

## Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhaben

|                        |   |
|------------------------|---|
| Vorhabentitel          | TPI - Die Tumorverhalten-Prädiktions-Initiative: Smarte Daten für die patientenzentrierte Präzisionsonkologie bei Melanom, Brust- & Prostatakrebs |
| Schlüsselbegriffe      | Künstliche Intelligenz, Biomarker, Krebs, Deep Learning, digitale Pathologie  |
| Vorhabendurchführung   | Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (MFM)                                       |
| Vorhabenleitung        | Dr. Titus Brinker (DKFZ)  |
| Autor(en)/Autorin(nen) | Dr. Eva Krieghoff-Henning, Dr. Titus Brinker  |
| Vorhabenbeginn         | 01.03.2020  |
| Vorhabenende           | 31.12.2022  |

### 1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

Ogleich sich die Behandlung von Krebspatientinnen und -patienten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, ist vielfach immer noch nicht ganz klar, welche Behandlung für einzelne Betroffene eine ausreichende Wirkung bei möglichst geringen Nebenwirkungen erlaubt. Existierende Biomarker, die zur Therapieauswahl beitragen können, sind oft noch zu ungenau, erfordern invasive Eingriffe und/oder sind in der Analyse sehr zeit- und kostenaufwändig. Tumor-Gewebeschnitte enthalten bekanntermaßen relevante Informationen zu den Eigenschaften eines Tumors (z.B. Grading, Differenzierungsgrad), die zum Teil bereits in der „klassischen“ Pathologie als Biomarker genutzt werden.

Das Haupt-Ziel der TPI war es daher, durch KI-gestützte Analysen digitalisierter histologischer Tumor-Gewebeschnitte neue, noch genauere digitale Biomarker zu generieren, um die Behandlung der Patientinnen und Patienten zu optimieren. Ob diese Biomarker im Gesundheitssystem kosteneffizient eingesetzt werden könnten, sollte durch gesundheitsökonomische Analysen untersucht werden. Außerdem sollte zum Training der Algorithmen föderiertes Lernen erprobt werden.

Zusätzlich sollte unter eine Web-basierte Plattform aufgesetzt werden, die es ermöglicht, das Meinungsbild von Betroffenen zu onkologischen Themen bzw. Konkreten Forschungsprojekten aus der Onkologie einzuholen.

### 2. Durchführung, Methodik

Für verschiedene Fragestellungen und Krebserkrankungen (schwarzer Hautkrebs, Prostatakarzinom, Brustkrebs, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Darmkrebs) wurden zum Trainieren und Testen/Validieren der Algorithmen Kohorten von H&E-gefärbten Gewebeschnitten mit zugehörigen Informationen akquiriert – zum einen zusammengestellt von den klinischen Partnern an der Universitätsmedizin Mannheim, zum Teil von externen Partnern und/oder aus bereits durchgeführten Studien. Diese Gewebeschnitte wurden in digitalisierter Form von der

Arbeitsgruppe Digitale Biomarker für die Onkologie für das Training von Deep Learning-basierten Bildanalyse-Algorithmen (CNNs, Vision Transformers, für einzelne Fragestellungen auch Random Forests) für die jeweilige Fragestellung verwendet, beispielsweise zur Vorhersage des Lymphknotenstatus oder des Gesamtüberlebens.

Insbesondere in der zweiten Projekthälfte wurde die Leistungsfähigkeit der Algorithmen auch auf externen Datensätzen getestet, um die Generalisierungsfähigkeit zu überprüfen – in einem Fall (Prognose bei Darmkrebs) auf einer internen und 3 externen Kohorten. In 3 Fällen erfolgte bzw. erfolgt die Evaluation verblindet. Zusätzlich wurden auch Klassifikatoren auf der Basis von klinischen und in je einem Fall Methylierungsdaten und immunhistochemischen Daten erstellt und mit den Bild-Klassifikatoren verglichen und/oder kombiniert. Die Machbarkeit vom Föderiertem Lernen wurde in einem Kollaborationsprojekt zur Unterscheidung von Melanomen und Nävi anhand histologischer Schnitte mithilfe der prospektiven Kohorten aus dem ebenfalls BMG-geförderten SCP2-Projekt geprüft. Im Anschluss wurde mit den Ergebnissen eine gesundheitsökonomische Early-Phase-Analyse durchgeführt.

Parallel wurde in Zusammenarbeit mit Vertretenden verschiedener großer Selbsthilfeorganisationen (Frauenselbsthilfe Krebs e.V., Prostatakrebs Selbsthilfe e.V., Hautkrebs-Netzwerk) die Umfrage-Plattform fragdiepatienten.de aufgesetzt. Die inhaltliche Ausgestaltung in WordPress oblag dabei dem Krebsinformationsdienst des DKFZ, technische Unterstützung erhielt der Krebsinformationsdienst von der Arbeitsgruppe Digitale Biomarker für die Onkologie.

### 3. Gender Mainstreaming

Während an Brustkrebs hauptsächlich Frauen und an Eierstockkrebs nur Frauen erkranken, betrifft das Prostatakarzinom ausschließlich Männer. Der schwarze Hautkrebs tritt bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf. Auch die anderen Krebsarten, die letztendlich im Projekt zusätzlich untersucht wurden, treten bei Männern und Frauen ähnlich häufig auf. Die angewendeten Techniken lassen sich auf weitere Fragestellungen bei anderen Krebsarten übertragen. Daher profitieren von den Projektergebnissen beide Geschlechter in vergleichbarem Ausmaß. Die Projektstellen wurden möglichst gut zwischen Männern und Frauen ausbalanciert. Die stellvertretende Projektleitung war über den Projektzeitraum hinweg durch Frauen besetzt.

### 4. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung

Insgesamt wurden über 10 Algorithmen für 6 (anstatt der ursprünglich geplanten 3) Krebsarten trainiert. Die Leistungsfähigkeit dieser Algorithmen variierte stark abhängig von Krebsart und Fragestellung. Erwartungsgemäß war die erreichte Genauigkeit auf bisher ungesehenen Fällen aus den Kohorten, mit denen die jeweiligen Algorithmen trainiert wurden, höher als auf externen „out-of-distribution“-Daten. Wie ein Teilprojekt zur Vorhersage der Prognose bei Darmkrebs zeigte, konnte dies nur begrenzt durch die Wahl des Feature Extractors oder des Survival Networks beeinflusst werden. Prädiktoren, die auf klinischen Daten aufbauten, waren insgesamt etwas robuster. Die höchste Genauigkeit (bis zu ca. 85% auf externen Daten) wurde bei der Unterscheidung von Melanomen und Nävi erzielt, die niedrigste bei der Vorhersage des Lymphknotenstatus bei Brustkrebs (nicht signifikant besser als Zufall). Durch die Kombination mit weiteren Datenmodalitäten konnte die Leistungsfähigkeit in der Regel um einige Prozentpunkte verbessert werden, wenn die Daten auch offenbar überlappende Informationen enthielten.

Die gesundheitsökonomische Analyse ergab Hinweise darauf, dass insbesondere der HRD-Prädiktor möglicherweise im Gesundheitssystem kosteneffizient eingesetzt werden könnte. Auch für den Prädiktor des Lymphknotenstatus bei Melanom und Prostatakarzinom ergab sich ein gewisses Potential. Eine weitere Optimierung der Algorithmen insbesondere im Hinblick auf eine verbesserte Generalisierung sowie die Kombination möglichst aussagekräftiger Datentypen erscheint für einen potenziellen klinischen Einsatz in der Zukunft angeraten.

Die Kommunikationsplattform fragdiepatienten.de wurde wie geplant etabliert und erste Umfragen laufen bzw. wurden bereits erfolgreich abgeschlossen. Der Nutzerkreis ist derzeit auf das DKFZ, die

Universität Heidelberg, die Standorte des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) und Selbsthilfeorganisationen begrenzt. Durch verschiedene Werbemaßnahmen im Netz bzw. in den sozialen Medien konnte die Anzahl vollständiger Umfragerückläufe erhöht werden. Der Krebsinformationsdienst betreibt die Plattform auch nach Abschluss der Projektlaufzeit weiter. Die Projektergebnisse sind zum Zeitpunkt der Berichterstellung bereits zu großen Teilen publiziert. Die Umfrageplattform kann auf [www.fragdiepatienten.de](http://www.fragdiepatienten.de) eingesehen werden.

## 5. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Ergebnisse werden in die weiteren Überlegungen zur Verbesserung der Datennutzung im Gesundheitswesen, zur Förderung des Einsatzes von KI-Anwendungen zwecks Verbesserung der Versorgung und zu möglichen rechtlichen Anpassungen im Bereich KI-Regulierung auf nationaler und internationaler Ebene einfließen.

## 6. Verwendete Literatur

BHINDER B, GILVARY C, MADHUKAR NS, ELEMENTO O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov.* 2021 Apr;11(4):900-915. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0090.

BRINKER TJ, HEKLER A, UTIKAL JS, GRABE N, SCHADENDORF D, KLODE J, BERKING C, STEEB T, ENK AH, VON KALLE C. Skin Cancer Classification Using Convolutional Neural Networks: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2018 Oct 17;20(10):e11936. doi: 10.2196/11936.

ECHLE A, RINDTORFF NT, BRINKER TJ, LUEDDE T, PEARSON AT, KATHER JN. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers. *Br J Cancer.* 2021 Feb;124(4):686-696. doi: 10.1038/s41416-020-01122-x.

NIEHUES JM, QUIRKE P, WEST NP, GRABSCH HI, VAN TREECK M, SCHIRRIS Y, VELDHUIZEN GP, HUTCHINS GGA, RICHMAN SD, FOERSCH S, BRINKER TJ, FUKUOKA J, BYCHKOV A, UEGAMI W, TRUHN D, BRENNER H, BROBEIL A, HOFFMEISTER M, KATHER JN. Generalizable biomarker prediction from cancer pathology slides with self-supervised deep learning: A retrospective multi-centric study. *Cell Rep Med.* 2023 Apr 18;4(4):100980. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.100980.

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages