

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Identifizierung bildmorphologischer Kriterien bei Glioblastomen -  
Nutzung von KI-basierten Segmentierungsverfahren in der Neuroonkologie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Niklas Joern Tillmanns

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zweitgutachter: PD Dr. med. Björn Hofmann

„Wo man Bücher verbrennt, verbrennt man am Ende auch Menschen.“

Heinrich Heine

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Niklas Tillmanns, Jan Lost, Joanna Tabor, Sagar Vasandani, Shaurey Vetsa, Neelan Marianayagam, Kanat Yalcin, E. Zeynep Erson-Omay, Marc von Reppert, Leon Jekel, Sara Merkaj, Divya Ramakrishnan, Arman Avesta, Irene Dixe de Oliveira Santo, Lan Jin, Anita Huttner, Khaled Bousabarah, Ichiro Ikuta, MingDe Lin, Sanjay Aneja, Bernd Turowski, Mariam Aboian & Jennifer Moliterno. Application of novel PACS-based informatics platform to identify imaging based predictors of CDKN2A allelic status in glioblastomas. *Sci Rep* **13**, 22942 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48918-4>



## **Zusammenfassung**

Mit einer altersadjustierten Inzidenz von 0,16 pro 100 000 bilden die Glioblastome eine seltene Krankheit. Trotz maximaler Therapie haben sie mit 15-18 Monaten Gesamtüberleben eine infauste Prognose. Der Mutationsstatus kann dabei relevant sein für die Optimierung der Behandlung. Der heutige Standard zur präoperativen Diagnose ist die Magnetresonanztomographie (MRT) Bildgebung mit Speicherung der Bilder im klinikeigenen Picture Archive and Communication System (PACS). Eine Möglichkeit zur strukturierten Befundung bietet das Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI) Set. Die VASARI Terminologie beschreibt dabei reproduzierbare MRT-Merkmale der Gliome.

In der vorliegenden Arbeit sollen mithilfe eines integrierten Befundungssystems, anhand des strukturierten VASARI Sets, Bildmarker identifiziert werden, die sich als Surrogat Parameter zur Vorhersage des CDKN2AB Mutationsstatus von Glioblastomen eignen. Ferner soll die Zeitersparnis dieses in der natürlichen PACS Umgebung implementierten Befundungssystems untersucht werden. Zur Identifizierung neuer bildmorphologischer Merkmale in Bezug auf eine CDKN2AB Mutation oder einen CDKN2AB Wildtyp führten wir eine univariate statistische Analyse der einzelnen VASARI Merkmale durch. Um den prädiktiven Wert bildmorphologischer Kriterien für die Vorhersage genetischer Mutationen zu bestimmen, integrierten wir die zuvor identifizierten Merkmale in multiple logistische Regressionsmodelle. Um die Analyse des Workflows zu objektivieren, verglichen wir die Anzahl an Mausklicks pro analysierter Studie und die jeweilig benötigte Zeit in einer Subgruppe von Fällen. Als Bildmarker konnte eine Invasion der Pia mater die homozygote Deletion in CDKN2A am besten vorhersagen. Außerdem wiesen Tumore mit einem Durchmesser von über 8cm viermal häufiger einen CDKN2A Wildtyp auf als eine Mutation. Die Integration des Befundungssystems in die PACS Umgebung durch den Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) Standard führte im Durchschnitt zu einem Zeitgewinn von 3,15min pro Studie. Die von uns identifizierten Bildmarker, wie die Invasion der Pia mater und die Tumorgröße, können als Surrogat Parameter für den CDKN2AB Mutationsstatus bei Glioblastomen die klinische Entscheidungsfindung unterstützen.

Durch den Zeitgewinn in der Befundung der Studien kann der Ablauf in der klinischen Praxis beschleunigt und in Zukunft auch die Zeit zur Erstellung multiinstitutioneller Datensätze für die KI-Forschung reduziert werden.

## Summary

With an age-adjusted incidence of 0.16 per 100,000, glioblastomas are a rare disease. Despite maximum therapy, they have a poor prognosis with an overall survival of 15-18 months. The mutation status can be relevant for optimizing treatment. The current standard for preoperative diagnosis is magnetic resonance imaging (MRI) with storage of the images in the hospital's own Picture Archive and Communication System (PACS). One option for structured reporting is the Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI) set, which describes reproducible MRI features of gliomas.

In this study, an integrated reporting system based on the structured VASARI set was used to identify imaging markers suitable as surrogate parameters for predicting the CDKN2AB mutation status in glioblastomas. In addition, the time savings provided by the implementation of this reporting system in the native PACS environment were evaluated. To identify novel imaging morphological features associated with a CDKN2AB mutation or wildtype, a univariate statistical analysis of individual VASARI features was performed. To assess the predictive value of imaging features for genetic mutations, the previously identified markers were included in a multiple logistic regression model. To objectify the workflow efficiency, the number of mouse clicks per analyzed study and the time required were compared in a subset of cases.

As an image marker, invasion of the pia mater best predicted homozygous deletion in CDKN2A. In addition, tumors larger than 8cm in diameter were four times more likely to have a CDKN2A wild type than a mutation. The integration of the diagnostic system into the PACS environment using the Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) standard resulted in an average time gain of 3.15 min per study.

The identified imaging markers we identified, such as pia mater invasion and tumor size, can support clinical decision-making as surrogate parameters for CDKN2AB mutation status in glioblastoma.

The observed time savings in reporting may help accelerate clinical workflows and, in the future, facilitate the development of multi-institutional datasets for AI research.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AI</b>	Artificial intelligence
<b>ATRX</b>	Transkriptionsfaktor ATRX (genetische Variation)
<b>CBTRUS</b>	Central Brain Tumor Registry of the United states
<b>CDKN2AB</b>	Cyclin Dependent Kinase 2 AB (genetische Variation)
<b>CET</b>	Contrast enhancing tumor
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DICE</b>	Statistischer Ansatz zur Messung der Ähnlichkeit von zwei Objekten
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communication in Medicine
<b>DNA</b>	Desoxyribonucleinacid
<b>EGFR</b>	Epithelial growth factor receptor (genetische Variation)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
<b>FHIR</b>	Fast healthcare interoperable resource (Informatikstandard in der Medizin)
<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery (MRT Sequenz)
<b>H3K27M</b>	Trimethylierung des Lysin 27 im Histon H3 (genetische Variation)
<b>IDH</b>	Isocitrat Dehydrogenase (genetische Variation)
<b>IRB</b>	Institutional Review Board
<b>KI</b>	Künstliche Intelligenz
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>nCET</b>	Non contrast enhacning tumor
<b>OP</b>	Operation
<b>PACS</b>	Picture archive and communication system
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>RANO</b>	Response assessment in neurooncology
<b>TCIA</b>	The Cancer Imaging Archive
<b>TERT</b>	Telomerase reverse transcriptase (genetische Variation)

<b>TTFs</b>	Tumor treating fields
<b>VASARI</b>	Visually AcceSAbLe Rembrandt Images (Leitfaden zur Beschreibung von Hirntumoren)
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>1p19q Co-Deletion</b>	Verlust der Allele auf dem kurzen Arm des Chromosom 1 und dem langen Arm des Chromosomen 19 (genetische Variation)
<b>.json</b>	Java Script Object Notation (Textdatei)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>I</b>
<b>Summary.....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Gliome .....	1
1.1.1 Hinleitung .....	1
1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie.....	2
1.1.3 Diagnostik - Allgemein .....	3
1.1.4 Histologie.....	6
1.1.5 Therapie.....	8
1.1.6 Prognose.....	10
1.2 Methodische Ansätze .....	11
1.2.1 Machine Learning-Ansätze in der Neuro Onkologie .....	11
1.2.2 MRT und die automatische Segmentierung .....	12
1.2.3 VASARI Bewertungssystem .....	14
1.2.4 PACS Integration und Datenbasis.....	16
1.2.5 FHIR – fast healthcare interoperable resource .....	16
1.3 Ziele der Arbeit .....	18
<b>2 Application of novel PACS-based informatics platform to identify imaging based predictors of CDKN2A allelic status in glioblastomas, Tillmanns, N., Lost, J., Tabor, J. et al. Sci Rep 13, 22942 (2023). .....</b>	<b>19</b>
<b>3 Diskussion .....</b>	<b>20</b>
3.1 Bildmarker beim Glioblastom .....	20
3.2 Rolle von CDKN2A/B Mutation in Glioblastomen .....	21
3.3 VASARI Bildmarker als Prädiktoren für Mutationen .....	21
3.4 KI-gestützte Segmentierungsverfahren .....	22
3.5 PACS integrierte Bewertung.....	25
3.6 Limitationen .....	26
3.7 Perspektiven .....	26
3.8 Schlussfolgerung.....	28
<b>4 Literatur und Querverzeichnis .....</b>	<b>29</b>
<b>5 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>37</b>
<b>6 Anhang .....</b>	<b>38</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>.....</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Gliome

### 1.1.1 Hinleitung

Gliome sind eine heterogene Gruppe von Hirntumoren neuroepithelialen Ursprungs. Sie werden gemäß der neuen World Health Organization (WHO)-Klassifikation von 2021 anhand verschiedener molekulargenetischer Marker klassifiziert.<sup>1</sup> Ausgehend von den WHO Graden 1 bis 4 lassen sich die Gliome in ihrer Aggressivität und Prognose abschätzen. Die in dieser Arbeit analysierte Gruppe des Glioblastoms Isocitrat Dehydrogenase (IDH) Wildtyp (WHO Grad 4) weist unter maximaler Therapie bestehend aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie nur ein mittleres Überleben von 15 bis 18 Monaten auf. Häufige Erstsymptome eines hirneigenen Tumors sind dabei abhängig von der Lokalisation des Tumors und können sich als fokal neurologisches Defizit, erstmaliger Krampfanfall, Persönlichkeitsveränderung oder durch anhaltenden Kopfschmerz präsentieren.<sup>2-4</sup> Die Verdachtsdiagnose eines Glioms wird anhand einer Magnet Resonanz Tomographie (MRT) Untersuchung mit den Standardsequenzen T1 mit und ohne Kontrastmittel, sowie T2 und *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) Wichtungen gestellt.<sup>5,6</sup> Oft dient die MRT als Grundlage der Behandlung von Hirntumorpatienten\*, da ausgehend von dieser Untersuchung die weiteren Schritte wie etwa eine OP oder neoadjuvante Chemotherapie geplant werden. Außerdem weist die MRT neben diesem Stellenwert in der Diagnostik auch noch eine deutlich detailliertere Darstellung des Hirngewebes im Vergleich zu anderen Bildgebungsentitäten auf. Somit sind MRT Bilder eine geeignete Grundlage um anhand des Erscheinungsbildes eines Glioblastoms prädiktive Modelle, etwa zu den molekularen Eigenschaften des Tumors, zu entwickeln und für molekulare Subtypen spezifische Biomarker zu identifizieren.

---

\* In dieser Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet, spricht aber alle Geschlechteridentitäten gleichermaßen an. Weitere Hinweise zur Verwendung einer gendergerechten Sprache kann man unter folgendem Link einsehen: <https://www.hhu.de/geschlechtergerechtesprache>.

### 1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie

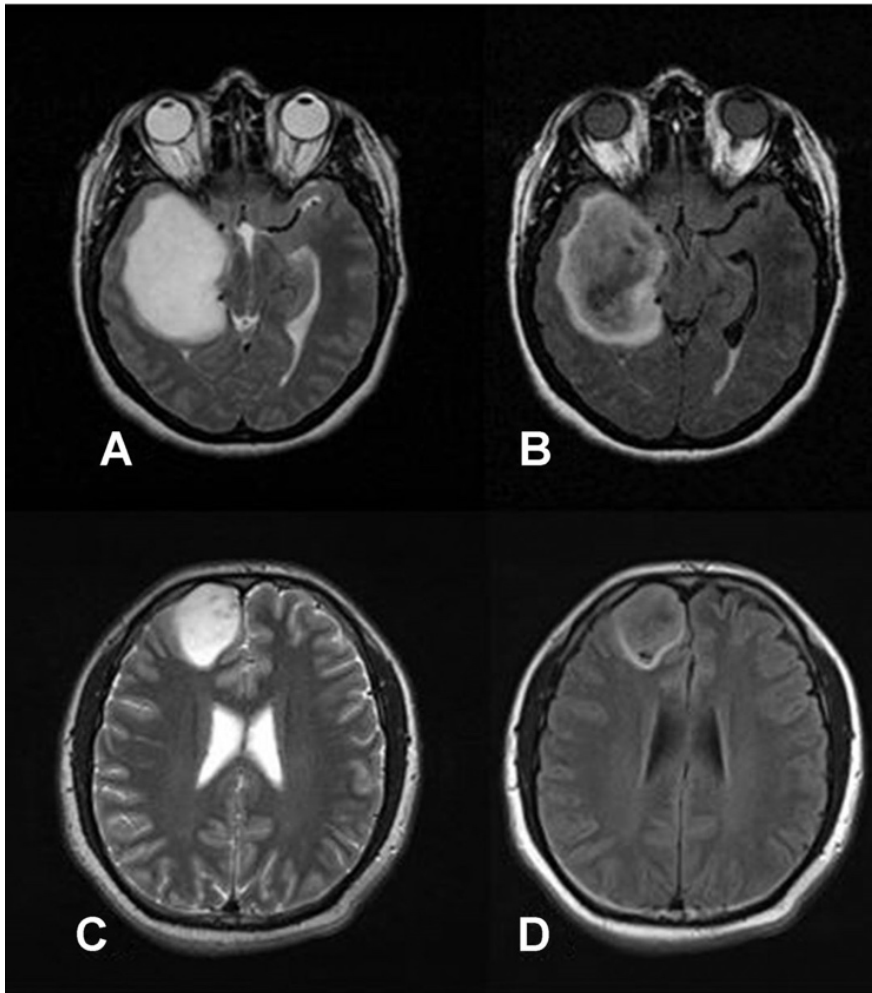
Um die Bedeutung einer Krankheit zu veranschaulichen, eignen sich epidemiologische Daten. Standardisierte Daten zur Epidemiologie der Gliome sind jedoch rar. Für die USA gibt es das *Central Brain Tumor registry of the United states* (CBTRUS), welches die durchschnittliche jährliche altersbereinigte Inzidenzrate aller bösartigen Hirn- und anderen Zentralen Nervensystem (ZNS)-Tumoren mit 24,83 pro 100 000 angibt. Hierbei bildeten die Gliome mit 26,3% die größte Gruppe. In der Gruppe der Gliome wiederum bildet das Glioblastom mit 50,9% aller Gliome und (14,2% aller ZNS Tumoren) die häufigste Entität. Somit stellt das Glioblastom mit einer Inzidenz von 0,16 von 100 000 Menschen eine seltene Erkrankung dar, welche bevorzugt im höheren Alter auftritt. Zudem tritt das Glioblastom häufiger bei Männern als bei Frauen auf.<sup>7,8</sup>

Bis heute sind keine ätiologischen Faktoren bekannt, welche zur Entwicklung eines Glioms führen. Diskutiert werden der Einfluss von Strahlung und genetische Faktoren. Ionisierende Strahlung im Bereich des Schädels, im Rahmen von medizinischen Eingriffen oder Überlebenden eines Atombombenangriffs erweisen sich als die am besten untersuchten Risikofaktoren. Wobei die schädliche Wirkung bei Kindern ausgeprägter als bei Erwachsenen war, was durch die durchschnittlich längere Überlebenszeit nach solchen Ereignissen zu erklären ist.<sup>9,10</sup> Andere Strahlung wie etwa elektromagnetische Strahlung durch die Nutzung von Mobiltelefonen erwies sich jedoch in der Mehrheit der Studien als kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Hirntumoren.<sup>8-12</sup> Lifestyle Faktoren, die bei anderen onkologischen Erkrankungen als etablierte Risikofaktoren gelten, wie etwa Tabakrauch, Alkohol oder andere Noxen, ergaben in Hinblick auf die Gliome bislang keine eindeutigen Ergebnisse.<sup>13</sup> Die hereditären Ursachen eines Glioms sind demnach häufig die Neurofibromatose Typ 1 oder beispielsweise das Li-Fraumeni Syndrom, welches jedoch lediglich 5% der Glioblastome ausmacht.<sup>11,14</sup>

### 1.1.3 Diagnostik - Allgemein

Als primär führende diagnostische Entität in der Bildgebung der Hirntumore hat sich die MRT etabliert.<sup>5,6</sup> Aufgrund der besseren Darstellung des Hirnparenchyms und des besseren Nutzen-Risiko Profils hat sich die MRT besonders gegenüber der Computertomographie (CT) für die Bildgebung der hirneigenen Tumoren durchgesetzt. Außerdem kann man im MRT Bluthirnschrankenstörungen, welche häufig bei höhergradigen Gliomen wie dem Glioblastom auftreten, durch die Applikation von Gadolinium basierten Kontrastmittel (KM) in der T1 Sequenz mit KM sichtbar machen. Etablierte bildmorphologische Marker für das Glioblastom im MRT sind eine ringförmige - oder Girlanden förmige Kontrastmittelaufnahme in der T1 Sequenz mit KM (vgl. Abb. 3B). Ein weiteres etabliertes bildmorphologisches Kriterium ist das sogenannte *T2-Flair Mismatch sign*. Das *T2-Flair Mismatch sign* beschreibt ein helles T2 Signal eines soliden Tumors bei gleichzeitig schwach ausgeprägtem FLAIR Signal. Häufig kommt es dabei in der FLAIR Sequenz zu einer verbleibenden ringförmigen Signalanhebung bei zentraler Hypointensität (vgl. Abb. 1). Dieses Kriterium kann als prognostischer Marker für IDH mutierte und 1p/19q nicht co-deletierte Astrozytome genutzt werden und zeigt in Studien eine gute Spezifität.<sup>15,16</sup> Dies zeigt, dass es bereits mehrere etablierte qualitative Bildmarker gibt, die sich auch zur Vorhersage eines histologischen Subtypen eignen. Dennoch ist weitere Forschung auf diesem Gebiet nötig, um ein besseres Verständnis von dem Erscheinungsbild von Hirntumoren in der MRT zu erlangen.





**Abb. 1: Beispiele für T2 FLAIR mismatch sign als Bildmarker in Gliomen**

Axiale MRT-Aufnahmen des Gehirns in T2-gewichteter Sequenz (links: A und C) und den jeweils korrespondierenden FLAIR-Sequenzen (rechts: B und D). In A und B ist eine ausgedehnte Läsion im rechten Temporallappen zu erkennen, vereinbar mit einem Gliom. (Modifiziert nach Patel et. al. (2017))<sup>16</sup>

Fortgeschrittenere Bildgebungen wie etwa die Aminosäure Positronen-Emissions-Tomographie (PET) haben in der Diagnostik der Gliome ebenfalls einen etablierten Stellenwert. Durch das Aminosäure PET lassen sich besonders gut metabolisch aktive Teile der Tumore darstellen. Aufgrund dieser Eigenschaft ist sie zum Beispiel in der Planung von stereotaktischen Biopsien, gezielten Operationen, fokussierten Bestrahlungen, sowie der Unterscheidung zwischen Pseudoprogression und Rezidiv etabliert und wurde von der RANO-Gruppe zur Diagnostik der Gliome bei Erwachsenen und Kindern empfohlen.<sup>17-21</sup>

Neben der Bildgebung stellt die Biopsie den Goldstandard in der Diagnostik der Hirntumore da. Bei einer Biopsie wird eine dünne Hohlneedle navigiert in den Tumor eingebracht um durch sie eine Gewebeprobe zu gewinnen. Die Vorteile der Biopsie, wie etwa die Gewinnung von biologischem Material zur histologischen Untersuchung müssen hierbei jedoch gegenüber den Risikofaktoren dieses invasiven Eingriffs abgewogen werden. Außerdem besteht der Nachteil einer Biopsie darin, dass immer nur ein begrenzter Teil des Tumors erfasst wird und somit die intratumorale Heterogenität nicht vollständig abgebildet werden kann. Aufgrund dessen wird die neurochirurgische Biopsie häufig erst nach einer uneindeutigen primären Bildgebung oder im Rahmen einer definitiven Resektion des Tumors genutzt. Die Biopsie kann hierbei als stereotaktische Biopsie, oder offene Biopsie im Rahmen einer Resektion des Tumors stattfinden. Die stereotaktische Biopsie kommt meist bei Patienten zur Anwendung, welche einen Tumor in einer eloquenten Lage haben und sich somit aufgrund der OP-Risiken nicht für eine offene Resektion eignen.<sup>22,23</sup>

Im Hinblick auf die neue WHO-Klassifikation von 2021 und ihrem Fokus auf die molekulare Charakterisierung der Tumoren ist eine Gewinnung von biologischem Material zur Diagnosestellung unabdingbar und sollte möglichst standardisiert stattfinden, um der intratumoralen Heterogenität gerecht zu werden.<sup>1,24</sup> Die intratumorale Heterogenität, sowie die Risiken einer Operation machen Forschung auf dem Gebiet der Vorhersage molekularer Marker umso wichtiger. Vielversprechende Ansätze, die eine histologische Einschätzung schon vor der Operation im MRT untersuchen sind Studien zu Radiomics. Radiomics steht hierbei für die strukturierte Analyse und Interpretation einer Vielzahl von Bilddaten und ist zunehmend in der Literatur zu finden.<sup>25</sup> Radiomics lassen sich grob in zwei Klassen unterteilen, die technischen und die handgefertigten Merkmale. Ungeachtet welcher Klasse die einzelnen Merkmale zugehörig sind, ist für die Generierung eine lange maschinelle Vorbereitung der Bilder notwendig um am Ende durch *machine learning* die eigentlichen Radiomics aus den Bilddaten zu extrahieren.<sup>26</sup> Eine präoperative Vorhersage zur Histologie des Tumors, kann abgesehen von diesen rechenintensiven Ansätzen wie den Radiomics auch anhand einfacher bildmorphologischer Marker wie etwa dem T2-FLAIR mismatch sign getätigt werden.<sup>16,27,28</sup> Auch wenn diese Ansätze in Ihrer Genauigkeit den Radiomics unterlegen sind, bieten Sie dennoch eine Zukunftsperspektive. Denn die Analyse von Radiomics ist durch unterschiedliche Vorverarbeitungsschritte noch nicht standardisiert und somit nur zu einem gewissen Maße reproduzierbar.<sup>29</sup> Qualitative Bildmarker wie etwa die

VASARI Merkmale lassen sich im Gegensatz dazu von nahezu jedem Kliniker auch ohne KI bestimmen.

Liquid Biomarkers, wie etwa zellfreie Tumor DNA im Blut oder Liquor, zirkulierende Proteine oder Exosome versprechen ein großes Potential in der präoperativen Diagnose und dem Monitoring von Gliomen. Allerdings haben sie bisher einen forschungsorientierten Charakter und sind noch nicht in den aktuellen Leitlinien etabliert.<sup>30</sup> Ein Nutzen dieser Technologie wird momentan für Patienten diskutiert, bei denen eine Biopsie nicht möglich ist oder als Verlaufsmonitoring im Hinblick auf Progress der Erkrankung nach einer Operation (OP).<sup>31</sup> Bis solche diagnostischen Entitäten Einzug in den klinischen Alltag erhalten, gibt es einen Bedarf zur nicht invasiven Diagnostik, sowohl mit KI, als auch ohne.

#### 1.1.4 Histologie

Als letzter Schritt der Diagnostik folgt die Histologie, die für den weiteren Verlauf der Erkrankung des Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Diese entscheidet nicht nur über die Therapie welche ein Patient erhält, sondern auch über die Vorhersage der zu erwartender Lebenszeit. Die Histologie beschreibt die Diagnostik des Gewebes und bei Hirntumoren auch die Diagnostik der zugrundeliegenden biologischen Mutationen.

Die Gliome sind eine histologische Gruppe von hirneigenen Tumoren und werden entsprechend der WHO-Klassifikation anhand histologischer Marker eingeteilt. Mit der neusten WHO-Klassifikation von 2021 werden diese histologischen Marker durch weitreichende molekular genetische Marker ergänzt, um eine integrierte Diagnose zu schaffen.

1,32

Bei der aktuellen WHO-Klassifikation spielen folgende molekulare Alterationen die wichtigste Rolle: der IDH-Mutationsstatus, 1p19q-Co-Deletionsstatus, EGFR-Amplifikation, TERT-Amplifikation und die CDKN2A/B Deletion, ebenso wie die H3 K27M-Mutation. Die Methylierung des MGMT-Promotors hat in der diagnostischen Entscheidungsfindung einen niedrigeren Stellenwert, stellt jedoch einen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf alkylierende Chemotherapie dar.<sup>33</sup> Ein ähnlicher prognostischer Faktor ist die homozygote Deletion von CDKN2A/B in IDH mutierten Astrozytomen WHO Grad 4. Der Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (CDKN) ist ein Gen, das sich auf dem Chromosom 9 befindet.<sup>34-</sup>

<sup>36</sup> CDKN hat zwei verschiedene Subtypen, CDKN2A und CDKN2B, welche für Proteine

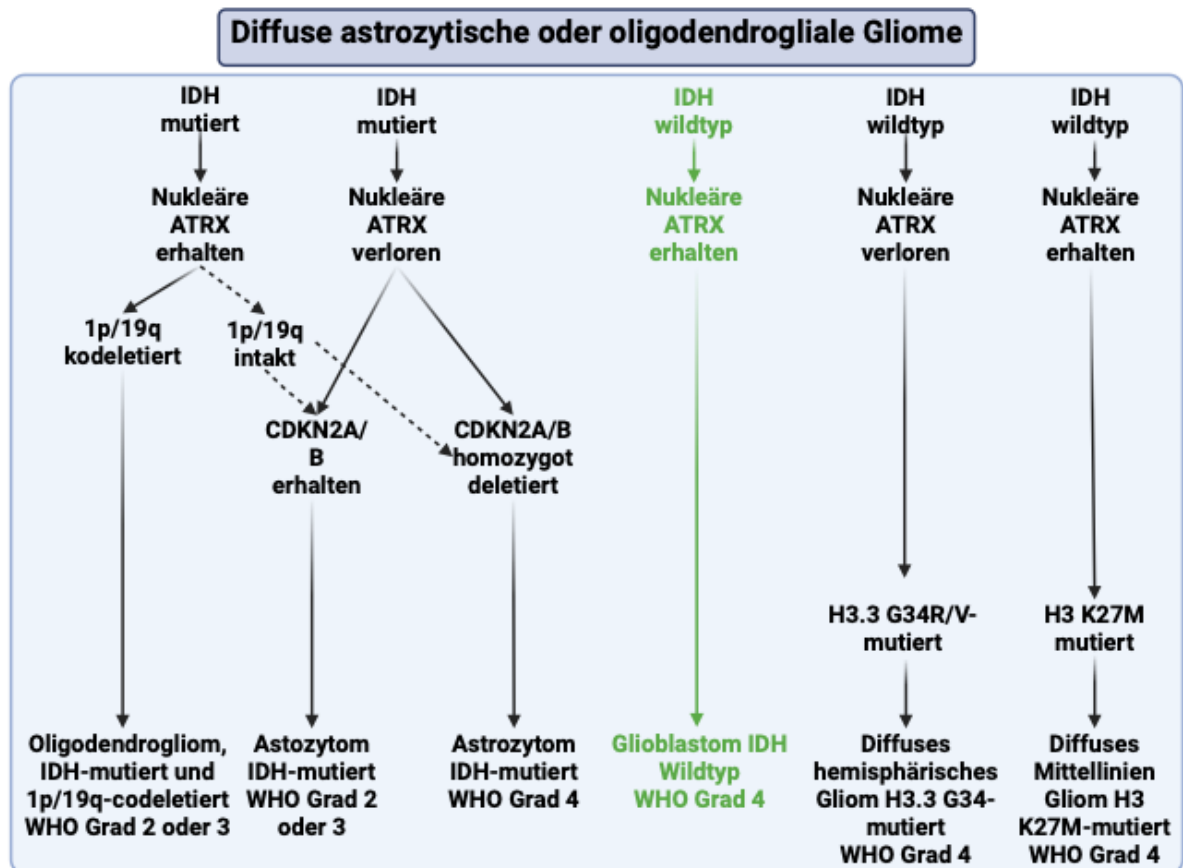
kodieren, die den Übergang von der G1-Phase zur S-Phase im Zellzyklus hemmen, nämlich p14ARF und p16INK4A. CDKN2A kodiert für das Protein p16INK4A, welches abnormales Zellwachstum blockiert, indem es an die Cyclin-abhängige Kinase (CDK) 4 und 6 bindet und schließlich den Zellzyklus durch Proteine der Retinoblastom-Gruppe arretiert. p14ARF aktiviert außerdem das Protein p53, was zu einer Hemmung des Zellwachstums führt. Dadurch dienen diese Proteine als Tumorsuppressoren im normalen Gewebe und sorgen nach ihrer Mutation für ein Tumorwachstum.<sup>34-36</sup>

Diese Mutation spricht in der Gruppe der IDH mutierten Astrozytome WHO Grad 4 für ein geringeres Gesamtüberleben. Einzelne Arbeiten weisen auf einen ähnlichen Zusammenhang von CDKN2A/B im IDH-Wildtyp-Glioblastom hin, haben bisher keinen Platz in der aktuellen WHO-Klassifikation gefunden, sind jedoch von zentralem Interesse für die vorliegende Arbeit.<sup>1,37-41</sup>

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation lassen sich anhand der oben beschriebenen molekularen Marker neben der Gruppe der Glioblastome noch verschiedene Tumorentitäten identifizieren. Hierzu gehören die Oligodendrogliome, Astrozytome und diffusen Gliome.

Mit der neuen WHO-Klassifikation von 2021 ist die Diagnose des bösartigsten Tumors des Glioblastoms zu stellen, wenn das folgende genetische Profil im Tumorgewebe nachgewiesen werden kann. Der Tumor muss eine nicht mutierte Isocitrat Dehydrogenase (IDH Wildtyp) bei gleichzeitig vorhandenem nukleärer Transkriptionsfaktor ATRX aufweisen.<sup>1</sup>

Das Glioblastom entspricht demnach einem WHO-Grad 4 und stellt den aggressivsten Tumor der Gliome dar.<sup>42-44</sup> Die Gruppe der Oligodendrogliome entspricht einem WHO Grad 2 mit entsprechend geringerer Aggressivität. Seit 2021 gibt es die neue Gruppe des Astrozytoms WHO-Grad 4 mit entsprechender Malignität. Hierfür muss eine homozygote Deletion der CDKN2A/B vorliegen.<sup>42</sup> Die homozygote CDKN2A/B Deletion ist entsprechend der WHO Klassifikation von 2021 ausschlaggebend für die Malignität in der Gruppe der Astrozytome WHO Grad 4. Um ein besseres Verständnis über das Erscheinungsbild von Tumoren mit CDKN2A/B Mutation zu bekommen, haben wir diese Mutation in der vorliegenden Arbeit bei der aggressivsten Gruppe von Tumoren, dem Glioblastom analysiert.



**Abb. 2: Übersicht über molekulare Marker und die dazugehörige integrierte Diagnose nach WHO 2021**

In grün gefärbt ist der diagnostische Pfad für die Glioblastome bei denen wir das unterschiedliche Erscheinungsbild von CDKN2A Mutationen untersucht haben. Die CDKN2A/B Mutation ist laut WHO relevant für die Gruppe der Astrozytome, neue Studien weisen jedoch auf einen ähnlichen Zusammenhang in der Gruppe der Glioblastome hin. IDH: Isocitrat Dehydrogenase, ATRX: Transkriptionsfaktor ATRX, CDKN2A/B: *Cyclin Dependent Kinase 2 AB*, H3 K27M: Trimethylierung des Lysin 27 im Histon H3, WHO: *World Health Organization* (Modifiziert nach Weller et. al. (2021)<sup>1)</sup>)

### 1.1.5 Therapie

Die Histologie bildet nicht nur den zentralen Schritt in der Diagnosestellung, sondern auch den Beginn der Therapie. Eine präoperative Aussage über den Mutationsstatus, besonders im Hinblick auf prognosebestimmende Mutationen, kann somit therapiebestimmend und verlaufsentscheidend sein. Je früher eine Einschätzung zur Histologie des Tumors gegeben werden kann, desto eher kann die entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Im Allgemeinen besteht die Therapie der Gliome über alle Klassen hinweg aus einer, wenn möglich, supramaximalen sicheren Resektion des Tumors, gefolgt von adjuvanter Radiochemotherapie. Das Ausmaß der Resektion des Tumors hat dabei einen Einfluss auf das Überleben der Patienten.<sup>45-49</sup> Der Grad der Resektion in der Gruppe der Glioblastome kann dabei durch Scores wie „*RANO Categories for EOR in Glioblastoma*“ eingeteilt werden. Ein positiv prognostischer Faktor auf das progressionsfreie - und Gesamtüberleben wird hier durch eine supramaximale Resektion erreicht. Diese ist definiert als Resttumorgewebe von 0cm<sup>3</sup> des kontrastmittelanreichernden Teils und <5cm<sup>3</sup> des nicht kontrastmittelanreichernden Teils nach der Operation.<sup>50</sup> Deshalb ist es wichtig dem Operateur präoperativ eine Einschätzung zur Histologie des Tumors zu geben, da dies eventuell die Resektionsstrategie beeinflussen kann. Dennoch werden Gliome aufgrund ihres infiltrativen Wachstums nicht durch die alleinige Resektion geheilt und bedürfen immer einer adjuvanten Therapie.

Die adjuvante Therapie besteht derzeit aus Chemotherapie und Radiotherapie, wobei neue immunologische Therapien in den letzten Jahren stark in den Fokus der präklinischen und klinischen Forschung gerückt sind, bisher jedoch mit divergierenden Ergebnissen.<sup>51-53</sup> Eine weitere Therapiestrategie durch Vakzinierung verspricht in ersten Studien gute Ergebnisse, im Hinblick auf ein längeres Gesamtüberleben der Patienten.<sup>54</sup> All diese Trends der personalisierten Therapie machen die genaue Kenntnis der Histologie des Tumors zu Therapiebeginn unabdingbar und verstärken die Bedeutung einer ganzheitlichen Beurteilung des Tumors im MRT, in Ergänzung zur selektiven Biopsie.

Darüber hinaus gibt es in der Literatur einige Unterschiede in Bezug auf die Therapie der jeweiligen histologischen Entitäten. So stellt die alkylierende Chemotherapie mit Temozolomid bei MGMT methyliert Tumoren jeder Gradierung eine feste Säule der Therapie, neben der Radiochemotherapie, dar.<sup>33,55</sup> Auch ist die Radiotherapie neben den chirurgischen und medikamentösen Behandlungen eine weitere feste Therapie für Gliome. Dabei wird die Strahlenintensität durch die Tumorentität und den klinischen Status des Patienten mitbestimmt.<sup>1</sup>

In einer neuen Studie wurde die Wirksamkeit von Vorasidenib in Bezug auf ein höheres Progressionsfreies Überleben bei niedrig gradigen Gliomen beschrieben. Dies verspricht einen neuen Ansatzpunkt in der medikamentösen Therapie der niedrig gradigen Gliome, hat aber bis jetzt noch keinen Einzug in die klinische Praxis erhalten.<sup>56</sup> Außerdem fehlen bei dieser medikamentösen Therapie Studien zur Wirksamkeit bei Patienten mit Glioblastom. Die zuvor

genannten Studien und Leitlinien unterstreichen jedoch die Bedeutung des molekularen Profils des Tumors und die dafür nötige individualisierte Diagnostik um neue Therapien zu finden.

Speziell für das Glioblastom konnten in den letzten Jahren keine neuen Therapien zugelassen werden, die ein signifikant längeres Gesamtüberleben der Patienten ermöglichen. Lediglich die Therapie mit Tumor treating fields (TTFs) nach Versagen der Standardtherapie bestehend aus einer Radiochemotherapie wurde von der *Food and Drug Administration* (FDA) neu zugelassen.<sup>52,57</sup>

Somit ist die Prognose für das Glioblastom trotz vielversprechenden neuen Ansätzen weiterhin schlecht. Daher sind Studien die eine Patientenstratifikation in womöglich noch unbekannte biologische Subgruppen erlauben, welche aktuell noch nicht abgebildet sind, von umso größerer Bedeutung.

#### 1.1.6 Prognose

Die Einteilung von Patienten in Risikogruppen entsprechend der Histologie zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie kann in der Ära der personalisierten Medizin Überlebensvorteile bringen. Bis heute hat die Gruppe der Gliome eine infauste Prognose, wobei sich die zu erwartende Lebenszeit nach der initialen Diagnosestellung stark durch den vorliegenden WHO-Typ unterscheidet. Die schlechteste Prognose hat das Glioblastom mit einem 5-Jahres Überleben von lediglich 6,8%, welches zwischen Alter und Geschlecht noch leicht variiert.<sup>8,58</sup> Zudem konnte bis jetzt lediglich ein medianes Gesamtüberleben von etwa 15-18 Monaten in der Gruppe der Glioblastome erreicht werden.<sup>58-60</sup>

Im Vergleich dazu liegt das 5-Jahres Überleben bei anderen Gliomen der WHO-Gruppe 2 oder 3 zwischen 84,6 Monaten und 205 Monaten (ca. 7 Jahren - 17 Jahren).<sup>7</sup>

Diese Daten haben sich in den letzten 10 Jahren nicht wesentlich verändert und somit ist das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben in der Gruppe der Glioblastome weiterhin unbefriedigend. Neue Studien, die einen signifikant verlängertes Überleben des Glioblastoms beschreiben sind trotz vielversprechender Ansätze weiterhin nicht vorhanden.<sup>58</sup>

## 1.2 Methodische Ansätze

### 1.2.1 Machine Learning-Ansätze in der Neuro Onkologie

Der Einsatz von KI in der Medizin verspricht große Fortschritte und ist aktuell Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Besonders im Hinblick auf die Verwertung und Weiterentwicklung von MRT-Daten.<sup>61</sup> Somit stellt das Verständnis der grundlegenden Begriffe und Funktionsweisen auf dem Bereich der KI eine Voraussetzung zur Bewertung dieser Techniken dar.

Ein Teilgebiet der KI ist das sogenannte *machine learning*, wovon wiederum das *deep learning* einen Unterpunkt bildet. Das *machine learning* ist eine Art der KI welche Algorithmen nutzt, um große Datenmengen zu analysieren auf welche sie nicht explizit programmiert ist.<sup>62</sup>

Das *deep learning* wiederum ist eine *machine learning* Technik, welche Algorithmen zu künstlichen neuronalen Netzen, ähnlich wie die Neurone eines menschlichen Gehirns schichtet und so Daten analysiert.

*Deep learning* wird derzeit in der Medizin unter anderem für Segmentierung von Strukturen auf Bilddaten und somit auch Hirntumoren verwendet.<sup>61,63</sup> Segmentierung meint dabei die Markierung von relevanten Strukturen. In vielen Fällen ist diese Struktur eine Pathologie, wie etwa ein Hirntumor mit seinen verschiedenen Anteile (vgl. Abb.3), es können aber auch entsprechend der Fragestellung physiologische Strukturen segmentiert werden. Diese Segmentierung von Strukturen in MRTs können dann für die weitere Therapie und Verlaufskontrolle des individuellen Patienten genutzt werden, oder als *ground truth* für die weitere Entwicklung von Algorithmen. Das Konzept der *ground truth* beschreibt den Fakt, dass für die Entwicklung von KI-Modellen Daten genutzt werden, die im Vorfeld als „richtig“ oder „falsch“ klassifiziert wurden. Hier kann eine Segmentierung von Hirntumoren als *ground truth* der KI zeigen wo sich der Tumor im Bild befindet. Denn für die entsprechende Entwicklung von KI ist eine möglichst große Zahl an Rohdaten notwendig.

Die Aussagekraft solcher Algorithmen ist derzeit unter anderem durch den Mangel an verfügbaren Rohdaten für das Training begrenzt. Ein weiteres Problem stellt zudem auch die Qualität der *ground truth* dar. Ist die initiale Segmentierung mit der ein Algorithmus trainiert wird fehlerhaft, dann reproduziert der Algorithmus dementsprechend auch falsche Ergebnisse. Somit hat die Qualität der *ground truth* einen großen Einfluss auf die spätere Akzeptanz eines Segmentierungsalgorithmus. Eine breite klinische Implementierung dieser Techniken wird



durch diese Faktoren bis heute verzögert. Die kritische Menge an Rohdaten kann hierbei durch *machine learning* Ansätze bereits während der Erzeugung solcher Datensätze generiert werden. In der Segmentierung von Bilddaten kann KI durch eine schnelle und reproduzierbare Technik Menschen dabei unterstützen, indem sie eine erste Segmentierung vorschlägt, die am Ende von einem Experten validiert wird. Somit wird die Zeit zur Erstellung solcher multiinstitutionellen Datenbasen verkürzt.<sup>61</sup>

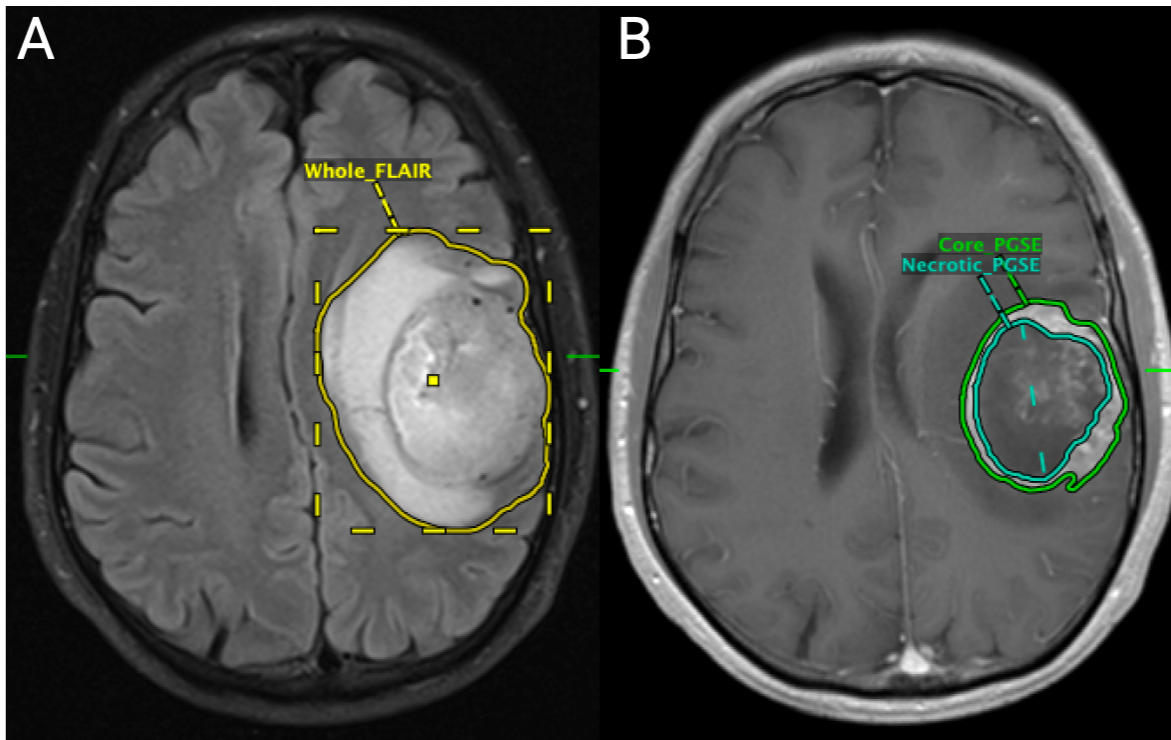
Die weitere Erläuterung von KI und der einzelnen Anwendungsbereiche in der Medizin überschreitet jedoch den Umfang dieser Arbeit.

### 1.2.2 MRT und die automatische Segmentierung

Wie oben beschrieben stellt die MRT die Grundlage zur Diagnostik von Hirntumoren dar.<sup>1,58</sup> Dank ihrer hohen Auflösung und der Fähigkeit, unterschiedliche Gewebearten detailliert darzustellen, ermöglicht die MRT eine präzise Visualisierung von Tumorstrukturen und umliegendem Gewebe. Die Routinediagnostik bei Verdacht auf einen Hirntumor umfasst dabei typischerweise die T1-Sequenz, mit oder ohne KM und T2- sowie die FLAIR-Sequenz, die verschiedene Aspekte der Gewebebeschaffenheit abbilden.<sup>5</sup> So kann man durch die FLAIR-Sequenz beispielsweise gut zwischen freier und intrazellulärer Flüssigkeit differenzieren.<sup>5,64,65</sup>

Diese Standardsequenzen sind Bestandteil der meisten MRT Protokolle und sind damit bei den meisten Patienten mit Hirntumor verfügbar.<sup>5</sup> Diese Standardsequenzen sind somit nicht nur wichtig in der klinischen Versorgung und Entscheidungsfindung, sondern können auch als Ausgangssequenzen für KI zur Tumorsegmentierung dienen. Der von uns genutzte Algorithmus zur Tumorsegmentierung benötigt nur die oben genannten Standardsequenzen um den Tumor automatisch zu segmentieren. Der Algorithmus produziert eine Segmentierung des gesamten Tumors, definiert als FLAIR Hyperintensität, auf der FLAIR-Sequenz. Außerdem segmentiert dieser den Kern des Tumors, definiert als KM aufnehmender Teil, ebenso wie die Nekrose des Tumors auf der T1+KM-Sequenz.<sup>55</sup>

Aufgrund ihrer detaillierten Parenchymarstellung und ihrem Stand in der Diagnostik der Hirntumore, bietet sich die MRT als ideale Basis zur Anwendung von Algorithmen und zur standardisierten Bildbeurteilung an.



**Abb. 3: Beispiel einer Segmentierung des von uns genutzten U-NET R Algorithmus**

Auf der linken Seite (A) ist die FLAIR Sequenz mit der von dem Algorithmus produzierten Segmentierung des gesamten Tumors zu sehen („Whole\_FLAIR“). Rechts (B) zeigt die automatische Segmentierung des KM aufnehmenden Teil des Tumors („Core\_PGSE“), sowie der zentralen Nekrose („Necrotic\_PGSE“) (Modifiziert nach Aboian et. al. (2022)<sup>55</sup>).

### 1.2.3 VASARI Bewertungssystem

Für die Analyse von MRT-Bildern durch KI-Programme haben sich verschiedene Ansätze etabliert. Es gibt viele Studien die versuchen anhand von Radiomics, welche Metainformationen der MRT-Bilder abbilden, Vorhersagen über das molekulare Profil von Hirntumoren zu tätigen.<sup>66,67</sup> Neben diesen quantitativen KI gestützten Ansätzen gibt es auch Bestrebungen qualitative Bildmarker zu etablieren, für deren Identifikation und Prognose keine KI notwendig ist. Diese Bild- beziehungsweise Biomarker sind im weiteren Sinne nach WHO definiert als „Wechselwirkung zwischen einem biologischen System und einer potenziellen Gefahr [...] die biologisch sein kann. [...] Bei der Risikobewertung können Biomarker [...] (somit) zur Verknüpfung einer Reaktion mit der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsausgangs verwendet werden“.<sup>68</sup> Für diese qualitative Analyse gibt es einige vorgefertigte Leitfäden, die zur Beschreibung des Aussehens von Gliomen genutzt werden können um mögliche Biomarker zu identifizieren.

VASARI ist ein Leitfaden für die qualitative, visuelle und reproduzierbare MRT Bildbewertung bei Hirntumoren und steht für *Visually AcceSAbLe Rembrandt Images*. VASARI ist ein Projekt von The Cancer Imaging Archive (TCIA) und dient dazu die Morphologie von Gliomen auf MRT-Bildern einheitlich zu beschreiben und zu benennen.<sup>69</sup>

Hierfür wurden 24 etablierte bildmorphologische und für Gliome typische Marker erarbeitet und durch mehrere Radiologen verifiziert (vgl. Abb. 4). Die Mehrheit dieser Marker zeigte ein gutes Interreader Agreement, wodurch sich dieses System für die standardisierte Bildbewertung eignet.<sup>70</sup> Die 24 VASARI Eigenschaften sind unter anderem einfache Merkmale, wie Tumorlokalisation, der Befall von eloquentem Hirngewebe und das Vorliegen von Zysten. Die Merkmale umfassen außerdem anspruchsvollere Eigenschaften, wie den Durchmesser des Tumors und beispielsweise den Anteil der Nekrose oder KM-Aufnahme vom gesamten Tumor.

Diese standardisierte Bildbewertung ist in der Beurteilung von MRTs im Rahmen klinischer Studien wichtig, um so eine Vergleichbarkeit über verschiedene Institutionen zu schaffen, kann jedoch auch Anwendung in der alltäglichen klinischen Praxis finden. Des Weiteren wurde VASARI in vergleichbaren Arbeiten genutzt um IDH, 1p19q und EGFR-Mutationen anhand von präoperativen MRTs vorherzusagen.<sup>27,70,71</sup>

<b>Bildmarker nach VASARI</b>
Lokalisation
Seite des Zentrums der Läsion
Eloquent
Qualität der Anreicherung
Anteil der CET
Anteil der nCET
Anteil der Nekrosen
Zysten
Multifokalität/Multizentrität
T1/FLAIR Verhältnis
Dicke des KM aufnehmenden Rands
Definition des KM aufnehmenden Rands
Definition des nicht KM aufnehmenden Rands
Anteil des Ödems
Hämorrhagie
Diffusionsmerkmale
Piale Invasion
Ependymale Ausdehnung
Kortikale Beteiligung
Tiefe Invasion der weissen Substanz
nCET überquert Mittellinie
CET überquert Mittellinie
Satelliten
Kalvarielle Umgestaltung

**Abb. 4: Bewertungskriterien nach VASARI**

Übersicht über die 24 verwendeten VASARI Merkmale zur Beschreibung der Tumore. VASARI: *Visually AcceSAbLe Rembrandt Images*, CET: *contrast enhancing tumor*, nCET: *non contrast enhancing tumor*, FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery (MRT Sequenz), KM: Kontrastmittel. (Modifiziert nach Ahn (2021)<sup>27</sup>)

### 1.2.4 PACS Integration und Datenbasis

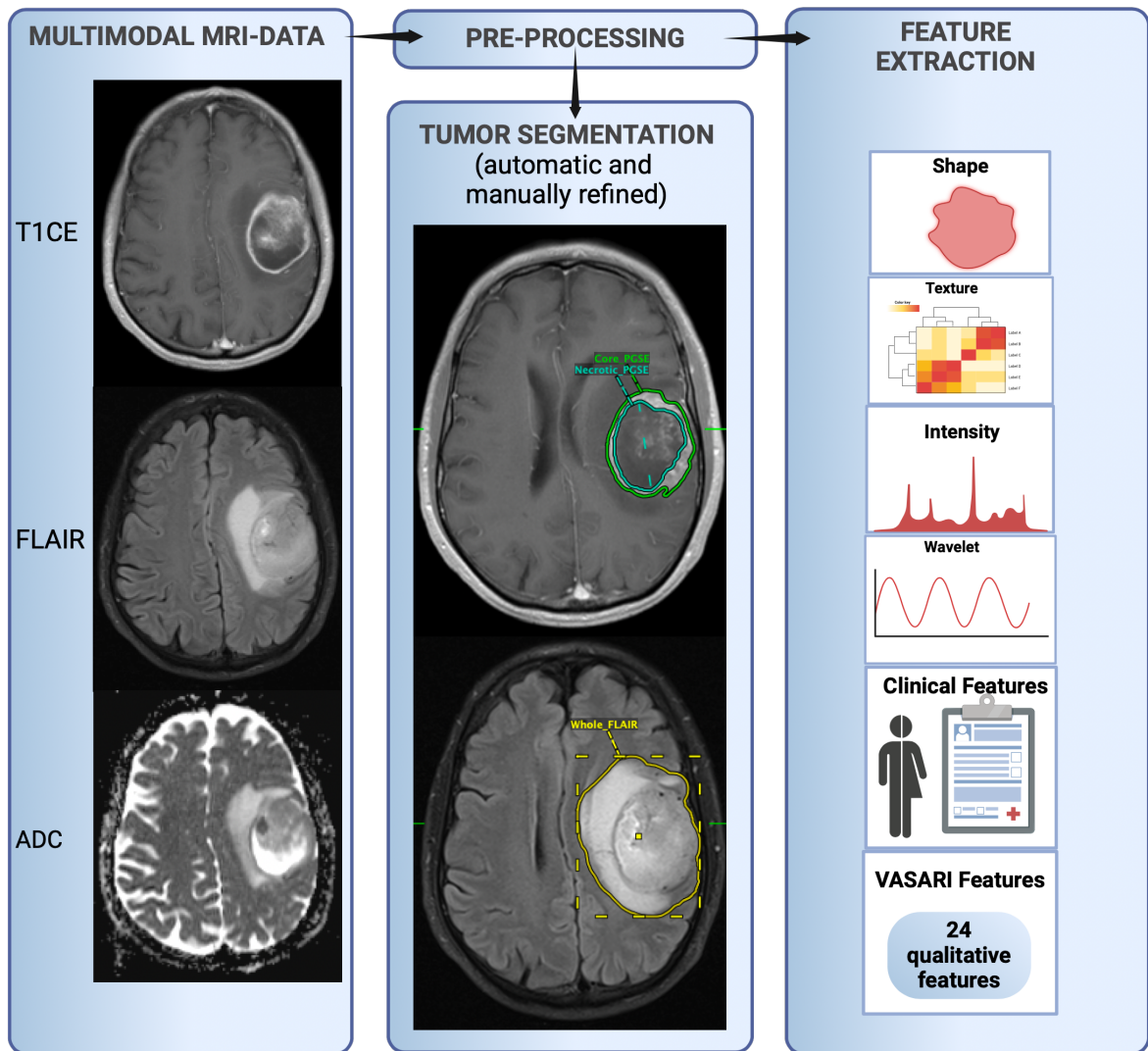
Als Grundlage der klinischen Bildgebung und Arbeit in der Radiologie in Kliniken und Praxen dient das *Picture archive and communication system* (PACS) mit der Darstellung von medizinischen Bildern in jeglichen Formaten. Das PACS bildet somit den Speicher und die graphische Schnittfläche zwischen den Geräten, an denen die Bilder erzeugt werden, wie etwa einem MRT und dem Rechner, auf dem sie angezeigt werden. Der am häufigsten verwendete Bildstandard in der Bildgebung generell und damit auch in der Bildgebung von Hirntumoren ist der *Digital Imaging and Communication in medicine* (DICOM) Standard. In den DICOM Daten sind nicht nur die reinen Bilddaten gespeichert, sondern auch viele Metadaten über den jeweiligen Patienten. Demnach werden die meisten Bilddaten im DICOM Format über PACS angezeigt. Dadurch bildet PACS die zentrale Arbeits- und Kommunikationseinheit in der Radiologie.<sup>72</sup>

Durch diese zentrale Stellung innerhalb der Radiologie eignet sich das PACS als Datengrundlage zur Bildbewertung mit den oben beschriebenen VASARI Merkmalen am besten (vgl. Abb. 5). Herkömmlich wurden solche Bildbewertungen meist in externen Anwendungen durchgeführt und waren dadurch schlechter maschinell verwertbar, was das Training einer KI mit diesen Daten erschwert. Außerdem entstand dadurch eine getrennte Datenbasis, in der die DICOM Daten nicht direkt mit den Bildmarkern verknüpft sind. Dieser Ansatz der integrierten Datenbasisarchitektur und Implementierung von *machine learning* Funktionen wurde auch schon für andere Tumorentitäten erfolgreich erprobt.<sup>55,73,74</sup>

### 1.2.5 FHIR – fast healthcare interoperable resource

Um ein externes Tool wie VASARI in das PACS-System zu integrieren haben wir den HL7 Standard FHIR genutzt (vgl. Abb. 5). FHIR ist ein Standard in der medizinischen Informatik und steht für *Fast Healthcare Interoperable Resource*. FHIR ist ein Standard der dafür sorgt, dass medizinische Informationen, hier Ressourcen genannt, zwischen verschiedenen Geräten ausgetauscht werden können. FHIR arbeitet dabei unter anderem mit .json Dateien, die auf einem Fragen und Antwort System aufgebaut werden können.<sup>75</sup> Diese .json Dateien sind ein Standardtextformat und stehen für Java Script Object Notation. Das besondere an .json Dateien ist, dass sie mit nahezu jeder modernen Programmiersprache verwendet werden können, was eine hohe Nutzbarkeit mit verschiedenen Systemen möglich macht.<sup>76,77</sup> FHIR

stellt aufgrund seiner .json Basis ein idealen Ansatz dar, um generierte medizinische Daten, wie in diesem Fall die visuellen Eigenschaften von Glioblastomen, zu speichern und für Maschinen lesbar zu machen.



**Abb. 5: PACS integrierter Workflow**

Visualisierung des PACS integrierten Auswertungsprozess von Hirntumoren. Durch die Integration eines FHIR-basierten Formulars in das PACS können sowohl standardisierte VASARI-Merkmale als auch erweiterte radiologische und klinische Features strukturiert erfasst und weiterverarbeitet werden. PACS: Picture archive and communication system, VASARI: *Visually AcceSAbLe Rembrandt Images*.

### 1.3 Ziele der Arbeit

Für die hier aufgeführte Arbeit wurde ein positives Ethikvotum (2000029055) des Institutional Review Boards (IRB) der Yale University, New Haven, Connecticut, USA eingeholt.

Ziel dieser Arbeit war es bei einer Gruppe von Glioblastomen aus einer multiinstitutionellen Datenbasis mit molekularen Informationen, spezifische bildmorphologische Marker zu identifizieren, die mit der jeweiligen Histologie korrelieren. Somit sollten bildmorphologische Marker identifiziert werden, die durch die Korrelation mit der jeweiligen Histologie des Tumors eine präoperative Aussage zur Biologie des Tumors zulassen. Außerdem sollte die Analyse der Bildmarker durch eine direkte Kommunikation des PACS System mit den VASARI Kriterien in Hinblick auf die Zeitersparnis gegenüber dem bisherigen Standard ohne direkte Kommunikation verglichen werden.

Dafür wurde ein eigens für diese Analyse programmiertes FHIR form mit den Inhalten des VASARI Systems in das bestehende Forschungs PACS integriert und die darin vorgenommene Analyse anschließend mit einer externen Bewertung verglichen. Die Datenbasis mit den MRT-Bildern der Patienten wurde aus einem multiinstitutionellen Patientenregister mithilfe eines *deep learning* Segmentierungs Algorithmus aufgebaut. Zur Überprüfung der Aussagekraft der einzelnen bildmorphologischen Marker wurden multiple logistische Regressionsmodelle zur Vorhersage der histologischen Marker entwickelt.

Folgende Fragestellungen sollen im Rahmen dieser Arbeit bearbeitet werden:

1. Was sind mögliche qualitative und quantitative bildgebende Marker, welche spezifisch für CDKN2A-Variationen bei Glioblastomen sind?
2. Kann ein in Vorarbeiten publizierter Algorithmus zur automatischen Segmentierung von Hirntumoren in der Praxis volumetrische Bildmarker identifizieren?
3. Ist ein in PACS integriertes Bildbewertungstool zur Identifikation der genannten Biomarker der herkömmlichen externen Bewertung im Hinblick auf die benötigte Zeit pro Studie überlegen?

- 2 Application of novel PACS-based informatics platform to identify imaging based predictors of CDKN2A allelic status in glioblastomas, Tillmanns, N., Lost, J., Tabor, J. *et al. Sci Rep* 13, 22942 (2023).**





# OPEN Application of novel PACS-based informatics platform to identify imaging based predictors of CDKN2A allelic status in glioblastomas

Niklas Tillmanns<sup>1,2</sup>, Jan Lost<sup>1</sup>, Joanna Tabor<sup>3</sup>, Sagar Vasandani<sup>3</sup>, Shaurey Vetsa<sup>3</sup>, Neelan Marianayagam<sup>3</sup>, Kanat Yalcin<sup>3</sup>, E. Zeynep Erson-Omay<sup>3</sup>, Marc von Reppert<sup>1</sup>, Leon Jekel<sup>1</sup>, Sara Merkaj<sup>1</sup>, Divya Ramakrishnan<sup>1</sup>, Arman Avesta<sup>4</sup>, Irene Dixe de Oliveira Santo<sup>1</sup>, Lan Jin<sup>5</sup>, Anita Huttner<sup>6</sup>, Khaled Bousabarah<sup>7</sup>, Ichiro Ikuta<sup>8</sup>, MingDe Lin<sup>1,9</sup>, Sanjay Aneja<sup>3</sup>, Bernd Turowski<sup>2</sup>, Mariam Aboian<sup>1,10,11✉</sup> & Jennifer Moliterno<sup>3,11</sup>

Gliomas with CDKN2A mutations are known to have worse prognosis but imaging features of these gliomas are unknown. Our goal is to identify CDKN2A specific qualitative imaging biomarkers in glioblastomas using a new informatics workflow that enables rapid analysis of qualitative imaging features with Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI) for large datasets in PACS. Sixty nine patients undergoing GBM resection with CDKN2A status determined by whole-exome sequencing were included. GBMs on magnetic resonance images were automatically 3D segmented using deep learning algorithms incorporated within PACS. VASARI features were assessed using FHIR forms integrated within PACS. GBMs without CDKN2A alterations were significantly larger (64 vs. 30%,  $p = 0.007$ ) compared to tumors with homozygous deletion (HOMDEL) and heterozygous loss (HETLOSS). Lesions larger than 8 cm were four times more likely to have no CDKN2A alteration (OR: 4.3; 95% CI 1.5–12.1;  $p < 0.001$ ). We developed a novel integrated PACS informatics platform for the assessment of GBM molecular subtypes and show that tumors with HOMDEL are more likely to have radiographic evidence of pial invasion and less likely to have deep white matter invasion or subependymal invasion. These imaging features may allow noninvasive identification of CDKN2A allele status.

Glioblastoma (GBM) is the most common primary brain tumor in adults and accounts for 15% of all brain tumors. It occurs with an incidence of 3.22 per 100,000 cases in the United States annually<sup>1</sup>. The current standard of care treatment for glioblastoma (GBM, IDH-wild type, WHO Grade 4) is maximum surgical resection, followed by chemo- and radiotherapy<sup>2</sup>. Gliomas are classified according to the WHO classification of central nervous system tumors with a recently published version in 2021<sup>3</sup> differentiating adult-type diffuse gliomas into three entities: astrocytoma (IDH mutant, 1p19q intact), oligodendroglioma (IDH mutant, 1p19q codeletion), and glioblastoma (IDH wildtype)<sup>3</sup>. This new classification diagnoses gliomas not solely based on histology, but

<sup>1</sup>Brain Tumor Research Group, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale School of Medicine, 333 Cedar Street, PO Box 208042, New Haven, CT 06520, USA. <sup>2</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Medical Faculty, University Dusseldorf, 40225 Dusseldorf, Germany. <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA. <sup>4</sup>Department of Radiation Oncology, Yale School of Medicine, 333 Cedar Street, PO Box 208042, New Haven, CT 06520, USA. <sup>5</sup>R&D, Sema4, 333 Ludlow Street, North Tower, 8th Floor, Stamford, CT 06902, USA. <sup>6</sup>Department of Pathology, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA. <sup>7</sup>Visage Imaging, GmbH., Lepsiusstraße 70, 12163 Berlin, Germany. <sup>8</sup>Department of Radiology, Mayo Clinic Arizona, 5711 E Mayo Blvd, Phoenix, AZ 85054, USA. <sup>9</sup>Visage Imaging, Inc., 12625 High Bluff Dr, Suite 205, San Diego, CA 92130, USA. <sup>10</sup>New Haven, USA. <sup>11</sup>These authors jointly supervised this work: Mariam Aboian and Jennifer Moliterno. ✉email: mariam.aboian@yale.edu

complemented by more sophisticated molecular markers such as *CDKN2A* which is important for *IDH*-mutant gliomas.

Patients with *IDH*-mutant gliomas that present with either homozygous or heterozygous *CDKN2A* deletion have decreased progression-free and overall survival<sup>4,5</sup>.

Cyclin-dependent kinase inhibitor (*CDKN*) is a gene located on chromosome 9p21<sup>4,6,7</sup>. *CDKN* has two subtypes, *CDKN2A* and *CDKN2B* (locus (INK4a/ARF)), that encode for tumor suppressor proteins (*p14<sup>ARF</sup>* and *p16<sup>INK4A</sup>*) inhibiting the transition from G1-phase to S-phase in the cell cycle. *p14<sup>ARF</sup>* activates *p53*, which results in the inhibition of cell growth<sup>4,6,7</sup>.

Conversely, *CDKN2A* homozygous deletion in GBM has a less established role, and is not included in the WHO 2021 criteria. However, studies support the hypothesis of *CDKN2A* homozygous deletion determining a worse prognosis in GBM<sup>8</sup>, and suggest that GBM with *CDKN2A* homozygous deletion may benefit from higher dose radiation<sup>8</sup>. This presents a critical need for predicting this molecular subtype of glioblastomas.

In order to make these urgent information available as soon as possible, development of standardized imaging biomarkers is necessary. In comparison to biopsy, MRI is a routine and noninvasive procedure, in which it can not only help decreasing the risk of biopsies<sup>9,10</sup>. But also in helping to establish a diagnosis in tumors that are not feasible to biopsy. In addition, it can help clinicians make treatment decisions given the heterogeneity of the tumor and the known limitations of biopsies in this regard by evaluating the whole tumor<sup>11,12</sup>. As a single biopsies may lead to underestimation of the genetic variance in the tumor and therefore to an incomplete therapy.

Standard of care pre-operative imaging of glioblastomas on MRI includes multiple sequences: T2, FLAIR, and T1 with and without gadolinium-based contrast agent sequences<sup>13</sup>. Therefore, the determination of biomarkers from widely-used imaging sequences will be most applicable to routine clinical practices and circumvent the lack of widespread availability of advanced imaging modalities (such as tumor perfusion-weighted imaging).

To determine meaningful and reliable MRI features, a comprehensive and standardized feature set is needed to ensure reproducibility. Performing imaging phenotype analysis of brain tumors can be very time consuming and requires handling of multiple software packages, which limits the ability to evaluate phenotypes in rapidly available timeframe. Development of informatics tools that allow phenotype assessment within the same platform, can dramatically expedite the phenotypic classification and allow generation of valuable descriptive information in the rapidly progressing field of brain tumor classification. We used VASARI features to determine qualitative imaging features unique for GBMs with *CDKN2A* alterations, which are currently not well understood and may be of interest to be subclassified in future cIMPACT guidelines or WHO criteria<sup>8,14</sup>. VASARI stands for Visually Accessible Rembrandt Images, and is a comprehensive MRI feature set scheme for reproducible measurement of brain tumors<sup>15</sup>. The feature set consists of 29 scoring items with a defined lexicon to ensure a standardized and consistent assessment of non-contrast and contrast-enhanced MR images (Supplementary Data 1)<sup>16</sup>. VASARI was developed by a working group of multiple neuroradiologists from different institutions to ensure maximal applicability to brain tumor imaging, and made freely available by several radiological organizations<sup>17</sup>. The features were validated in a consensus group of 8 radiologists<sup>15</sup>. In recent works, proportional VASARI features including the percentage of total abnormal tissue classified as contrast-enhanced tumor, nonenhanced tumor, necrosis, and edema were shown to predict *IDH* mutation status in GBM preoperatively and served as the reference standard for comparing visual assessment of volume to manually or automatically segmented volumes<sup>15,16,18,19</sup>. VASARI was also used for reproducible molecular profiling in *IDH*, 1p19q, and EGFR from pre-operative MRI, as well as predicting molecular profiles in glioblastoma based on VASARI<sup>15,20</sup>.

To our knowledge, VASARI has not yet been successfully used to assess *CDKN2A* homozygous deletion (HOMDEL) status in GBM according to WHO 2021. The practical implementation of VASARI is laborious therefore we evaluated the feasibility of clinical incorporation of VASARI forms in a streamlined workflow using Fast Health Interoperability Resources (FHIR) forms. FHIR is a medical information processing and communication standard that works on a questionnaire and response system and provides easy a user friendly interface through the NIH website<sup>21</sup>. Incorporation of FHIR into PACS allows direct linking electronic medical data and qualitative data analysis with DICOM format of images. This incorporation of informatics tools into one software package is the basis for a relational database approach for brain tumor analysis and was critical for our phenotypic characterization of glioblastomas based on *CDKN2A* HOMDEL status.

## Objective

We aim to identify qualitative imaging biomarkers specific for *CDKN2A* deletion in GBMs using a novel informatics workflow that allows fast analysis of qualitative imaging features using VASARI for large datasets from an integrated database that incorporates DICOM images with FHIR format information.

## Methods

The dataset contains 69 newly diagnosed patients from our institution. All patients underwent primary surgery in 2021 for glioblastoma characterized by WHO 2021 criteria and consented for whole exome sequencing to be performed on available tissue. The study was approved by the Yale University IRB and need for consent was waived. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

IRB waiver of informed consent was obtained for all patients who underwent resection for glioblastoma from January 2020 to December 2021 at Yale-New Haven Health and retrospectively reviewed. We included all patients with known *CDKN2A* deletion status, determined by whole exome sequencing, and grouped these according to the number of *CDKN2A* copies. Further inclusion criteria were the availability of pre-operative MRI with either FLAIR + T1 post-gadolinium spin echo (PGSE) or FLAIR + T1 post-gadolinium gradient echo (PGGE) sequences. *IDH*-mutant gliomas were excluded.

Magnetic resonance images were transferred from the clinical PACS to the research PACS (AI Accelerator, Visage Imaging, Inc. San Diego, CA). Deep learning-based automatic segmentation built within PACS was used for tumor segmentation<sup>22</sup>. Specifically, a UNETR deep learning algorithm used FLAIR and T1 post gadolinium sequences to segment the Whole, Core, and Necrotic portions of the tumor according to BraTS criteria<sup>23</sup>. For further information on the algorithm pipeline we refer to one of our prior publication<sup>22</sup>. Two medical student research fellows (NT, JL) revised the segmentations, which were then validated and revised as needed by a board-certified neuroradiologist (MSA). Extracted features included: percent edema, percent contrast enhancement, and percent necrosis, which were calculated based on volumetrics described above and reported into the respective VASARI categories. As done in prior studies, visual-based estimations of these percentages were not performed due to the known potential for the inaccuracy of the results<sup>15</sup>. The VASARI form was scored by a board-certified neuroradiologist (MSA) in PACS through a custom built-in Health Level 7® Fast Healthcare Interoperability Resource® (HL7 FHIR) webform. The workflow was streamlined as the neuroradiologist opened a study in our research PACS. Within the interface, there is a button called “VASARI” which can be clicked. This opens the FHIR form with the VASARI questionnaire in it. The FHIR form is opened right next to the PACS viewer in a separate window through a link within PACS, the MRI study can be scrolled and the VASARI questions can be answered. The VASARI feature set consists of 29 scoring items with a defined lexicon to ensure a standardized and consistent assessment<sup>16</sup>. Checkbox fields were used as input field type for VASARI scoring. At the end of the questionnaire there was a freeform text field for additional information (Supplementary Fig. 1). After all patients were scored, the completed fields within the FHIR forms were then exported into Excel (Microsoft, Redmond, WA) for statistical analysis.

Fifteen cases that were randomly selected were evaluated to compare the efficiency for scoring VASARI features from opening the study to the completion of scoring using the traditional manual assessment and data entry vs. automatic assisted assessment and FHIR form data entry. For the automated analysis, the studies were opened in PACS and scored by a board-certified neuroradiologist (MSA) while the time and clicks per case were assessed manually (NT, JL). For the manual scoring, the studies were opened in PACS and manually scored in a separate Excel document by a board-certified neuroradiologist (MSA) while the time and clicks per case were assessed manually (NT, JL). The evaluation included the number of clicks per case and time per case.

### Statistical analysis

Descriptive statistics of radiogenomic features were summarized by the 3 subgroups of CDKN2A. Based on the distributions of these features, we classified CDKN2A subgroups, and conducted statistical testing to investigate the differences in the features between the reclassified subgroups. For the correlations between subgroups and features, Fisher's Exact Test was used for categorical variables, while Student's t test or Mann–Whitney U test was used for continuous variables based on the distribution (Supplementary Table 2). For features that proved to be statistically significant in a first univariate analysis and showed to discriminate certain subgroup from others, we developed two logistic regression models to predict CDKN2A homozygous deletion (coded as 1) against heterozygous loss and no alteration (coded as 0) while adjusting for possible confounders. The first logistic regression model included pial invasion, ependymal invasion and deep white matter invasion as variables. The second model included all above mentioned variables including lesion size. To assess goodness-of-fit analysis, we performed the Hosmer–Lemeshow test. Analysis was done in GraphPad Prism 9.

### Genomic analysis

To detect somatic single-nucleotide variations (SNVs), insertions/deletions (INDELs), and Copy Number Aberrations (CNAs), Whole Exome Sequencing was performed on the tumor samples acquired from the OR along with their matching blood samples to be used as normal. Sequencing was performed at the Yale Center for Genome Analysis using the Illumina NovaSeq 6000 system with 2 × 101-bp reads following the capture of the regions using IDT xGen, IDT GOAL or Roche\_MedExome panels. Average mean coverages of 109.2 × and 214.0 × were achieved for blood and tumor tissues, respectively. Somatic variant calling for SNVs/INDELs along with variant annotation was performed as previously described in reports from our institution<sup>24</sup>. Copy number aberrations were determined using an in-house script using the ratio of tumor/normal coverage, normalized by total coverage variation and segmentation, performed using DNACopy R package<sup>25</sup>. Copy-neutral loss of heterozygosity (LOH) was determined by using the deviation of Variant Allele Frequency (VAF) for germline heterozygous mutations in tumor compared to blood.

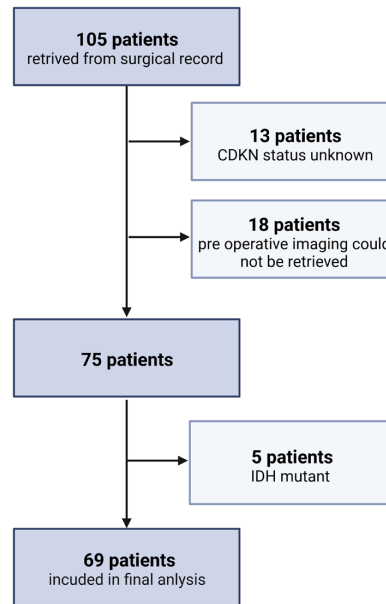
## Results

### Patient characteristics

Among the 69 patients included in the final analysis, there were 25 tumors (36%) that had CDKN2A heterozygous deletion (HETLOSS), 17 tumors (25%) had biallelic loss (HOMDEL), and the remainder, 37 (39%) had intact copy numbers (Fig. 1). The cohort contained 44 males (64%) and 25 females (36%). 25 patients had heterozygous loss of CDKN2A (36%). 17 patients had homozygous deletion (25%), while the rest presented with no alteration of CDKN2A status (27, 39%). EGFR amplification was found in 42 (61%) patients (Table 1).

### Qualitative imaging features analysis

Patients with HOMDEL of CDKN2A exhibited lower levels of deep white matter invasion (47.1%), defined as “Enhancing or nCET tumor extending into the internal capsule, corpus callosum or brainstem” compared to those with HETLOSS or no alteration (75%) ( $p = 0.041$ ).



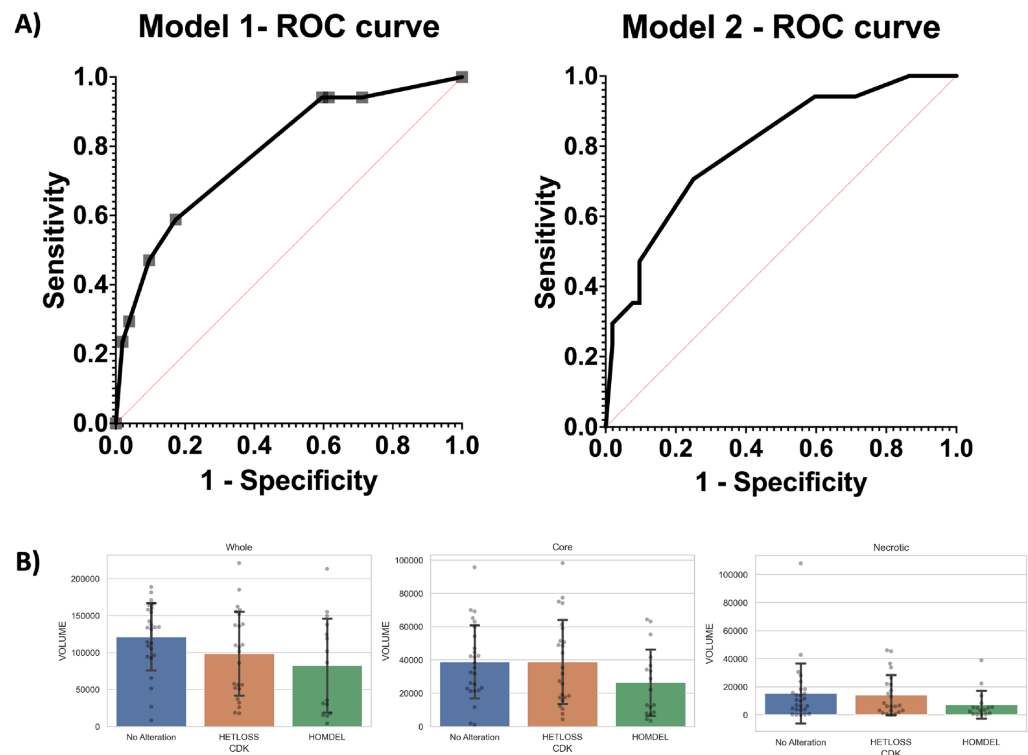
**Figure 1.** Flowchart of patients in our analysis.

Characteristic	All patients	CDKN2A HETLOSS	CDKN2A HOMDEL	CDKN2A intact
n	69 (100%)	25 (36%)	17 (25%)	27 (39%)
Age at surgery (years)	62 ( $\pm$ 15)	62( $\pm$ 18)	60( $\pm$ 10)	66( $\pm$ 14)
Sex				
Male	44 (64%)	19 (76%)	9 (53%)	16 (59%)
Female	25 (36%)	6 (24%)	8 (47%)	11 (41%)
Ethnicity				
Asian	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Black	4 (6%)	2 (8%)	1 (6%)	1 (4%)
Hispanic	2 (3%)	1 (4%)	1 (6%)	0 (0%)
Other	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
White	61 (88%)	22 (88%)	15 (88%)	24 (88%)
Genetic profile				
CDKN2A HETLOSS	25 (36%)			
CDKN2A HOMDEL	17 (25%)			
CDKN2A intact	27 (39%)			
EGFR amplified	42 (61%)	9 (36%)	11 (65%)	6 (22%)
EGFR not amplified	26 (38%)	16 (64%)	5 (29%)	21 (78%)
EGFR unknown	1 (1%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)

**Table 1.** Description of patient characteristics.

HETLOSS and no alteration groups also had higher subependymal invasion (87 vs. 59%,  $p = 0.032$ ) defined as “Invasion of any adjacent ependymal surface in continuity with enhancing or non-enhancing tumor matrix” than HOMDEL.

A lower percentage of pial invasion was found in the HETLOSS, and no alteration groups (52 vs. 82%,  $p = 0.045$ ) compared to HOMDEL. The pial invasion was predictive of HOMDEL in Model 1 (OR: 8.1, 95% CI 1.8–53.2;  $p < 0.012$ ) as tumors with pial invasion were eight times more likely to be HOMDEL, even after adjusting for deep white matter and subependymal invasion as covariables in the first logistic regression model (Figs. 2 and 3). The overall model performance remained steady when incorporating lesion size ( $> 8$  cm) in a second model, while increasing the OR for pial invasion marginally (Table 2).



**Figure 2.** (A) Logistic regression models for prediction of homozygous deletion (HOMDEL) of *CDKN2A*. The area under the ROC curve for Model 1 was 0.78 (std. error: 0.07, 95% CI 0.66–0.91,  $p$  value: 0.0005). The area under the ROC curve for Model 2 was 0.8 (std. error: 0.06, 95% CI 0.68–0.92,  $p$  value: 0.0003). (B) Mean values of Whole-, Core- and Necrotic volumes in cubic millimeters based on automated segmentation, differentiated by no alteration, homozygous deletion (HOMDEL) and heterozygous loss (HETLOSS) in *CDKN2A*.

GBMs without *CDKN2A* alterations were significantly larger in size when compared to tumors with HOMDEL and HETLOSS (64 vs. 30%,  $p = 0.007$ ). The direct comparison of whole tumor volume that includes a non-enhancing portion of the tumor defined by FLAIR among the wildtype, HOMDEL, and HETLOSS is shown in Fig. 2. Lesions greater than 8 cm were four times more likely to be found in patients without alteration of *CDKN2A* (OR: 4.3; 95% CI 1.5–12.1;  $p < 0.001$ ) compared to HOMDEL or HETLOSS. 8 cm were defined as the largest (x–y) cross-sectional diameter of T2 signal abnormality measured on a single axial image according to VASARI.

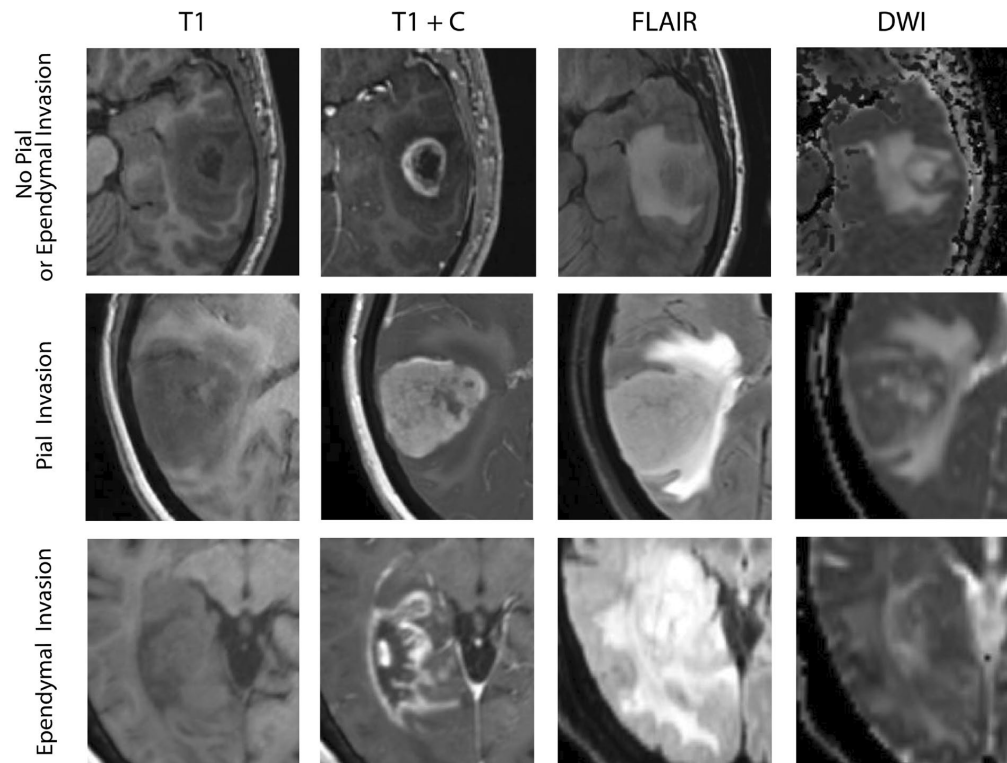
#### Manual VASARI scoring vs. built-in FHIR form

Fifteen cases were evaluated to compare the time for scoring VASARI features from opening the study to completion of scoring. The time for automated measurements was 2.76 min (SD  $\pm$  0.47), and for manual measurements, 5.91 min (SD  $\pm$  0.87). The difference between automatic and manual measurements was statistically significant ( $p < 0.0001$ ) using an unpaired t-test (Fig. 4). This highlights the workflow inefficiencies of manual assessment of VASARI forms using separate scoring modalities compared to native, built-in FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) forms within PACS. This is supported by the amount of clicks needed per case from opening the study to completion of scoring between built-in analysis and the manual group. The mean amount of clicks for automated measurements was 43.80 (SD  $\pm$  6.268), and for manual measurements, 76 (SD  $\pm$  6.245). The difference between built-in and manual measurements was statistically significant ( $p < 0.0001$ ) using an unpaired t-test (Fig. 4).

#### Discussion

The 2021 WHO classification identified novel molecular subtypes, including *CDKN2A* homozygous deletion status in gliomas. But recent literature suggests that *CDKN2A* homozygous deletion status can also predict worse outcomes in patients with GBM which are IDH-wildtype<sup>2,5,8,14,26,27</sup>.

These findings are not yet incorporated in clinical patient care, since most patient with WHO grade 4 tumors are treated with the same therapy. Nonetheless early identification of *CDKN2A* status might lead to a more aggressive approach in surgery or higher dose radiotherapy<sup>8</sup> and might allow for inclusion in clinical trials. It will be even more valuable by the time targeted therapies for this specific subtype are incorporated in patient



**Figure 3.** Visualization of MRI shows no pial or subependymal invasion, pial invasion, and subependymal invasion. FLAIR = Fluid attenuated inversion recovery, DWI = diffusion-weighted imaging

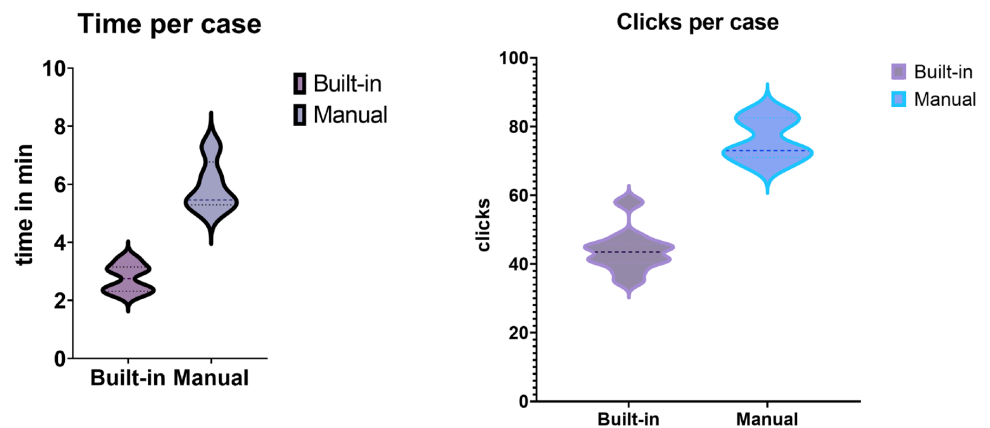
Multiple logistic regression model	Included variables (OR)	Area under ROC curve (CI)
Model 1*	Pial invasion (8.1)	0.78 (0.65–0.91)
	Ependymal invasion (0.23)	
	Deep white matter invasion (0.3)	
Model 2**	Pial invasion (0.1)	0.79 (0.67–0.92)
	Ependymal invasion (3.86)	
	Deep white matter invasion (2.36)	
	Lesion size (> 8 cm) (0.6)	

**Table 2.** Description of logistic regression models to discriminate homozygous deletion. The goodness-of-fit evaluation was performed by a Hosmer–Lemeshow test. For the first logistic regression model the Hosmer–Lemeshow statistic was 0.979 ( $p$  value: 0.9864). Where a  $p$  value below 0.05 is believed to reflect a bad fit of the model and a higher  $p$  value reflects a good fit of the model. The Hosmer–Lemeshow statistic for Model 2 was 2.011 ( $p$  value: 0.9592). \*Pial invasion (OR: 8.1, 95% CI 1.87–53.17,  $p$  value 0.0120), ependymal invasion (OR: 0.23, 95% CI 0.04–1.16,  $p$  value 0.08), Deep white matter invasion (OR: 0.3, 95% CI 0.08–1.49,  $p$  value 0.15). \*\*Pial invasion (OR: 8.8, 95% CI 1.99–57.68,  $p$  value 0.0096), ependymal invasion (OR: 0.26, 95% CI 0.04–1.35,  $p$  value 0.1), Deep white matter invasion (OR: 0.42, 95% CI 0.08–2.21,  $p$  value 0.3) and lesion size (OR: 0.6, 95% CI 0.13–2.92,  $p$  value 0.5). OR odds ratio, ROC receiver operating curve, CI 95% confidence interval.

management<sup>27</sup>. Because of the shift towards molecular profiling in glioma diagnosis, and the integration of molecular subtypes in the most recent WHO criteria gathering these information is critical.

We aim to establish correlation of radiological findings and specific genetic alterations to support further clinical decision making. Our study investigated whether qualitative imaging biomarkers for *CDKN2A* can be identified in glioblastomas on pre-operative MR images using standard imaging protocol, as this sub-classification





**Figure 4.** Comparison of manual VASARI scoring with built-in forms within PACS. Shown are the median and respective quartiles. The difference between built-in and manual measurements was statistically significant regarding the time per case ( $p < 0.0001$ ) and clicks per case ( $p < 0.0001$ ). This highlights the workflow inefficiencies of manual assessment of VASARI forms using separate scoring modalities compared to native, built-in FHIR forms within PACS.

of glioblastomas is currently not available. To our knowledge, this is the first study to attempt to identify such imaging biomarkers in a cohort of glioblastomas with *CDKN2A* alterations.

We found GBMs with homozygous *CDKN2A* loss are more likely to exhibit radiographic evidence of pial invasion and less likely to have deep white matter or subependymal invasion. In addition, tumor volume is also predictive, with tumors greater than 8 cm being less likely to harbor an underlying *CDKN2A* copy loss. Although incorporation of lesion size increased the OR for pial invasion, the effect was marginally. Foremost this finding supports the stability of pial invasion as a stable predictor for homozygous deletion of *CDKN2A*. Taking all the above mentioned findings into account, clinicians will benefit by incorporating these imaging characteristics in their assessment, as they provide the potential to serve as a non-invasive pre-operative method to measure *CDKN2A* allelic status.

Our findings corroborate with other studies which showed that the prediction of IDH and 1p/19q mutation based on lesion size VASARI features can yield an AUC of  $0.73 \pm 0.02$  and  $0.78 \pm 0.01$ , respectively<sup>19</sup>. While these results are promising, the lack of a large volume of literature on this method could be due to the time-intensive nature of performing VASARI scoring. To improve the workflow of VASARI scoring, we leveraged a novel informatics approach using FHIR within PACS to input data more efficiently and quickly into a relational database. Our method includes incorporating ML algorithms into the research version of our clinical PACS, which allows auto-segmentation of tumors using a deep learning algorithm (UNETR). This quantitative method provides higher accuracy of volumetric assessment than the standard VASARI assessment based on qualitative estimation of tumor percent edema, contrast enhancement, and necrosis. As described in prior research, scoring of VASARI is a robust assessment for qualitative assessment of imaging features in gliomas and shows little interobserver variability<sup>15,19,28</sup>. Our PACS embedded software creates an important time and workflow efficacy gain for clinicians and researchers<sup>29</sup>. VASARI integration within PACS provides a streamlined approach for qualitative image assessment that can be integrated into clinical practice.”

To date, two-dimensional measurements have been used in routine clinical practice. However, the RANO group has proposed two-dimensional and volumetric measurement protocols for clinical trials<sup>13</sup>. In our study, we performed the most comprehensive evaluation of glioblastoma by including both two-dimensional and volumetric measurements. Nevertheless, volumetric tumor size alone is not sufficient to predict *CDKN2A* mutation status, as shown by the largely overlapping boxplots (Fig. 2B) and investigation of more complex imaging features like radiomics might be of interest in further studies<sup>30</sup>.

Nonetheless, the results shown above can provide guidance to clinicians so that they are not misled by tumor size, since *CDKN2A*-mutated tumors with associated poor survival prognosis are often smaller than *CDKN2A*-intact tumors<sup>8,14</sup>.

Our study highlights the benefits of incorporation of advanced informatics tools to create the relational datasets linked to DICOM images using FHIR standards. FHIR is an emerging and rapidly evolving medical information processing and communication standard, which works on a questionnaire and response system. It can easily exchange and standardize protected health information (PHI) in EMR systems such as EPIC. It is based on Health Level 7 (HL7), a framework of standards for electronic health information exchange, and works with different standardized categories called “Resources”<sup>31</sup>. FHIR uses standardized semantics and thus can be easily queried, unifying the way personal health information (PHI) gets acquired and exchanged between different instances in the medical sector. Up to now, incorporating FHIR with DICOM images has not been done, and FHIR is predominantly used in non-imaging workflows. FHIR is expected to be the emerging standard in the coming years to make medical information more accessible for AI applications in the medical sector<sup>32</sup>.

In our approach, we implemented the VASARI scoring through an embedded FHIR form in PACS and were able to decrease the amount of time and clicks per case significantly. Usually, VASARI scoring is done in multiple applications. The radiologist needs to open the study on the PACS station and score VASARI in a separate application like Excel. This not only takes more time and more switching between applications but also hinders the natural workflow and is susceptible to typographical errors. As a result, we created a relational database by the implementation of FHIR forms, which links the patient imaging to the related imaging features and thereby allows for easy organization of larger datasets and the ability to data mine.

Our approach of combining novel informatics methods to build relational databases, machine learning auto-segmentation tools within clinical PACS, and advanced genomic analysis of glioblastomas for a novel biomarker of tumor aggressiveness is a significant advance for the field of neuro-oncology<sup>29,33</sup>. These methods allow the generation of large datasets of annotated images with metadata information on patient outcomes, genetic testing, pathologic results, and detailed qualitative imaging analysis in a streamlined workflow. This workflow has the potential for rapid evaluation of image biomarkers that correlate to several different genetic variants within intracranial malignancies and will overcome the current limitation of extensive human hours required to do this research outside of this workflow. This workflow can also serve as a new and accurate standard for volumetric assessments and will decrease the effort for time-intensive response assessments like RANO and RECIST in routine clinical practice and clinical trials.

Limitations of the study are the small sample size of *CDKN2A* tested GBMs, although this is the largest study assessing standardized imaging features of this molecular subtype in glioblastomas to date<sup>34</sup>. Also the possibility of EGFR status or MGMT status influencing pial-, white matter—or subependymal invasion limits the results, even though it showed to be no significant confounder in our analysis. Future studies with larger sample sizes are needed. The clinician did not score their experience using a questionnaire using a standardized method. Future study investigating the physician perception of using FHIR forms for image annotation is needed. Limited availability of whole exome sequencing results is one of the major contributors to the lack of literature on this topic. Our integrated approach to genomic assessment and imaging correlation represents a strength that allowed the generation of this dataset.

In conclusion, we use a multimodal and multidisciplinary collaborative approach to combine advanced genetic analysis of GBMs and correlate it with image-based analysis accelerated by informatics and machine learning tools to identify imaging biomarkers for *CDKN2A* co-deletion. These imaging biomarkers include tumor size greater than 8 cm and evidence of pial invasion.

### Data availability

The datasets analysed during the current study are not publicly available yet, but will be made available in the near future. Currently the dataset is available from the corresponding author on reasonable request. The FHIR forms underlying .json file, which was used is publicly available on our GitHub page under: [https://github.com/ImagineQuant/VASARI\\_FHIR](https://github.com/ImagineQuant/VASARI_FHIR).

Received: 8 March 2023; Accepted: 1 December 2023

Published online: 22 December 2023

### References

- Ostrom, Q. T. et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.* **21**, v1–v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150> (2019).
- Weller, M. et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **18**, 170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z> (2021).
- WHO Classification of Tumors Editorial Board. *Central nervous system tumors* 5th edn, Vol. 6 39–55 (2021).
- Appay, R. et al. *CDKN2A* homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* **21**, 1519–1528. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz124> (2019).
- Lu, V. M. et al. The prognostic significance of *CDKN2A* homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: A systematic review of the contemporary literature. *J. Neuro Oncol.* **148**, 221–229. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03528-2> (2020).
- Sherr, C. J. Cancer cell cycles. *Science* **274**, 1672–1677. <https://doi.org/10.1126/science.274.5293.1672> (1996).
- Foulkes, W. D., Flanders, T. Y., Pollock, P. M. & Hayward, N. K. The *CDKN2A* (p16) gene and human cancer. *Mol. Med.* **3**, 5–20 (1997).
- Hsu, E. J. et al. Impact of *CDKN2A/B*, *MTAP*, and *TERT* genetic alterations on survival in IDH wild type glioblastomas. *Discov. Oncol.* **13**, 126. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00590-2> (2022).
- Kellermann, S. G. et al. Stereotactic biopsy in elderly patients: Risk assessment and impact on treatment decision. *J. Neuro Oncol.* **134**, 303–307. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2522-9> (2017).
- Hamisch, C. et al. Feasibility, risk profile and diagnostic yield of stereotactic biopsy in children and young adults with brain lesions. *Klin. Padiatr.* **229**, 133–141. <https://doi.org/10.1055/s-0043-101908> (2017).
- Patel, A. P. et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* **344**, 1396–1401. <https://doi.org/10.1126/science.1254257> (2014).
- Parker, N. R., Khong, P., Parkinson, J. F., Howell, V. M. & Wheeler, H. R. Molecular heterogeneity in glioblastoma: Potential clinical implications. *Front. Oncol.* **5**, 55. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00055> (2015).
- Ellingson, B. M., Wen, P. Y. & Cloughesy, T. F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics* **14**, 307–320. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0507-6> (2017).
- Funakoshi, Y. et al. Clinical significance of *CDKN2A* homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Med.* **10**, 3177–3187. <https://doi.org/10.1002/cam4.3860> (2021).
- Gutman, D. A. et al. MR imaging predictors of molecular profile and survival: Multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set. *Radiology* **267**, 560–569. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120118> (2013).
- Cancer imaging archive: VASARI Research Project. <<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/VASARI+Research+Project>>.
- ASNR. ASNR Neuroradiology CDE Distribution Supporting Documentation. <https://www.asnr.org/resources/cde/> (2022).



18. Rios Velazquez, E. *et al.* Fully automatic GBM segmentation in the TCGA-GBM dataset: Prognosis and correlation with VASARI features. *Sci. Rep.* **5**, 16822. <https://doi.org/10.1038/srep16822> (2015).
19. Zhou, H. *et al.* MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* **19**, 862–870. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now256> (2017).
20. Ahn, S. S. *et al.* Identification of magnetic resonance imaging features for the prediction of molecular profiles of newly diagnosed glioblastoma. *J. Neuro Oncol.* **154**, 83–92. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03801-y> (2021).
21. NIH. *Form Builder for LHC-Forms/FHIR Questionnaire*. <https://lhcfmrbuilder.nlm.nih.gov/previous/> (2022).
22. Aboian, M. *et al.* Clinical implementation of artificial intelligence in neuroradiology with development of a novel workflow-efficient picture archiving and communication system-based automated brain tumor segmentation and radiomic feature extraction. *Front. Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.860208> (2022).
23. Menze, B. H. *et al.* The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS). *IEEE Trans. Med. Imaging* **34**, 1993–2024. <https://doi.org/10.1109/tmi.2014.2377694> (2015).
24. Fomchenko, E. I. *et al.* Genomic alterations underlying spinal metastases in pediatric H3K27M-mutant pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: Case report. *J. Neurosurg. Pediatr.* **PED 25**, 121–130. <https://doi.org/10.3171/2019.8.Peds18664> (2020).
25. Venkatraman, E. & Olshen, A. DNACopy: A Package for analyzing DNA copy data (2010).
26. Wang, H., Wang, X., Xu, L., Zhang, J. & Cao, H. Analysis of the EGFR amplification and CDKN2A deletion regulated transcriptomic signatures reveals the prognostic significance of SPATS2L in patients with glioma. *Front. Oncol.* <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.551160> (2021).
27. Fortin Ensign, S. P. *et al.* Translational significance of CDKN2A/B homozygous deletion in isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma. *Neuro Oncol.* <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac205> (2022).
28. Gemini, L. *et al.* Vasari scoring system in discerning between different degrees of glioma and IDH status prediction: A possible machine learning application?. *J. Imaging* **9**, 75 (2023).
29. Cassinelli Petersen, G. *et al.* Real-time PACS-integrated longitudinal brain metastasis tracking tool provides comprehensive assessment of treatment response to radiosurgery. *Neurooncol. Adv.* **4**, vdac116. <https://doi.org/10.1093/naojnl/vdac116> (2022).
30. Aftab, K. *et al.* Radiomics for precision medicine in glioblastoma. *J. Neuro Oncol.* **156**, 217–231. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03933-1> (2022).
31. HL7 FHIR. <https://www.hl7.org/fhir/summary.html> (2022).
32. He, J. *et al.* The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat. Med.* **25**, 30–36. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0307-0> (2019).
33. Lost, J. *et al.* NIMG-20. Incorporation of AI-based autosegmentation and classification into neuroradiology Workflow: PACS-based AI to build Yale Glioma dataset. *Neuro Oncol.* **24**, 165–166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac209.638> (2022).
34. Verhaak, R. G. W. *et al.* Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* **17**, 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020> (2010).

### Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by N.T., J.L. and S.V. The first draft of the manuscript was written by N.T. and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors reviewed and approved the final manuscript.

### Competing interests

ML is an employee and stockholder of Visage Imaging, Inc. KB is an employee of Visage Imaging, GmbH. The other authors declare no conflict of interest.

### Additional information

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48918-4>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to M.A.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

### 3 Diskussion

#### 3.1 Bildmarker beim Glioblastom

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Glioblastome mit CDKN2A/B Mutation oft kleiner sind als Glioblastome ohne CDKN2A/B Mutation. Außerdem weisen Tumore mit homozygoter CDKN2A/B Mutation in unserer Studie acht mal häufiger eine Invasion der Pia Mater auf, als Tumore ohne Mutation. Ein Durchmesser von mehr als 8cm kam viermal häufiger bei CDKN2A/B Wildtyp Tumoren vor. Somit lässt sich sagen, dass die von uns herausgearbeiteten Bildmarker sich dazu eignen, den Status von CDKN2A/B im Glioblastom vorherzusagen. In Bezug auf die Effizienz einer PACS basierten Analyse im Vergleich zu einer externen Bewertung konnten wir zeigen, dass eine Bewertung der VASARI Kriterien mit Hilfe einer an das PACS gekoppelten Analyse-Software gegenüber nicht gekoppelten Systemen einen Zeitgewinn von 3,5 min pro Fall ergibt.

In der Literatur sind viele bildmorphologische Marker bei niedriggradigeren Gliomen beschrieben, wie etwa das T2-FLAIR Mismatch-Sign für IDH mutierte 1p-19q-codeletierte Oligodendrogliome.<sup>16</sup> Für das Glioblastom gibt es weniger etablierte Bildmarker. Jedoch konnten Lai et. al. bereits 2011 zeigen, dass IDH mutierte Glioblastome zumeist im Frontallappen auftreten und eine geringere KM Aufnahme, sowie geringere Nekrose besitzen als IDH-Wildtyp Glioblastome die eher verteilt auftreten.<sup>78</sup> Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, bei denen die Tumore ähnlich häufig im Frontal-, Temporal- und Parietallappen auftraten (siehe Anhang), auch wenn wir keine Vergleichsgruppe zur Analyse wie Lai et. al. aufweisen konnten.

Ein neuer und rechenintensiver Ansatz zur Identifikation von bildgebenden Markern bei Hirntumoren sind die Radiomics. Hier gibt es Studien, die mit großen Patientenkohorten und KI Modellen eine Vorhersage zur Mutation treffen können und dabei gute AUC Werte von bis zu 0,84 für bestimmte molekulare Subtypen erreichen.<sup>67</sup> Im Vergleich zu den von uns verwendeten VASARI Bildmarkern, stellt dieses Verfahren jedoch einen rechenaufwendigen Ansatz dar. Die Aussagekraft der Radiomics ist bis dato jedoch noch nicht klar zu beurteilen.

Auch wenn diese KI Ansätze in Zukunft dabei helfen werden, eine Patientenklassifikation frühzeitiger durchführen zu können, sind unsere Bildmarker hilfreich im klinischen Alltag, da sie keine aufwendige Bildgebung benötigen und jeder Kliniker diese Kriterien anwenden kann.

### 3.2 Rolle von CDKN2A/B Mutation in Glioblastomen

In der aktuellen WHO Klassifikation der Hirntumore von 2021 ist der CDKN2A/B Status als Diagnosekriterium lediglich für IDH mutierte Astrozytome und nicht das IDH Wildtyp Glioblastom aufgeführt. Es gibt jedoch Studien, die darauf hinweisen, dass CDKN2A/B Mutationen ebenfalls in IDH Wildtyp Glioblastomen ein wichtiger prognostischer Faktor sind.<sup>38,79</sup> CDKN2A/B Mutationen zeichnen sich durch ein niedrigeres Gesamtüberleben in der Gruppe der IDH mutierten Gliome aus. Für die Gruppe der Glioblastome deutet eine Arbeit von Ma et. al. darauf hin, dass CDKN2A/B ebenfalls einen unabhängigen prognostischen Biomarker darstellt. Dieser geht mit schlechterem progressionsfreien- und Gesamtüberleben einher.<sup>79</sup> Diese Studie war eine retrospektive Analyse eines Zentrums und ist im Vergleich zu den Studien, welche die Rolle der CDKN2A/B Mutation bei IDH mutierten Astrozytomen definieren, in der Patientenzahl vergleichbar.<sup>80</sup> Es gibt eine deutlich größere Studie von Appay et. al., welche diesen Zusammenhang lediglich bei Astrozytomen beschreibt.<sup>81</sup>

Obwohl die Mutation von CDKN2A/B in der aktuellen WHO-Klassifikation keine entscheidende Rolle spielt, existieren Hinweise auf einen biologischen Zusammenhang bei IDH-Wildtyp-Glioblastomen, die weiterer Untersuchungen bedürfen.

### 3.3 VASARI Bildmarker als Prädiktoren für Mutationen

Um die von uns erarbeiteten Bildmarker der pialen Infiltration und der Größe der Tumore zu definieren haben wir die VASARI Kriterien genutzt. Diese Kriterien haben sich in vorangegangenen Studien zur Analyse bewährt und konnten gute *interreader agreement scores* erreichen. Hervorzuheben sind vor allem die Messung der Größe des Tumors und die Lokalisation.<sup>27,70</sup>

In der Arbeit von Gutman et. al. wurde neben der guten Vergleichbarkeit der VASARI Merkmale auch eine Korrelation zwischen den einzelnen Mutationen und Bildmarkern

herausgearbeitet.<sup>70</sup> Dabei wurden im Gegensatz zu unserer Studie jedoch keine signifikanten Zusammenhänge gefunden. Dies mag zum einen an der geringeren Anzahl an untersuchten Bildmarkern liegen (5 im Vergleich zu 24), zum anderen aber auch an den relativ kleinen Patientengruppen pro Mutation in der Analyse. Nichtsdestotrotz zeigt die Arbeit von Gutman et. al. ähnlich wie unsere, dass es vermutlich einen Zusammenhang zwischen radiologischem Erscheinungsbild von Tumoren und ihrem histologischen Phänotyp gibt, der neben der Vorhersage von Mutationen eventuell auch zur Prädiktion des Überlebens genutzt werden kann.<sup>70</sup>

Im Einklang mit unseren Ergebnissen wiederum konnte die Arbeit von Ahn et. al.<sup>27</sup> zeigen, dass es möglich ist molekulare Marker anhand der Bildmorphologie vorherzusagen. Diese Arbeit erlaubte aufgrund fehlender Patienten in ihrer externen Validierungskohorte keine Aussage zu bildmorphologischen Markern und CDKN2AB. Jedoch erreichten sie eine AUC von 0,605 in der Vorhersage von CDKN2AB Mutationen durch eine random forest Analyse in der internen Kohorte.<sup>27</sup> Diese AUC ist verglichen mit unserer AUC von 0,78 in der Vorhersage von CDKN2A Mutationen zwar etwas geringer, lässt sich aber wahrscheinlich durch die unterschiedlichen genutzten Analysemethoden erklären. In der Analyse von Bildmarkern die spezifisch für bestimmte Mutationen sind, hat diese Arbeit die Dicke der KM Aufnahme als spezifisch für CDKN2AB Mutation herausgearbeitet. Diese Untersuchung bezieht sich auch auf IDH mutierte Astrozytome und widerspricht somit nicht unseren Ergebnissen, sondern unterstreicht vielmehr die Möglichkeit der Korrelation von VASARI Bildmarkern mit histologischen Subtypen.

### 3.4 KI-gestützte Segmentierungsverfahren

Zur Erstellung unserer Datenbasis in PACS haben wir einen U-NET R Algorithmus zur Segmentierung der Tumorstrukturen genutzt.<sup>55</sup> Mithilfe dieses KI Segmentierungsverfahrens konnten wir automatisch die Volumina der einzelnen Tumorstrukturen bestimmen und vergleichen (Siehe Abb. 2B Publikation). Die Volumetrie stützt dabei unserer Ergebnisse der VASARI Analyse, dass CDKN2A/B Wildtyp Tumore größer sind als Tumore mit einer Mutation, auch wenn es in Bezug auf die einzelnen volumetrisch gemessenen Tumoranteile keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Nichtsdestotrotz ist die automatische Segmentierung mit gleichzeitiger Integrierung in PACS ein methodisch neuer Ansatz, der bei

der Generierung großer Datensätze hilfreich sein kann. Außerdem besteht bis heute eine große Diskrepanz zwischen den in der präklinischen Forschung beschriebenen und den in der Praxis nutzbaren KI Segmentierungsverfahren, wie wir in einer systematischen Übersichtsarbeit zeigen konnten.<sup>61</sup> Deshalb ist die PACS Integration einer KI gestützten Segmentierung nicht nur interessant in Hinblick auf die Identifizierung möglicher Biomarker, sondern auch bezüglich einer klinischen Implementierung dieser Technik.

Im Hinblick auf die technische Umsetzung der klinischen Implementierung gibt es jedoch verschiedene Ansätze. Lotan et al. beschreiben die klinische Implementierung eines deep learning basierten Algorithmus zur Segmentierung von prä- und post OP Gliomen.<sup>82</sup> In ihrer Pipeline müssen die Bilder für die Segmentierung jedoch auf einen externen Server geladen werden und können nicht wie bei uns direkt im klinischen PACS segmentiert werden. Einen ähnlichen Ansatz beschreiben van Garderen et al.. In Ihrer Studie präsentieren sie die klinische Implementierung eines Algorithmus zur Segmentierung von niedriggradigen Gliomen, welcher einen automatischen volumetrischen Report generiert.<sup>83</sup> Vergleichbar mit der Studie von Lotan et al. benötigt auch dieser Ansatz exzessive Vorverarbeitungsschritte um die Bilder zu segmentieren und arbeitet nicht im Rahmen des klinischen PACS, auch wenn die generierten Reports in diesem angezeigt werden können.<sup>82</sup> Ein zu benennender Vorteil dieser beiden Studien ist, dass sie sich sowohl auf präoperative, als auch postoperative Tumorsegmentierungen fokussieren, was eine breitere klinische Anwendbarkeit dieser Algorithmen garantiert. Als Nachteil im Hinblick auf die klinischen Anwendbarkeit ist bei van Garderen et al. die Fokussierung auf niedrig gradige Gliome zu nennen.<sup>83</sup>

Insgesamt lässt sich sagen, dass die klinische Implementierung von Segmentierungsalgorithmen noch weit hinter den in der Literatur beschriebenen Möglichkeiten bleibt.<sup>61</sup> Trotzdem gibt es vielversprechende Ansätze in der Literatur, die jedoch im Vergleich zu unserem Ansatz nicht auf eine PACS Integration der Algorithmen, sondern vielmehr auf eine PACS Erweiterung durch andere Softwarepakete setzen.<sup>82,83</sup>

Im Hinblick auf die automatische Segmentierung beschreiben die beiden oben genannten Studien gute Ergebnisse, die jedoch durch unterschiedliche Parameter objektiviert wurden.

In der Regel wird dabei die durch KI erzeugte Segmentierung mit einem zuvor definierten Goldstandard verglichen. Diesen Goldstandard bildet meistens die manuelle Segmentierung eines Neuroradiologen. Lotan et al. messen die Qualität der erzeugten Segmentierungen anhand des DICE Wertes. Der DICE Wert gilt als Standard für die Evaluation von

Segmentierung, indem sie die Übereinstimmung von zwei Objekten messen. Dabei bedeutet ein DICE von 1 beispielsweise eine Überlappung von 100%.<sup>61</sup> Bei den berichteten DICE Werten zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie bei dem von uns genutzten Algorithmus (0.91 vs. 0.86 für die Segmentierung der T2 Hyperintensität).<sup>55,82</sup> Die DICE Ergebnisse unseres Algorithmus stehen demnach im Einklang mit dem aus der Literatur bekannten Standard.<sup>55,61</sup> In der Studie von van Garderen et al. wird eine volumetrische Messung aus der automatischen Segmentierung erzeugt und die Segmentierung anhand der Zufriedenheit der Kliniker durch einen Fragebogen bewertet.<sup>83</sup> Hier sind diese Studien, welche sich auf eine postoperative Tumorsegmentierung fokussieren jedoch von unserer Studie zu unterscheiden. Wenn man sich aber die klinische Akzeptanz der Segmentierungen ansieht, konnte die Arbeit von van Garderen et al. zeigen, dass die Kliniker mit 77% der Segmentierungen zufrieden waren. Obwohl es sich hierbei um postoperative Segmentierungen handelte, welche aufgrund ihrer Heterogenität und Resektionshöhle meist schwieriger für einen Algorithmus zu segmentieren sind.<sup>83</sup> Auch wenn die Erhebung solcher Daten nicht Bestandteil unserer Arbeit waren, zeigen diese Ergebnisse, dass automatische Segmentierungen im klinischen Alltag und eventuell auch in der Erzeugung großer multiinstitutioneller Datenbasen hilfreich sein können. Trotzdem muss man die Qualität der automatischen Segmentierungen gerade im Hinblick auf die Erzeugung multiinstitutioneller Datensätze kritisch bewerten. Denn durch fehlerhafte Segmentierungen die zum Training einer KI genutzt werden, kann sich ein selbst reproduzierendes fehlerhaftes System etablieren, da es von einer falschen *ground truth* ausgeht. Das gleiche Problem ergibt sich für die Analyse von Mutationen in Tumoren durch KI. Die histologische Analyse ist hierbei die *ground truth*. Sie analysiert dabei jedoch selten den kompletten Anteil eines Tumors, oder setzt durch verschiedene Analysemethoden unterschiedliche Werte als Goldstandard.<sup>67</sup>

Abgesehen von diesen Limitationen lässt sich feststellen, dass die Implementierung einer automatischen Segmentierung mit volumetrischer Messung in klinische Abläufe möglich ist und klinisch akzeptable Ergebnisse liefert.

### 3.5 PACS integrierte Bewertung

Für die Korrelation der MRT Bildmarker mit genetischen Variationen haben wir die Analyse in die PACS Umgebung integriert. Wir konnten zeigen, dass die integrierte Analyse einer externen Analyse anhand der Klicks pro Studie und des Zeitaufwandes überlegen ist. Diese PACS Integration ist ein wichtiger Schritt zur Erstellung multiinstitutioneller Datenbasen, die der Entwicklung von Algorithmen für die klinische Praxis dienen können. Unsere Arbeitsgruppe hat auf diesem Gebiet wichtige Vorarbeiten geleistet, die die Verbreitung solcher Systeme vorantreiben könnte.<sup>55,84</sup>

Der Stellenwert einer PACS Integration von Tools zur Erstellung von Datensätzen mithilfe KI wurde bereits vor einigen Jahren benannt. So definierte eine Studie aus Radiology aus dem Jahre 2019 die Implementierung von *machine learning tools* in die PACS Umgebung, mit der gleichzeitigen Erstellung von Reports aus den Ergebnissen, als den „heiligen Gral“ der KI in der Neuroradiologie.<sup>85</sup> Dass eine solche Integration möglich und gleichzeitig effektiver ist, zeigen die Ergebnisse dieser Studie und Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe beispielsweise auf dem Gebiet der Hirnmetastasen. Gemessen an der Anzahl der Klicks die es zur Bearbeitung einer Studie brauchte, benötigte in beiden Arbeiten die PACS integrierte Verarbeitung signifikant weniger Klicks und weniger Zeit.<sup>84</sup>

Andere Studien, die eine solche Implementierung von KI gestützten Tools in PACS beschreiben, analysieren nach der klinischen Implementierung solcher Systeme die Anzahl der evaluierten Studien im klinischen Alltag und konnten einen stetigen Anstieg nach der Implementierung verzeichnen.<sup>86</sup> Weitere Studien wiederum messen die Effektivität dieses Ansatzes nicht durch Klicks pro Patient, sondern anhand des Zeitaufwandes pro Studie und kommen dabei ebenfalls zu dem Schluss, dass ein integrierter Ansatz weniger Zeit benötigt als die vorherigen Modalitäten.<sup>87</sup> Dies steht somit im Einklang mit unseren Ergebnissen, da auch wir eine signifikant schnellere Analyse von Patienten durch die PACS integrierte Software nachweisen konnten.

Abschließend lässt sich herausstellen, dass eine Integration von KI gestützten Tools in PACS nicht nur eine gute Möglichkeit ist Bildmarker für Tumore zu identifizieren und heterogene Datensätze für die Forschung und klinische Praxis aufzubauen, sondern dies auch effektiv möglich ist und eine Zeitersparnis für Kliniker bringt.

### 3.6 Limitationen

Eine der Limitationen unserer Studie war die geringe Anzahl an Patienten (n=69) die wir integrieren konnten. Hieraus folgten nach der Stratifizierung entsprechend des Mutationsstatus kleine Testgruppen. Unsere Studiengröße ist bezogen auf die Analyse von Bildmarkern anhand des VASARI Systems jedoch vergleichbar mit anderen Studien.<sup>70</sup> Eine weitere Limitation unserer Ergebnisse besteht in der alleinigen Analyse der Beziehung von Bildmarkern und einer CDKN2AB Mutation. Es besteht somit die Möglichkeit, dass die von uns beschriebenen Bildmarker des Glioblastoms durch andere genetische Variationen wie etwa eine EGFR oder MGMT Mutation mitbeeinflusst werden. In unseren multiplen logistischen Regressionsmodellen stellten diese Mutationen jedoch keinen signifikanten Störfaktor dar. Um eine stärkere Vorhersagekraft der Bildmarker zu erreichen und die Validität dieser zu überprüfen, sowie die möglichen zugrunde liegenden biologischen Ursachen zu identifizieren sind jedoch weitere Studien nötig.

Außerdem können wir keine weiteren Daten zur klinischen Akzeptanz des PACS integrierten VASARI Fragebogens liefern, da die bewertende Neuroradiologin ihre Erfahrungen nicht etwa anhand eines vorgefertigten Schemas wie etwa eines Fragebogens bewertete. In Hinblick auf andere Studien welche die klinische Implementierung solcher Systeme beschreiben, haben wir jedoch vergleichbare Methoden genutzt.<sup>86,87</sup>

### 3.7 Perspektiven

Das Ziel unserer Arbeit war es, die bildmorphologischen Marker des Glioblastoms anhand einfacher Merkmale zu beschreiben und so für Kliniker nutzbar zu machen. Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass distinkte qualitative Bildmarker im MRT zur Vorhersage des Mutationsstatus bei Patienten mit Glioblastom geeignet sind und dass die Integration dieser Analyse in die PACS-Umgebung eine signifikante Zeitersparnis ermöglicht. Diese Erkenntnisse bieten eine solide Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten und klinische Anwendungen. Die Ergebnisse unserer Arbeit können somit dazu dienen, die bildgebenden Merkmale bei Glioblastomen besser zu verstehen und diese Tumore nicht nur anhand ihrer histologischen Marker, sondern auch anhand ihrer Charakteristik in der MRT Bildgebung einzuteilen. So können etwa die Invasion der Pia Mater oder der Durchmesser des Tumors im



MRT als nicht invasive Biomarker dabei helfen, präoperative Strategien anhand einfacher Bildbeurteilung zu beeinflussen. Ein vielversprechender Ausblick besteht in der Weiterentwicklung und Validierung der identifizierten Bildmarker. Insbesondere sollte untersucht werden, ob diese Marker in größeren, multizentrischen Studien reproduzierbar sind und ob weitere Bildmarker identifiziert werden können, die zusätzliche genetische oder molekulare Eigenschaften der Tumoren widerspiegeln.

Außerdem sollte die Integration der Bild Analyse in der PACS-Umgebung weiter optimiert werden, um die Effizienz und Benutzerfreundlichkeit zu erhöhen. Darüber hinaus könnte die Entwicklung von KI-Modellen zur automatischen Erkennung und Bewertung dieser Bildmarker den diagnostischen Prozess weiter beschleunigen und standardisieren. Solche Modelle könnten durch die Nutzung umfangreicher multiinstitutioneller Datenbanken trainiert und verfeinert werden. Die Zeit zur Erstellung solcher multiinstitutionellen Datenbanken, kann durch den von uns beschriebenen Arbeitsablauf mit einer KI gestützten Segmentierung und Integration von Bildbewertungswerkzeugen in die PACS Umgebung verkürzt und somit effizienter gestaltet werden. In Zukunft wird die Entwicklung von In-vivo-Markern für die räumliche und molekulare Heterogenität durch KI-gestützte radiologische Instrumente das Potenzial bieten, Patienten in präzisere diagnostische und therapeutische Arme einzuteilen und eine bessere dynamische Behandlungsüberwachung in einer Ära der personalisierten Medizin zu ermöglichen. Obwohl zahlreiche Herausforderungen bestehen, wird sich die radiologische Praxis mit der Weiterentwicklung und Validierung der KI-Technologie für den klinischen Einsatz erheblich verändern und weiterentwickeln. Bis dahin kann die Identifikation von einfachen Bildmarkern, welche simpel in ihrer Anwendung sind, Klinikern dabei helfen präoperativ eine informiertere Entscheidung über das Vorgehen mit dem Patienten zu treffen.

### 3.8 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden alle vorangehenden Fragestellungen erfolgreich beantwortet. Es konnte nachgewiesen werden, dass es quantitative und qualitative bildmorphologische Marker auf MRT Bildern für Mutationen bei Patienten mit Glioblastom gibt, die sich zur Vorhersage des Mutationsstatus eignen. Eine KI gestützte Segmentierung half beim Aufbau dieses Datensatzes, konnte jedoch keine spezifischen volumetrischen Unterschiede in den jeweiligen Mutationsgruppen bestimmen. Weiterhin zeigte sich, dass die Integration dieser Bildbewertung in die PACS-Umgebung eine signifikante Zeitersparnis gegenüber einer externen Bewertung ermöglicht.

Unsere Untersuchung ergab, dass Tumore mit homozygoter Mutation von CDKN2A/B achtmal häufiger eine piale Invasion aufweisen als Tumore mit einem CDKN2A/B Wildtyp. Als zweiten Bildmarker identifizierten wir eine Tumorgroße von mehr als 8cm, die in unserer Studie viermal häufiger in Glioblastomen mit CDKN2A/B Wildtyp vorkam als bei Tumoren mit Mutation. Die Integration der Bewertung dieser Bildmarker in die PACS-Umgebung führte zu einem signifikanten Zeitvorteil gegenüber einer externen Bewertung.

Diese Ergebnisse könnten in der klinischen Praxis zu einem schnelleren und effizienteren Aufbau multiinstitutioneller Datenbanken beitragen, welche die Entwicklung weiterer Bildmarker durch KI-Modelle fördern können. Die von uns beschriebenen Bildmarker sind zudem einfach im klinischen Alltag anwendbar und können präoperativ eine Einschätzung der Tumorhistologie unterstützen, wodurch sie möglicherweise die weitere Therapie beeinflussen.

Zusammenfassend bietet diese Arbeit einen vielversprechenden Ansatz für die Integration fortschrittlicher Bildverarbeitungsverfahren zur Identifikation von Biomarkern mittels KI-gestützter Analysen in die neuroonkologische Diagnostik und Therapie, die weiter erforscht und ausgebaut werden sollte.

## 4 Literatur und Quellenverzeichnis

- 1 Weller, M. *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* **18**, 170-186 (2021). <https://doi.org:10.1038/s41571-020-00447-z>
- 2 Posti, J. P. *et al.* Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol Scand* **131**, 88-93 (2015). <https://doi.org:10.1111/ane.12285>
- 3 Rasmussen, B. K. *et al.* Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* **135**, 571-579 (2017). <https://doi.org:10.1007/s11060-017-2607-5>
- 4 Peeters, M. C. M. *et al.* Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients' view. *J Neurooncol* **146**, 293-301 (2020). <https://doi.org:10.1007/s11060-019-03373-y>
- 5 Ellingson, B. M. *et al.* Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro-Oncology* **17**, 1188-1198 (2015). <https://doi.org:10.1093/neuonc/nov095>
- 6 Ellingson, B. M., Wen, P. Y. & Cloughesy, T. F. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics* **14**, 307-320 (2017). <https://doi.org:10.1007/s13311-016-0507-6>
- 7 Ostrom, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro-Oncology* **25**, iv1-iv99 (2023). <https://doi.org:10.1093/neuonc/noad149>
- 8 Ostrom, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* **21**, v1-v100 (2019). <https://doi.org:10.1093/neuonc/noz150>
- 9 Ostrom, Q. T. *et al.* Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology* **21**, 1357-1375 (2019). <https://doi.org:10.1093/neuonc/noz123>
- 10 Leece, R. *et al.* Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007. *Neuro-Oncology* **19**, 1553-1564 (2017). <https://doi.org:10.1093/neuonc/nox091>

- 11 Francis, S. S. *et al.* The Epidemiology of Central Nervous System Tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America* **36**, 23-42 (2022). [https://doi.org:https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.012](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.012)
- 12 Wiemels, J., Wrensch, M. & Claus, E. B. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* **99**, 307-314 (2010). [https://doi.org:10.1007/s11060-010-0386-3](https://doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3)
- 13 Pellerino, A., Caccese, M., Padovan, M., Cerretti, G. & Lombardi, G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. *Clinical and Translational Imaging* **10**, 467-475 (2022). [https://doi.org:10.1007/s40336-022-00489-6](https://doi.org/10.1007/s40336-022-00489-6)
- 14 Ranger, A. M., Patel, Y. K., Chaudhary, N. & Anantha, R. V. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. *Childs Nerv Syst* **30**, 47-64 (2014). [https://doi.org:10.1007/s00381-013-2309-z](https://doi.org/10.1007/s00381-013-2309-z)
- 15 Park, S. I., Suh, C. H., Guenette, J. P., Huang, R. Y. & Kim, H. S. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European Radiology* **31**, 5289-5299 (2021). [https://doi.org:10.1007/s00330-020-07467-4](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07467-4)
- 16 Patel, S. H. *et al.* T2–FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clinical Cancer Research* **23**, 6078-6085 (2017). [https://doi.org:10.1158/1078-0432.Ccr-17-0560](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-17-0560)
- 17 Albert, N. L. *et al.* Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* **18**, 1199-1208 (2016). [https://doi.org:10.1093/neuonc/now058](https://doi.org/10.1093/neuonc/now058)
- 18 Langen, K. J., Galldiks, N., Lohmann, P. & Mottaghy, F. M. Boosting the acceptance of (18)F-FET PET for image-guided treatment planning with a multi-centric prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **50**, 3817-3819 (2023). [https://doi.org:10.1007/s00259-023-06426-7](https://doi.org/10.1007/s00259-023-06426-7)
- 19 Law, I. *et al.* Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **46**, 540-557 (2019). [https://doi.org:10.1007/s00259-018-4207-9](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9)

- 20 Galldiks, N. & Langen, K. J. Amino acid PET in neuro-oncology: applications in the clinic. *Expert Rev Anticancer Ther* **17**, 395-397 (2017). <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1302799>
- 21 Galldiks, N. *et al.* Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients - a report of the PET/RANO group. *Neuro Oncol* **23**, 881-893 (2021). <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab013>
- 22 Eigenbrod, S. *et al.* Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. *Acta Neurochir (Wien)* **156**, 1427-1440 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2073-1>
- 23 Hamisch, C. A. *et al.* Frame-based stereotactic biopsy of deep-seated and midline structures in 511 procedures: feasibility, risk profile, and diagnostic yield. *Acta Neurochir (Wien)* **161**, 2065-2071 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04020-1>
- 24 Karschnia, P. *et al.* A framework for standardised tissue sampling and processing during resection of diffuse intracranial glioma: joint recommendations from four RANO groups. *The Lancet Oncology* **24**, e438-e450 (2023). [https://doi.org:https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00453-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00453-9)
- 25 Galldiks, N., Zadeh, G. & Lohmann, P. Artificial Intelligence, Radiomics, and Deep Learning in Neuro-Oncology. *Neurooncol Adv* **2**, iv1-iv2 (2020). <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa179>
- 26 Horvat, N., Papanikolaou, N. & Koh, D.-M. Radiomics Beyond the Hype: A Critical Evaluation Toward Oncologic Clinical Use. *Radiology: Artificial Intelligence* **6**, e230437 (2024). <https://doi.org/10.1148/ryai.230437>
- 27 Ahn, S. S. *et al.* Identification of magnetic resonance imaging features for the prediction of molecular profiles of newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* **154**, 83-92 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03801-y>
- 28 Qi, S. *et al.* Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms. *Oncol Lett* **7**, 1895-1902 (2014). <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2013>
- 29 Li, Y., Ammari, S., Balleyguier, C., Lassau, N. & Chouzenoux, E. Impact of Preprocessing and Harmonization Methods on the Removal of Scanner Effects in Brain MRI Radiomic Features. *Cancers (Basel)* **13** (2021). <https://doi.org/10.3390/cancers13123000>

- 30 Zanin, L. *et al.* Liquid Biopsy in Low-Grade Glioma: A Systematic Review and a Proposal for a Clinical Utility Score. *Cell Mol Neurobiol* **43**, 3833-3845 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01406-9>
- 31 Soffietti, R. *et al.* Liquid biopsy in gliomas: A RANO review and proposals for clinical applications. *Neuro-Oncology* **24**, 855-871 (2022). <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac004>
- 32 Louis, D. N. *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* **23**, 1231-1251 (2021). <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- 33 Esteller, M. *et al.* Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *New England Journal of Medicine* **343**, 1350-1354 (2000). <https://doi.org/10.1056/nejm200011093431901>
- 34 Sherr, C. J. Cancer Cell Cycles. *Science* **274**, 1672-1677 (1996). <https://doi.org/doi:10.1126/science.274.5293.1672>
- 35 Appay, R. *et al.* CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro-Oncology* **21**, 1519-1528 (2019). <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz124>
- 36 Foulkes, W. D., Flanders, T. Y., Pollock, P. M. & Hayward, N. K. The CDKN2A (p16) gene and human cancer. *Mol Med* **3**, 5-20 (1997).
- 37 Lu, V. M. *et al.* The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of Neuro-Oncology* **148**, 221-229 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03528-2>
- 38 Funakoshi, Y. *et al.* Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma. *Cancer Med* **10**, 3177-3187 (2021). <https://doi.org/10.1002/cam4.3860>
- 39 Wang, H., Wang, X., Xu, L., Zhang, J. & Cao, H. Analysis of the EGFR Amplification and CDKN2A Deletion Regulated Transcriptomic Signatures Reveals the Prognostic Significance of SPATS2L in Patients With Glioma. *Frontiers in Oncology* **11** (2021). <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.551160>
- 40 Fortin Ensign, S. P. *et al.* Translational significance of CDKN2A/B homozygous deletion in isocitrate dehydrogenase-mutant

- astrocytoma. *Neuro-Oncology* (2022).  
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noac205>
- 41 Hsu, E. J. *et al.* Impact of CDKN2A/B, MTAP, and TERT Genetic Alterations on Survival in IDH Wild Type Glioblastomas. *Discov Oncol* **13**, 126 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00590-2>
  - 42 Brat, D. J. *et al.* cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* **139**, 603-608 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02127-9>
  - 43 Brat, D. J. *et al.* Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* **372**, 2481-2498 (2015). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
  - 44 Eckel-Passow, J. E. *et al.* Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *New England Journal of Medicine* **372**, 2499-2508 (2015).  
<https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1407279>
  - 45 Aabedi, A. A. *et al.* Association of Neurological Impairment on the Relative Benefit of Maximal Extent of Resection in Chemoradiation-Treated Newly Diagnosed Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma. *Neurosurgery* **90**, 124-130 (2022). <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001753>
  - 46 Brown, T. J. *et al.* Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* **2**, 1460-1469 (2016).  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373>
  - 47 Ellingson, B. M., Wen, P. Y. & Cloughesy, T. F. Evidence and context of use for contrast enhancement as a surrogate of disease burden and treatment response in malignant glioma. *Neuro Oncol* **20**, 457-471 (2018). <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox193>
  - 48 Gessler, F. *et al.* Surgery for Glioblastoma in Light of Molecular Markers: Impact of Resection and MGMT Promoter Methylation in Newly Diagnosed IDH-1 Wild-Type Glioblastomas. *Neurosurgery* **84**, 190-197 (2019). <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy049>
  - 49 Incekara, F. *et al.* The Association Between the Extent of Glioblastoma Resection and Survival in Light of MGMT Promoter Methylation in 326 Patients With Newly Diagnosed IDH-Wildtype Glioblastoma. *Front Oncol* **10**, 1087 (2020).  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01087>



- 50 Karschnia, P. *et al.* Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol* **25**, 940-954 (2023).  
<https://doi.org:10.1093/neuonc/noac193>
- 51 Omuro, A. *et al.* Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro Oncol* **25**, 123-134 (2023).  
<https://doi.org:10.1093/neuonc/noac099>
- 52 Lim, M. *et al.* Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol* **24**, 1935-1949 (2022). <https://doi.org:10.1093/neuonc/noac116>
- 53 Chen, E., Ling, A. L., Reardon, D. A. & Chiocca, E. A. Lessons learned from phase 3 trials of immunotherapy for glioblastoma: Time for longitudinal sampling? *Neuro-Oncology* (2023).  
<https://doi.org:10.1093/neuonc/noad211>
- 54 Liao, L. M. *et al.* Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. *JAMA Oncology* **9**, 112-121 (2023).  
<https://doi.org:10.1001/jamaoncol.2022.5370>
- 55 Aboian, M. *et al.* Clinical implementation of artificial intelligence in neuroradiology with development of a novel workflow-efficient picture archiving and communication system-based automated brain tumor segmentation and radiomic feature extraction. *Front Neurosci* **16** (2022). <https://doi.org:10.3389/fnins.2022.860208>
- 56 Mellinghoff, I. K. *et al.* Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *New England Journal of Medicine* (2023).  
<https://doi.org:10.1056/NEJMoa2304194>
- 57 Stupp, R. *et al.* A prospective, randomized, open-label, phase III clinical trial of NovoTTF-100A versus best standard of care chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* **28**, LBA2007-LBA2007 (2010).  
[https://doi.org:10.1200/jco.2010.28.18\\_suppl.lba2007](https://doi.org:10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba2007)
- 58 Wen, P. Y. *et al.* Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future



- directions. *Neuro Oncol* **22**, 1073-1113 (2020).  
<https://doi.org:10.1093/neuonc/noaa106>
- 59 Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* **352**, 987-996 (2005).  
<https://doi.org:10.1056/NEJMoa043330>
- 60 Gilbert, M. R. *et al.* A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* **370**, 699-708 (2014).  
<https://doi.org:10.1056/NEJMoa1308573>
- 61 Tillmanns, N. *et al.* Identifying clinically applicable machine learning algorithms for glioma segmentation: recent advances and discoveries. *Neurooncol Adv* **4**, vdac093 (2022).  
<https://doi.org:10.1093/noajnl/vdac093>
- 62 Greener, J. G., Kandathil, S. M., Moffat, L. & Jones, D. T. A guide to machine learning for biologists. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **23**, 40-55 (2022). <https://doi.org:10.1038/s41580-021-00407-0>
- 63 Isensee, F., Jaeger, P. F., Kohl, S. A. A., Petersen, J. & Maier-Hein, K. H. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature Methods* **18**, 203-211 (2021). <https://doi.org:10.1038/s41592-020-01008-z>
- 64 Minhas, A. S. & Oliver, R. Magnetic Resonance Imaging Basics. *Adv Exp Med Biol* **1380**, 47-82 (2022).  
[https://doi.org:10.1007/978-3-031-03873-0\\_3](https://doi.org:10.1007/978-3-031-03873-0_3)
- 65 Shiroishi, M. S. *et al.* Principles of T2 \*-weighted dynamic susceptibility contrast MRI technique in brain tumor imaging. *J Magn Reson Imaging* **41**, 296-313 (2015).  
<https://doi.org:10.1002/jmri.24648>
- 66 Gillies, R. J., Kinahan, P. E. & Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563-577 (2016). <https://doi.org:10.1148/radiol.2015151169>
- 67 Lost, J. *et al.* Systematic Literature Review of Machine Learning Algorithms Using Pretherapy Radiologic Imaging for Glioma Molecular Subtype Prediction. *AJNR Am J Neuroradiol* **44**, 1126-1134 (2023). <https://doi.org:10.3174/ajnr.A8000>
- 68 WHO. Environmental Health Criteria 155  
 Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 10-11 (1993).

- 69 TCIA. *Cancer imaging archive: VASARI Research Project*, <<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/VASARI+Research+Project>> (2022).
- 70 Gutman, D. A. *et al.* MR Imaging Predictors of Molecular Profile and Survival: Multi-institutional Study of the TCGA Glioblastoma Data Set. *Radiology* **267**, 560-569 (2013). <https://doi.org:10.1148/radiol.13120118>
- 71 Gevaert, O. *et al.* Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features. *Radiology* **273**, 168-174 (2014). <https://doi.org:10.1148/radiol.14131731>
- 72 DICOM, <<https://www.dicomstandard.org/faq>> (2024).
- 73 Shi, Y. *et al.* Development of a hepatocellular carcinoma imaging database and structured imaging reports based on PACS, HIS, and repository. *Frontiers in Oncology* **12** (2023). <https://doi.org:10.3389/fonc.2022.1033478>
- 74 Kovacs, M. D., Mesterhazy, J., Avrin, D., Urbania, T. & Mongan, J. Correlate: A PACS- and EHR-integrated Tool Leveraging Natural Language Processing to Provide Automated Clinical Follow-up. *Radiographics* **37**, 1451-1460 (2017). <https://doi.org:10.1148/rq.2017160195>
- 75 HL7 FHIR, <<https://www.hl7.org/fhir/summary.html>> (2022).
- 76 Crockford, D. *JavaScript: the good parts [unearthing the excellence in JavaScript]*. (O'Reilly [u.a.], 2008).
- 77 *Introducing json*, <<https://www.json.org/json-en.html>> (
- 78 Lai, A. *et al.* Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol* **29**, 4482-4490 (2011). <https://doi.org:10.1200/jco.2010.33.8715>
- 79 Ma, S. *et al.* Prognostic impact of CDKN2A/B deletion, TERT mutation, and EGFR amplification on histological and molecular IDH-wildtype glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances* **2** (2020). <https://doi.org:10.1093/noajnl/vdaa126>
- 80 Shirahata, M. *et al.* Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathologica* **136**, 153-166 (2018). <https://doi.org:10.1007/s00401-018-1849-4>
- 81 Aboian, M. S. *et al.* Early detection of recurrent medulloblastoma: the critical role of diffusion-weighted imaging. *Neurooncol Pract* **5**, 234-240 (2018). <https://doi.org:10.1093/nop/npx036>
- 82 Lotan, E. *et al.* Development and Practical Implementation of a Deep Learning-Based Pipeline for Automated Pre- and

- Postoperative Glioma Segmentation. *AJNR Am J Neuroradiol* **43**, 24-32 (2022). <https://doi.org:10.3174/ajnr.A7363>
- 83 van Garderen, K. A. *et al.* EASE: Clinical Implementation of Automated Tumor Segmentation and Volume Quantification for Adult Low-Grade Glioma. *Frontiers in Medicine* **8** (2021). <https://doi.org:10.3389/fmed.2021.738425>
- 84 Cassinelli Petersen, G. *et al.* Real-time PACS-integrated longitudinal brain metastasis tracking tool provides comprehensive assessment of treatment response to radiosurgery. *Neurooncol Adv* **4**, vdac116 (2022). <https://doi.org:10.1093/noajnl/vdac116>
- 85 Rudie, J. D., Rauschecker, A. M., Bryan, R. N., Davatzikos, C. & Mohan, S. Emerging Applications of Artificial Intelligence in Neuro-Oncology. *Radiology* **290**, 607-618 (2019). <https://doi.org:10.1148/radiol.2018181928>
- 86 Thakur, S. P., Schindler, M. K., Bilello, M. & Bakas, S. Clinically Deployed Computational Assessment of Multiple Sclerosis Lesions. *Front Med (Lausanne)* **9**, 797586 (2022). <https://doi.org:10.3389/fmed.2022.797586>
- 87 Combès, B. *et al.* A Clinically-Compatible Workflow for Computer-Aided Assessment of Brain Disease Activity in Multiple Sclerosis Patients. *Frontiers in Medicine* **8** (2021). <https://doi.org:10.3389/fmed.2021.740248>

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiele für T2 FLAIR mismatch sign als Bildmarker in Gliomen.....	4
Abb. 2: Übersicht über molekulare Marker und die dazugehörige integrierte Diagnose nach WHO 2021 .....	8
Abb. 3: Beispiel einer Segmentierung des von uns genutzten U-NET R Algorithmus .....	13
Abb. 4: Bewertungskriterien nach VASARI .....	15
Abb. 5: PACS integrierter Workflow .....	17

## 6 Anhang

<i>VASARI Item</i>	<i>Answers</i>	<i>Score</i>
<i>Hemorrhage</i>	Yes	45
	No	24
<i>Calvarial remodeling</i>	Yes	1
	No	68
<i>Cysts</i>	Yes	1
	No	68
<i>Tumor Location</i>	Frontal	21
	Temporal	25
	Insular	-
	Parietal	17
	Occipital	4
	Brainstem	1
	Cerebellum	1
<i>Side of Tumor Epicenter</i>	Right	36
	Center/Bilateral	2
	Left	31
<i>Eloquent Brain</i>	None	27
	Speech motor	14
	Speech receptive	19
	Motor	4
	Vision	4
<i>Multifocal or Multicentric</i>	n/a	65
	Multifocal	2
	Multicentric	1
	Gliomatosis	1
<i>T1/FLAIR RATIO Tumor</i>	Expansive	69
	Mixed	0
	Infiltrative	0
<i>Pial Invasion</i>	Yes	41
	No	28
<i>Ependymal Invasion</i>	Yes	55
	No	14
<i>Cortical Involvement</i>	Yes	60
	No	9
<i>Deep WM Invasion</i>	Yes	47
	No	22
<i>Satellites</i>	Yes	10

	No	59
<i>Lesion Size</i>	<0.5 cm	-
	0.5 cm	-
	1.0 cm	-
	1.5 cm	1
	2.0 cm	-
	2.5 cm	2
	3.0 cm	1
	3.5 cm	3
	4.0 cm	3
	4.5 cm	4
	5.0 cm	4
	5.5 cm	4
	6.0 cm	3
	6.5 cm	2
	7.0 cm	3
	7.5 cm	2
	8.0 cm	3
	> 8.0 cm	34
<i>Proportion of Edema</i>	n/a	-
	None (0%)	2
	<5%	1
	6-33%	7
	34-67%	30
	68-95%	29
	>95%	-
	All (100%)	-
	Indeterminate	-
<i>Edema Crosses Midline</i>	n/a	1
	Yes	3
	No	65
<i>Enhancement Quality</i>	None	1
	Mild/Minimal	3
	Marked/Avid	65
<i>Proportion Enhancing</i>	n/a	-
	None (0%)	1
	<5%	-
	6-33%	1
	34-67%	25
	68-95%	32
	>95%	6
	All (100%)	3
	Indeterminate	1

<i>Thickness of Enhancing Margin</i>	n/a	-
	None	1
	Thin	1
	Thick/solid	67
<i>Definition of the Enhancing Margin</i>	n/a	1
	Well-defined	64
	Poorly-defined	4
<i>Enhancing Tumor Crosses Midline</i>	n/a	4
	Yes	2
	No	63
<i>Proportion non Contrast Enhancing</i>	n/a	-
	None (0%)	69
	<5%	-
	6-33%	-
	34-67%	-
	68-95%	-
	>95%	-
	All (100%)	-
	Indeterminate	-
<i>Proportion Necrosis</i>	n/a	-
	None (0%)	3
	<5%	8
	6-33%	32
	34-67%	23
	68-95%	1
	>95%	-
	All (100%)	-
	Indeterminate	2
<i>Definition of the non-enhancing margin (e.g. Grade III) Diffusion</i>	n/a	2
	Smooth	11
	Irregular	56
	No Image	8
	Facilitated	5
	Restricted	55
	Neither/equivocal	1
<i>nCET Tumor Crosses Midline</i>	n/a (nonCET)	2
	Yes	6
	No	61

**Tabelle 1) Alle bewertbaren VASARI-Items unserer Analyse mit ihren jeweiligen Punktzahlen**

Zu sehen ist das Layout des von uns verwendete und in das PACS integrierte FHIR form mit den entsprechenden Ergebnissen pro Kategorie.

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernd Turowski bedanken. Er war jederzeit ansprechbar und stand mir mit wertvollem Rat zur Seite. Ohne seine Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht in dieser Form und Zeit abschließen können. Des weiteren möchte ich meiner Betreuerin Mariam Aboian danken. Sie hat mir nicht nur meinen Auslandsaufenthalt in den USA ermöglicht, sondern mich auch ermutigt, unsere Arbeit auf internationalen Kongressen zu präsentieren. Ihre fachliche wie auch persönliche Unterstützung war von unschätzbarem Wert für meinen wissenschaftlichen Weg.

Während meiner Zeit in den USA haben mich Leon Jekel, Marc von Reppert und Jan Lost auf vielfältige Weise begleitet und unterstützt. Durch eure Freundschaft, eure Hilfe im Alltag und in kleinen wie großen Fragen habt ihr meine Zeit dort nicht nur bereichert, sondern wesentlich zu dieser Arbeit beigetragen.

Auch meinen Freunden in Deutschland gilt mein aufrichtiger Dank. Ohne euch hätte ich nicht nur diese Arbeit, sondern auch das gesamte Studium nicht mit so viel Freude und Ausdauer verfolgen können.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie, meiner größten Unterstützung. Meinen Eltern danke ich für ihr grenzenloses Vertrauen, ihre Geduld und ihre stetige Ermutigung. Ihr wart mir stets Vorbilder, habt mich in allen Lebensphasen gefördert und mir ermöglicht, meinen Weg zu gehen. Ohne euch wäre ich nicht der, der ich bin. Hierfür werde ich euch für immer dankbar sein.

Zuletzt danke ich meiner Partnerin Johanna Mense. Sie hat nicht nur diese Arbeit korrekturgelesen und mich in meinem Forschungsaufenthalt stets unterstützt, sondern Sie war in jeder Lebenslage stets für mich da.

Danke