

KI für individuelle Behandlungsstrategien

Die Krebsmedizin setzt seit einiger Zeit vermehrt auf individuelle Behandlungsstrategien für Patienten.



Dr. Jutta Jessen, Weinheim

In diesem Zusammenhang spielen KI-Lösungen eine immer wichtigere Rolle. Ärzte des Uniklinikums Erlangen hoffen zukünftig die Diagnose und Therapie von muskelinvasiven Blasenkrebs zu optimieren. Wie dies mit Hilfe von KI gelingen kann und welche Rolle dabei föderiertes Lernen spielt erläutert Dr. Markus Eckstein, Advanced Clinician Scientist am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen.

M&K: Bitte erläutern Sie kurz die Problematik der Erkrankung!

Dr. Markus Eckstein: Muskelinvasiver Blasenkrebs gehört zu den zehn häufigsten malignen Tumorerkrankungen in westlichen Industrienationen und repräsentiert neben Tumorerkrankungen wie Lungenkrebs einen klassischen Rauchetumor. Muskelinvasive Blasenkarzinome treten überwiegend bei älteren Patienten auf, und werden häufig erst in bereits fernmetastasierten Stadien diagnostiziert. Zusätzlich erlaubt das oft hohe Alter der Patienten und die mit starkem Rauchen verbundenen chronischen Begleiterkrankungen oft keine radikale Therapie; viele Patienten können beispielsweise aufgrund fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankungen keine Chemotherapie mehr erhalten. Im Gegensatz zu den oberflächlichen, teilweise nichtinvasiven, Blasenkarzinomen, die in der Regel den Charakter einer chronischen Erkrankung aufweisen, versterben über 40% der Patienten mit nicht metastasiertem muskelinvasiven Blasenkrebs innerhalb von zwei Jahren an der Erkrankung. Ist der Tumor bereits metastasiert versterben über 90% der Patienten innerhalb eines Jahres.

Während die Prävalenz von Blasenkrebs in den letzten Jahren zurückgegangen ist, hat sich die Sterblichkeitsrate bei muskelinvasiven Blasenkrebs kaum verändert. Welche Gründe liegen dafür vor?

Eckstein: Das schwierige therapeutische Setting (betagte Patienten mit oft schweren und multiplen Begleiterkrankungen) und die hohe klinische Aggressivität machen muskelinvasiven Blasenkrebs zu einem Problem. Im Gegensatz zu Tumoren wie Lungenkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs, Darmkrebs oder Bauchspeicheldrüsenkrebs leidet die Blasenkrebsforschung unter mangelnder öffentlicher Wahrnehmung und zusätzlich an einer chronischen Unterfinanzierung experimenteller und

klinischer Forschung. Das ist besonders faszinierend, wenn man muskelinvasiven Blasenkrebs mit Bauchspeicheldrüsenkrebs vergleicht: Beide Erkrankungen sind in etwa gleich häufig und weisen eine ähnliche Aggressivität auf, dennoch fließen in Forschung und Entwicklung je nach Quellenangaben 10-20 Mal weniger Forschungsmittel pro Jahr in Erforschung des muskelinvasiven Blasenkrebses, als in die Bauchspeicheldrüsenkrebsforschung. Während die Prognose von Patienten mit Lungenkrebs oder Brustkrebs durch gut finanzierte Forschungsanstrengungen und der daraus resultierenden Entwicklung moderner hoch wirksamer Medikamente massiv verbessert wurde, können wir diesen Effekt bei muskelinvasivem Blasenkrebs nicht beobachten. Lediglich die Einführung neuer Immuntherapien und zielgerichteter Chemotherapien stellen therapeutische Neuerungen dar. Aus Langzeitdaten haben wir aber in den letzten Jahren trotz initial sehr erfolgsversprechender Ergebnisse gelernt, dass der Zusatznutzen von Immuntherapien begrenzt ist und vermutlich nur zu minimalen Prognoseverbesserungen führen wird. Der langfristige Zusatznutzen zielgerichteter Chemotherapien, die in klinischen Studien aktuell teilweise spektakuläre Ergebnisse erzielen, kann



Dr. Markus Eckstein, Advanced Clinician Scientist am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen.
Foto: Universitätsklinikum Erlangen

allerdings aktuell noch nicht abgeschätzt werden. In Summe ist es daher wichtig, zum einen die öffentliche Wahrnehmung für Blasenkrebs zu stärken, andererseits aber vor allem attraktivere Rahmenbedingungen für die Erforschung neuer Therapien zu schaffen, die eine nachhaltige Prognoseverbesserung ermöglichen.

Welche Ziele verfolgen Sie mit dem Einsatz der KI?

Eckstein: Die Nutzung von Methoden aus dem Spektrum der künstlichen Intelligenz stellt eine große Chance für die biomedizinische Forschung dar. Obwohl KI nicht wirklich intelligent ist, erlauben uns diese Methoden biologisch und klinisch wichtige Muster in riesigen Datensätzen zu erkennen, die wir mit klassischen oder „händischen“ Methoden so nicht adäquat erkennen, quantifizieren oder reproduzieren können. Aus pathologischer Sicht ist



Die Wissenschaftler des Pathologischen Instituts des Uni-Klinikums Erlangen arbeiten mit dem Start-up Owkin an zwei KI-Modellen zur Verbesserung der Diagnose von muskelinvasivem Blasenkrebs.
Foto: Universitätsklinikum Erlangen

daher natürlich besonders die KI-gestützte Analyse von pathologischen Schnittpräparaten interessant. Wie in mittlerweile zahlreichen Arbeiten gezeigt, lassen sich aus pathologischen Bilddaten mit mehr oder weniger großen Limitationen biologische Konstanten, zum Beispiel bestimmte molekulare Alterationen wie Genmutationen, molekulare Subtypen, Gen- oder Proteinexpressionsmuster, oder das klinische Verhalten von Tumoren vorhersagen. Wir fokussieren uns dabei aktuell vor allem darauf, molekulare Subtypen des muskelinvasiven Blasenkrebses mit KI-Methoden anhand pathologischer Schnittpräparate vorherzusagen, was auch relativ robust funktioniert. Zusammen mit Owkin wollen wir bereits bestehende Tools weiter optimieren, aber auch neue Tools entwickeln, um an pathologischen Schnitten z.B. das individuelle Versterberisiko von Patienten vorherzusagen oder komplexe biologische Prozesse abzulesen, die das Ansprechen auf bestimmte Therapien vorhersagen.

Der Datenschutz von sensiblen Gesundheitsdaten hat in Deutschland eine hohen Stellenwert. Wie hilft hier der Ansatz des föderierten Lernens weiter, was versteht man darunter?

Eckstein: In der Tat stellen Gesundheitsdaten ein äußerst schützenswertes Gut dar. Diese Daten sind unter Umständen äußerst sensibel. Allerdings sind die datenschutzrechtlichen Hürden in Deutschland keineswegs so hoch, dass sie – wie oft plakativ behauptet – wissenschaftliches Arbeiten verhindern. Werden Patienten adäquat über die Nutzung ihrer Daten für Forschung aufgeklärt und willigen in deren Nutzung aktiv ein, steht einer umfassenden Nutzung nichts im Wege. Aber auch ohne Einwilligung können Daten in anonymisierter Form, sprich in

einer Form in der Daten keinem individuellen Patienten mehr zugeordnet werden können, verwendet werden. Dennoch wird ein adäquater Datenschutz in Zeiten der Digitalisierung immer komplexer. Föderiertes Lernen kann uns bei der Erforschung und Anwendung von KI-Methoden helfen, Daten effektiver zu schützen. Föderiertes Lernen beschreibt eine Art des Trainings von KI-Algorithmen, bei denen die für das Training benötigten Daten ausschließlich auf einem lokalen Gerät verbleiben. Im Falle der Zusammenarbeit mit Owkin ermöglicht uns dieses Prinzip, dass Softwareingenieure aus Frankreich Algorithmen trainieren können, obwohl die zugrundeliegenden Daten auf einem massiv geschützten lokalen Server an unserer Klinik liegen. Die Patientendaten verlassen somit nie das geschützte Environment unseres Kliniknetzwerks, können aber dennoch ohne erhöhtes Expositionsrisiko für Forschungszwecke verwendet werden.

Das Projekt wird zusammen mit dem Start-Up Owkin durchgeführt, welches die Algorithmen und Modelle der KI entwickelt hat. Gibt es schon erste Ergebnisse und in welchem Zeitrahmen erwarten Sie die gesteckten Ziele zu erreichen?

Eckstein: Wir arbeiten bereits auf Hochtönen an mehreren Projekten zu verschiedenen Tumorentitäten. Wir erwarten noch dieses bzw. Anfang nächsten Jahres erste verwertbare Ergebnisse unserer Blasenkrebsprojekte, die unserer Einschätzung nach bereits Ende nächsten Jahres in solide auch klinisch anwendbare Algorithmen übersetzbar sind.

Inwieweit sind die Erfahrungen aus dem Projekt auf andere Bereiche der Krebsmedizin übertragbar, wie beurteilen

Sie die zukünftige Bedeutung von KI allgemein?

Eckstein: Das lässt sich aktuell noch schwer abschätzen. Obwohl wir momentan allgegenwärtig mit vermeintlich bahnbrechenden Erfolgen der KI-Forschung besonders in der Medizin konfrontiert sind, befindet sich dieses Feld noch in den Kinderschuhen. Wie auch die klassische experimentelle Forschung, befindet sich die medizinische KI-Forschung bereits jetzt in einer „Reproduzierbarkeitskrise“, sprich viele Algorithmen liefern in Kohorten gleichartiger Tumore an anderen Standorten nicht die gleichen oder teilweise vollkommen unterschiedliche Ergebnisse. Die wunden Punkte der medizinischen KI-Forschung sind nämlich vor allem die Ausgangsdaten, die für das Training von Algorithmen verwendet werden. Sind die Daten teilweise inkorrekt bzw. verzerrt (spiegeln also die zugrundeliegende Erkrankung nicht korrekt wieder) oder die Datenmengen schlicht zu klein, können Algorithmen falsche oder nicht reproduzierbare Ergebnisse liefern. Daher arbeiten wir mit Owkin eng an der Erstellung harmonisierter und pathologisch gut kuratierter Bilddatensätze, um diesen wunden Punkt so weit wie möglich zu eliminieren. Da Tumore aber insgesamt biologisch und auch morphologisch sehr unterschiedlich sind, ist selbst bei perfekter Datengrundlage eine umfassende Generalisierbarkeit über Tumorentitäten hinweg zumindest aktuell nur schwer denkbar. Nichtsdestotrotz halte ich persönlich die Anwendung von KI für eine große Chance für die Medizin! Obwohl KI nicht intelligent ist, können KI-Algorithmen gigantische Mengen von Daten in kurzer Zeit in einen sinnvollen Zusammenhang setzen. Betrachten wir sämtliche Aspekte der Medizin als Daten – zumindest insoweit dies sinnvoll

erscheint – können uns KI-Algorithmen in der Medizin in Zukunft vermutlich sehr viele oft zeitraubende Aufgaben erleichtern oder abnehmen. In der Pathologie könnten uns KI-Algorithmen schon sehr bald beispielsweise helfen die benötigte Zeit pro diagnostischem Fall deutlich zu reduzieren, z.B. indem wir durch automatisierte Bildanalyse bereits vorangezeigt bekommen, wo möglicherweise ein Tumor zu finden ist bzw. um welche Art von Tumor es sich handeln könnte. Vor dem Hintergrund des immer prekärer werdenden Personalmanagements im medizinischen Versorgungswesen, könnten KI-Algorithmen also in Zukunft zu massiven zeitlichen Erleichterungen führen, die allen Beschäftigten dann mehr Freiräume schaffen, um sich aktiv auf die Diagnostik für und die Behandlung von Patienten zu konzentrieren.

Zur Person

Dr. Markus Eckstein ist Mediziner und Wissenschaftler am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Erlangen. Nach dem Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg absolvierte er die Facharztweiterbildung für Pathologie. Seine Forschungstätigkeiten fokussieren sich auf die experimentelle Tumormolekularbiologie von Harnblasenkrebs und Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. Ein weiteres Interessensgebiet bildet die KI-basierte Analyse von Harnblasenkrebs mit dem Ziel neue diagnostische und prädiktive Tools zu entwickeln. Seit 2016 war er als federführender oder kollaborierender Autor an über 100 international publizierten Peer-Review-Publikationen beteiligt.



Ziel der Zusammenarbeit ist es, zukünftig auf Basis von KI Tumore schneller zu klassifizieren und die Therapie von Patienten signifikant zu verbessern.
Foto: Universitätsklinikum Erlangen



Das KI-Start-up Owkin wurde 2016 von Dr. Thomas Clozel, Arzt für klinische Forschung und ehemaliger Assistenzprofessor für klinische Onko-Hämatologie, und Gilles Wainrib, einem Pionier auf dem Gebiet des Machine Learning in der Biologie, gegründet.
Foto: Owkin