

Radiomics: Big Data statt Biopsie in der Zukunft?

Radiomics: Big Data Instead of Biopsies in the Future?



Autor

Kathrin Scheckenbach

Institut

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum
Düsseldorf

Schlüsselwörter

Radiomics, Biomarker, Kopf-Hals-Karzinome

Key words

Radiomics, biomarkers, head and neck cancer

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-121964>

Laryngo-Rhino-Otol 2018; 97: S114–S128

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1615-0007

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Kathrin Scheckenbach

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstr. 5

D-40225 Düsseldorf

Tel: 0211-8117570, Fax: 0211-8118880

scheckenbach@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Präzisionsmedizin wird – auch mit Zunahme gezielter Therapieoptionen durch Biologicals – immer mehr vorangetrieben. Die individuelle Charakterisierung einer Erkrankung auf der Grundlage von Biomarkern im weitesten Sinne ist eine grundlegende Voraussetzung hierfür. Diese Biomarker können bisher klinisch, histologisch oder molekular bestimmt werden. Die Entwicklung breiter Screening Methoden und gleichzeitig die Möglichkeit, große Datenmengen („Omics“) mit geeigneter Software immer besser zu analysieren, führen dazu, dass man sich nicht nur auf einzelne Biomarker beschränkt, sondern Biomarker-Signaturen darstellen kann. Die „Radiomics“ finden neben „Genomics“, „Proteomics“ oder „Metabolomics“ in den letzten Jahren zunehmendes Interesse und erweitern das Biomarkerfeld. Basierend auf radiologischen Bildern werden eine Vielzahl von Merkmalen mithilfe spezifischer Algorithmen extrahiert. Diese Merkmale werden mit klinischen, (immun-) histo-

pathologischen und genomischen Daten korreliert. Erfasste Strukturunterschiede sind Bestandteil der den Bildern zugrundeliegenden unbearbeiteten Metadaten. Diese sind für das bloße Auge oft nicht sichtbar und insofern ohne spezifische Software für den Untersucher nicht zu erfassen. Sie lassen sich aber numerisch abbilden und grafisch visualisieren. Ein besonderer Reiz der „Radiomics“ ist, dass bereits routinemäßig durchgeführte Bildgebungen einen Biomarker-Charakter zeigen. Dieser hat das Potenzial, Zusatzuntersuchungen oder Biopsien idealerweise durch eine „Radiomics“ Analyse zu ersetzen. Alternativ könnten „Radiomics“-Signaturen andere Biomarker suffizient ergänzen und hierdurch eine präzisere, multimodale Aussage ermöglichen. Bisher finden Radiomics vor allem in der Onkologie solider Tumore Anwendung. Auch bei Kopf-Hals-Karzinomen wurden bereits erste vielversprechende Untersuchungen veröffentlicht.

ABSTRACT

Precision medicine is increasingly pushed forward, also with respect to upcoming new targeted therapies. Individual characterization of diseases on the basis of biomarkers is a prerequisite for this development. So far, biomarkers are characterized clinically, histologically or on a molecular level. The implementation of broad screening methods (“Omics”) and the analysis of big data – in addition to single markers – allow to define biomarker signatures. Next to “Genomics”, “Proteomics”, and “Metabolomics”, “Radiomics” gained increasing interest during the last years. Based on radiologic imaging, multiple radiomic markers are extracted with the help of specific algorithms. These are correlated with clinical, (immuno-) histopathological, or genomic data. Underlying structural differences are based on the imaging metadata and are often not visible and therefore not detectable without specific software. Radiomics are depicted numerically or by graphs. The fact that radiomic information can be extracted from routinely performed imaging adds a specific appeal to this method. Radiomics could potentially replace biopsies and additional investigations. Alternatively, radiomics could complement other biomarkers and thus lead to a more precise, multimodal prediction. Until now, radiomics are primarily used to investigate solid tumors. Some promising studies in head and neck cancer have already been published.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	S114
Abstract	S114
1. Einleitung	S115
1.1 Prinzip von Radiomics	S116
2. Radiomics und Tumoren	S118
2.1 Lungenkarzinome	S118
2.2 Mammakarzinome	S120
2.3 Radiomics bei Kopf-Hals-Karzinomen	S121
3. Praktische Durchführung von Radiomics	S123
3.1 Bildgebung	S123
3.2 Segmentierung	S123
3.3 Erstellung von Radiomics-Merkmalen	S124
3.4 Erstellung von Datenbanken	S124
3.5 Analyse der Datenbanken	S124
4. Radiomics: Studienziele	S125
5. Faktoren zur klinischen Integration der Radiomics: eine Zukunftsvision	S125
6. Schlussfolgerungen	S126
6.1 Big Data statt Biopsie?	S126
Literatur	S126

1. Einleitung

Die „Präzisionsmedizin“ zielt darauf ab, Erkrankungen näher zu präzisieren, um Therapien personalisiert und individuell auszurichten. Dies soll die Heilungschancen verbessern und/oder ein reduziertes Nebenwirkungsspektrum ermöglichen. Vormals primär klinisch definierte Erkrankungen werden dabei durch histologische, molekulare oder ein erweitertes Spektrum klinischer Biomarker genauer definiert. Hierdurch erlangen Biomarker und zunehmend auch Biomarkersignaturen, bestehend aus einem typischen Muster verschiedene Merkmale immer mehr Einfluss im klinischen Alltag. Ihre prognostische und diagnostische Aussagekraft kann jedoch in ihrer Spezifität und Sensitivität stark variieren. Eine Beeinflussung findet durch die Definition der betreffenden Patientengruppe, der Analysemethode und deren Streuung sowie durch die Definition der jeweiligen Korrelation statt. Eine weitere Auswirkung hat der Grad der Standardisierung auf allen Ebenen: der Methode der Datengewinnung, der Art der Datenasservierung, der Datenverarbeitung sowie der Datenauswertung. Breite Screening-Methoden, die enorme Datenmengen produzieren, finden vermehrt ihren Einsatz. Sie ermöglichen die gleichzeitige Messung vieler Parameter und deren Vergleich in Bezug auf die Verwendbarkeit als Biomarker und eröffnen die Option unterschiedliche Biomarker-Kombinationen für unterschiedliche Patientengruppen zu definieren.

Dabei entstehen sehr große Datenmengen, die es erforderlich machen, entsprechend große Speicherkapazitäten vorzuhalten und

geeignete Software zur validen Analyse zu entwickeln. Von Vorteil ist zudem eine sichere Möglichkeit diese Daten auch interdisziplinär und überregional auszutauschen. Die Extraktion der für die jeweilige Fragestellung entscheidenden Parameter kann nur durch IT-gestützte Datenanalyse, Statistik und Modelling durchgeführt werden. Das breite Erfassen der Daten birgt die Möglichkeit, den Datenpool mit verschiedenen Fragestellungen und in verschiedene Richtungen hin zu analysieren. Für aussagekräftige Biomarkerdefinitionen sind allerdings auch meistens große Datenpools mit ausreichend umfangreichen Kohorten notwendig. Die Datenanalyse an sich kann dabei durchaus eine Herausforderung sein, die komplexer als die eigentliche Analyse des Untersuchungsmaterials ist und die ebenso mit multiplen potentiellen Fehlerquellen einhergeht.

In den letzten Jahren fanden diese Screeninguntersuchungen unter dem Oberbegriff „Omics“ vermehrt Einzug in die Biomarker-Analyse. Hierbei werden jeweils eine Gesamtheit verschiedener Parameter desselben Ursprungs und derselben Datenquelle und Analyseebene erhoben. Definitionsgemäß ist die Primäranalyse der Gesamtheit primär relativ unselektiv. Die Endung „Omics“ charakterisiert unterschiedliche Quellen großer Datenmengen, wobei dieser Endung das Ursprungsmaterial der Datengewinnung zu Definition vorangestellt wird. Das führt dann z. B. bei einer breitflächigen genetischen Expressionsanalyse zur Darstellung der „Genomics“, oder auf RNA-Ebene zu „Transcriptomics“, bei Proteinanalysen zu „Proteomics“ oder auch „Metabolomics“, wenn das Metabolom analysiert wird. In Analogie finden die vergleichsweise neu definierten „Radiomics“ nun ihren Weg in die klinische Forschung und auch immer mehr in den klinischen Alltag.

Definierte Charakteristika der Erkrankung beinhalten eine prognostische und diagnostische Aussagekraft in Bezug auf den Status, das Outcome und die therapeutische Ansprechrate. Diese Variablen werden im Kontext mit klinischen Daten und dem Krankheitsverlauf analysiert, während die klinischen Daten selbst weiterhin als diagnostische und prognostische Parameter dienen.

Valide Biomarker sollten gut zugänglich, messbar und reproduzierbar sein. Sie sollten deshalb auf ihre Stabilität bei der Messung überprüft werden. Die Definition sollte in einer repräsentativen, möglichst großen und standardisierten Kohorte stattfinden, in der gut definierte Parameter suffizient erfasst werden. Nach Definition der Biomarkersignatur sollte diese in einer zweiten Kohorte – am besten in einer unabhängigen zweiten Institution-reevaluiert werden. Eine weitere prospektive Validierung ist sinnvoll, um die Zuverlässigkeit zu bestätigen.

Biomarker sind für die personalisierte Therapie eine essentielle Voraussetzung. Für einige Erkrankungen (z. B. Brustkrebs, Prostata-Karzinom) gelingt es, einzelne Biomarker mit hoher Aussagekraft zu definieren, doch aufgrund der Komplexität der Pathogenese werden auch hier vermehrt Biomarker-matrices verwendet.

Diese können einer oder mehreren Datenquellen entspringen. Klinische, genomische, histopathologische und andere Marker können kombiniert werden. Diese Kombinationen werden idealerweise mithilfe von Software analysiert, die eine Quantifizierung, Konfiguration und Visualisierung ermöglicht. So erlauben die großen Datenmengen vielfältige Möglichkeiten für die Definition von passenden Markern oder Markermustern in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung, auf unterschiedlichen Stufen der Analyse und aus verschiedensten Materialien und Datenquellen. Leider aber auch zu ge-

nauso vielen Möglichkeiten der Fehlinterpretation, Analysebias, methodischen und statistischen Fehlerquellen, die aufgrund der Komplexität eher schwieriger zu identifizieren und aufzudecken sind.

Bisher ist es für die Analysen meistens notwendig, Material aus einem soliden Tumor – etwa eine Gewebebiopsie – zu gewinnen. Hieran werden dann „Genomics“, „Proteomics“ oder „Metabolomics“ mittels breiter Analysemethoden durchgeführt (z. B. Next Generation Sequencing) und tausende von Daten gewonnen. Die „Radiomics“ als relativer Neuling der Biomarker-Szene hat demgegenüber den großen Vorteil, dass keine invasive Probengewinnung notwendig ist.

Durch mathematische Algorithmen wird eine quantitative Hochdurchsatzextraktion von radiologischen Merkmalen auf Basis der Metadatenätze (DICOM-Format) durchgeführt, die oftmals bei der menschlichen Betrachtung der entsprechenden Bilder nicht wahrgenommen werden können und insofern einer nur IT-assistierten Betrachtungsweise zugänglich sind [1]. Historisch gesehen leiten sich Radiomics von den Computer-unterstützten Diagnose- und Detektions-Systemen („computer-aided diagnosis and detection systems (CAD)“) der 80er und 90er Jahre ab [2, 3]. Unterschiedlich ist jedoch die extrahierte Datenmasse und die Art der Kombination mit klinischen, histologischen oder genomischen Datenmengen. Während CAD-Systeme nur einzelne Fragestellungen in der Krankheitsdiagnostik und Detektion beantworten, erlauben Radiomics die Generierung großer quantitativer Datenmengen aus Bildgebungen, wie typischerweise der Computertomografie (CT), der Magnetresonanztomografie (MRT) oder der Positronenemissionstomografie (PET). Nichtsdestotrotz gibt es ältere Untersuchungen, die in gewissem Maß bereits dem Anspruch der Radiomics genügen, ohne dass die Begrifflichkeit zum Untersuchungszeitpunkt existierte und sie deshalb nicht so definiert worden sind. Bei einer PubMed-Recherche ist das erste Auftreten des Begriffs „Radiomics“ auf das Jahr 2012 datiert. Die Arbeitsgruppe um Lambin et al. veröffentlichte einen Artikel mit dem Titel: „Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis“ [4]. Im Prinzip beinhaltet der Titel selbst die Definition dieses neuen Begriffs, nämlich – frei übersetzt: „Radiomics: Extraktion von mehr Informationen aus medizinischen Bildern durch fortschrittliche Analyse von Merkmalen“.

1.1 Prinzip von Radiomics

Die verwendete Bildgebung ist erfreulicherweise in der Regel eine routinemäßig durchgeführte, die allgemein zugänglich ist und idealerweise bereits im Zuge der Diagnostik verwendet wird. Allerdings müssen die Basisdaten der Bildgebung zur Bearbeitung umfangreich zur Verfügung stehen und die Bildgebung nach herkömmlichen Standards digital mit adäquater Genauigkeit möglichst Artefakt-frei durchgeführt worden sein ► **Abb. 1**. Um dies hinreichend zu gewährleisten, haben Innovationen und eine zunehmende Standardisierung der medizinischen Bildgebung dazu beigetragen, diese neuen Methoden überhaupt zu ermöglichen. Nur hierdurch stehen an einzelnen Institutionen ausreichend große Datenpools zur Verfügung, um Radiomics-Signaturen zu etablieren. Außerdem sind die moderne Hardware, der Gebrauch von vergleichbaren Kontrastmittel und die Standardisierung der Bildgebungsprotokolle wichtige Faktoren, um eine quantitative Analyse zu ermöglichen und spezifische Software hierfür einzusetzen.

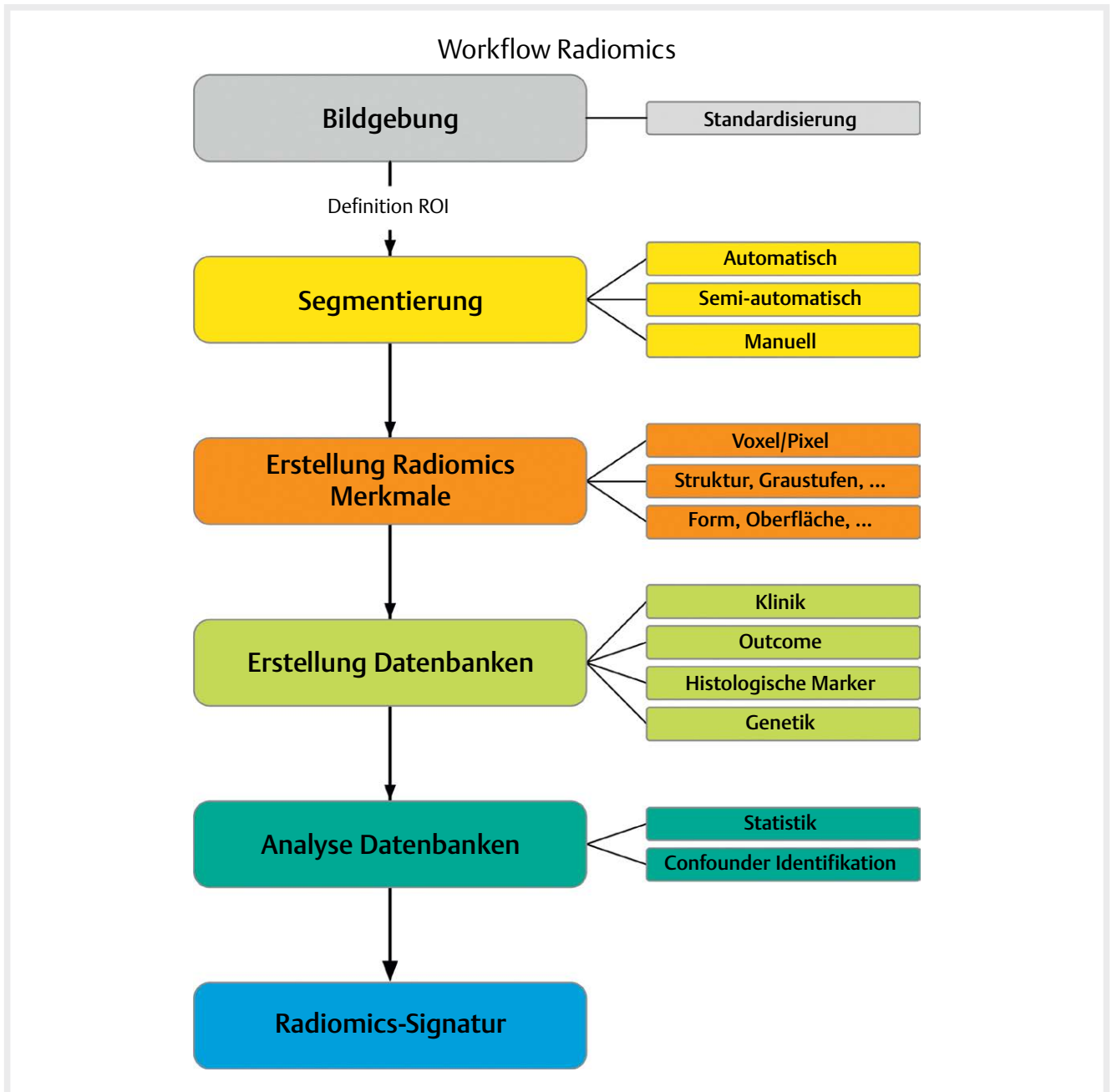
Die Standardisierung der Bildgebungsprotokolle und der Einsatz

moderner Software in der Routine ist essentiell für reproduzierbare, auch multizentrisch vergleichbare, aus Radiomics gewonnene Biomarkersignaturen. Nur hierdurch wird die breite, quantitative Analyse überhaupt ermöglicht [4]. Dadurch können die Routine-Bildgebungen des klinischen Alltags als gigantische Quelle für die Datenanalyse verwendet werden. Um das Ausmaß der potentiell zur Verfügung stehenden Daten zu erfassen, sollte man sich vor Augen führen, dass jede dieser Datenquellen – egal ob 2- oder 3-dimensional gefahren – jedes einzelnen Patienten Millionen Voxels und hunderte von Merkmalen, die der Radiomics-Technik zugänglich sind, bereits beinhalten [5]. Die Daten stehen zur Analyse bereit, existieren und werden automatisch täglich neu generiert. Zusätzliche Materialgewinnung wie etwa Biopsien und potentiell kostspielige Analysen des gewonnenen Gewebes werden dazu nicht benötigt.

Radiomics-Daten können auch durch eine Kombination unterschiedlicher Bildgebungen z. B. CT/PET, „dual-source/dual-energy“ CT sowie den Einsatz von radiologischen Markern erweitert werden. Hierdurch werden das Gewebe an sich, Erkrankungs-spezifische Marker sowie zunehmend auch biologische Prozesse immer besser visualisiert. Dies wiederum erlaubt die Generierung von differentiellen und zusätzlichen Merkmalen aus den gewonnenen Bildern.

Eine weitere Spielart der Radiomics sind die Radiogenomics. Radiomics basieren auf der interessanten Hypothese, dass zelluläre und phänotypische Gewebecharakteristika spezifischen Radiomics-Merkmalen entsprechen und in der Bildgebung mit dargestellt werden, da radiologische Bilder an sich nichts anderes als Gewebedarstellungen sind [4]. Je differenzierter und feiner eine Untersuchungsmethode wird umso genauer und spezifischer ist diese Darstellung möglich und umso mehr Erkenntnisse kann sie liefern. Gewebe kann makroskopisch, mikroskopisch-histologisch, immunhistologisch, elektronenmikroskopisch und molekular von Ebene zu Ebene immer genauer spezifiziert werden ► **Abb. 2**. Das Prinzip der Radiogenomics führt diesen Gedankengang weiter aus und geht von der Hypothese aus, dass selbst proteogenomische Zell- und Gewebecharakteristika – sei es direkt oder indirekt – in der Bildgebung visualisiert werden. Dabei besteht die Vorstellung nicht darin, einzelne Mutationen z. B. im CT direkt sichtbar zu machen, sondern eher Gewebecharakteristika, die durch bestimmte proteogenomische Konstellation ausgelöst werden. So könnte z. B. eine vermehrte Regulierung von Zellzyklusgenen eine heterogenere Gewebestruktur hervorrufen. Der Gedanke, dass proteogenomische und zelluläre Charakteristika und somit auch lokale und individuelle Unterschiede in der Bildgebung Äquivalente haben und die Basisdaten bislang unerkannte Mehrinformationen liefern können, die mit den richtigen Algorithmen, also „Methoden“ bearbeitet und adäquat korreliert und in den Kontext gebracht werden können, ist sicherlich ein reizvoller. Nichtsdestotrotz, muss man dem entgegenhalten, dass auch ein mikroskopisches Bild ohne Zusatzhilfsmittel wie z. B. Immunhistochemie nur begrenzt Erkenntnisse liefern kann. Da auch Bildgebungen eine Visualisierung von Gewebe darstellen, ist auch ihr Informationsgehalt bestimmten Grenzen unterworfen.

In einigen Studien konnte bereits dargestellt werden, dass Radiomics-Analysen in der Lage waren, Äquivalente zu zellulären, genetischen oder phänotypischen Charakteristika aus klassischen Bildgebungen zu extrahieren und korrelieren [1]. Eine zusätzliche Herausforderung ist, dass „Radiogenomics“ nun zwei „Omics“ miteinander vereinen, die „Radiomics“ und „Genomics“. Dies führt zu einem sehr umfangreichen Da-

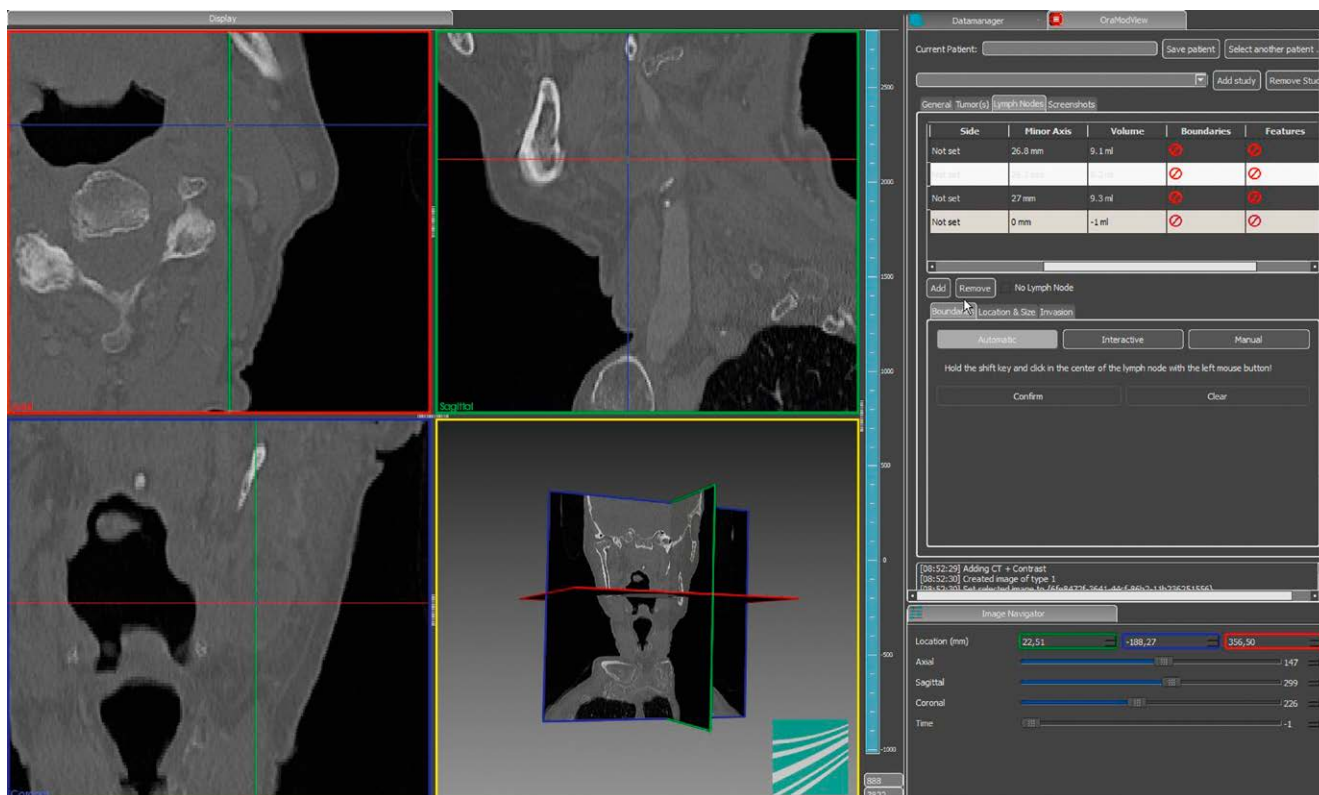


► **Abb. 1** Schematisierter, vereinfachter Workflow zur Erstellung einer Radiomics-Signatur.

tenpool, dessen suffiziente Bearbeitung und Nutzung nur professionell und IT-basiert möglich ist. Einzelnen betrachtet haben sowohl die Genomics-Daten als auch die Radiomics-Daten unterschiedliche Vorteile deren Zusammenführung potentiell eine sinnvolle Mehrinformation generieren kann. Über Genomics gelingt es, ein sehr detailliertes genetisches Muster und so einen Ausschnitt von molekularen Prozessen auf zellulärer Ebene zu geben – heruntergebrochen auf die DNA oder RNA. Dies beschränkt sich allerdings auf spezifische, recht kleine Areale oder Zelltypen bzw. Gewebe- oder Tumoranteile.

Aus der Analyse müssen die für die Fragestellung essentiellen Biomarker definiert werden. Dies ist bereits an sich eine Herausforderung. Sicherlich ist es nicht realistisch, eine eins zu eins Korrelation

einer Genomics-Untersuchung mit Radiomics anzustreben. Gelingt es aber, die für eine Problematik relevanten genomischen Daten adäquat zu korrelieren und auf radiologischer Ebene für diese eine genetische/molekulare Subtypisierung vorzunehmen, wäre dies von großem Nutzen. Mit Radiogenomics könnte dann z. B. ein Tumor ganzheitlicher charakterisiert werden, da im radiologischen Bild nicht nur einzelne Areale, sondern das gesamte betroffene Gewebe erfasst wird. Eine Kombination beider Methoden würde dann eine erhebliche Mehrinformation auch auf molekularbiologischer Ebene bergen. Wenn die Radiogenomics wichtige molekulare Phänomene äquivalent zu labordiagnostischen Methoden erfassen könnten, wäre durch sie sogar eine Vermeidung von molekularer Gewebediagnostik



► **Abb. 2 a** Darstellung einer zervikalen Lymphknotenmetastase nach Einlesen der Bildgebung in die Segmentierungssoftware (durch Prof. S. Wesarg des Fraunhofer-Instituts Darmstadt zur Verfügung gestellt).

denkbar. Dies könnte dann potentiell zur Vermeidung invasiver Biopsien, geringeren Kosten und weniger personellem und materiellem Aufwand führen sowie den Patientenkomfort verbessern.

Derzeit werden Radiomics v. a. in der Onkologie zur alternativen Charakterisierung von soliden Karzinomen verwendet. Sie haben jedoch das Potenzial, auch gutartigen Erkrankungen mit einem oder mehreren klassifizierbaren Korrelaten in der Bildgebung als Biomarker zu dienen – z. B. beim M. Menière [6] oder bei Funktionsstörungen der Gl. Parotis nach Radiatio [7].

Im Folgenden soll beispielhaft auf einige Radiomics-Anwendungen im Bereich der Onkologie eingegangen und der Stand der Dinge im Bereich der Kopf-Hals-Onkologie dargestellt werden. Zum besseren Verständnis der Methodik und deren Problematik werden außerdem der Radiomics-Workflow beschrieben und seine potentiellen Variations- und Fehlerquellen diskutiert.

2. Radiomics und Tumoren

Gerade in der Onkologie finden Radiomics sehr großen Anklang. Hier werden das Outcome, die Histologie, Subtypisierungen oder auch Therapieansprechen mit Bildgebungsmerkmalen korreliert. Es gibt bereits einige ältere Untersuchungen, die bis in die 70er Jahre zurückreichen, die – obwohl damals noch nicht unter dem Stichwort „Radiomics“ definiert – doch an demselben Prinzip anlehnen. Sicherlich ist hier die Abgrenzung der Begrifflichkeiten unscharf. Allerdings sind die Arbeiten aufgrund der damals noch nicht im selben Maße verfügbaren Datenspeicherungs- und Verarbeitungsmöglichkeiten

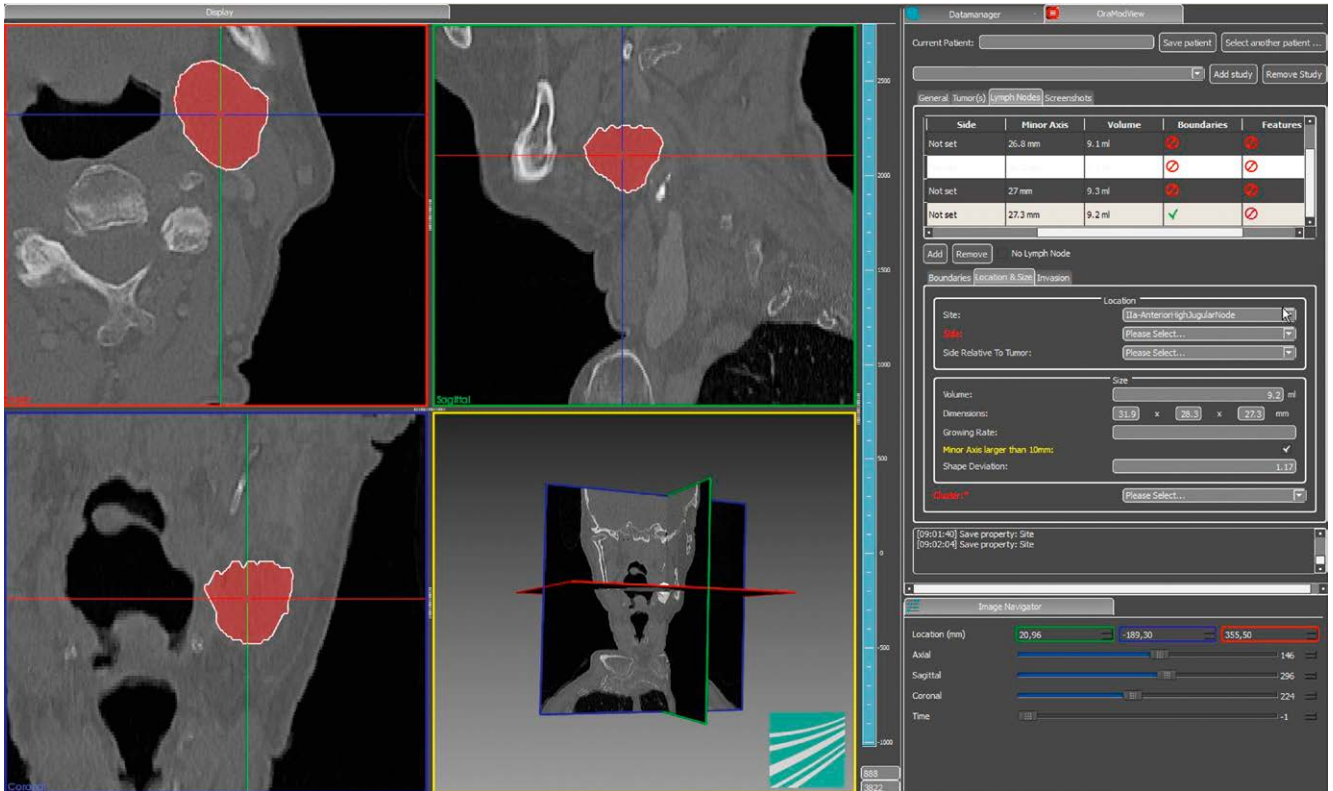
in ihrer Analysebreite meist deutlich limitierter. An Bildgebungen werden das CT, MRT, PET/CT aber auch konventionelle Röntgenaufnahmen, Mammografie oder Ultraschall verwendet.

Die Anzahl an Veröffentlichungen ist limitiert, wenn sie auch gerade in den letzten Jahren mit Definition des Radiomics-Begriffes und eines hiermit verbundenen Workflows sowie einer zukunftsgerichteten Erwartungshaltung sprunghaft ansteigt. Sehr unterschiedlich sind die Größen der Patientenkohorten und der Studienaufbau. Tendenziell lässt sich sagen, dass ältere Studien eher kleinere Kohorten enthalten und neuere größere – nicht zuletzt geschuldet der Kapazitäten und Datenverarbeitungs- und Speichermöglichkeiten. Obwohl die meisten Studien auf retrospektiven Datensets beruhen, besteht eine Tendenz zur Validierung radiologischer Signaturen in zweiten oder auch prospektiven Datensets, die wünschenswert ist.

Es fällt auf, dass einzelne Tumorentitäten eine deutlich höhere Präsenz in diesem Feld zeigen als andere. So gibt es z. B. zu Lungenkarzinomen und Brustkrebs relativ viele Arbeiten, wohingegen andere durchaus häufige Karzinome wie das Zervixkarzinom oder Lymphome vergleichsweise unterrepräsentiert sind. Deshalb soll beispielhaft auf einige Arbeiten der gut untersuchten Tumoren wie Lungen- und Mammakarzinome eingegangen werden und andere, weniger dominante Entitäten dieses Feldes an dieser Stelle nicht dargestellt werden.

2.1 Lungenkarzinome

Bereits vor dem „Omics“-Zeitalter wurden Strukturanalysen in Röntgenaufnahmen der Lunge in den 70er Jahren durch Sutton und Hall



► **Abb. 2 b** Darstellung einer zervikalen Lymphknotenmetastase nach semi-automatischer Segmentierung (in rot hervorgehoben).

mit unterschiedlichen Pathologien korreliert. Ziel war es, hierdurch die Machbarkeit einer Automatisierung der Diagnostik von Röntgen-Thorax-Untersuchungen zu evaluieren. Der Datensatz war jedoch im Vergleich zu heutigen Möglichkeiten sehr limitiert, denn es gab noch keine IT-gestützte Analyse, wie wir sie heutzutage kennen. Insofern könnte man die Arbeit eher als Vorläufer, denn als Beispiel für moderne Radiomics bezeichnen [8].

Al-Kadi und Watson unterschieden 2008 in CT-Bildern aggressive Lungenkarzinome von nicht-aggressiven anhand von Struktur-basierten Merkmalen bei 15 Patienten [9].

Kontinuierlich seit 2010 beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um Ganeshan et al. mit Radiomics in Lungenkarzinomen. Sie veröffentlichte 2010 eine Pilotstudie, die 18 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen umfasste, bei der statistisch aufgearbeitete Bildgebungsmerkmale (mittlere Grauintensität, Entropie, Uniformität) mit dem Tumorstadium und seinem Glukosemetabolismus korreliert werden konnten [10]. In einer Folgestudie konnte die Tumoruniformität mit dem Patientenüberleben bei 54 Individuen korreliert werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich die Strukturmerkmale neben den klinischen auch mit histopathologischen Merkmalen abgleichen ließen [11]. Durch die Anwendung zusätzlicher statistischer Auswertungsmethoden konnten weitere histopathologische Merkmale in der Strukturanalyse der CT-Bilder abgeglichen werden [12].

Weitere Arbeiten im Bereich der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome lieferten Aerts et al. [13]. Sie untersuchte 440 Radiomics-Merkmale bei nicht-kleinzelligen Lungen- und Kopf-Hals-Karzinomen. Hierauf wird deshalb im Zuge der Ausführungen über Kopf-Hals-Karzinome noch weiter eingegangen werden. Diese Arbeitsgruppe konnte

bei den Lungenkarzinomen eine prädiktive Signatur für das Überleben, die Histologie und das Tumorstadium etablieren. Erst kürzlich wurde diese für das Überleben in einer weiteren Kohorte bestätigt und ihre Übertragbarkeit auf die Modalitäten der Planungs-CT und auf die DVT (Digitale Volumen Tomografie)-Technik verifiziert. Dies impliziert, dass Radiomics-Signaturen potentiell in unterschiedlichen Modalitäten anwendbar sind, was von hohem klinischen praktischen Nutzen sein kann [14].

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte anhand einer Kohorte von 182 Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge zeigen, dass eine Radiomics-Signatur mit 33 Markern eine Metastasierung und eine weitere 12 Merkmale umfassende Signatur das Patientenüberleben prognostizieren konnten [15]. Die Analyse weiterer Merkmale der Komplexität der Tumorform und der Tumorheterogenität konnte in einer Patientenkohorte mit dem Gesamtüberleben korreliert und in einer zusätzlichen Kohorte bestätigt werden [16].

Ebenfalls in Lungenadenokarzinomen (n = 431) verglichen Yuan et al. 20 selektierte Radiomics Biomarker in CTs mit einer volumetrischen Analyse, um unterschiedliche Phänotypen (Ca in situ vs. minimal invasives Ca vs. invasives Ca) darzustellen. Hierbei war die Radiomics Signatur (Genauigkeit: 80,5 %) der volumetrischen Analyse (Genauigkeit: 69,5 %) überlegen [17]. Der Methodenvergleich wurde damit zugunsten der Radiomics entschieden.

Zhang et al. optimierten ihre Radiomics-Signatur für die Vorhersage von Rezidiven, Tod und rezidivfreies Überleben bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, indem sie unterschiedliche Methoden zur Merkmalsauswahl und -klassifikation variierten [18]. Hiermit zeigten sie, dass die angewandten statistischen Methoden einen er-

heblichen Einfluss auf die Definition und Aussagekraft radiologischer Biomarker haben. Außerdem sind die Modalitäten innerhalb einer Bildgebungsvariante entscheidend. Eine unterschiedliche Datenqualität und Aussagekraft wurde von Huynh et al. bezüglich der Vorhersage für Rezidive von Lungenkarzinomen beim Vergleich unterschiedlicher CT-Modalitäten (statisch vs. respiratorisch-adaptiert) festgestellt [19].

Auch Radiogenomics wurden in Lungenkarzinomen bereits untersucht. Eine hohe Korrelation zu aus einer Gen-Anreicherungs-Analyse (Gene-Set Enrichment Analysis (GSEA)) gewonnenen, genomischen Daten mit Radiomics Merkmalen konnten Aerts et al. bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen darstellen. Zwei radiomische Heterogenitätsmerkmale konnten mit Zellzyklusgenen, die zur Ausbildung heterogener Tumore und einer verstärkten Proliferation führen, korreliert werden [13]. Sie untermauerten so die Hypothese, dass proteogenomische Phänomene in den Bilddaten direkt und indirekt darstellbar sind.

Weiterhin stellte erst kürzlich dieselbe Arbeitsgruppe bei Lungenadenokarzinomen dar, dass eine CT-basierte Radiomics-Signatur (Heterogenitäts-basiert) bei 353 Patienten den EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Status prognostizieren konnte. Diese Signatur wurde an einer zweiten Kohorte mit 352 Patienten validiert. Eine Kombination mit einem klinischen Datenmodell verbesserte die Präzision weiter. Eine Signatur, die KRAS-positiven von KRAS-negativen Tumoren in denselben Kohorten unterscheiden sollte, war zwar auch signifikant, doch mit einer deutlich schlechteren Genauigkeit als die EGFR-assoziierte Signatur [20]. In diffusionsgewichteten MRTs konnten auch Yuan et al. den EGFR-Mutationsstatus von Lungenadenokarzinomen nachvollziehen [21].

Nicht nur Outcome-Parameter und biologische Gewebetypisierung können durch Radiomics dargestellt werden. Praktischen klinischen Wert haben Entscheidungshilfen zur Therapieplanung. Bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen konnte mittels Radiomics-Biomarkern eine Korrelation zum Ansprechen auf Radiotherapie oder Radiochemotherapie sowie dem Gesamtüberleben im PET und PET-CT dargestellt werden [22, 23]. Einen Mehrwert und sogar eine teils bessere Performance als die Bildgebungsmerkmale des Primarius (n = 85) erbrachte die Analyse von Bildgebungsmerkmalen von Lymphknotenmetastasen (n = 178) von Stadium II-III nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen für die Vorhersage auf das Ansprechen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie [24].

Die Vielseitigkeit bildgebungsbasierter Biomarker spiegelt sich in den Radiomics-basierten Studien zu Lungenkarzinomen sehr gut wider. Insgesamt dominieren in den Untersuchungen der Lungenkarzinomen die CT-basierten Studien und zunehmend auch das PET-CT. Die Ergebnisse sind vielversprechend und umfassen die Abgrenzung maligner von benignen Läsionen, die Darstellung genetischer und histologischer Grundlagen sowie klinisch orientierte Vorhersagen von Outcome und Therapieansprechen.

2.2 Mammakarzinome

Brustkrebs wurde bereits früh hinsichtlich der Aussagekraft von Bildgebungen untersucht, da das Mammogramm seit Jahrzehnten als Screeninguntersuchungen dient. Eine schnelle und präzise Unterscheidung von gut- und bösartigen Läsionen anhand von Strukturmerkmalen als Endpunkt sowie die Möglichkeit einer Implementierung eines automatisierten Screenings werden deshalb schon lange

evaluiert. Strukturanalysen in Mammogrammen reichen bis in die 80er Jahre zurück und wurden in den 90er und 2000er Jahren fortgeführt. [25–31]. Seit den 90er Jahren wurde auch die Strukturanalyse bei der Ultraschalldiagnostik zur Abgrenzung von Brustkrebs erfolgreich implementiert [32–34]. Garra et al. erreichte bereits 1993 bei seinen Untersuchungen an 80 Patientinnen eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 % bei der Detektion maligner Läsionen [32]. In einer aktuellen Untersuchung konnten 364 Strukturmerkmale mittels Sonoelastografie bei 42 Patientinnen mit Brustkrebs und 75 Patientinnen mit benignen Läsionen untersucht werden. Sieben sonoelastische Merkmale wurden ausgewählt, die mit einer Sensitivität von 85,7 % und einer Spezifität von 89,3 % Malignität voraussagen konnten [35]. Der Übergang der frühen Strukturanalysen zu modernen Radiomics ist hierbei fließend.

In der Schichtbildgebung ist – im Gegensatz zur Detektion von Lungentumoren, bei der die Computertomografie in der Diagnostik und Strukturanalyse sowie die Etablierung von Radiomics eine große Rolle spielt – als adäquate Bildgebung die Magnetresonanztomografie zur Weichteilvisualisierung bei Brustkrebs dominanter. Auch hier reichen erste Strukturanalysen bis in die 90er Jahre zurück. Sinha et al. konnten bereits 1997 anhand von acht Strukturmerkmalen in Kombination mit dem Patientenalter mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 95 % benigne von malignen Mammaläsionen unterscheiden [36]. Auch in folgenden Studien mit dem Ziel der Abgrenzung maligner Brusttumoren, konnten Strukturanalysen gute Ergebnisse erzielen. Allerdings handelt es sich um retrospektive Datenanalysen mit einer limitierten Patientenzahl [37–39]. Cai et al. initiierten eine Studie mit einer relativ großen Kohorte von 234 Patienten, bei denen sie mit einer 85 % Sensitivität und 89 % Spezifität Brustkrebs von benignen Läsionen abgrenzen konnten. 28 Strukturmerkmale wurden mithilfe von 3 klassischen „Machine-Learning“ Algorithmen untersucht und zur Vermeidung von Redundanz und Verbesserung der Aussagekraft auf 5 Merkmale reduziert. Die etablierten 5 Strukturmerkmale im diffusionsgewichteten MRT (scheinbarer Diffusionskoeffizient, Summendurchschnitt, Entropie, Elongation, Summenvarianz) wurden in einer zweiten, 93 Patienten umfassenden Kohorte, mit einer Sensitivität von 69 % und einer Spezifität von 91 % validiert [40]. Kürzlich konnten auch Bickelhaupt et al. darstellen, dass die eine Radiomics-Signatur die Aussagekraft einer alleinigen Analyse des scheinbaren Diffusionskoeffizienten zur Differenzierung maligner Läsionen im MRT sinnvoll ergänzte [41]. Eine histologische Subtypisierung zwischen lobulärem und duktalem Brustkrebs, allerdings nur innerhalb einer 20 Patienten umfassenden Pilotstudie (n = 10 duktaler Brustkrebs, n = 10 lobulärer Brustkrebs) gelang Holli et al. [42].

Auf Ebene der Radiogenomics, konnte eine Korrelation MR-basierter Merkmale bei der Subtypisierung von 91 Biopsien invasiver Mammakarzinome mit genomischen Daten (TCGA/TCIA: The Cancer Genome Atlas/The Cancer Imaging Archive) in einer multizentrischen Analyse des National Cancer Institute dargestellt werden. Wang et al. identifizierten mit Radiomics Brustkrebs, der nicht die typischen genomischen Marker aufwies („dreifach negativ“) im DCE-MRI [43]. Einen kombinierten Ansatz von 38 Radiomics-Merkmalen und 144 genetischen Merkmalen wählten Guo et al., die in Kombination und gegeneinander getestet wurden. Radiomics-Merkmale eigneten sich besser für die Voraussage des Tumorstadiums, während genomische Merkmale besser den Rezeptorstatus darstellten.

Die Daten der 91 integrierten Patienten stammten aus den TCIA und TCGA Datenbanken. Allerdings räumte die Arbeitsgruppe eine reduzierte Aussagekraft ihrer Studie aufgrund limitierter Patientenzahl ein [44]. Kürzlich testeten auch Li et al. die Vorhersagekraft MR-basierter Radiomics gegen in der klinischen Routine angewendete genetische Tests für Brustkrebs (MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 Gene Assay) an Daten von 84 Patientinnen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Radiomics-basierte Testung bei der Vorhersage von Rezidiven zukünftig eine Rolle spielen könnte [45].

Das Ansprechen von Brustkrebs auf Chemotherapie wurde von unterschiedlichen Arbeitsgruppen untersucht. Ahmed et al. und Parikh et al. konnten signifikante Unterschiede zwischen Chemotherapie-Ansprechern und -Versagern anhand von 8 bzw. 2 (Entropie und Uniformität) MR-basierten Strukturmerkmalen feststellen [46, 47]. Eine aktuelle Studie von Braman et al. verwendet nicht nur Tumor-basierte Radiomics zur Vorhersage des Therapieansprechens sondern untersucht auch das Tumor-umgebende Gewebe. Ein mangelndes Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie war mit einer größeren peritumoralen Heterogenität verbunden. Die kombinierte Untersuchung konnte das Therapieansprechen signifikant und unabhängig vom Rezeptorstatus voraussagen [48]. Insofern erfuhr durch diese Studie das Areal, das bei Radiomics-Untersuchungen berücksichtigt wird, eine Erweiterung. Nicht nur der Tumor an sich beinhaltet aussagekräftige Daten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Mammakarzinom die Varianz der Untersuchungsmethoden, aus denen radiologische Strukturmerkmale gewonnen werden, größer ist als bei Lungenkarzinomen. Als primär Weichteil-assoziierter Tumor kommen als klassische Untersuchung die Mammografie, der Ultraschall inklusive der Sonoelastografie und das MRT primär zum Einsatz. Auch hier gibt es bereits Studien, die als Endpunkt nicht nur benigne und maligne Läsionen unterscheiden, sondern auch auf histologische und genetische Grundlagen eingehen und das klinische Outcome und das Therapieansprechen vorhersagen. Eine in mehreren Analysen genutzte Datenquelle sind nicht nur eigene Bildgebungen und Daten sondern größere zugängliche Datenbanken wie TCIA und TCGA. Um auch in Zukunft statistisch sinnvollere Ergebnisse zu erlangen und Radiomics-Signaturen auch überregional zu validieren, sind diese sicher – auch für andere Tumorentitäten – eine geeignete Datenquelle, die berücksichtigt werden sollte.

In geringerem Ausmaß gibt es auch Radiomics-Studien zu anderen soliden Karzinomen. Hierzu gehören z. B. Zervixkarzinome [49], Leberkarzinome [50], Kolonkarzinome [51] und Prostatakarzinome [52–55]. Bei Glioblastomen und Gliomen konnten Radiomics-basierte Korrelation zu molekularen Informationen, wie dem EGFR-Status und dem Isocitrat Dehydrogenase 1 (IDH1)-Status dargestellt werden [56–58]. Auch bei Nierenzellkarzinomen konnten radiologische Strukturmerkmale dargestellt werden, die mit dem Mutationsstatus des BAP1 (BRCA2-associated protein 1) Gen, VHL (von Hippel-Lindau) Gens oder KDM5C-Gens sowie dem EGFR-Rezeptorstatus korrelierten [59–61]. In einer Proof-of-Concept Pilotstudie, die Strukturmerkmale aus FLT-PET/MRI von Patienten mit metastatischem Nierenzellkarzinom analysiert, wird ein Therapieansprechen auf den Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib vorhergesagt [62].

2.3 Radiomics bei Kopf-Hals-Karzinomen

Im Kopf-Hals-Bereich gibt es bereits Radiomics-basierte Untersu-

chungen für Ösophaguskarzinome, Nasenrachenkrebs und „klassische“ Plattenepithelkarzinome des Oro- und Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle.

Bei einer Kohorte von 41 Patienten mit Ösophaguskarzinomen untersuchte Tixier et al. das Therapieansprechen auf eine kombinierte Radiochemotherapie (5-Fluorouracil mit Carbo- oder Cisplatin). Ausgewertet wurden 38 Radiomics-Merkmale an prätherapeutisch durchgeführten Ganzkörper (18)F-FDG PET-Untersuchungen. Hiernach konnten, besser als nur mithilfe der standardisierten Aufnahmewerte („Standard Uptake Value“/SUV), komplette, und partielle Therapieansprecher sowie Therapieversager identifiziert werden [63].

Für Radiomics bei Nasenrachenkarzinomen sind durch die Arbeitsgruppe um Zhang et al. aktuell 2 Arbeiten veröffentlicht worden. Als Grundlage dienten jeweils MRT-Bildgebungen, an denen pro Patient 970 Radiomics-Merkmale untersucht wurden. Eine Studie umfasste 110 Patienten, bei denen sechs Methoden zur Merkmalsauswahl und neun Klassifikationsmethoden untersucht wurden. Es wurde hier eine optimale „Machine-Learning“-Methode identifiziert, um ein Biomarkerscreening in Nasenrachenkarzinomen durchzuführen [64]. In der zweiten Studie wurden 118 Patienten mit der Erstdiagnose eines fortgeschrittenem Nasenrachenkarzinom (Stadium II-IVb) ohne Fernmetastasierung integriert, von denen 88 in einer Trainingskohorte und 30 in einer unabhängigen Validierungskohorte untersucht wurden. Es konnte eine Radiomics-Signatur anhand einer Kombination von CET1-gewichteten und T2-gewichteten Bildern zusammen mit dem TNM-Stadium für das progressionsfreie Überleben erstellt werden. Diese war einer alleinigen Signatur aus CET1-gewichteten oder T2-gewichteten Bildern und auch der Klassifizierung durch das TNM-System alleine überlegen [65]. Die Aussagekraft von Radiomics wurde hierbei durch die Kombination bekannter klinischer Parameter – oder umgekehrt – im Sinne eines multimodalen Modellings verbessert.

Die Arbeitsgruppe um Lambin et al. kann im Feld der Radiomics insgesamt und im Speziellen bei Kopf-Hals-Karzinomen als Vorreiter angesehen werden. Seine Arbeiten zu Kopf-Hals-Karzinomen beruhen auf der Basis von Routine-CT-Untersuchungen. Bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich scheint es hier synchrone Effekte zu kleinzelligen Lungenkarzinomen zu geben. 2014 wurden 440 automatisch extrahierte Radiomics-Merkmale in Computertomografien von 1019 Patienten, die entweder ein Lungen- oder Kopf-Hals-Karzinome hatten, untersucht. Diese umfassten phänotypische Merkmale, die die Tumorbildintensität, -form, -struktur und -wellen in mehreren Skalierungen abbildeten. Die Stabilität dieser Merkmale wurde zuerst in 2 kleinen Kohorten (n = 31 und n = 21) getestet. Eine Radiomics-Signatur konnte dann bei einer größeren Kohorte von 422 Lungenkarzinompatienten (Lung 1/Maastro) erstellt werden, die mit dem klinischen Outcome (Kaplan-Meier-Kurven) der Patienten korreliert wurde.

Sie enthält 4 Merkmale: „Statistics Energy, Shape Compactness, Grey Level Nonuniformity“ und „Grey Level Nonuniformity HLH“. Zur Validierung wurden 4 weitere Kohorten herangezogen. Eine Unabhängigkeit wurde bei dreien schon dadurch erzeugt, dass sie aus unterschiedlichen Studienzentren stammten (Lung 2/Radboud n = 225, H&N2/VU Amsterdam n = 95, Lung3/MUMC n = 89, H&N1/Maastro n = 422). Die etablierte Signatur konnte in 3 Kohorten (Lung 2, H&N1, H&N2) validiert werden. Erstaunlicherweise war sie der prädiktiven

Aussagekraft des TNM-Stagings alleine in Lung 2 und auch H&N2 überlegen und vergleichbar zur TNM-Klassifizierung bei H&N1. Eine Kombination des TNM-Stagings mit der Radiomics-Signatur konnte in allen Gruppen das Outcome besser voraussagen – unabhängig von der Behandlung des Patienten (Bestrahlung oder Radiochemotherapie). Gerade nach Erscheinen der neusten TNM-Klassifikation, die in dieser Studie noch keine Anwendung fand, ist es zusätzlich interessant, ob HPV (Humaner Papilloma Virus)-positive von HPV-negativen Patienten mittels einer Radiomics-Signatur voneinander abgegrenzt werden könnten, gerade weil sich auch ihr Outcome bei Strahlen(Chemo)therapie unterscheidet [66, 67]. Dies war jedoch leider nicht der Fall, obwohl v. a. bei den HPV-negativen Patienten die Radiomics-Signatur das Outcome gut voraussagen konnte. Zusätzlich zur klinischen Datenkorrelation wurde die Radiomics-Signatur der Lung3-Kohorte mit korrespondierenden genetischen Daten derselben Kohorte in einer Gen-Anreicherungs-Analyse („gen-set enrichment analysis/GSEA“) abgeglichen. Hierbei konnten Assoziationen zwischen der Expression unterschiedlicher genetischer Gruppierungen und den radiologischen Strukturmerkmalen festgestellt werden. Vor allem genetische Expressionsvariationen des Zellzyklus wurden abgebildet. Insofern kann auch die dem Tumor zugrundeliegende molekulare Biologie bei Kopf-Hals-Karzinomen bis zum gewissen Grad durch die Bildgebung dargestellt werden [13] und somit die Wertigkeit der Radiogenomics unterstützt werden.

Dieselben 440 CT-basierten Radiomics Merkmale fanden in einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe Anwendung. Hierbei wurden sie mit weiteren klinischen Merkmalen korreliert. Die Studie war, ähnlich wie die vorangegangene, in eine Trainings- und eine Validierungsphase aufgeteilt. Es wurden 2 Kohorten mit Lungen- oder Kopf-Hals-Karzinomen als Trainingskohorten (Lung1 n=422, HN1 n=135) verwendet und die Signaturen in 2 weiteren unabhängigen Kohorten (Lung2 n=225, HN2 n=95) validiert. Beim Vergleich zwischen Kopf-Hals- und Lungenkarzinomen waren 143 Merkmale für beide Tumorentitäten relevant. Zusätzlich kennzeichneten 190 Merkmale nur bei Lungenkarzinomen das Outcome und weitere 22 Radiomics-Merkmalen waren nur für die Kopf-Hals-Karzinome entscheidend. Unterschiedliche hieraus gebildete Cluster konnten mit Überleben (Lungen- und Kopf-Hals-Karzinome), Histologie (Lungenkarzinome) und Tumorstadium (Lungen- und Kopf-Hals-Karzinome) korreliert werden, der HPV-Status konnte jedoch auch hier nicht durch eine Signatur dargestellt werden [68].

Um die Methodik der Radiomics weiter zu entwickeln, etablierte die Arbeitsgruppe als nächstes eine „Machine-Learning“-basierte Methode, die das Gesamtüberleben von Kopf-Hals-Karzinompatienten basierend auf einer Radiomics-Signatur mit einer hohen Stabilität voraussagen konnte. Ziel dabei war es, die praktische Anwendung einer Radiomics-Signatur auch für den klinischen Alltag zu verbessern. Dies ist notwendig, um Radiomics als nicht-invasive, kosteneffektive Methodik mittelfristig in den klinischen Alltag einzuführen. Die bereits bekannten 440 Radiomics Merkmale wurden mittels 13 Methoden zur Merkmalauswahl und 11 „Machine-Learning“ Klassifikationsmethoden in einer ersten Kohorte bestehend aus 101 Kopf-Hals-Karzinompatienten getestet und in einer weiteren unabhängigen Kohorte mit 95 Kopf-Hals-Karzinompatienten validiert. Als Endpunkt wurde das Gesamtüberleben gewählt. Hierbei konnte eine verlässliche „Machine-Learning“ Methodik identifiziert werden [69].

Insgesamt konnten in diesen 3 Arbeiten Daten unterschiedlichen

Ursprungs (klinische, histologische und genetische Informationen) mit Radiomics Merkmalen korreliert werden und so den Tumor Bildgebungs-basiert charakterisieren. Die Radiomics-Signatur alleine war einzelnen Datenressourcen, die bisher zur Charakterisierung verwendet wurden, teils überlegen. Doch selbst wenn dies nicht der Fall war, konnte ihre Ergänzung im Sinne eines multimodalen Modellings die Aussagekraft für die Bewertung des Karzinoms verbessern. Die Studien wurden anhand von relativ großen Patientenkohorten unabhängig in teils unterschiedlich lokalisierten Institutionen durchgeführt, sodass sie methodisch gut konzipiert waren und eine Verlässlichkeit ihrer Aussagekraft bereits intern überprüft werden konnte.

Aktuell erschien ein Artikel der „Head and Neck Quantitative Imaging Work Group des M.D. Anderson Cancer Centers/MICCA“. In eine neu initiierte Studie wurden 288 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom mit bekanntem HPV-Status eingeschlossen. Sie hatten eine primäre, kurative-intendierte Radiotherapie (IMRT) und ein standardisiertes, prätherapeutisches CT erhalten. Als primäre Endpunkte für eine Radiomics-basierte Analyse der CTs wurden zum einen der HPV-Status und zum anderen das Auftreten von Lokalrezidiven definiert. In einem als Wettbewerb mit einer Punktevergabe aufgebauten Ansatz konnten unterschiedliche Forscher ihre Algorithmen zur Evaluation des HPV-Status und der Lokalrezidive gegeneinander austesten. Auf dem Jahrestreffen der MICCAI 2106 wurden die Gewinner präsentiert [70].

Auch zur klinisch-praktischen Anwendung von Radiomics in der Therapie gibt es für Kopf-Hals-Karzinome erste Studien. Auf CT-Basis untersuchte Ou et al. unter Beteiligung von der Arbeitsgruppe um Philippe Lambin 544 Bildgebungsmerkmale bei 120 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen. Die Patienten erhielten eine Radiochemotherapie oder eine „Bioradiotherapie“. Anhand von prätherapeutischen Planungs-CTs konnte das Gesamtüberleben (HR = 0,3; p = 0,02) und das progressionsfreie Überleben (HR = 0,3, p = 0,01) mittels einer 24 Merkmale umfassenden Radiomics-Signatur prognostiziert werden. Eine Kombination mit dem p16-Status als Indikator für den Biomarker HPV verbesserte die Aussagekraft der Signatur. Diese Kombination war insgesamt aussagekräftiger als der p16-Status oder die Radiomics-Signatur alleine [71]. In einer weiteren Studie wurden FDG-PET-Bilder von 174 Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium III-IV Oropharynxkarzinom untersucht, die eine definitive Radiochemotherapie erhielten. Die Bildgebung wurde vor und nach der Therapie durchgeführt. Als Endpunkte wurden die Mortalität, das lokale Therapieversagen und eine Fernmetastasierung definiert. In die Untersuchung gingen 24 repräsentative Radiomics-Merkmale, die die Tumorintensität, -form und -struktur abbildeten, ein. Hieraus konnten jeweils prädiktive Modelle für die Mortalität, das lokale Therapieversagen und das Auftreten einer Fernmetastasierung erstellt werden, die intern kreuzvalidiert wurden. Leider erreichte das Modell für lokales Therapieversagen keine Signifikanz bei der externen Validierung. Auch die Modelle für Mortalität und Fernmetastasierung ließen sich statistisch nicht bestätigen, obwohl sie nach Meinung der Autoren eine akzeptable prädiktive Performance abgaben [72].

Insgesamt gesehen gibt es bei Kopf-Hals-Tumoren vergleichsweise viele vielversprechende Ansätze, Radiomics sinnvoll zu etablieren und klinisch zu integrieren. Aktivitäten weiterer Arbeitsgruppen, die das Feld um zusätzliche unabhängige Untersuchungen bereichern,

wären wünschenswert. Die CT als Standardbildgebung für Kopf-Hals-Karzinome scheint eine vernünftige Grundlage zu bilden, obwohl weitere MRT-basierte Untersuchungen sicherlich noch auszutesten sind. Gleichzeitig zeigen die bisherigen Untersuchungen an Kopf-Hals- und andere Karzinomen, dass neben der Datenqualität und -menge, ein strukturiertes Vorgehen bei Radiomics grundlegend den Erfolg der Studien bestimmt. Wie ist also die Herangehensweise an diese Daten?

3. Praktische Durchführung von Radiomics

Mittlerweise wurde ein typischer „Radiomics“-Workflow definiert, der sich in fast allen Untersuchungen prinzipiell wiederfinden lässt.

Zuerst identifiziert man die geeignete, standardisierte Bildgebung. In dieser wird die zu analysierende Region („region of interest (ROI)“) definiert, z. B. ein Tumor. Dieser wird segmentiert. Aus dem segmentierten Areal werden dann mit spezifischen Algorithmen die Radiomics-Merkmale definiert und extrahiert. Diese werden in Datenbanken zusammen mit Daten anderer Quellen in einem geeigneten Format eingebracht und stehen zur Bearbeitung bereit. Aus diesen Datenbanken können dann mithilfe geeigneter statistischer Methoden Biomarker und die „Radiomics-Signatur“ definiert werden. Rein prinzipiell klingt das logisch und relativ einfach in der Durchführung.

Trotz der Anwendung eines standardisierten Arbeitsablaufs birgt aber jeder dieser Schritte Fehlerquellen, Schwierigkeiten und Limitationen, die die Analyse beeinträchtigen, verfälschen und erschweren können. Hierunter leiden dann potentiell die Analysequalität, Aussagekraft und Vergleichbarkeit, obwohl geeignetes Bildgebungsmaterial zugänglich ist. Bereits kleine Änderungen der Standards oder der Methodik können Effekte haben, die die Reproduzierbarkeit beeinträchtigen. Als Konsequenz würde die erstellte Radiomics Signatur nicht stabil und anwendbar sein. Insofern ist bei der Erstellung einer Radiomics-Signatur immer als Grundlage eine große Kohorte mit vielen möglichst vergleichbaren Datensätzen anzustreben. Eine Validierung an einer unabhängigen Kohorte – idealerweise durch eine unabhängige Untersucher-Gruppe – nach standardisiertem Protokoll ist sinnvoll, um auch interne Fehlerquellen, die teils schwer zu identifizieren sind, möglichst gering zu halten. Typische Fehlerquellen werden im Folgenden für die einzelnen Schritte des Workflows dargestellt.

3.1 Bildgebung

Die Bildgebung ist die essentielle Grundlage, um Radiomics praktisch durchführen zu können. Sie muss in digitaler Form vorliegen. Alle in die Studie eingehenden Bildgebungen müssen nach demselben Standard in derselben Modalität und wenn möglich zu einem vergleichbaren Zeitpunkt der Erkrankung durchgeführt werden. Die geeignete, qualitativ hochwertige Bildgebungsmodalität, das geeignete Untersuchungsprotokoll und die am sinnvollsten zu analysierende Region (ROI) müssen identifiziert werden. Bei der Analyse solider Karzinome ist die ROI meist der Tumor, kann aber auch umgebendes Gewebe oder eventuelle Metastasen umfassen. Es können jedoch auch spezifische anatomische Strukturen, Krankheitsherde o.ä. definiert werden. Optimalerweise wird eine Standardbildgebung mit dem Standardprotokoll für die gängigsten Fragestellungen gewählt.

Unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten führen zu verschiede-

nen Radiomics Merkmalen mit potentiell unterschiedlicher Aussagekraft und Spezifität. Je nach Fragestellung und ROI erwartet man bei einer bestimmten Modalität vermehrte Informationen. Ist dies jedoch nicht der Fall, so kann man in angemessener Zeit ohne Mehraufwand am besten von der Standardbildgebung der analysierten Erkrankung profitieren und hat hier wahrscheinlich die meisten Bilder zur Verfügung. Dies ist wichtig, da je größer die Kohorte ist, potentiell eine höhere statistische Aussagekraft besteht und sich weniger Fehler durch „Ausreißer“ einschleichen. Ist die Wahl der Modalität getroffen, kann die Art, wie die Bildgebung erstellt wird ebenso wie Parameter in der Bildgebung variieren. Dies sind ganz basale Faktoren, die jedoch genau definiert werden müssen.

Eine Beeinflussung findet auch durch unterschiedliche Scanner statt. Unterschiedliche Scanner existieren jedoch bereits an verschiedenen Institutionen und ihr Austausch ist finanziell aufwendig. Gerade bei Multicenter-Studien sollte die Art des Scanners deshalb berücksichtigt werden. Bei der Durchführung der Bildgebung können verschiedene Schichtdicken, Programme, Konfigurationen oder Bildausschnitte gewählt werden. Jedes dieser Programmmerkmale hat Einfluss auf die Struktur der Bildgebungsdaten. Bei Verwendung von Kontrastmitteln variieren Radiomics-Merkmale potentiell je nach Art und Menge des Kontrastmittels, dem Zeitpunkt der Gabe und physiologisch bedingten individuellen Verteilungsmustern des Patienten. Nicht zuletzt können Bilder zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Stadien sowie metabolischen Zuständen einer Erkrankung erstellt werden. Hierdurch kann die Definition des ROI und seine Segmentierung verändert werden. Alle diese Parameter beeinflussen die zu messenden Merkmale teils erheblich. Einige der oben genannten variablen Kenngrößen der Bildgebung sind nur schwer zu beeinflussen und stets eine mögliche Fehlerquelle. Umso wichtiger ist es, diejenigen Charakteristika streng zu standardisieren, die dies zulassen. Hierzu gehören v. a. technische Standards. Die Art der Durchführung, der Bildgebungsmodus, die Matrices, die Art der Schichten, Auflösungen, Rekonstruktion sowie die Art und angepasste Menge eines Kontrastmittels lassen eine weitgehende Vereinheitlichung und insofern auch überregionale Vergleichbarkeit zu. Die Einführung von Standards für spezifische Fragestellung findet glücklicherweise zunehmend Verbreitung, sodass dies die Grundvoraussetzungen für Radiomics-Analysen strukturell verbessert. Möglichst genaue klinische Informationen über etwa Krankheitsart und -stadium, Stoffwechselerkrankungen und sonstige klinische Besonderheiten helfen bei instabileren Variablen, Beeinflussungen zu identifizieren und diese zumindest bei der Datenauswertung zu berücksichtigen [73].

3.2 Segmentierung

Die Segmentierung definiert die Grenzen des durch Radiomics zu analysierende Bereichs, etwa eines Tumors. Deshalb ist die Segmentierung ein essentieller Schritt und eine Grundvoraussetzung für die Durchführung von Radiomics. Die Region (ROI) und das Objekt des Interesses (Volume of interest/„VOI“) werden identifiziert. Schicht für Schicht wird das ROI in der Bildgebung markiert, sodass es danach für sich und in Relation zu seinen umgebenden Strukturen komplett 3-dimensional darstellbar ist. Nur eingeschlossene Strukturen gehen in die spätere Analyse ein. Eine Definition und Segmentierung mehrerer, unterschiedlicher ROIs sowie deren spätere gemeinsame oder getrennte Auswertung ist prinzipiell möglich. Radiologische Merkmale werden insofern ganz erheblich durch die Segmentierung

beeinflusst. Methodisch kann eine Segmentierung prinzipiell manuell, semi-automatisch oder automatisch durchgeführt werden. Bislang stehen nicht für jede Anwendung alle drei Methoden zur Verfügung. Je schärfer die Objektgrenzen und je besser diese von der Umgebung abgrenzbar sind, um so einfacher ist potentiell die Etablierung einer semi-automatischen oder automatischen Segmentierung. Schwieriger zu definierende ROIs werden deshalb oft manuell segmentiert. Da hierbei Schicht für Schicht das ROI vom Untersucher umzeichnet und seine Grenzen dargestellt werden müssen, ist dieser Vorgang leider sehr zeitaufwendig und oftmals mit der klinischen Routine nicht gut vereinbar. Die manuelle Segmentierung sollte immer von einem Spezialisten durchgeführt werden, da ihre Qualität vom Untersucher abhängt. Trotzdem gibt es hier eine hohe Interobserver-Variabilität, die die radiologische Signatur beeinflusst. Selbst derselbe Untersucher definiert zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Segmentierungen desselben ROIs oftmals unterschiedlich, entsprechend einer hohen Intraobservervariabilität. Die automatische Segmentierung unterliegt mathematischen Algorithmen. Durch diesen Gewinn an Objektivität können Intra- und Interobservervariabilität vernachlässigt werden. Die Segmentierungen lassen sich wesentlich besser reproduzieren und schneller durchführen. Deshalb ist die automatische Segmentierung gerade für große Datensätze, viele Datensätze und auch multizentrische Ansätze mit vielen verschiedenen Untersuchern gut geeignet. Allerdings gelingt sie nicht für jedes ROI. Unschärfe Objektgrenzen, fehlende eindeutige Kontrastierungen derselben, multiple eng zusammenliegende Lokalisationen oder auch Bildartefakte sind bei automatischer Analyse problematisch und bringen diese an die Grenzen der derzeitigen Machbarkeit. Hierdurch können ROIs – wenn auch reproduzierbar – falsch definiert werden. Der Tumor kann z. B. nicht als Ganzes erfasst werden oder die Software erfasst alternative Areale. Es ist durchaus diskussionswürdig, ob eine automatisierte Fehlinterpretation einer automatisierten Segmentierung oder die Intra- und Interobservervariabilität der manuellen Segmentierung das größere Übel für die Darstellung der Radiomics sind. Der Mittelweg und gleichzeitig oftmals Vorläufer einer automatischen Segmentierung ist die semi-automatische Segmentierung. Hier wird das ROI vom Untersucher identifiziert und z. B. in einer Schicht der Bildgebung umschrieben. Die Software führt dann eine automatische Segmentierung des definierten Objektes durch und der Untersucher bearbeitet diese nach. Die semiautomatische Segmentierung beinhaltet insofern gleichzeitig Fehlerquellen und Vorteile des manuellen und automatischen Ansatzes. Es ist schneller als die manuelle Segmentierung, hat aber die Intra- und Interobserver-Varianz der manuellen [73].

3.3 Erstellung von Radiomics-Merkmalen

Die durch Segmentierung definierte ROI wird automatisch mithilfe von spezifischen Algorithmen analysiert, die durch die Analyse der Voxels und Pixels numerische Werte erzeugen. Hunderte Merkmale können produziert und variiert werden. Sie beschreiben z. B. Lokalisationen, Intensitäten, Formen, Strukturen und Strukturunterschiede, Graustufen, Farbintensitäten sowie Korrelationen und Relativwerte dieser Merkmale. Diese Merkmale sollten vor ihrer Anwendung in einer Studie auf ihre Stabilität innerhalb der Untersuchung und bei verschiedenen Individuen der Studie überprüft werden.

Die ROI-Merkmale können unterschiedlich dargestellt und weiter prozessiert werden. So können ROI-Intensitäten über ein Histo-

gramm visualisiert werden, dem fraktionierte Volumendaten auf Voxel-Ebene zugrunde liegen. Daten, etwa zur ROI-Form (Volumen, Grundform, Oberflächenmarker, Dichtigkeit usw.) liefern zusätzlich weitere begleitende statistische Werte. Die Analyse zusätzlicher sekundärer Qualitäten, Clusterbildungen, Korrelationen – auch über unterschiedliche Bildeinstellungen hinweg, können zusätzlich sehr große Datenmengen liefern. Eine Herausforderung bildet der Ausschluss von Redundanzen. Natürlich sind diese sehr großen Datenmengen unhandlich in der Bearbeitung. Mithilfe statistischer Methoden und Machine-Learning müssen die Merkmale auf die für das Analyse- und Studienziel informativen und validierten reduziert werden. Erst hierdurch gewinnen die Merkmale an spezifischer Aussagekraft.

3.4 Erstellung von Datenbanken

Eine Besonderheit der Radiomics ist es, die radiologischen Merkmale im klinischen, genetischen oder/und histopathologischen Kontext sinnvoll zu analysieren. Hierzu ist die Erstellung entsprechender Datenbanken notwendig. Große Datenspeicher, die für die Analyse gut zugänglich sind, müssen bereit stehen. Die Definition des Merkmalswertes sollte einer Wahl der in Frage kommenden Variablen entsprechen, die genau voneinander abgrenzbar sind. Für jedes klinische, genetische oder histologische Merkmal sollte die Art und Quelle dieselbe sein. Eine Verknüpfung unterschiedlicher Datenbanken, etwa klinischer, genetischer und radiologischer kann ebenfalls sinnvoll sein. Hierbei sollten jedoch unbedingt die Regularien des Datenschutzes streng beachtet werden. Natürlich müssen alle diese Daten in digitaler, statistisch auswertbarer Form vorliegen.

3.5 Analyse der Datenbanken

Mit der Erstellung der Datenbanken beginnt die eigentliche Auswertung. Ziel ist die Erstellung einer Radiomics-Signatur, die mit einer spezifischen Anforderung oder Fragestellung korreliert. Ein alternatives Ziel kann ein multimodales Modelling sein, bei dem die Radiomics-Signatur zusammen mit weiteren Daten ausgewertet wird, wodurch ein Mehrwert an Präzision und/oder Informationsgehalt erreicht werden kann. Eine Radiomics-Signatur wird aus allen gewonnenen radiologischen Werten extrahiert und kann nur einen oder auch mehrere Merkmale gleichzeitig enthalten. Diese Merkmale können sich „banal“ im Sinne von uns schon makroskopisch bekannten Phänomenen darstellen, aber auch eher abstrakt aus den aus Voxeln und Pixeln abgeleiteten Werten bestehen. Es gibt Radiomics-Signaturen, die nur aus wenigen z. B. 2 Werten bestehen und andere, die eine dreistellige Anzahl von Einzelwerten enthalten. Wenn man sich vor Augen führt, dass allein an radiologischen Merkmalen pro Patient hunderte von Werte vorliegen und hier noch weitere Merkmale hinzukommen, oder gar mit mehreren Quellen große Datenmengen gleichzeitig gearbeitet werden (z. B. Kombination mit einer Genomanalyse), ist es unbestritten, dass erfahrene Statistiker und eine entsprechende Software unabdinglich sind. Die Software sollte in der Lage sein, auch große Datenmengen in einem sinnvollen Zeitrahmen zu erfassen und solide, reproduzierbare, breit anwendbare Biomarkersignaturen generieren. Natürlich verbessert ein sorgfältiges Vorgehen bei den vorherigen Arbeitsschritten die Datenqualität erheblich. Fehlerquellen können zu diesem Zeitpunkt auch nur noch begrenzt durch die Analyse und Statistik limitiert werden. Eine hohe Anzahl gut definierter Datensätze, möglichst multizentrisch durch verschiedene Untersucher erhoben, limitiert Fehler

durch Ausreißer, Interobservervariabilität, lokale Besonderheiten und Messunschärfen [73]. Dies zu erreichen, ist selbst multizentrisch logistisch nicht einfach und kostspielig. Idealerweise wird eine primäre radiologische Signatur anhand einer retrospektiven Kohorte erstellt, an einer weiteren unabhängigen Kohorte validiert und prospektiv im klinischen Setting getestet [13].

4. Radiomics: Studienziele

In der Onkologie werden Radiomics derzeit v. a. zur Charakterisierung solider Tumore auf verschiedenen Ebenen (histologisch, genetisch, klinisch-assoziiert), für Outcome-Vorhersagen und zur Prädiktion von Therapieansprechen primär für konservative therapeutische Maßnahmen genutzt. Eine Übertragung in andere sinnvolle Zusammenhänge ist jedoch gut möglich.

Bisherige Tumorcharakterisierungen umfassen klinische Daten, makroskopisch erfassbare Bildgebungsdaten, selten funktionelle Daten (z. B. Stimmlippenbeweglichkeit beim Larynxkarzinom) und die genetischen, proteomischen und (immun-)histologischen Informationen aus Tumorarealen, die prätherapeutisch aus Biopsien gewonnen werden. Der gesamte Tumor kann nur bei chirurgischer Exstirpation posttherapeutisch aufgearbeitet werden. Biopsien bilden ein repräsentatives Gewebebild ab, das histopathologisch und/oder molekularbiologisch charakterisiert werden kann. Unglücklicherweise ist es allerdings so, dass viele Karzinome nicht homogen sind. Unterschiedliche Zellpopulationen und Klone mit unterschiedlichen histologischen und v. a. molekularen Eigenschaften finden sich in den verschiedenen Arealen. Diese sind vor der Biopsie nicht unbedingt per se zu unterscheiden. Das Biopsieareal wird durch klinische Faktoren, wie seine anatomische Lage und Zugänglichkeit sowie der Biopsiemethode und den Fähigkeiten und Erfahrungen des durchführenden Untersuchers bestimmt, dem es gelingt ein mehr oder weniger repräsentatives Gewebestück zu gewinnen. Studien, bei dem aus einem Tumor an verschiedenen Stellen Biopsien entnommen wurden zeigten bereits dieses Phänomen.

Radiomics haben den Vorteil, dass sie bildmorphologisch den gesamten Tumor in seiner Größe, Form, Oberflächen- und Binnenstrukturen sowie im anatomischen Kontext erfassen. Gelingt die Ableitung von Radiomics-Signaturen für histologische, genetische und proteomische Zustände des Gewebes, können diese potentiell durch Radiomics in der Gesamtheit des Tumors erfasst werden. Radiomics können zudem auf das, den Tumor umgebende Gewebe und Metastasen oder metabolische Zustände ausgeweitet werden. Alternativ könnten Radiomics dazu verwendet werden, um die mit dem bloßen Auge nicht sichtbaren Subareale der Tumoren besser abzugrenzen und dazu beitragen, die Biopsiequalität zu verbessern oder anzuzeigen, an welchen Stellen insgesamt Biopsien idealerweise entnommen werden sollten, um den Tumor histologisch und molekular besser zu charakterisieren. Allerdings wäre es andererseits erstrebenswert, auf invasive Biopsien komplett zu verzichten. Hierzu wäre es wünschenswert, die Spezifität von Radiomics so weit zu verbessern, dass ihre Charakterisierung der Qualität einer Biopsie mindestens standhalten kann oder sogar bessere Ergebnisse liefert. Ob und für welche Anwendungen dies gelingen kann, werden zukünftige Studien darlegen müssen. Bisher sollten Radiomics allerdings eher im Kontext mit klinischen und Daten zusätzlicher Quellen genutzt werden.

Einige Studien haben bereits gezeigt, dass eine Zusammenfüh-

rung von Radiomics-Merkmalen mit Biomarkern und Daten aus anderen Quellen eine bessere und schärfere Subtypisierung von Erkrankungen und eine bessere Qualität von Outcome-Vorhersagen erreichen können. Bisher gelangen Informationen aus Bildgebungen oftmals nur indirekt in die Tumortypisierung. Sie tragen etwa zur TNM-Klassifizierung bei. Bei den bisher berücksichtigten, vergleichsweise sehr groben radiologischen Merkmalen, wie Tumorgroße, Invasion, Lymphknotenkapseldurchbruch u.ä. bleiben die informativen Metadaten im Hintergrund unberücksichtigt. Viele gehen bei der Prozessierung der Bilder für den menschlichen Untersucher „verloren“. Daher können sie bisher als eine „tote“ Datenquelle angesehen werden. Ebenso in Zusammenschau mit Daten anderer Quellen können Radiomics die Typisierung durch andere Biomarker zu schärfen und Graubereiche verringern. Hier würden die Radiomics ein Bestandteil von multimodalen Vorhersage- oder Typisierungsmodellen werden, die letztendlich die Grundlage einer breiten Anwendung der personalisierten Medizin bilden. Diese könnte damit durch Radiomics bereichert und verbessert werden. Aufgrund der ungeheuren Datenmengen und im Zuge einer möglichst standardisierten, objektiven Darstellung, ist die Entwicklung und Anwendung geeigneter Software unabdinglich.

Sinnvolle Outcome-Korrelationen könnten zur Einschätzung der Tumoraggressivität beitragen. Sowohl als Anteil einer multimodalen Gesamteinschätzung, als auch für bestimmte Anwendungen als potentieller Biopsieersatz, könnten Radiomics die Vorhersage und das Monitoring sowohl des Outcomes als auch von Behandlungsoptionen verbessern.

Unabhängig vom prädiktiven Charakter tragen die Radiomics-basierten Untersuchungen auch dazu bei, das Krebscreening im Allgemeinen vermehrt zu automatisieren und durch die damit verbundene Standardisierung zu verbessern. Sie fördern eine kosten- und zeiteffektive Diagnostik. Die Rolle des diagnostizierenden Untersuchers könnte dadurch unterstützt oder in den Hintergrund gedrängt werden. Es darf dabei nicht vergessen werden, dass die Radiomics-Algorithmen Informationen erfassen, die das menschliche Auge bei der Visualisierung der Bildgebung nicht realisiert. Insofern haben Radiomics sogar das Potenzial, besser als der Mensch zu diagnostizieren.

Und der große Vorteil ist: Die notwendigen Daten sind bereits in unseren Standardbildgebungen in großer Menge vorhanden und warten nur darauf, exploriert zu werden. Sind die relevanten Radiomics-Merkmale definiert und umgesetzt, werden keine zusätzlichen Untersuchungen mehr benötigt.

5. Faktoren zur klinischen Integration der Radiomics: eine Zukunftsvision

Wie sieht also eine Zukunftsvision aus? Bisher haben Radiomics im Sinne der heutigen Definition noch keinen Einzug in den klinischen Alltag erhalten. Das liegt unter anderem an ihrer Neuigkeit. Sie werden allerdings zunehmend als alternative Biomarkerquelle wahrgenommen und auf wissenschaftlicher Ebene gefördert. Bei weiterer Intensivierung der Big Data und IT-basierten Modellansätze, könnten Bildgebungen Informationen durch Biopsien (histologisch, genetisch/molekular) ergänzen oder ersetzen. Uni- oder multimodales Modelling könnte Vorhersagen über Outcome und Therapieansprechen so präzise treffen, dass sie ärztliche Entscheidung nicht nur un-

terstützen sondern im Extremfall sogar ersetzen. Diese Ansätze sind nur mit einer sehr starken und multizentrisch einheitlichen Standardisierung von Diagnostik und Therapie möglich. Eine Individualisierung der Therapie würde aufgrund objektiver Daten vorangetrieben werden. Dies birgt jedoch auch die Gefahr eines Verlustes der Individualisierung aufgrund in dieser Form nicht fassbarer psychologischer, sozialer und allgemein gesagt „menschlicher“ Grundlagen. Der Arzt – und mit ihm der Patient – wäre immer mehr der Standardisierung und Macht der Datenlage untergeordnet – mit allen Vor- und Nachteilen. Eine Weiterentwicklung von Radiomics und auch Modelling, würde außerdem die Telemedizin, und Selbstdiagnostik weiter unterstützen und so die Zentralisierung der ärztlichen Leistungen in spezialisierten Zentren.

Doch was muss geschehen, um Radiomics für Kliniker praktikabel zu machen? Was wünscht sich der anwendende Arzt?

Es ist notwendig, dass sich der Anwender auf eine konstant hohe Spezifität und Sensitivität der Analyse verlassen kann, da hiervon therapeutische und diagnostische Entscheidungen abhängen. Radiomics sollten idealerweise möglichst breit anwendbar sein. Aus Kosten-Nutzen-Erwägungen und um des Patientenkomforts willen, wäre die Verwendung von Standard-Bildgebungen ohne Mehraufwand wünschenswert. Die verwendete Software sollte in die lokale IT integrierbar sein und für einen reibungslosen Ablauf eine Verbindung klinischer Daten, ggf. genetischer und (bearbeiteter) Bildgebungsdaten ermöglichen. Die Segmentierung sollte automatisiert durchgeführt werden und in die Bearbeitungssoftware integriert sein. Sie sollte sich benutzerfreundlich, also intuitiv und eindeutig darstellen. Ergebnisse der Radiomics-Analysen werden besser angenommen, wenn sie adäquat visualisiert werden können. Praktisch gesehen könnten Radiomics Biopsien nicht nur vermindern oder vermeiden, sondern zusätzlich eine holistischere Darstellung des Tumors ermöglichen. Eine Verbindung zu ergänzenden Software-Programmen, die multimodal orientierte Outcome-Vorhersagen oder Therapieempfehlungen geben, wären weitere mögliche Optionen.

6. Schlussfolgerungen

Radiomics erweitern das Feld der Biomarker auf neuartige Weise und schließen die Basisdaten der Bildgebung, die hierdurch an Aussagekraft gewinnen, in das weite Feld der „Omics“ und Biomarker mit ein. Hierbei tragen sie substantiell zur personalisierten Medizin bei. Ein großer Vorteil ist, dass die Daten im Prinzip bereits vorhanden sind und „nur“ ausgewertet werden müssen. Ein weiterer Vorteil ist, dass sie ohne Biopsien und deren potentiell aufwendige und teure Aufarbeitung (z. B. Genomics) auskommen. Hierbei wird trotzdem ein Gesamteindruck eines Tumors generiert und nicht nur biopsische Ausschnitte. Radiomics Signaturen können alleine als Biomarker dienen und andere klinische, histopathologische und genetische Marker ersetzen. Hierdurch könnten der Patientenkomfort verbessert und finanzielle Mittel eingespart werden. Ein Mehrgewinn kann aber auch durch multimodales Modelling, durch eine gemeinsame Betrachtung mit Daten anderer Ressourcen generiert werden und deren Aussagekraft erweitern und verbessern. Für beides ist allerdings eine umfangreiche Aufarbeitung großer Datenmengen notwendig. Diese erfordert eine hohe Kompetenz und birgt viele potentielle Fehlerquellen auf allen Stufen der Etablierung und Validierung. Für die klinische Integration ist nicht nur ein sehr hohes Maß an Standardisie-

rung notwendig, sondern auch die Etablierung geeigneter Segmentierungs- und Analyse-Software, die die Erstellung einer Radiomics-Signatur im klinischen Alltag realisierbar machen.

6.1 Big Data statt Biopsie?

Es könnte sein, dass Radiomics Biopsien zukünftig für spezifische Fragestellungen ersetzen. In näherer Zukunft scheint es jedoch wahrscheinlicher, dass Radiomics das Wissen aus Biopsien ergänzen und um Radiomics bereicherte Datenmodelle die Präzisionsmedizin verbessern.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016; 61: R150–R166
- [2] Giger ML, Chan H-P, Boone J. Anniversary paper: History and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM. *Med Phys* 2008; 35: 5799–5820
- [3] Giger ML, Karsssemeijer N, Schnabel JA. Breast image analysis for risk assessment, detection, diagnosis, and treatment of cancer. *Annu Rev Biomed Eng* 2013; 15: 327–357
- [4] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 441–446
- [5] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278: 563–577
- [6] van den Burg EL, van Hoof M, Postma AA, Janssen AML, Stokroos RJ, Kingma H et al. An exploratory study to detect ménière's disease in conventional MRI scans using radiomics. *Front Neurol* 2016; 7: 190
- [7] Pota M, Scalco E, Sanguineti G, Farneti A, Cattaneo GM, Rizzo G et al. Early prediction of radiotherapy-induced parotid shrinkage and toxicity based on CT radiomics and fuzzy classification. *Artif Intell Med* 2017, doi:10.1016/j.artmed.2017.03.004
- [8] Sutton RN, Hall EL. Texture measures for automatic classification of pulmonary disease. *IEEE Trans Comput* 1972; C-21: 667–676
- [9] Al-Kadi OS, Watson D. Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55: 1822–1830
- [10] Ganeshan B, Abaleke S, Young RCD, Chatwin CR, Miles KA. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging* 2010; 10: 137–143
- [11] Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, Ng QS, Hoskin PJ, Miles KA. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology* 2013; 266: 326–336
- [12] Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? *Cancer Imaging* 2013; 13: 400–406
- [13] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications* 2014; 5: 4006

- [14] van Timmeren JE, Leijenaar RTH, van Elmpt W, Reymen B, Oberije C, Monshouwer R et al. Survival prediction of non-small cell lung cancer patients using radiomics analyses of cone-beam CT images. *Radiother Oncol* 2017; 123: 363–369
- [15] Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios-Velazquez E, Leijenaar RTH, Hermann G et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2015; 114: 345–350
- [16] Grove O, Berglund AE, Schabath MB, Aerts HJWL, Dekker A, Wang H et al. Quantitative computed tomographic descriptors associate tumor shape complexity and intratumor heterogeneity with prognosis in lung adenocarcinoma. *PLoS ONE* 2015; 10: e0118261
- [17] Yuan M, Zhang Y-D, Pu X-H, Zhong Y, Li H, Wu J-F et al. Comparison of a radiomic biomarker with volumetric analysis for decoding tumour phenotypes of lung adenocarcinoma with different disease-specific survival. *Eur Radiol* 2017; 6: 244
- [18] Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, Haider MA, Khalvati F. Radiomics-based Prognosis Analysis for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 46349
- [19] Huynh E, Coroller TP, Narayan V, Agrawal V, Romano J, Franco I et al. Associations of radiomic data extracted from static and respiratory-gated CT Scans with disease recurrence in lung cancer patients treated with SBRT. *PLoS ONE* 2017; 12: e0169172
- [20] Rios-Velazquez E, Parmar C, Liu Y, Coroller TP, Cruz G, Stringfield O et al. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 3922–3930
- [21] Yuan M, Pu X-H, Xu X-Q, Zhang Y-D, Zhong Y, Li H et al. Lung adenocarcinoma: Assessment of epidermal growth factor receptor mutation status based on extended models of diffusion-weighted image. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 281–289
- [22] Vaidya M, Creach KM, Frye J, Dehdashti F, Bradley JD, Naqa EI. Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102: 239–245
- [23] Cook GJR, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med* 2013; 54: 19–26
- [24] Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH et al. Radiomic-Based pathological response prediction from primary tumors and lymph nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 467–476
- [25] Magnin IE, Cluzeau F, Odet CL, Bremond A. Mammographic Texture Analysis: An evaluation of risk for developing breast cancer. *Opt Eng* 1986; 25: 156780–156780
- [26] Wei D, Chan H-P, Helvie MA, Sahiner B, Petrick N, Adler DD et al. Classification of mass and normal breast tissue on digital mammograms: Multiresolution texture analysis. *Med Phys* 1995; 22: 1501–1513
- [27] Chan H-P, Sahiner B, Petrick N, Helvie MA, Lam KL, Adler DD et al. Computerized classification of malignant and benign microcalcifications on mammograms: texture analysis using an artificial neural network. *Phys Med Biol* 1997; 42: 549–567
- [28] Nandi RJ, Nandi AK, Rangayyan RM, Scutt D. Classification of breast masses in mammograms using genetic programming and feature selection. *Med Bio Eng Comput* 2006; 44: 683–694
- [29] Tourassi GD, Delong DM, Floyd CE Jr. A study on the computerized fractal analysis of architectural distortion in screening mammograms. *Phys Med Biol* 2006; 51: 1299–1312
- [30] Rangayyan RM, Nguyen TM. Fractal Analysis of Contours of Breast Masses in Mammograms. *J Digit Imaging* 2007; 20: 223–237
- [31] Huynh BQ, Li H, Giger ML. Digital mammographic tumor classification using transfer learning from deep convolutional neural networks. *J Med Imaging (Bellingham)* 2016; 3: 034501–034501
- [32] Garra B. Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: The value of sonographic texture analysis. *Ultrasonic Imaging* 1993; 15: 267–285
- [33] Sivaramakrishna R, Powell KA, Lieber ML, Chilcote WA, Shekhar R. Texture analysis of lesions in breast ultrasound images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2002; 26: 303–307
- [34] Singh BK, Verma K, Thoke AS. Adaptive Gradient descent backpropagation for classification of breast tumors in ultrasound imaging. *Procedia Computer Science* 2015; 46: 1601–1609
- [35] Zhang Q, Xiao Y, Suo J, Shi J, Yu J, Guo Y et al. Sonoelastomics for Breast Tumor Classification: A Radiomics Approach with Clustering-Based Feature Selection on Sonoelastography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017; 43: 1058–1069
- [36] Sinha S, Lucas-Quesada FA, DeBruhl ND, Sayre J, Farria D, Gorczyca DP et al. Multifeature analysis of Gd-enhanced MR images of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 1016–1026
- [37] Gibbs P, Turnbull LW. Textural analysis of contrast-enhanced MR images of the breast. *Magn Reson Med* 2003; 50: 92–98
- [38] Nie K, Chen J-H, Yu HJ, Chu Y, Nalcioglu O, Su M-Y. Quantitative analysis of lesion morphology and texture features for diagnostic prediction in breast MRI. *Acad Radiol* 2008; 15: 1513–1525
- [39] Agner SC, Soman S, Libfeld E, McDonald M, Thomas K, Englander S et al. Textural kinetics: a novel dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI feature for breast lesion classification. *J Digit Imaging* 2011; 24: 446–463
- [40] Cai H, Liu L, Peng Y, Wu Y, Li L. Diagnostic assessment by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance in differentiation of breast lesions under different imaging protocols. *BMC Cancer* 2014; 14: 366
- [41] Bickelhaupt S, Paech D, Kickingereder P, Steudle F, Lederer W, Daniel H et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 604–616
- [42] Holli K, Lääperi A-L, Harrison L, Luukkaala T, Toivonen T, Ryymin P et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. *Acad Radiol* 2010; 17: 135–141
- [43] Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, Li R, Cui Y, Tha KK et al. Identifying Triple-Negative Breast Cancer Using Background Parenchymal Enhancement Heterogeneity on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Radiomics Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0143308
- [44] Guo W, Li H, Zhu Y, Lan L, Yang S, Drukker K et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data. *J Med Imaging (Bellingham)* 2015; 2: 041007–041007
- [45] Li H, Zhu Y, Burnside ES, Drukker K, Hoadley KA, Fan C et al. MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology* 2016; 281: 382–391
- [46] Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 89–101
- [47] Parikh J, Selmi M, Charles-Edwards G, Glendenning J, Ganeshan B, Verma H et al. Changes in primary breast cancer heterogeneity may augment midtreatment MR imaging assessment of response to neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2014; 272: 100–112
- [48] Braman NM, Etesami M, Prasanna P, Dubchuk C, Gilmore H, Tiwari P et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 57
- [49] Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* 2017; 8: 43169–43179

- [50] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, Adler AS, Gollub J, Chen X et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 675–680
- [51] Ganeshan B, Miles KA, Young RCD, Chatwin CR. In search of biologic correlates for liver texture on portal-phase CT. *Acad Radiol* 2007; 14: 1058–1068
- [52] Wang J, Wu C-J, Bao M-L, Zhang J, Wang X-N, Zhang Y-D. Machine learning-based analysis of MR radiomics can help to improve the diagnostic performance of PI-RADS v2 in clinically relevant prostate cancer. *Eur Radiol* 2017; 66: 7
- [53] Lin Y-C, Lin G, Hong J-H, Lin Y-P, Chen F-H, Ng S-H et al. Diffusion radiomics analysis of intratumoral heterogeneity in a murine prostate cancer model following radiotherapy: Pixelwise correlation with histology. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 483–489
- [54] Cameron A, Khalvati F, Haider MA, Wong A. MAPS: A Quantitative Radiomics Approach for Prostate Cancer Detection. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016; 63: 1145–1156
- [55] Khalvati F, Wong A, Haider MA. Automated prostate cancer detection via comprehensive multi-parametric magnetic resonance imaging texture feature models. *BMC Med Imaging* 2015; 15: 27
- [56] Diehn M, Nardini C, Wang DS, McGovern S, Jayaraman M, Liang Y et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5213–5218
- [57] Yu J, Shi Z, Lian Y, Li Z, Liu T, Gao Y et al. Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma. *Eur Radiol* 2016; 27: 3509–3522
- [58] Li Z, Wang Y, Yu J, Guo Y, Cao W. Deep Learning based Radiomics (DLR) and its usage in noninvasive IDH1 prediction for low grade glioma. *Sci Rep* 2017; 7: 5467
- [59] Ghosh P, Tamboli P, Vikram R, Rao A. Imaging-genomic pipeline for identifying gene mutations using three-dimensional intra-tumor heterogeneity features. *J Med Imaging (Bellingham)* 2015; 2: 041009–041009
- [60] Karlo CA, Di Paolo PL, Chaim J, Hakimi AA, Ostrovskaya I, Russo P et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: associations between CT imaging features and mutations. *Radiology* 2014; 270: 464–471
- [61] Yin Q, Hung S-C, Wang L, Lin W, Fielding JR, Rathmell WK et al. Associations between Tumor Vascularity, Vascular Endothelial Growth Factor Expression and PET/MRI Radiomic Signatures in Primary Clear-Cell-Renal-Cell-Carcinoma: Proof-of-Concept Study. *Sci Rep* 2017; 7: 43356
- [62] Antunes J, Viswanath S, Rusu M, Valls L, Hoimes C, Avril N et al. Radiomics Analysis on FLT-PET/MRI for Characterization of Early Treatment Response in Renal Cell Carcinoma: A Proof-of-Concept Study. *Transl Oncol* 2016; 9: 155–162
- [63] Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges J-P et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2001; 52: 369–378
- [64] Zhang B, He X, Ouyang F, Gu D, Dong Y, Zhang L et al. Radiomic machine-learning classifiers for prognostic biomarkers of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett* 2017; 403: 21–27
- [65] Zhang B, Tian J, Dong D, Gu D, Dong Y, Zhang L et al. Radiomics Features of Multiparametric MRI as Novel Prognostic Factors in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4259–4269
- [66] Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 261–269
- [67] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24–35
- [68] Parmar C, Leijenaar RTH, Grossmann P, Rios-Velazquez E, Bussink J, Rietveld D et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 11044
- [69] Parmar C, Grossmann P, Rietveld D, Rietbergen MM, Lambin P, Aerts HJWL. Radiomic Machine-Learning Classifiers for Prognostic Biomarkers of Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 272
- [70] MICCAI/M.D.. Anderson Cancer Center Head and Neck Quantitative Imaging Working Group: Matched computed tomography segmentation and demographic data for oropharyngeal cancer radiomics challenges. *Sci Data* 2017; 4: 170077
- [71] Ou D, Blanchard P, Rosellini S, Levy A, Nguyen F, Leijenaar RTH et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol* 2017; 71: 150–155
- [72] Folkert MR, Setton J, Apte AP, Grkovski M, Young RJ, Schöder H et al. Predictive modeling of outcomes following definitive chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer based on FDG-PET image characteristics. *Phys Med Biol* 2017; 62: 5327–5343
- [73] Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1234–1248