance, creating a de-facto standard by design. It will serve this project as a solid base for describing and deploying processing pipelines in the field of radiomics. Based on recent developments in cloud computing, the containerization and distribution of processing pipelines following this standard has opened a lot of option for different large scale processing scenarios and architectures.

⁸ Healthcare Information and Management Systems Society.

⁹ Fedorov A., Clunie D., Ulrich E., Bauer C., Wahle A., Brown B., Onken M., Riesmeier J., Pieper S., Kikinis R., Buatti J., Beichel RR. 2016. DICOM for quantitative imaging biomarker development: a standards based approach to sharing clinical data and structured PET/CT analysis results in head and neck cancer research. PeerJ 4:e2057. DOI: 10.7717/peerj.2057.



How to put it all together: Bioinformatics analysis: Hans Meine, Stephen Yip

Eine gemeinsame Infrastruktur soll der interdisziplinären Kommunikation und Kollaboration dienen. In ihr werden die relevanten medizinischen Daten der verschiedenen klinischen Anwendungen erfasst und ausgewertet. Desweiteren soll die Infrastruktur es ermöglichen, vollautomatische Algorithmen innerhalb der Plattform zur Verfügung zu stellen und auszuführen. Eine solche gemeinsame Radiomics-Infrastruktur, die strukturierte Daten, Algorithmen und Expertenwissen für das maschinelle Lernen zusammenführt, adressiert die beginnende Revolution in der medizinischen Datenanalyse.

Hans Meine:

Radiomics bezeichnet die Extraktion einer großen Anzahl von quantitativen Bildmerkmalen in automatisierter, reproduzierbarer Weise in einem Hochdurchsatz-Verfahren. Um dieses umzusetzen, benötigt man eine Plattform, die neben der reinen Datenspeicherung die besonderen Anforderungen der Radiomics-Anwendungen unterstützt.

Hierzu gehört das Datenmanagement der klinischen Bilddaten (im DICOM-Format, de-identifiziert, aber unter Erhaltung der wichtigen Metainformationen), der für die Korrelation nötigen zusätzlichen klinischen Informationen (Endpunkte, relevante Patientendaten etc.), und im Rahmen der Auswertung entstandene Annotationen, Algorithmenergebnisse (wie z.B. Segmentierungsmasken von Organen und Läsionen, durch Registrierung entstandene Abbildungen und Deformationsfelder, und extrahierte quantitative Merkmale), die sich auf die jeweiligen Quelldaten beziehen müssen. Ein rollenbasiertes Rechtemanagement soll sicherstellen, dass mit möglichst wenig Verwaltungsaufwand alle notwendigen Rechte vergeben werden können, ohne dass alle Benutzer Zugriff auf alle Daten bekommen müssen.

Dadurch, dass die einzelnen klinischen Anwendungen Bilddaten produzieren und hochladen, die Bildauswertung diese Daten über die Plattform erhält, wiederum Ergebnisse produziert und diese hochlädt, und diese auf Anwendungsseite wieder betrachtet und validiert werden, dient das System auch der Kollaboration und Kommunikation.

Das System wird über Web-Schnittstellen von überall erreichbar sein. Die Daten müssen nicht notwendigerweise alle an einem Ort gespeichert sein, sondern können verteilt und redundant verwaltet werden. Ein wichtiger Aspekt ist auch die Möglichkeit, Algorithmen in diese verteilte Plattform hochladen zu können, damit sie dort automatisch ausgeführt werden, wenn bestimmte Bedingungen zutreffen. Dies umfasst zum Beispiel die Registrierung, die es ermöglicht, mehrere Zeitpunkte oder mehrere Modalitäten räumlich korreliert auszuwerten, und die vollautomatischen Segmentierungsmethoden, die bestimmte Strukturen extrahieren, sobald passende Bilddaten (d.h. bestimmte Modalität, Körperregion und klinischer Anwendungskontext) verfügbar sind. Die durch diese Komponenten erzeugten Ergebnisse können wiederum die Ausführung darauf aufbauender Analyseschritte ermöglichen und direkt auslösen.

Die automatische Ausführung von Algorithmen auf der Plattform stellt auch sicher, dass die Herkunft der Daten zuverlässig protokolliert werden kann, d.h. die gesamte Verarbeitungskette, die zum Beispiel die angewandten Algorithmen, deren Version, die jeweiligen Eingabedaten, Ausführungszeitpunkt und -umgebung umfasst.

Wichtige zu nennende Technologien sind DICOM (nicht nur für Bilddaten) sowie Docker und CLI-Module (CommonTK) für die Ausführung von Algorithmen in einer Cloud-Umgebung.



Stephen Yip:

Radiomics has demonstrated a huge potential to cluster patients in terms of key medical endpoints such as response to therapy, prediction of serious events, and survival. It proposes a standardized innovation process for converting imaging data into minable structured diagnostic information. The multidisciplinary imaging information will greatly contribute to the solution of the in-vivo phenotyping challenge and correlation to heterogeneous genotypes.

Radiomics is an emerging field in quantitative imaging that convert medical images into high dimensional mineable data using advanced mathematical algorithms (Yip et al 2016). Radiomic features extracted from medical images provide a noninvasive and quantitative way to assess tumor characteristics that may fail to be appreciated by the naked eye. Recently, radiomics has drawn considerable interest due to its ability to potentially predict clinical outcomes and cancer genetics, which may provide crucial information for personalized medicine. For example, Aerts et al (2014) performed a large-scale radiomic study that included three lung and two head-and-neck (H&N) cancer cohorts, consisting of over 1000 patients. Particularly, they assessed the association between radiomic features and gene-expression as well as overall survival. Pre-treatment CT scans were acquired for all the patients. In total, 440 distinct radiomic features, including those derived from the intensity histogram, co-occurrence, run length, size-zone, and filtered CT images, were extracted from the CT images within the tumor volumes.

Aerts et al (2014) identified a subset of features that were predictive of patient's survival on a training dataset consisting of 422 NSCLC patients. The predictive value of the identified features were then validated on one NSCLC (225 patients) and two H&N (231 patients) cohorts. These radiomic features also had good prognostic performance for survival in the validation datasets. The results of this study suggested that the prognostic ability of some radiomic features may be transferred from one to another cancer type (i.e. from NSCLC to H&N).

Furthermore, they used the gene-set enrichment analysis to assess the association between CT radiomic features and gene expression in a NSCLC dataset consisted of 89 patients. Radiomic features related to shape and wavelet features were found to be significantly associated with various biological processes of tumors, such as cell cycle pathway, mitosis, DNA repair, etc.

References:

Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016 Jun 8; 61(13):R150-R166.

Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebbers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Corrigendum: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014; 5:4644



Session II

Chair: Horst Hahn

NCI (USA) activities: Radiomics in 3D Slicer, TCIA, OHIF etc.: Andrey Fedorov, Stephen Yip

Andrey Fedorov:

US National Cancer Institute (NCI) established several consortiums that are developing quantitative imaging methodology for cancer therapy response assessment, and associated open source informatics technology. The proposed efforts can leverage the tools developed by the US networks, and can incorporate lessons learned from the US consortia's experience. There is a unique opportunity for the consortium to collaborate with these US consortia leveraging existing joint activities between leading US and German investigators and institutions.

NCI has established several programs with the overall goal of enabling cross-silo research activities, promoting data and method sharing, and assessment of the performance of quantitative image analysis tools. As a result of these efforts, a number of publicly available components relevant to radiomics research have been developed.

The first program is NCI Quantitative Imaging Network (QIN). Established in 2008, QIN is a cooperative consortium of mostly US-based centers of imaging excellence that are engaged in research and development of quantitative imaging methods for the measurement of tumor response to cancer therapies in clinical trial settings, with the overall objective of facilitating clinical decision making. Specific goals of QIN are 1) the collection of image and metadata from ongoing phases 1 to 3 clinical trials to generate a research resource of relevant clinical data; 2) development of innovative methods for data collection and analysis using this research resource, and 3) exploration of a means to develop a consensus on QI methods, with a long-term goal of validating the performance of clinical decision support systems for imaging, within the clinical trial setting (Clarke, 2000; Clarke et al., 2014). A key infrastructure component that is being developed by QIN and is critically relevant in radiomics research is The Cancer Imaging Archive (TCIA): an archive of cancer imaging and derived data that contains both public and restricted access collections (Clark et al., 2013). TCIA hosts large collections of lung and breast data, including the dataset used in the radiomics study by Aerts et al. (Aerts et al., 2014) in the NSCLC-Radiomics collection. Another example is QIN-HEADNECK collection that features post-processing results in addition to the imaging data, including normalization, segmentation and quantitation results, all stored in a consistent format using DICOM (Fedorov et al., 2016). Of relevance, QIN is actively exploring opportunities to collaborate with the communities outside the US.

The second network effort is the NCI Informatics Technology for Cancer Research (ITCR). ITCR is a consortium of investigator-initiated projects focused on the development of infrastructure technology across the broad range of domains including imaging, genomics, and natural language processing. Projects participating in ITCR are encouraged to explore synergies in adopting standards for API and data communication to facilitate interoperability, and in adopting common development platforms. As an example, 3D Slicer (<http://slicer.org>) is used by at least 6 ITCR projects for technology delivery. All of the projects are required to make the source code and developed tools to enable reproducibility and performance comparison. Representative and relevant projects that participate in the ITCR consortium explore the following topics:



- Open source technology for extracting quantitative imaging markers from the data and using DICOM for standardized communication of the biomarker data (Quantitative Image Informatics for Cancer Research, QIICR).
- Development of the radiomics platform, including open source library for feature calculation, web-based interfaces for exploration and annotation of the radiomics data, and database integration for data storage.
- Zero-footprint web technology for image annotation and visualization.

References:

Aerts HJW., Velazquez ER., Leijenaar RTH., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S., Bussink J., Monshouwer R., Haibe-Kains B., Rietveld D., Hoebers F., Rietbergen MM., René Leemans C., Dekker A., Quackenbush J., Gillies RJ., Lambin P. 2014. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications* 5. DOI: 10.1038/ncomms5006.

Clark K., Vendt B., Smith K., Freymann J., Kirby J., Koppel P., Moore S., Phillips S., Maffitt D., Pringle M., Tarbox L., Prior F. 2013. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *Journal of digital imaging* 26:1045–1057. DOI: 10.1007/s10278-013-9622-7.

Clarke LP. 2000. NCI initiative: development of novel imaging technologies. *IEEE transactions on medical imaging* 19:565–567. DOI: 10.1109/TMI.2000.870660.

Clarke LP., Nordstrom RJ., Zhang H., Tandon P., Zhang Y., Redmond G., Farahani K., Kelloff G., Henderson L., Shankar L., Deye J., Capala J., Jacobs P. 2014. The Quantitative Imaging Network The Quantitative Imaging Network: NCI's Historical Perspective and Planned Goals. *Translational oncology* 7:1–4. DOI: 10.1593/tlo.13832.

Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J-CC., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F., Sonka M., Buatti J., Aylward S., Miller J V., Pieper S., Kikinis R. 2012. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic resonance imaging* 30:1323–1341. DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.001.

Fedorov A., Clunie D., Ulrich E., Bauer C., Wahle A., Brown B., Onken M., Riesmeier J., Pieper S., Kikinis R., Buatti J., Beichel RR. 2016. DICOM for quantitative imaging biomarker development: a standards based approach to sharing clinical data and structured PET/CT analysis results in head and neck cancer research. *PeerJ* 4:e2057. DOI: 10.7717/peerj.2057.

Stephen Yip:

We require representative training dataset that is controlled and linked to various reference standards regarding the clinical scenarios of interest, and reference datasets for each of the clinical questions addressed.

Despite the wide range of potential applications in the clinic, there are precautions that must be taken in designing radiomics studies. For example, accurate segmentation of tumour volumes is essential for the radiomic feature computation. However, manual segmentation of tumour volume is not only time-consuming, but can also be severely affected by inter- and intra-observer variability. Automatic and semi-automatic methods for tumour volume segmentations need to be used over manual contouring (Hatt et al 2009, Velazquez et al 2013, Parmar et al 2014, Yip et al 2016).

For instance, Velazquez et al (2013) compared the manual segmentation and a semi-automatic region growing tumour segmentation method on CT images. The region growing method is implemented into 3D Slicer. Semiautomatic contouring method was found to better associated with gold-standard tumour sizes that were measured by surgical resection. They found that the semiautomatic contouring method was better associated with gold-standard tumour sizes that were measured by surgical resection. Moreover, Parmar et al (2014) observed that radiomic features extracted from CT images were more stable when computed with the region growing method than with manual segmentation (Parmar et al 2014). (Semi) automatic segmentation method may be preferred over manual segmentation in defining the tumor volumes.

While tumour phenotypes may be objectively quantified using numerous radiomic features extracted from medical images, many features are often found to be unstable between imaging scans acquired within weeks—even minutes of each other (Tixier et al 2012, Leijenaar et al 2013, Balagurunathan et al 2014a, Balagurunathan et al 2014b, van Velden et al 2014). Balagurunathan et al (2014a and 2014b) assessed the variability of 219 radiomic features extracted from between a test and retest CT scan acquired 15 minutes apart using the intra-class correlation coefficient (ICC). Only 66 out of 219 features were found to have ICC over 0.90 across the test and retest scans, suggesting that a large number of features were unstable. Therefore, radiomics features with poor repeatability should be excluded from the radiomic analysis.

The quantification of radiomic features extracted from PET images can be adversely affected by respiratory motion in lung cancer patients (Yip et al 2014). Respiratory motion can lead to a reduction in the measured activity uptake in tumor and its surrounding tissues due to insufficient static PET images (3D PET) data acquisition and limited 3D PET reconstruction methods. Gated-PET imaging acquired imaging data with respiratory motion. Yip et al (2014) investigated the influence of the lung tumour motion on radiomic textures (Yip et al 2014). They observed that the imaging features, smoothed out by respiratory motion during 3D-PET acquisition, can be better resolved by 4D-PET imaging.

The number of radiomic features can be reduced by various feature selection methods (Guyon et al 2003). The selected features can then be combined using machine learning (classification) models to predict clinical outcome, tumour genetics, metastatic potential, etc. Parmar et al (2015) investigated the prognostic values of 440 radiomic features using different combinations of feature selection and machine learning models in >460 lung cancer patients (Parmar et al 2015). The choice of machine learning models was found to lead to over 30% variations in the prognostic values of the radiomic features, while choosing different feature selection methods only led to variations of about 5%. They also identified feature selection methods and machine learning models that were stable to data perturbation while not compromising their performance in predicting clinical outcomes.

References:

Hatt M, Cheze-Lerest C, Turzo A, Roux C and Visvikis D 2009 A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET IEEE Transactions on Medical Imaging 28 881-893.

Velazquez E R, Parmar C, Jermoumi M, Mak R H, van Baardwijk A, Fennessy F M, Lewis J H, De Ruysscher D, Kikinis R, Lambin P and Aerts H J W L 2013 Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer Sci. Rep. 3 3529.



Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak R H, Mitra S, Shankar B U, Kikinis R, Haibe-Kains B, Lambin P and Aerts H J W L 2014 Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation PLoS ONE 9 e102107.

Yip S F S, Coroller P T, Sanford N N, Huynh E, Mamon H, Aerts J W L H and Berbeco I R 2016 Use of registration-based contour propagation in texture analysis for esophageal cancer pathologic response prediction Physics in Medicine and Biology 61 906

Yip S, McCall K, Aristophanous M, Chen AB, Aerts HJ, Berbeco R. Comparison of texture features derived from static and respiratory-gated PET images in non-small cell lung cancer. PLoS One. 2014; 9(12):e115510

Tixier F, Hatt M, Le Rest C C, Le Pogam A, Corcos L and Visvikis D 2012 Reproducibility of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization Through Textural Feature Analysis in 18F-FDG PET Journal of Nuclear Medicine 53 693-700.

Leijenaar R T H, Carvalho S, Velazquez E R, van Elmpt W J C, Parmar C, Hoekstra O S, Hoekstra C J, Boellaard R, Dekker A L A J, Gillies R J, Aerts H J W L and Lambin P 2013 Stability of FDG-PET Radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability Acta Oncologica 52 1391-1397.

Balagurunathan Y, Gu Y, Wang H, Kumar V, Grove O, Hawkins S, Kim J, Goldgof D B, Hall L O, Gatenby R A and Gillies R J 2014a Reproducibility and Prognosis of Quantitative Features Extracted from CT Images Translational Oncology 7 72-87.

Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, Goldgof D, Hall L, Korn R, Zhao B, Schwartz L, Basu S, Eschrich S, Gatenby R and Gillies R 2014b Test–Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features Journal of Digital Imaging 27 805-823.

van Velden F P, Nissen I, Jongsma F, Velasquez L, Hayes W, Lammertsma A, Hoekstra O and Boellaard R 2014 Test-Retest Variability of Various Quantitative Measures to Characterize Tracer Uptake and/or Tracer Uptake Heterogeneity in Metastasized Liver for Patients with Colorectal Carcinoma Molecular Imaging and Biology 16 13-18.

Guyon I, Andr, and Elisseeff 2003 An introduction to variable and feature selection J. Mach. Learn. Res. 3 1157-1182.

Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJ. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. Sci Rep. 2015; 5:13087.



Vendor neutral archive system architecture for central storage and analysis, including quality assurance at upload: Matthias Günther

The Nako and similar population based trials will help to standardize our radiomics tools based on the general population. This allows the generation of a “normal” reference atlas, providing a continuity from the subclinical to the clinical disease models. At the same time Nako creates a testbed for radiomics technologies under normalized standardized conditions and we will seek to create synergies with these existing projects.

Im Rahmen der NAKO wird eine MR-Substudie durchgeführt, bei der mit fünf exklusiven MR-Scannern bis zu 30.000 Probanden mit einem einstündigen Messprotokoll untersucht werden sollen. Das MR-Datenmanagement wird dabei von einem speziell für die NAKO entwickelten server-basierten System gewährleistet. Pro Tag fallen etwa 100 GB in Form von 120 000 medizinischen Bildern an, die qualitätsgesichert und auf Zufallsbefunde hin untersucht werden müssen. Zugriff auf die Bilddaten ist ohne zusätzliche Installation von Software direkt durch jeden Internetbrowser möglich (zero-footprint thin-client solution). Die Qualitätssicherung erfolgt mehrstufig. Neben der Überprüfung der Vollständigkeit und eindeutigen Einordnung erfolgt zu Beginn auch eine Überprüfung der verwendeten Messprotokolle, um die Konsistenz der Messdaten sicherzustellen. Technische Probleme bzw. Messfehler werden durch automatische Analyseverfahren der Bildqualität erkannt und an die Messteams zurückgemeldet. Die Bildqualität wird bei der NAKO durch Bestimmung verschiedener Größen wie Signal-Rausch-Verhältnis des Messsignals, Bildschärfe, Stärke von strukturiertem Rauschen und speziellen Verfahren zur Bestimmung von sogenannten Nyquist-Geistern ermittelt. Die Bildverwaltung und Speicherung erfolgt datei-basiert und mit Hilfe einer Non-SQL Datenbank.

Konsensus on Systemarchitektur: Marco Nolden, Hans Meine

Das Konsortium strebt den Aufbau einer Systemarchitektur an, die die Zusammenarbeit zwischen den Partnern beim sicheren Austausch von Daten, Methoden und Werkzeugen effizient und flexibel unterstützt.

Die für Radiomics notwendige multizentrische Aggregation großer Datenmengen erfordert eine sichere und skalierbare Infrastruktur. Das Konsortium strebt den Aufbau eines zentralen Datenarchivs an und kann dabei auf die Ergebnisse des Aufbaus der Infrastruktur für die NAKO zurückgreifen. Die Inhalte und Schnittstellen dieses Archivs werden auf offenen und anerkannten Standards wie DICOM und DICOM-web aufbauen. Notwendige Werkzeuge für den Zugriff werden herstellerunabhängig entwickelt und der Community offen zu Verfügung gestellt, um in der Zukunft auch den Aufbau von weiteren Archiven durch andere Gruppen zu ermöglichen.

Neben der Verwaltung der Daten unterstützt das zentrale Archiv auch die Ausführung von Verarbeitungspipelines. Diese werden mit einer geeigneten Containerisierungstechnologie wie z.B. Docker realisiert und können dann physisch auf dedizierten Ressourcen direkt im Archivkontext ausgeführt werden. Die Ergebnisse werden direkt in die zentrale Datenbasis übernommen, automatisch mit vollständigen Informationen über die verwendeten Quelldaten, Algorithmen (-versionen) und Ausführung verknüpft und stehen sofort für weitere Auswertungen zur Verfügung.



Die Schnittstellendefinition wird von den technischen Partnern ebenfalls auf Basis offener Standards entwickelt und dann vom zentralen Archivbetreiber realisiert. Die im Rahmen der offenen CommonTK-Community entwickelte Infrastruktur um sogenannte “CLI-Module” bietet eine weitere wichtige Basis, um möglichst einfach existierende Algorithmen in diese Umgebung zu implementieren.

Die Nutzung des Archivs wird über eine Nutzungsordnung geregelt, die vom Konsortium gemeinschaftlich entwickelt wird. Die Gliederung in klinische Teilprojekte mit ihren jeweiligen spezifischen Datenstruktur dient als mögliche Basis für die rollenbasierte Rechteverwaltung.

Policy and governance: Lessons from NAKO: Fabian Bamberg

Die NAKO Studie, eine populationsbasierte, bundesdeutsche Längsschnittstudie, umfasst neben anderen Untersuchungen eine umfangreiche Phänotypisierung von insgesamt etwa 30.000 Teilnehmern mittels 3 Tesla Ganzkörper-MRT. Hierzu wurde ein multizentrisches Design etabliert, in Verbindung mit umfangreichen Elementen zur Qualitätssicherung und Algorithmen zum Umgang mit MRT-Zufallsergebnissen (Bamberg et al. Radiology, 2015). Damit stellt die Studie eine einzigartige Möglichkeit dar, wesentliche Erkenntnisse im Bereich der bild-basierten Risiko-Stratifizierung zu liefern, was zu einer personalisierten Medizin beiträgt. In Kombination mit den aktuellen Entwicklungen der Computerwissenschaften ergeben sich in dem sich entwickelnden radiologischen Schwerpunkt Radiomics Chancen für die Zukunft.

Gemäß den Zielen von populationsbasierten Studien wird durch die NAKO Studie durch die Zufallsstichprobe ein generalisierbares Abbild der deutschen Gesamtbevölkerung und relevanter Volkskrankheiten geschaffen. Dabei geht es im Speziellen um die folgenden vier Hauptziele:

- Aufklärung der Ursachen chronischer Krankheiten und Darstellung des Zusammenhangs mit genetischen Faktoren sowie Lebensstil und Umwelteinflüssen
- Identifikation neuer Risikofaktoren und Darstellung bestehender geografischer und sozioökonomischen Ungleichheiten des Gesundheitszustandes und des Krankheitsrisikos in Deutschland
- Entwicklung von Risikovorhersagemodellen für chronische Erkrankungen und daraus zu etablierende personalisierte Präventionsstrategien
- Identifikation von Möglichkeiten zur Früherkennung chronischer Krankheiten (Evaluation von Markern als effektive Hilfsmittel zur Krankheitsprävention)

Die MRT-Studie in der NAKO bietet hier vor allem hohes Potential in der Identifikation von neuen Risikofaktoren und der Entwicklung von personalisierten Präventionsstrategien. Darüber hinaus bietet das Ganzkörper-MRT die einzigartige Möglichkeit bildbasierte Risikofaktoren mit dem Ausmaß der subklinischen Krankungsausprägung oder mit Normvarianten sowie mit klassischen Risikofaktoren zu knüpfen und in Korrelation zum klinischen Outcome zu setzen. Vor allem mit einem Radiomics-Ansatz bieten sich hier mannigfaltige Chancen.

Laut Statuten des Nationale Kohorte e.V. stehen die generierten Daten der nationalen aber auch internationalen Wissenschaft zur Verfügung. Damit ergibt sich ein über die zunächst beteiligten Institutionen hinausreichendes Nutzungsrecht mit weitreichenden wissenschaftlichen Möglichkeiten.



Activities in the AG Onkologische Bildgebung of the DRG and Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung: David Bonekamp (DKFZ)

Die Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Bildgebung (AGOB) der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und die Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (AGBO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sind wichtige Ansprechpartner in der Translation und Qualitätskontrolle neuer bildgebender Ansätze - also auch Radiomics - im Prozess der Dissemination in die generalisierte onkoradiologische Praxis. Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eine umfassende Langzeitinitiative der translationalen Krebsforschung, deren Tätigkeit im Forschungsprogramm "Radiation Oncology and Imaging (ROI)" darauf ausgerichtet ist, Fortschritte in der Personalisierung diagnostischer oder therapeutischer Vorhersagen aus Bilddaten schnell für Patienten verfügbar zu machen.

Die Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Bildgebung (AGOB) der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) soll den interdisziplinären Dialog in der Bildgebung fördern. Dabei sollen neue Konzepte für die Bildgebung entwickelt werden und an die radiologische Gemeinschaft weitergegeben werden. Ziel ist es, den Fortschritt in der Onkologie durch moderne Bildgebungstechniken zu fördern und die Qualität der onkologischen Bildgebung zu verbessern. Spezifische Ziele sind die Entwicklung komplexer Bildgebungstechniken, welche die Grenzen zwischen verschiedenen Disziplinen und Organsystemen überschreiten, sowie die Etablierung interdisziplinärer Kollaborationen. In diesem Zusammenhang soll eine solide Basis onkoradiologischen Expertenwissens und Methodologie geschaffen werden. Weiterhin gibt es die Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (AGBO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), welche seit 2008 von DKG, DRG und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) getragen wird. Mit ihr wurde in diesen wichtigen Fachgesellschaften der wachsenden Bedeutung der Bildgebung in der Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen Rechnung getragen. Sie bewertet neue bildgebende Verfahren und entwickelt Richtlinien für ihren klinischen Einsatz. Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) wurde 2012 als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) eingerichtet als Langzeitinitiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), teilnehmenden Bundesländern und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Das Forschungsprogramm "Radiation Oncology and Imaging (ROI)" innerhalb des DKTK behandelt spezifisch die für die Krebsforschung immer wichtiger werdenden Aspekte der Bildgebung. Dabei geht es um innovative Methoden zum Data Mining und der Arbeit mit, der Weitergabe von und der Archivierung von "Big Data".

Desweiteren sollen translationale klinische Anwendungen neuer bildgebender Methoden unterstützt werden, beispielsweise in der Entwicklung neuer PET, MR und CT Biomarker und Theranostics. Weiterhin wird die Entwicklung standardisierter qualitätskontrollierter multiparametrischer Bildgebungsprotokolle gefördert. Wichtiges Ziel ist auch die Weiterentwicklung und Verbesserung von Texturanalysen und Radiomics für biologische Tumorcharakterisierung, Therapieplanung, Therapiemonitoring und Vorhersage des Therapieansprechens. Zusammen stellen die AGOB der DRG, die AGBO der DKG und das DKTK wichtige Ansprechpartner für die Translation, Qualitätskontrolle und Standardisierung von Radiomics in der Onkologie dar.



Clinical Topics

Day 2: Introduction Clinical Topics

Session III

Chair: Stefan Schönberg

Introduction: Definition of clinical and genotype targets: Stefan Schönberg

Eine konsistente Korrelation zwischen molekularem Genotyp und bildgebendem Phänotyp kann den Einsatz zielgerichteter Therapeutika entscheidend verbessern.

Die vergangene Dekade hat einige Erfolgsgeschichten in der Phänotyp-Genotyp Korrelation für das verbesserte Überleben von Patienten in der Onkologie gezeigt: Als Rollenmodell dient der gastrointestinale Stromatumor, der erstmals mit einer zielgerichteten, molekularen Substanz therapiert werden konnte. Grundlage ist die Entdeckung der Mutation des KIT-Rezeptors als Voraussetzung für den Therapieerfolg. Hierbei kommt der funktionellen Bildgebung eine Schlüsselrolle bei der Therapieresponseüberwachung zu, da typischerweise nach einigen Jahren eine Progression aufgrund von Sekundärmutationen entsteht. Die Radiologie kann hierbei die Brücke zur minimal-invasiven Therapie schlagen bei Nachweis von Tumorprogression trotz Therapie aufgrund von Wildtyp Konstellation oder sekundärer Mutation. Weitere Beispiele sind die zielgerichtete Behandlung des Adenokarzinoms der Lunge bei mutiertem EGFR Rezeptor durch Tyrosinkinase-Inhibitoren. Auch hier ist es der modernen Bildgebung gelungen, Kriterien für das Vorliegen einer Mutation zu beschreiben als entscheidende Grundlage für die personalisierte Behandlung von Patienten. Zukünftig gilt es, die in vivo Phänotypisierung durch radiologische Bildgebung weiter voranzutreiben, um Risikokonstellationen für Metastasierung etc. frühzeitig vor dem Ereigniseintritt zu beschreiben.

Review of current literature: Thomas Henzler

Radiomics Studien konnten den Bezug zwischen für das bloße Auge nicht erkennbaren Bildinformationen und genetischen Veränderungen aufzeigen. Darüber hinaus konnte für diese extrahierten Bildinformationen die Vorhersagekraft für Tumorhistologie, Metastasierungswahrscheinlichkeit und diagnostische Genauigkeit aufgezeigt werden. Ziel dieses Konsortiums ist es, diese Prinzipien auf nicht onkologische Fragestellungen zu erweitern (z.B. Atemwegserkrankungen, kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen). In diesem Kontext ist es wichtig, weitere Endpunkte in den Prozess zu integrieren sowie Normogramme für Patientenpopulationen und einzelne Subgruppen zu erstellen.

Definition

Der Begriff Radiomics bezeichnet die strukturierte, detaillierte und quantitative Analyse radiologischer Bildcharakteristika in Relation zu anderen verfügbaren Informationen, um hieraus eine Verbesserung von Therapieentscheidungen, Patienten-Outcome, individuellen Überwachungsstrategien zu entwickeln oder auch, um die Anzahl redundanter Informationen und Untersuchungen von Patienten zu reduzieren (weniger Risiken für Patienten; Kostenreduktion). Das übergeordnete Ziel von Radiomics besteht somit darin, den diagnostischen, prognostischen Nutzen vorliegender – und aktuell zu einem Großteil nicht genutzter – radiologische Bildinformationen signifikant zu steigern und in den interdisziplinären Gesamtprozess der Präzisionsmedizin zu integrieren („comprehensive data knowledge“).

Diese strukturierten radiologischen Daten können zu individuellen pathologischen, klinischen, genetischen sowie verschiedenen kompletten Patientenpopulationen oder Datenbanken nach modernen Prinzipien des Data Mining und Deep Machine Learning vernetzt werden, um die beschriebenen diagnostischen Ziele zu erreichen.

Stand der Wissenschaft: Onkologie

Erste Radiomics Arbeiten konnten am Beispiel des Bronchialkarzinoms, Nierenzellkarzinoms sowie verschiedener HNO Tumoren bereits eindrücklich demonstrieren, dass die systematische Zusammenführung und analytische Weiterverarbeitung radiologischer Bildcharakteristika mit genetischen Hochrisikoprofilen von Tumoren, Tumorstadien, Histopathologie sowie der Prognose der Patienten korrelieren [1-6]. Auch wenn hierbei zu berücksichtigen ist, dass die primäre Analyse genetischer Mutationen von Patienten im Zeitalter des „Next Generation Sequencing (NGS)“ sicherlich auch nicht indirekt durch Radiomics angestrebt wird erlaubt die Methodik im Gegensatz zu NGS die phänotypische Ausprägung genetischer Veränderungen über den gesamten Körper wodurch ein entscheidender prognostischer und therapeutischer Mehrwert aus dieser Kombination zu erwarten ist [2]. Hierzu konnte bereits eindrücklich dargestellt werden, dass die Radiomics Analyse von Primärtumoren der Lunge eine Vorhersage für das Auftreten von Fernmetastasen erlaubt [1]. Der Mehrwert aus einer Kombination zwischen Bildgebung und klinischen/laborchemischen Parametern konnte bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom hinsichtlich der prädiktion von Lymphknoten Metastasen gezeigt werden [3].

Die pathologischen Daten werden in der Zukunft nicht nur die Beschreibung der reinen pathologischen Veränderungen (z.B. Klassifizierung der Tumorzelle) umfassen, sondern auch die immunologische Antwort der Patienten berücksichtigen. Die genaue Erfassung der immunologischen Antwort hat z.B. bei Tumorerkrankungen es ermöglicht, viel bessere Prognosen zu Morbidität und Mortalität zu machen. Die positive Beeinflussung der immunologischen Antwort in Tumorerkrankungen mittels neuartiger Therapien revolutioniert zur Zeit die gängigen Tumortherapien. Auch bei nicht onkologischen Erkrankungen ist die Erfassung von immunologischen Daten von großem Nutzen. Bei gleicher zugrundeliegender Erkrankung kann eine überschießende immunologische Reaktion zu erheblich rascher Morbidität und Mortalität führen. In der Zukunft wird zu untersuchen sein, ob immunologische Antworten auf Erkrankungen sich auch mittels Radiomics in relativ nicht-invasiven Untersuchungen widerspiegeln und sich damit als nützliche prognostische Indikatoren herausstellen.

References:

[1] Coroller, T.P., et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 114, 345-350 (2015).

[2] Grove, O., et al. Quantitative computed tomographic descriptors associate tumor shape complexity and intratumor heterogeneity with prognosis in lung adenocarcinoma. *PLoS One* 10, e0118261 (2015).

[3] Huang, Y.Q., et al. Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 34, 2157-2164 (2016).



[4] Parmar, C., et al. Radiomic Machine-Learning Classifiers for Prognostic Biomarkers of Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 5, 272 (2015). [5] Parmar, C., et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep* 5, 11044 (2015).

[6] Wu, W., et al. Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front Oncol* 6, 71 (2016).

[7] Motwani, M., et al. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *Eur Heart J* (2016).

Biomarkers: Mathias Prokop

We will introduce a new type of standardization, not just to homogenize image and data acquisition, processing, and analysis, but importantly to establish a standardized framework for clinical endpoints as a unique multidimensional tool.

Ground truth and clinical endpoints: Thomas Vogl, Boris Bodelle

Durch die zunehmend wachsenden Datenmengen der medizinischen Bildgebung ist die Angemessenheit und der Erfolg der manuellen Segmentierung durch erfahrene Betrachter begrenzt. Anforderungen an Radiomics sind die weitgehend automatische, zeiteffiziente, reproduzierbare und mit hoher Genauigkeit ausgeführte Datenanalyse zur Gewinnung relevanter Informationen aus den Bilddaten und Verbindung mit den klinischen Daten und der Identifizierung sinnvoller kurz-, mittel- und langfristiger Endpunkte.

Die Segmentierung von Bilddaten ist ein entscheidender Analyseschritt zur Identifizierung pathologischer und physiologischer Strukturen. Die manuelle Segmentierung von erfahrenen Betrachtern, als Ground truth (Grundwahrheit) bezeichnet, leidet allerdings unter der hohen Inter-Reader-Variabilität, der unterschiedlichen Beurteilung durch verschiedene Beurteiler, und bindet Arbeitsressourcen aufgrund des notwendigen Zeitbedarfs. Automatische und halbautomatische Segmentierungsverfahren sind bereits für viele Modalitäten der bildgebenden Diagnostik wie CT, PET und MRT im Einsatz und auch für verschiedene anatomische Regionen wie Gehirn, Brust, Lunge, Leber erprobt. Ein semiautomatischer Ansatz ist im Zusammenhang mit der Analyse und Segmentierung von großen Bilddaten im Sinne einer Big Data Analyse nicht zielführend. Vollautomatische Ansätze können die Anforderungen an ein entsprechendes Segmentierungsverfahren erfüllen: weitgehender Automatismus, Zeiteffizienz, Reproduzierbarkeit und Genauigkeit.

Klinische Endpunkte

Als klinische Endpunkte und Ziel von Studien kommen insbesondere in Betracht: klinische Symptome, Krankenhausbehandlung, das krankheitsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sowie bei Tumorerkrankungen das Auftreten eines Lokalrezidivs, Regional- oder Fernmetastasen.

Protokolle für die Bildgebung: Standardisierung und Harmonisierung: Gabriele Krombach, Wieland Sommer

Prinzipien für die Erstellung klinischer Protokolle und Harmonisierung: Alle klinischen Protokolle werden in der Form an den aktuellen Leitlinien ausgerichtet, sodass die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien vollumfänglich berücksichtigt werden. Darüber hinaus werden Details, die in den Leitlinien nicht ausgeführt sind, in die Protokollempfehlungen eingeschlossen. Die Prinzipien des modernen Qualitätsmanagements werden bei der Bildakquisition und -verarbeitung angewandt, um Fehlerquellen auszuschließen und eine möglichst durchgängige Daten-Standardisierung zu erreichen. Diese Qualitätssicherung muss aufgrund der wachsenden Komplexität der entstehenden Verarbeitungsketten in hohem Maße vollautomatisiert erfolgen. Trotz der höchstmöglichen Standardisierung der Untersuchungsprotokolle müssen postprocessing-Techniken eingesetzt werden, die zur Normalisierung der Datensätze herangezogen werden.

Eine große Herausforderung für die Quantifizierung von CT- oder MRT-Untersuchungen stellen die Unterschiede dar, die durch verschiedene Hardware- und Softwarekomponenten entstehen (Sieren et al. Med Phys 2012). Darüber hinaus gibt es ebenfalls Protokollparameter wie Patientenlagerung, Kontrastmittelmenge oder Zeitpunkt der Kontrastmittelapplikation, die einen großen Einfluss auf die Bildgebung haben.

Bei der Computertomographie spielt die Wahl der Röhrenspannung und des Röhrenstroms eine große Rolle für die Quantifizierung, da hierdurch die Hounsfield-Werte bzw. das Bildrauschen signifikant beeinflusst werden können. Weitere Faktoren sind das Field-of-View, sowie Rekonstruktionskernel, die signifikanten Einfluss auf die Features einer Radiomics-Analyse haben können. In einer Studie (Mackin et al. Investigative Radiology 2015) zeigte sich, dass die Variabilität von Radiomics Features durch verschiedene Scanner eine ähnliche Größenordnung hat wie die Variabilität zwischen verschiedenen Patienten mit Non-small cell lung cancer (NSCLC).

Die Standardisierung von MRT-Untersuchungen ist eine noch größere Herausforderung, da es mehr Einflussfaktoren gibt, die sich auf das Bildsignal auswirken. Auch die Variabilität zwischen verschiedenen MR-Tomographen und selbst zwischen solchen des gleichen Herstellers sind um ein vielfaches höher als bei Computertomographen (Schlett et al. Investigative Radiology 2015).

Auch wenn diese Variabilität der Daten nicht ausgeschlossen werden kann, können viele Schritte umgesetzt werden, um deren Einfluss zu minimieren. Große Patientenkohorten von einzelnen Zentren sind die einfachste Möglichkeit, um den Einfluss zu minimieren. Bei multizentrischen Analysen von Patientenkohorten können Phantommessungen helfen, um eine Kalibrierung retrospektiv zu erreichen und somit eine Vergleichbarkeit zu erreichen. Auch sollten in diesen Fällen Kontrastmittelprotokolle und technische Scanparameter sowohl für die CT- als auch für die MRT-Untersuchungen zwischen den verschiedenen Zentren abgestimmt werden.

Zusammenfassung: Um den Einfluss der Variabilität von Bildparametern (z.B. SNR, Noise, etc.) zwischen verschiedenen CT-Scannern und MR-Tomographen auf Radiomics-Analysen zu minimieren, müssen Aquisitionsprotokolle und Nachverarbeitungsparameter zwischen Zentren synchronisiert, über die Zeit stabil gehalten, durch Phantommessungen quantifiziert und kalibriert werden. Alternativ kann durch die Bereitstellung großer Patientenkohorten einzelner Zentren der Einfluss weiter gesenkt werden.



Session IV

Chair: Gabriele Krombach

Uni Giessen: interstitial lung disease and CTEPH (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension),
Gabriele Krombach

Ziel des Einsatzes von Radiomics bei Patienten mit CTEPH ist die Extraktion von Informationen hinsichtlich der am besten geeigneten Therapie (Operation, Ballondilatation oder ausschließlich medikamentöse Therapie), des möglichen Therapieansprechens, des individuellen Therapierisikos und der individuellen Prognose. Die Endpunkte sind WHO Class sowie pulmonalerterieller Druck.

Die akute Lungenembolie wird durch medikamentöse Thrombolyse oder in sehr schweren Fällen eine chirurgische Thrombektomie behandelt. Bei ca. 3 % der Patienten mit akuter Lungenembolie entwickelt sich eine chronische Lungenembolie mit pulmonaler Hypertonie (CTEPH). Bei diesen Patienten bleiben Thromben bestehen. Diese werden fibrotisch organisiert und sind hierdurch einer medikamentösen Lyse nicht mehr zugänglich. Durch den partiellen Verschluss der Lungenarterien steigt der pulmonalerterielle Druck. Durch den Anstieg des pulmonalerteriellen Drucks wird der rechte Ventrikel stark belastet und die Patienten entwickeln eine Rechtsherzinsuffizienz. Durch den Verschluss von Gefäßen entsteht auch ein Sauerstoffmangel, da Teile der Lunge für den Gasaustausch nicht mehr zur Verfügung stehen. Die Prognose der Erkrankung hängt von der Höhe des Anstiegs des pulmonalerteriellen Drucks ab (bei Gesunden < 25 mmHg). Patienten mit einem Druckanstieg von auf > 50 mmHg haben ohne jegliche Behandlung eine Lebenserwartung von ca. 3 Jahren. Die chirurgische Resektion aller einer Operation zugänglichen Thromben stellt die Therapie der Wahl dar. Diese Operation wird unter Einsatz einer Herz-Lungen Maschine durchgeführt und ist mit einem hohen Risiko verbunden. Liegen die Thromben in den Endaufzweigungen der Arterien, sind sie einer Operation nicht zugänglich. Für diese Fälle wurde in den vergangenen Jahren die Ballondilatation entwickelt. Wenn auch diese Technik nicht einsetzbar ist, werden die Patienten ausschließlich mit Medikamenten behandelt, die zu einer Absenkung des pulmonalerteriellen Drucks führen sollen. Für Diagnose und Therapieplanung ist die Bildgebung unabdingbar. In den aktuellen internationalen S3-Leitlinien wird zunächst die Durchführung einer CT (Computertomographie) und anschließend einer Angiographie vorgeschlagen. Die Analyse der CT nach den Prinzipien von Radiomics könnte wertvolle Informationen hinsichtlich des bestehenden pulmonalerteriellen Drucks, der Prognose und des am besten geeigneten Therapieverfahrens geben. Ziel dieses Teilprojektes ist die Erarbeitung von Radiomics-Merkmalen für die Evaluation von Prognose und der am besten geeigneten Therapie, einschließlich des individuellen Behandlungsrisikos.

Universitätsmedizin Mannheim: Coronary disease, Stefan Schönberg

Anwendungen von Radiomics bei Herz-, Kreislauferkrankungen sind besonders vielversprechend aufgrund der gut definierten kurzfristigen Endpunkte (Zeit bis zur Therapie, Kosten, vier Wochen Eventfreiheit) sowie der Validierung einzelner Fragestellungen in existierenden großen Datenbanken. Dabei eröffnet sich die einzigartige Möglichkeit, heterogene Erkrankungen in größeren Gruppen zu reklassifizieren hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

1. Define clearly the clinical question and expected advantage: Heterogene Erkrankungen, die durch unterschiedliche genotypische Konstellationen, multifaktorielle Prädispositionen und Umweltfaktoren definiert werden, können in übergeordnete Cluster eingruppiert werden hinsichtlich relevanter Endpunkte. Als Beispiel dient die heterogene Gruppe der Herzinsuffizienz bei normaler Ejektionsfraktion (HFnEF), die mit Hilfe von Radiomics in übergeordnete Gruppen mit unterschiedlichem Überleben zusammengefasst werden können.
2. Refer precisely to the respective physiopathology and/or molecular biology: Der Mehrwert von Radiomics und maschinenbasiertem Lernen liegt bei kardiovaskulären Erkrankungen gerade darin, dass die einzelnen Subgruppen hinsichtlich Pathophysiologie und Molekularbiologie heterogen sind und gemeinsame Merkmale erarbeitet werden müssen.
3. Define the data and modalities, protocols and/or sequences, which will be sufficient for the intended radiomics approach and at the same time feasible on a larger scale: Für Patienten mit koronarer Herzkrankheit werden EKG-getriggerte CT Datensätze, idealerweise im Dual-energy Modus verwendet. Für Patienten mit struktureller Herzerkrankungen (primäre und sekundäre Kardiomyopathien) EKG-getriggerte Cine Funktionsuntersuchungen sowie delayed contrast enhancement Sequenzen.
4. Define clearly those specific endpoints that should be correlated to the acquired complex imaging and additional data: Bei der koronaren Herzkrankheit die Zeit bis zur Therapie und therapieassoziierte Kosten sowie Kosteneffizienz, bei strukturellen Herzerkrankungen kardial ereignisfreies Überleben.

Bisherige Arbeiten im Bereich der kardiovaskulären Bildgebung fokussierten primär auf die Vernetzung von bereits heute verfügbaren und leicht zu quantifizierenden Bildgebungsparametern mit klinischen und laborchemischen Daten (z. B. Stenosegrad und betroffenes Gefäß in koronar CT Angiographie Datensätzen vs. Risikoscore und LDL Wert). In einer erst vor kurzem veröffentlichten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Vernetzung sämtlicher Daten eines prospektiven Registers durch einen *Deep Machine Learning* Algorithmus (**COroNary** CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An **InteR**national **M**ulticenter Registry (**CONFIRM**)) zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich der Prädiktion des kardiovaskulären Risikos führt. Ein weiterer Vorteil solcher Deep Machine Learning Ansätze: Sie sind besonders wertvoll für Patienten mit einer seltenen Erkrankung oder einer Erkrankung mit einer sehr heterogenen Ausprägung von Alter, Geschlecht, Symptomen, Einflussfaktoren und Prognosen. Bei diesen Erkrankungen ist es möglich, durch Feature Selection Analysen und Deep Machine Learning Algorithmen eine sinnvolle Phänotypisierung von Patientengruppen mit ähnlicher Prognose und/oder Behandlungsstrategie zu erreichen [Deo et al].

Reference:

Deo, R.C. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 132, 1920-1930 (2015).



LMU München: Bildgebung beim akuten Schlaganfall, Wieland Sommer

Die Häufigkeit und sozioökonomische Relevanz des Schlaganfalls, die große Zahl an vorhandenen Bildinformationen bei dieser Untersuchung, sowie die Abhängigkeit der optimalen Schlaganfalltherapie von der Bildgebung bieten großes Potential für Optimierung durch Radiomics-Analysen. Durch Korrelation von Radiomics Features mit den klinischen Endpunkten (Rekanalisierungsrate, mRS Score nach 90 Tagen, finales Infarktvolumen) kann die Patientenselektion für verschiedene Therapiearme (symptomatische Therapie / Thrombolyse / mechanische Rekanalisation) validiert und verbessert werden.

Die Bildgebung spielt eine entscheidende Rolle beim akuten Schlaganfall. Hierauf basieren ebenfalls die Therapieentscheidungen, bei denen es neben der rein symptomatischen Therapie auch die Thrombolyse und die mechanische Rekanalisation gibt (NINDS Group, NEJM 1995; Berkhemer et al., NEJM 2015).

Moderne CT-Protokolle bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall beinhalten neben einem nativen CT eine CT-Angiographie der supraaortalen Gefäße, sowie eine CT-Perfusion. Hierbei lassen sich viele Biomarker quantifizieren, die einen Einfluss auf das Patientenoutcome haben (Thierfelder et al.; Neuroradiology 2013).

Beim akuten Schlaganfall kommt es durch einen Verschluss in einem Gefäß zu einer Minderversorgung des Hirnparenchyms. Je nach Kollateralversorgung kommt es hierbei zu einer Infarzierung und einem Zelluntergang des betroffenen Gewebes. Die Bildgebung hat hierbei eine entscheidende Rolle bei der Lokalisation des Gefäßverschlusses, der Kollateralisierung, sowie der Beurteilung der Infarzierung des Hirngewebes.

Im nativen CT kann hierbei die Infarktdemarkierung als Biomarker quantifiziert werden. Dies beeinflusst signifikant die Therapieentscheidungen, da bei bereits demarkierten Infarkten eine deutlich höhere Komplikationsrate (z.B. intrakranielle Blutungen) besteht. Die Lokalisation des Thrombus, die Thrombuslänge und die Kollateralisierung über leptomeningeale Gefäße bestimmen die Rekanalisierungsrate, sowie das finale Infarktvolumen. Über die Perfusion können Gewebeparameter (Blutfluss, Blutvolumen,...) bestimmt werden, die ebenfalls wichtige Einflussfaktoren für den Therapieerfolg und die Langzeitprognose der Patienten darstellen (Thierfelder et al. AJNR 2016).

Die klinische Fragestellung, die durch Radiomics Analysen und automatische Quantifizierung verbessert werden kann, ist die optimale Patientenselektion für die drei verschiedenen Therapieoptionen (symptomatische Therapie / systemische Thombolyse / mechanische Rekanalisation). Hierbei muss in kurzer Zeit durch die Bildgebung möglichst vollautomatisch analysiert werden, ob das Komplikationsrisiko der Thrombolyse oder der mechanischen Rekanalisation dem Nutzen überwiegt. Dies ist individuell sehr unterschiedlich und wird vor allem durch folgende Faktoren beeinflusst: (1) bereits infarziertes Areal, (2) Zeit seit Symptombeginn, (3) Lokalisation des Verschlusses, (4) Kollateralisierung des minderperfundierten Areals, (5) Gewebeparameter. Diese Parameter lassen sich an großen Kollektiven mit den folgenden klinischen Endpunkten korrelieren: (1) Rekanalisierungsrate in der mechanischen Rekanalisation oder der Thrombolyse, (2) mRS Score nach 90 Tagen, (3) finales Infarktvolumen.



Aufgrund der großen Zahl verfügbarer Datensätze, dem kurzen Zeitfenster für eine Therapieentscheidung beim akuten Schlaganfall, sowie den großen Datenmengen, die ausgewertet müssen, stellt dieses Krankheitsbild einen wichtigen Anwendungsfall für die automatische Quantifizierung, Bildanalyse mit Radiomics und Prädiktion des finalen Infarktvolu- mens dar.

[Uni Lübeck: Pulmonary fibrosis, Jörg Barkhausen](#)

Die CT der Lunge ist aktuell das entscheidende diagnostische Verfahren für die Klassifikation und anschließende Therapie interstitieller Lungenerkrankungen. Da es jedoch eine große Überlappung von verschiedenen CT Zeichen bei der großen Gruppe von interstitiellen Lungenerkrankungen gibt, besteht ein großes Potential für quantitative Radiomics Bildanalysen hinsichtlich der "für das bloße Auge" nicht erkennbaren Bildparameter.

Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine heterogene Gruppe, die primär das Alveolarepithel, das Endothel der Lungenkapillaren und/oder das perivaskuläre und perilymphatische Gewebe der Lunge betrifft. Die radiologische Differenzierung unterschiedlicher Erkrankungen hat eine hohe klinische Bedeutung, da sie in vielen Fällen relevante therapeutische Konsequenzen hat, die Prognose entscheidend beeinflusst oder weitere invasive Diagnostik verzichtbar macht. Die diagnostische Methode der Wahl ist die hochaufgelöste Computertomografie. Sie kann typische Befallsmuster differenzieren, wobei die Unterscheidung aber allein auf der Erfahrung und der subjektiven Einschätzung des Radiologen beruht.

Durch die hohe Standardisierung der Untersuchungsprotokolle und den exzellenten Kontrast zwischen Luft und Gewebe bietet die Lunge optimale Voraussetzungen für eine automatische Analyse und Maschinelernen. Ziel ist die Generierung quantitativer Parameter, die eine Charakterisierung der Lungenveränderungen, eine Prognoseabschätzung und eine Verlaufsbeurteilung ermöglichen. Zur Validierung der Ergebnisse müssen diese quantitativen CT-Parameter mit dem klinischen Verlauf, physiologischen Messwerten sowie histologischen, laborchemischen und genetischen Daten abgeglichen werden.

[Uni Ulm, Uni Heidelberg: Multiparametrische Analyse bei Pankreaskarzinomen, Jochen Steinacker, Stefan Schmidt, Albert Strauß](#)

Die multiparametrische Analyse bei Bauchspeicheldrüsenkrebs – einer Erkrankung mit nach wie vor sehr schlechter Prognose – bietet das Potential, die Primärdiagnostik, die Auswahl von Therapieoptionen sowie die Vorhersage des Therapieansprechens durchschlagend zu optimieren. Endpunkte: Primärdiagnostikoptimierung, Therapieauswahl, Therapievorhersage, Responsebeurteilung, Überlebenszeit, Lebensqualität

Define clearly the clinical question and expected advantage.

Zunächst soll untersucht werden, ob eine Inter-Tumor-Heterogenität existiert und diese eventuell Einfluss auf Prognose/Therapieansprechen zeigt.



Die multiparametrische Analyse der Tumorerogenität soll zudem eine möglichst frühzeitige Entscheidungshilfe in Bezug auf die Auswahl des Therapieregimes (kosteneffiziente und lebensqualitätsoptimierte Therapie) geben.

Refer precisely to the respective physiopathology and/or molecular biology.

Evaluation von manuell nur sehr aufwändig (zeitintensiv) und über Spezialrekonstruktionen zu verifizierenden Prognoseparametern, wie zum Beispiel der Erfassung und Quantifikation einer eventuellen perineuralen Ausbreitung.

Evaluation von sinnvollen Parametern zur Beurteilung der Therapieresponse, da bislang benutzte Marker wie etwa die Tumorgöße häufig ineffizient sind. So kann beispielsweise zu Beginn einer Systemtherapie trotz des Ansprechens des Tumors eine Größenzunahme beobachtet werden, ein sogenannter Pseudoprogress.

Define the data and modalities, protocols and/or sequences, which will be sufficient for the intended radiomics approach and at the same time feasible on a larger scale.

Gemäß der S3-Leitlinie Bildgebung mit Multidetektorspiral-CT, multiparametrischem MRT mit MRCP oder in Einzelfällen FDG-PET oder DOTATOC-PET.

Define clearly those specific endpoints that should be correlated to the acquired complex imaging and additional data.

Als Endpunkte für möglich Studien kommt die Optimierung der Primärdiagnostik, der Therapieauswahl, der Therapievorhersage sowie der Responsebeurteilung in Betracht. Zudem sind mögliche Endpunkte die Korrelation der bildmorphologischen und biologischen Daten mit der Überlebenszeit und der einhergehenden Lebensqualität.

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms beträgt pro Jahr in Deutschland 10,6 bei Frauen und 14,0 bei Männern, jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner (2012, Quelle: ZfKD). Als 6.-häufigster Tumor bei Frauen und 10.-häufigster bei Männern steht es jeweils an 4. Stelle der altersstandardisierten Todesrate. Die mit Abstand häufigste Form der malignen Pankreastumoren ist das Adenokarzinom (85 %), der Rest verteilt sich auf eine inhomogen Gruppe seltener Entitäten.

Das Karzinom neigt bereits in frühen, nicht oder nur gering symptomatischen Stadien zu einer peripankreatischen Gefäßinfiltration und Fernmetastasierung. Damit sind in vielen Fällen bereits bei Diagnosestellung die chirurgischen Optionen limitiert und die Behandlung besteht hauptsächlich aus einer (neoadjuvanten) Systemtherapie. Trotz jüngster Fortschritte ist jedoch das therapeutische Outcome und damit die Überlebensrate schlecht (Suker M et al. Lancet Oncol 2016 Jun; 17:801-10).

In der radiologischen Diagnostik kann der Tumor durch eine Anzahl an anderen Pathologien und Anomalien (Pankreatitiden, IPMN) maskiert und damit die Diagnostik erschwert sein. Klassische bildmorphologische Zeichen des Adenokarzinoms sind eine vor allem in den Frühphasen erkennbare Hypovaskularität zum umgebenden Parenchym, eine unscharfe Begrenzung und ein intensiver FDG-Uptake. Vor allem in CT-Untersuchungen sind jedoch oft nur indirekte Tumorzeichen zu erkennen, am häufigsten ein abrupter Abbruch des Pankreasganges.

Dagegen zeigen neuroendokrine Pankreaskarzinome in aller Regel eine kräftige und frühe Kontrastmittelaufnahme sowie einen gesteigerten Uptake an Somatostatinanaloga (DOTATOC).

Die radiologisch-nuklearmedizinische Diagnostik soll neben der eigentlichen Diagnostik vor allem die Frage klären, ob eine operative Resektabilität möglich bzw. sinnvoll ist. Weitere Aufgaben bestehen in regelmäßigen Staging- bzw. Follow-up-Untersuchungen, um ein Therapieansprechen beurteilen sowie evtl. Rezidive frühzeitig erkennen zu können. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie (gültig bis 31.10.16) sind der abdominelle und endosonografische Ultraschall, die Multidetektorspiral-CT sowie die MRT mit MRCP nützliche Modalitäten für die Diagnose und Evaluation von Pankreastumoren in der Primärdiagnostik (Level of recommendation B, level of evidence 2b).

Aktuelle und geplante Studien verfolgen insbesondere folgende Ziele:

- Gibt es eine Inter-Tumor-Heterogenität und hat diese Einfluss auf Prognose/Therapieansprechen?
- Ein besseres Verständnis der Tumorbiologie, um so dann effektivere Behandlungsmethoden entwickeln zu können.
- Die multiparametrische Analyse der Tumorerogenität soll eine möglichst frühzeitige Entscheidungshilfe in Bezug auf die Auswahl des Therapieregimes (kosteneffiziente und lebensqualitätsoptimierte Therapie) geben.
- Evaluation von Prognoseparametern, wie zum Beispiel die Erfassung und Quantifikation von perineuraler Ausbreitung - ein Parameter, der manuell nur durch aufwändige Spezialrekonstruktionen ausreichend evaluierbar ist.
- Evaluation von sinnvollen Parametern zur Beurteilung des Therapieansprechens: Bislang benutzte Marker wie die Tumorgöße sind häufig ineffizient, da zu Beginn einer Systemtherapie trotz des Ansprechens des Tumors eine Größenzunahme beobachtet werden kann (sog. Pseudoprogress). Dies ist insbesondere wichtig in Anbetracht der steigenden Zahl von borderline-resektablen Tumoren und Fortschritten in der Systemtherapie und onkologischen Chirurgie (z.B. neoadjuvante Ansätze).

[Uni Frankfurt, Uni Heidelberg: Liver, Thomas Vogl, Boris Bodelle, Albert Strauß](#)

Die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung von Lebertumoren basiert auf der multiparametrischen Analyse des bildgebenden Verhaltens der unterschiedlichen Leberläsionen. Im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten basiert beispielsweise die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms rein auf Basis von festgelegten Bildcharakteristika. Diese eignen sich deshalb besonders gut für eine komplexe computerassistierte Auswertung zur Steigerung der diagnostischen Effizienz sowie damit verbundener z.B. ökonomischer Synergieeffekte.

Hintergrund

Lebererkrankungen können viele unterschiedliche Ursachen haben: Neben Hepatitis-Viren und Toxinen wie Alkohol und Medikamenten sind auch autoimmune Prozesse sowie die Beeinflussung der Leber durch Tumorabsiedlungen für Lebererkrankungen verantwortlich.

Das Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom, HCC) ist weltweit einer der häufigsten bösartigen Tumoren. Etwa sechs Prozent aller Krebserkrankungen beim Mann und circa drei Prozent bei der Frau sind Leberzellkarzinome. Das Leberzellkarzinom ist eine bösartige Krebserkrankung, die sich direkt aus den Leberzellen entwickelt.

Meist geht dem eine chronische Schädigung der Leberzellen voraus. Abhängig von anderen Tumorerkrankungen im Körper können sich Tumorbildungen, Metastasen, in der Leber bilden. Der Behandlung von Lebermetastasen ist ein entscheidender Bestandteil der Therapie von Tumorerkrankungen, da oftmals alleine die Absiedlungen in der Leber den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussen.

Diagnostik

Sowohl das hepatozelluläre Karzinom als auch Lebermetastasen führen oftmals erst spät zu Symptomen wie einem Druckschmerz als Ausdruck einer Kapselspannung der Leber, einem Aszites (Bauchwassersucht) oder einer Tumorkachexie (Abmagerung durch Stoffwechselstörung). Daher wird der onkologischen Bildgebung ein großer Stellenwert beigemessen. Maßgebliche Bestandteile der bildgebenden Diagnostik sind die Sonografie, die Computertomographie, Angiografie und insbesondere die MRT. Für die Labordiagnostik des HCC stehen das Alpha-1-Fetoprotein und für Lebermetastasen weitere verlässliche Tumormarker zur Verfügung. Zur Beurteilung der Leberfunktionsschädigung steht der Child-Pugh-Score (Albumin, Bilirubin, Quick, Aszites, Enzephalopathie...) zur Verfügung. Die Tumordiagnose wird histopathologisch anhand von Gewebeproben oder beim HCC durch zwei positive dynamische Bildgebungen unterschiedlicher Modalität gestellt. Hier gibt es häufig beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten, da HCCs in den meisten Fällen in bereits krankhaft verändertem und entsprechend bildgebend unruhigem Lebergewebe entstehen und deshalb maskiert sein können.

Therapie

Abhängig vom Grad der Tumorausdehnung und dem Grad der Ausbreitung kommen verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Therapie der Wahl ist die Leberteilresektion sowie innerhalb der Milan-Kriterien die Lebertransplantation. Palliative Therapiemöglichkeiten bestehen im Rahmen der transarteriellen Chemoembolisation (TACE), der medikamentösen Therapie (Sorafenib beim HCC), sowie Radiofrequenzablation (RFA), Radiofrequenzinduzierte Thermotherapie (RFITT), Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Kryotherapie, selektive interne Radiotherapie (SIRT).

Potentielle Einschlusskriterien

Bildmorphologisch gesicherte Leberläsion, histologisch gesicherter Tumor/Metastase oder Diagnosestellung für das HCC entsprechend der AASLD-Leitlinien, makroskopischer Tumor.

Potentielle Endpunkte

CP-Score, Biomarker, lokales Rezidiv, Metastasen (fern, lokal), Symptome, Krankenhausaufenthaltsdauer, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, Responsedauer, Gesamtüberlebensrate, different modalities: MRI, CT, PET.

Wunschliste

Problemstellung	Wunschliste/Lösungsansatz
Bewegung der Leber sowie die uneinheitliche Kontrastmittelanflutung erschweren den Vergleich und die Detektion der Bilder	Robuste Bildregistrierung für Bewegung und Bewegungsartefakte im Bild sowie die Kontrastmitteldynamik
Verlaufskontrollen an unterschiedlichen Scannern, unterschiedlichen Feldstärken und unterschiedlichen Sequenzen lassen eine Untersuchung eingeschränkt vergleichbar sein.	Homogenisierung der Bilddaten für Verlaufuntersuchungen an unterschiedlichen Scannern und unterschiedlichen MR-Sequenzen
Hohe Datenlast der multimodalen Bildgebung schwer manuell zu handhaben	(Semi-)automatische Bildfusion und –registration für eine multimodale nutzerfreundliche Leberbildgebung
Oft großer Umfang an Voruntersuchungen berücksichtigen	Korrelation der MR-Daten mit anderen Bilgebungen: CT, PET, Ultraschall mit (semi-) automatischen Systemen
Interpretation von klinischen Daten eingeschränkt	Korrelation der MR-Daten mit klinischen Daten: Alpha-1-Fetoprotein, Child-Pugh-Score
Erfassung von klinischen und bildgebenden Hintergrundinformationen	Strukturierte Befundung und strukturierte Erfassung klinischer Angaben

Uni Köln: Bronchialkarzinom, David Maintz

Das Bronchialkarzinom ist eine der Tumorentitäten, für die bereits vielversprechende erste Untersuchungen zu Radiomics vorliegen. Der Therapieansatz der personalisierten Medizin, d.h. die individuelle Therapieauswahl in Abhängigkeit von genetischen Ergebnissen, bietet einen guten Ansatz für eine Korrelation von Radiomics mit genetischen Daten (Radiogenomics). Das Netzwerk Genomische Medizin bietet für diese Untersuchungen eine gute Grundlage.

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Krebs-assoziierte Todesursache weltweit. In Deutschland erkranken jährlich ca. 50.000 Patienten neu an einem Bronchialkarzinom. Die Prognose ist äußerst schlecht. Mehr als die Hälfte der erkrankten Patienten können nicht mehr einer Therapie mit Heilungsansatz zugeführt werden. In den USA beträgt die durchschnittliche 5-Jahres Überlebensrate 17%. Histologisch werden nach der WHO zwei Typen von Bronchialkarzinomen unterschieden: Das kleinzellige Bronchialkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) macht ca. 20-25% aus und metastasiert typischerweise früh lymphogen und hämatogen. Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (Non small cell lung cancer, NSCLC) macht 75-80% der Fälle aus und metastasiert später und vorwiegend lymphogen.



Die Therapie ist in frühen Stadien (IA bis IIB) üblicherweise operativ, in fortgeschrittenen Stadien (IIIB-IV) palliativ (Radiochemotherapie) und im Stadium IIIA multimodal (Kombination aus Radiochemotherapie und Operation).

In führenden Kliniken wird die Auswahl der Chemotherapie abgestimmt auf die Ergebnisse der zuvor erfolgten Genanalyse, häufig im Rahmen von klinischen Studien. Diesem Konzept der personalisierten Medizin folgt die Lungenkrebs-Studiengruppe in Köln, die im Rahmen des Netzwerks Genomische Medizin (NGM) eine standardisierte Genomanalyse mittels Next Generation Sequencing anbietet. Innerhalb dieses Netzwerkes können die Partnerinstitutionen Gewebeproben in Köln entsprechend untersuchen lassen und ihre Therapie nach den Ergebnissen ausrichten. Im Jahr 2015 wurden bereits über 5000 Patienten auf diese Weise untersucht, entsprechend ca. 10% aller Lungenkrebspatienten in Deutschland. Mit verschiedenen Krankenkassen bestehen Verträge im Rahmen integrierter Versorgung. Führende Universitätskliniken wie UK Köln, UK Frankfurt, UK Göttingen, UK Aachen, UK Düsseldorf, UK Mainz, UK Würzburg sind Partner im NGM.

Bezüglich der bildgebenden Diagnostik ist die Computertomographie sowohl für das initiale Staging sowie für die Therapiekontrolle das Verfahren der Wahl. Die typischen Befunde eines Bronchialkarzinoms stellen sich in der Computertomographie mit einem hohen Kontrast zwischen dem gesunden Lungengewebe und dem soliden Tumor dar. Diese gute Abgrenzbarkeit ist, neben der hohen Bedeutung der Erkrankung, der Grund warum für das Bronchialkarzinom bereits eine wissenschaftliche Datenlage in Bezug auf Radiomics vorliegt.

Erste Studien konnten zeigen, dass eine Korrelation besteht zwischen Radiomics-Merkmalen und Patientenüberleben, genetischen Merkmalen der Tumoren, der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung und des Therapieansprechens (Aerts et al., 2014, Coroller et al., 2015, Coroller et al., 2016).

Zukünftige Studien zur Untersuchung von Radiomics-Merkmalen beim Bronchialkarzinom sollten zum Ziel haben, diese ersten vorliegenden Ergebnisse zu validieren. Dabei müssen verschiedene Aspekte Berücksichtigung finden, die bisher Limitationen darstellen: Die Datenanalyse in bisherigen Studien beruhte vorwiegend auf der retrospektiven Verwendung von CT-Daten. Dabei wurde auf Untersuchungen von verschiedenen CT-Scannern mit unterschiedlichen Untersuchungsparametern aus Zeiträumen von vielen Jahren zugegriffen. Es konnte daher nicht sichergestellt werden, dass die CT-Daten standardisiert waren. In Zukunft sollte zunächst mit standardisierten CT-Daten gearbeitet werden. Dafür ist ein prospektiver Studienansatz notwendig. In einem zweiten Schritt ist zu untersuchen, welche Radiomics Parameter welche Robustheit in Bezug auf Untersuchungsparameter haben.

Prostate: Prostata, Tobias Penzkofer (Charité Universitätsmedizin Berlin), David Bonekamp (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ)

Trotz der revolutionären Fortschritte in der Bildgebung des Prostatakarzinoms wird weiterhin der Großteil der Patienten unnötig invasiver Diagnostik und Therapie unterzogen, da die diagnostische Sicherheit der Bildgebung zum Ausschluss eines Karzinoms weiterhin nicht für eine sichere Beurteilung des individuellen Risikos der Patienten ausreicht. Radiomics hat außerordentliches Potential diese Lücke zu schließen und durch nichtinvasive Aggressivitätsbeurteilung die diagnostische Sicherheit der Prostata MRT signifikant zu verbessern und somit das grassierende Problem der Überdiagnose und Überbehandlung des Prostatakarzinoms zu lösen.

Define clearly the clinical question and expected advantage.

Nichtinvasive Aggressivitätsbeurteilung von Prostatakarzinomen, durch welche eine komplikationbehaftete Überdiagnose und Überbehandlung von Prostatakarzinomen verhindert werden kann.

Refer precisely to the respective physiopathology and/or molecular biology.

Das Prostatakarzinom ist ein klinisch heterogen imponierender Tumor, mit einem breiten Spektrum an Aggressivität, welche klinisch durch den histopathologischen Gleason-Grad bestimmt wird. Während viele Tumoren diagnostiziert werden ist nur ein kleiner Teil der Tumoren behandlungsbedürftig. Viele der Behandlungsmethoden sind invasiv und komplikationsbehaftet, so dass eine exakte Risikostratifizierung für jeden einzelnen Patienten großes Potential verspricht. Aktuell stehen keine molekularbiologischen Marker für das Prostatakarzinom zur Verfügung.

Define the data and modalities, protocols and/or sequences, which will be sufficient for the intended radiomics approach and at the same time feasible on a larger scale.

Bi-/multiparametrisches Prostata-MRT (T2, DWI, DCE, T1 nach ESUR-Guidelines), PSMA-PET (kosten- und zeitintensiver).

Define clearly those specific endpoints that should be correlated to the acquired complex imaging and additional data.

Als Endpunkte für möglich Studien kommen die Genauigkeit bei der Detektion von Prostatakarzinomen und die korrekte nichtinvasive Bestimmung der Aggressivität der Tumoren im Vergleich zur Histopathologie in Frage.

Das Prostatakarzinom (PCa) ist das am häufigsten diagnostizierte Malignom bei Männern der westlichen Hemisphäre. Etwa bei einem von sieben Männern wird während seiner Lebenszeit ein PCa diagnostiziert, dabei ist die Diagnose selten unter 40, Jahren, die Patienten sind bei Diagnose durchschnittlich 66 Jahre alt und 60% aller PCa werden in Patienten über 65 Jahre diagnostiziert. Gleichzeitig hat das PCa nur eine relativ geringe Mortalität - die relative 5-Jahres-Überlebensrate (JÜL) ist beinahe 100%, 10-JÜL 98% und die 15-JÜL 95%. Trotz der insgesamt prozentual geringen Mortalität durch alle PCa gibt es äußerst aggressive Subformen die immer noch zu spät zur kurativen Therapie detektiert werden können und für die Stellung des PCa als zweithäufigste Ursache für krebbsbedingte Mortalität in Männern verantwortlich sind.

Es besteht also ein Problem der Überdiagnose nichtaggressiver PCa, während es derzeit nicht adäquat möglich ist, die aggressiven PCa prospektiv von den nichtaggressiven Formen zu trennen. Es bedarf also neuer Ansätze das breite Spektrum in der Tumoraggressivität abzubilden, und langsam fortschreitende Tumoren von aggressiven, früh metastasierenden Entitäten zu unterscheiden. Es existiert bereits ein umfassendes Spektrum an Behandlungsoptionen wobei der Einsatz gewebeschonender oder abwartender Formen mit dem derzeitigen diagnostischen Armamentarium nicht hinreichend indiziert werden kann.

Das Screening des PCa ist durch die serologische Diagnostik des Prostata-spezifischen Antigens drastisch verändert. Dieser Bluttest hat ein hohes negatives prädiktives Potential, allerdings einen geringen negativen prädiktiven Wert. Damit hat sich die Diagnose des PCa insgesamt zu kleinen Tumoren und Frühstadien verschoben, wobei aggressive Tumoren aber weiterhin oft nicht früh genug detektiert werden können. Nach Detektion eines abnormalen PSA-Wertes folgt in der Regel zunächst die klinische Untersuchung i.S. einer digital-rektalen Untersuchung (DRE) und dann einer Biopsie von Prostatagewebe. Die Gewebebegewinnung erfolgt meist transrektal-ultraschallgesteuert und systematisch aus festgelegten Arealen der Prostata ohne Fokussierung auf suspekte Areale, da diese oft im Ultraschall nicht sichtbar sind. Das aktuell noch als Standard angesehene diagnostische Vorgehen wird also bestimmt durch den fehlenden Einsatz einer Modalität die Malignome direkt visualisieren kann und führt in vielen Fällen zu einem Undersampling der Drüse, so dass Prostatakarzinome unentdeckt bleiben oder nicht die für die Aggressivität der Tumore repräsentativen Teile der Tumoren biopsiert werden. Obwohl bislang nicht Teil des standardisierten Vorgehens ist die Magnetresonanztomographie (MRT) der vielversprechendste Kandidat für die nichtinvasive Diagnose von PCa und erlaubt in vielen Fällen die Detektion und Lokalisation malignomsuspekter Areale. Durch die gezielte Biopsie von in der MRT suspekten Arealen entweder durch MRT-TRUS-Fusionsbiopsien oder direkt MRT-gesteuerte Biopsien konnte in ersten Studien bereits gezeigt werden, dass sich die Anzahl and durchgeführten Biopsien reduzieren und der Prozentsatz signifikanter Karzinome im Biopsatvolumen erhöhen lässt. Es verbleibt aber noch ein wesentlicher Verbesserungsbedarf existierender MRT Methodik wegen der Existenz MR-unsichtbarer PCa sowie falsch positiver Befunde (stromale benigne Prostatahyperplasie (BPH), granulomatöse Prostatitis, etc.).

Zugleich sind die verwendeten Diagnose- und Behandlungsmethoden retrospektiv oft unnötig invasiv, z. B. sind Biopsien und insbesondere die radikale Prostatektomie mit wesentlichen Nebenwirkungen behaftet und wären in vielen Fällen vermeidbar wenn eine bessere nichtinvasive diagnostische Sicherheit existieren würde. Eine zuverlässige, nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Aggressivität von Prostatakarzinomen ist daher hochinteressant zur Verringerung der Überbehandlung sowie zum sicheren Ausschluss und zur Frühdetektion aggressiver PCa-Formen. Die Prostata-MRT Bildgebung und auch die Prostata-specific membrane antigen (PSMA) - PET/CT oder PET/MRT sind neue Verfahren die das Potential besitzen die diagnostische Sicherheit in der Abklärung des PCa deutlich zu erhöhen. Dazu trägt auch bei dass die Prostata-MRT in den letzten Jahren durch die Einführung der PI-RADS Befundungsrichtlinien standardisiert worden ist.

Radiomics birgt ein außerordentliches Potential, die Treffsicherheit der anatomischen und funktionellen Schnittbildgebung im Rahmen der Prostatakrebsdiagnostik weiter zu erhöhen. Insbesondere die Chance, einen oder mehrere weitergehende nichtinvasive Biomarker zu entwickeln würde das Management des Prostatakarzinoms grundlegend verbessern und ein scharfes Werkzeug in der Behebung des Problems der Überdiagnose und Überbehandlung des Prostatakarzinoms zur Verfügung stellen.



Studien mit hohen Fallzahlen sowie die prospektive Validierung dieser Radiomics-Biomarker sind hierbei die nächsten - dringend erforderlichen - Aufgaben in der Weiterentwicklung der bildgebenden Prostatadiagnostik.

Potentielle Eingabedaten:

- multiparametrische MRT Bilddaten (T2, DWI, DCE), insbesondere auch mpMRT-Verlauf
- Histopathologie (12-fach Biopsie, Sättigungsbiopsie, TRUS-Fusionsbiopsie, MR-gesteuerte Biopsie, Prostatektomie), Lokalisierung der Läsionen, inklusive Immunohistologie
- Laborparameter (PSA, PSA-Verlauf, PSA-Dichte, freies PSA, PCA3)
- Klinische Daten: Outcome, Therapie, Behandlungsverlauf, Lebensqualität

Potentielle Anwendungen:

- Tumordetektion
- Nichtinvasive Aggressivitätsbeurteilung

Referenzen:

American Cancer Society, <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer>

Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, Gondo T, Matsumoto K, Vargas HA, Sala E, Hricak H, Deasy JO., Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Nov 17;112(46)

Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H, Radiology. 2016 Feb;278(2):563-77.

Teilnehmer & Kontaktdaten



	Name	Address
1	Attenberger, Ulrike	Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany
2	Bamberg, Fabian	Klinikum der Universität München (LMU), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Marchioninistraße 15, 81377 Munich, Germany
3	Barkhausen, Jörg	Department for Radiology, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck, Germany
4	Bodelle, Boris	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Theodor-Stern-Kai 7, Haus 23c, 60590 Frankfurt, Germany
5	Bonekamp, David	Radiology (E010), Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
6	Fedorov, Andrey	Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 1249 Boylston Street, Room 344, Boston, MA 02215, USA, andrey.fedorov@gmail.com
7	Günther, Matthias	Mitglied der Institutsleitung, Leiter MR-Physik, Fraunhofer MEVIS, Universitätsallee 29, 28359 Bremen, Germany
8	Hahn, Horst	Institutsleiter, Fraunhofer MEVIS, Universitätsallee 29, 28359 Bremen, Germany
9	Henzler, Thomas	Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany
10	Kikinis, Ron	Institutsleiter, Fraunhofer MEVIS, Professor of Medical Image Computing, Universität Bremen, Enrique-Schmidt-Str. 5, 28359 Bremen, Germany

		Director, Surgical Planning Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Professor of Radiology, Harvard Medical School, Boston, MA
11	Krombach, Gabriele	Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Giessen, Justus-Liebig Universität Giessen, Klinikstraße 33, 35392 Giessen, Germany
12	Lohwasser, Stefan	Deutsche Röntgengesellschaft e.V., Ernst-Reuter-Platz 10, 10587 Berlin, Germany
13	Maier-Hein, Klaus	Division of Medical and Biological Informatics, German Cancer Research Center, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
14	Maintz, David	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Uniklinik Köln AöR Kerpener Str. 62 50937 Köln email:david.maintz@uk-koeln.de
15	Meine, Hans	Informatiker, Fraunhofer MEVIS, Universitätsallee 29, 28359 Bremen, Germany
16	Meinzer, Hans-Peter	Division of Medical and Biological Informatics, German Cancer Research Center, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
17	Menze, Björn	Technische Universität München, Computer Science, Boltzmannstr. 3, D-85748 Garching, Germany
18	Modersitzki, Jan	Institute of Mathematics and Image Computing, University of Lübeck, Maria-Goeppert-Str. 3, 23562 Lübeck, Germany
19	Moltz, Jan	Informatiker, Fraunhofer MEVIS, Universitätsallee 29, 28359 Bremen, Germany
20	Nolden, Marco	Division of Medical and Biological Informatics, German Cancer Research Center, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany, m.nolden@dkfz-heidelberg.de
21	Penzkofer, Tobias	Klinik für Radiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, tobias.penzkofer@charite.de
22	Prokop, Mathias	Department of Radiology and Nuclear Medicine, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein 10, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands. Mathias.Prokop@radboudumc.nl
23	Schmidt, Stefan A.	Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm, Germany
24	Schmitz, Jörn	Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, IME, Forckenbeckstr. 6, 52074, Aachen, joern.Schmitz@ime.fraunhofer.de
25	Schönberg, Stefan	Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany
26	Schülke, Christoph	Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany

27	Sommer, Wieland	Oberarzt und Leiter der Onkologischen Bildgebung, Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, Marchioninstr. 15 – 81377 München, Germany
28	Steinacker, Jochen	Assistenzarzt, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm, Germany
29	Strauss, Albert	Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Heidelberg University Hospital, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Germany
30	van Ginneken, Bram	Diagnostic Image Analysis Group, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein 10, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands
31	Vogl, Thomas	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Theodor-Stern-Kai 7, Haus 23c, 60590 Frankfurt, Germany
32	Yip, Stephen	Dana-Farber Cancer Institute, 450 Brookline Avenue, JF518, Boston, MA 02115, USA