

Schlussbericht

ZE: <i>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>	Förderkennzeichen: 01KD2432
Vorhabensbezeichnung: <i>COMET - KI-gestützte molekulare Diagnostik bei Ependymomen</i>	
Laufzeit des Vorhabens: <i>01.10.2024 – 31.03.2025</i>	
Berichtszeitraum: <i>01.10.2024 – 31.03.2025</i>	

Inhaltsverzeichnis

Teil I.....	2
Aufgabenstellung und wissenschaftlich-technischer Standardabweichung.....	2
Ablauf des Vorhabens.....	2
Wesentliche Ergebnisse.....	3
Teil II.....	4
Inhaltlicher Bericht.....	4
AP 1: Einsatz und Vergleich von CLAM und HIPT.....	4
AP 2: Klinische Integration und Evaluation.....	6
AP3: Datenpublikation und Dissemination der Ergebnissen.....	9
Administrativer Bericht.....	10
Zahlenmäßiger Nachweis.....	10
Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten.....	10
Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse.....	11
Relevanter Fortschritt auf dem Gebiet während Projektdurchführung.....	12
Veröffentlichungen des Ergebnisses.....	12

Teil I

Aufgabenstellung und wissenschaftlich-technischer Standardabweichung

Das Projektvorhaben COMET (engl. *Computational Pathology for Molecular Ependymoma Typing*) befasst sich mit der Erprobung und Anwendung neuronaler Netze für die computergestützte Vorhersage molekular-diagnostischer Informationen aus histologischen Bilddaten. Im Einklang mit den förderpolitischen Zielen werden hierfür bestehende Anwendungen und Algorithmen der Projektpartner über ihren ursprünglichen Forschungszeck hinaus auf eine breitere Fragestellung angewendet.

Neben weiteren molekularen Analysen stellt die Charakterisierung von globalen DNA-Methylierungsprofilen eine wesentliche Grundlage der modernen Diagnostik von Hirntumoren dar und ergänzt in Deutschland die traditionelle Betrachtung histologischer Schnittpräparate durch Neuropatholog*innen. Die hohen Kosten, langen Analysezeiträume, sowie die regelmäßige Inkonsistenz gegenüber der histologischen Befundung stellt global allerdings eine Herausforderung für diese molekularen Methoden im diagnostischen Alltag dar. Es ist daher von eminenter Bedeutung für die Neuropathologie, interpretierbare Surrogat-Modelle zu entwickeln, die die Ergebnisse der molekularen DNA-Methylierungsanalysen aus schnell und kostengünstig verfügbaren histologischen Schnittpräparaten vorhersagen. Die Entwicklung geeigneter Methoden auf Grundlage neuronaler Netzwerke stellt diesbezüglich einen wichtigen Forschungszweig der computergestützten Pathologie dar.

Ependymome, heterogene primäre Hirntumore, repräsentieren eine besonders relevante Tumorentität, für die problematische Inkonsistenzen bei der Befundung bekannt sind, und für einen Teil derer in vorangegangenen Arbeiten des antragstellenden Konsortiums die erfolgreiche Entwicklung eines solchen Surrogat-Modells erfolgreich gezeigt werden konnte.

Ziel von COMET ist, die in Vorarbeiten entwickelten Anwendungen (Tools) in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Informatikern und Fachärzten aus Neuropathologie und Neurochirurgie auf andere Ependymom-Typen zu erweitern und die Anwendbarkeit der Methodik in der diagnostischen Versorgungspraxis zu eruieren. Zudem entwickelt COMET Verfahren und Abläufe, um derartige computergestützte diagnostische Methoden im klinischen Alltag abzubilden und ermöglicht so zukünftig deren Validierung in prospektiven Studien.

Prospektiv ermöglicht COMET somit eine vereinheitlichte Betrachtung histologischer und molekularer Befundung zur prospektiven Verbesserung der Geschwindigkeit, sowie der Konsistenz der integrierten Diagnostik.

Ablauf des Vorhabens

Das Projektvorhaben COMET gliedert sich in drei Arbeitspakete

- 1) Einsatz und Vergleich etablierter neuronaler Netzwerk-Architekturen

- 2) Klinische Integration und Evaluation
 - 3) Datenpublikation und Dissemination der Ergebnisse
- die innerhalb des Förderzeitraums erfolgreich und fristgerecht bearbeitet werden konnten.

Nach gründlicher Literaturlarbeit wurden CLAM (engl. *Clustering Constrained Attention Multiple Instance Learning*) und HIPT (engl. *Hierarchical Image Pyramid Transformer*) als repräsentative Algorithmen ausgewählt und auf einer gemeinsamen Datengrundlage evaluiert. Morphologische Charakteristika verschiedener molekularer Ependymom-Typen wurden mithilfe von CLAM identifiziert und durch Fachärzte der Neuropathologie beschrieben. In interdisziplinärer Zusammenarbeit von Informatikern und Ärzten aus Neuropathologie und Neurochirurgie wurden anschließend technische Anforderungen und Workflows definiert, die die zukünftige Einbettung solcher histo-molekularer Surrogatmodelle in die klinische Routinediagnostik ermöglichen sollen. Ein Prototyp zur Machbarkeitsanalyse wurde entwickelt und die technische Umsetzbarkeit bestätigt. Gemäß guter wissenschaftlicher Praxis wurden der studiengegenständliche Code und eine repräsentative Fallkohorte öffentlich gemacht.

Wesentliche Ergebnisse

Die hierarchische HIPT-Architektur zeigt gegenüber der CLAM-Methode eine besondere Eignung als Surrogat-Modell zur Vorhersage molekularer Tumoreigenschaften aus histologischen Bilddaten. Hingegen konnte die interpretierbare CLAM-Methode neuartige (und auch etablierte) histologische Eigenschaften spezifischer Ependymom-Typen identifizieren, welche in anschließenden Forschungsprojekten untersucht werden sollen.

Zur Integration der histo-molekularen Surrogatmodelle in klinische Arbeitsabläufe benötigt medizinisches Fachpersonal die Berücksichtigung statistischer Kovariaten (z.B. Geschlecht oder Alter des Patienten), sowie eine Quantifikation der fallspezifischen Zuordnungs-Sicherheit. Erste Tests bestätigen die methodische Umsetzbarkeit und Verbesserung der Klassifikation, aber zukünftige Untersuchungen sind notwendig, um die Zuverlässigkeit auch für seltene Spezialfälle zu bestätigen.

Teil II

Inhaltlicher Bericht

Wie in Teil I dieses Verwertungsberichts bereits dargelegt, gliedert sich COMET in drei wesentliche Arbeitspakete (AP)

- 1) Einsatz und Vergleich etablierter neuronaler Netzwerk-Architekturen (hier: CLAM und HIPT)
- 2) Klinische Integration und Evaluation
- 3) Datenpublikation und Dissemination der Ergebnisse,

für die im Folgenden jeweils eine genaue Darstellung der im Rahmen des Vorhabens durchgeführten Arbeiten folgt.

AP 1: Einsatz und Vergleich von CLAM und HIPT

Zur Durchführung der Untersuchungen lag dem Konsortium eine Kohorte vollständig und irreversibel anonymisierter histologischer Bilddaten und zugehöriger klinischer und molekularer Informationen aus der Routinediagnostik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vor. Insgesamt handelt es sich um anonymisierte Bilddaten von 597 Schnittpräparaten mit Hematoxylin- und Eosin-Färbung (H&E) aus allen drei anatomischen Kompartimenten des zentralen Nervensystems (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zusammensetzung der im Rahmen von COMET betrachteten Kohorte. (Die Ependymom-Typen SP-MPE und SP-EPN wurden in Vorarbeiten des antragstellenden Konsortium bereits untersucht, siehe <https://doi.org/10.1111/bpa.13239>).*

Kompartiment	Molekularer Typ	Fallzahl	Gesamt
Posterior Fossa	PF-A	155	220
	PF-B	32	
	PF-SE	33	
Spinal	SP-MPE*	147	268
	SP-EPN*	106	
	SP-MYCN	9	
	SP-SE	6	
	ST-RELA/ZFTA	72	
Supratentoriell	ST-YAP1	12	109
	ST-SE	25	

Ziel des ersten Arbeitspakets war zunächst die Evaluation verschiedener neuronaler Netze zur Verwendung als Surrogat-Modell für DNA-Methylierungsanalysen auf Grundlage histologischer Bilddaten. Nach eingehender Literaturarbeit wurden zwei Architekturen (CLAM – engl. *Clustering Constrained Attention Multiple Instance Learning*, sowie HIPT – *Hierarchical Image Pyramid Transformer*) für den Vergleich ausgewählt. Im Einklang mit der Förderrichtlinie lag dem geförderten Konsortium aus Vorarbeiten bereits eine prototypische Pipeline zur Verwendung von CLAM vor, während für HIPT zumindest die technische Machbarkeit vorab bestätigt werden konnte.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden die bestehenden Tools für CLAM und HIPT in eine gemeinsame Software-Pipeline kombiniert. Neben der Entwicklung einer hoch-parallelen Software zur effizienten Erzeugung repräsentativer großskaliger (HIPT) und kleiner (CLAM) Bildausschnitte umfasste dies auch die Neuentwicklung des Codes für die gemeinsame Trainings- und Auswertungsprozedur. Im Einklang mit gängiger Praxis in der wissenschaftlichen Software-Entwicklung (engl. *sustainable research software engineering*) wurden hierbei gemeinsame Software-Komponenten in eigenständige Pakete ausgelagert, die in zukünftigen Anschlussprojekten weiterverwendet werden können, sowie übliche Verfahren zur Versionsverwaltung eingehalten (gitlab). Die gemeinsame Software-Pipeline reduziert Code-Duplikationen und stellt die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse sicher. Zur Sicherung der Reproduzierbarkeit der Untersuchungen wurde die gemeinsame Pipeline für CLAM und HIPT zudem nach guter wissenschaftlicher Praxis mit *singularity*¹ containerisiert.

Im nächsten Schritt wurden die betrachteten Architekturen hinsichtlich ihrer Ergebnisse bei der Unterscheidung von insgesamt sechs Ependymom-Typen evaluiert (SP-EPN, SP-MPE, PF-A, PF-B, ST-ZFTA, SE). Im Einklang mit dem gegenwärtigen klinischen Kenntnisstand zur Histologie von Subependymomen wurden diese hier unabhängig von ihrer anatomischen Lokalisation gemeinsam betrachtet. In 15 Iterationen zufälliger Hyperparameter-Kombinationen wurde die Leistung der Modelle auf dem Validierungsdatensatz optimiert und das beste Modell schließlich auf dem Testdatensatz evaluiert. Zur Quantifizierung der aleatorischen Unsicherheit wurde dieser Versuch für insg. 11 verschiedene Aufteilungen in Trainingsdaten/Validierungsdaten/Testdaten wiederholt (siehe Tabelle 2, sowie AP2). Beide Methoden zeigen insgesamt gute Klassifikationsergebnisse, insbesondere für Ependymom-Typen mit hoher Fallzahl. HIPT erzielt dabei bessere Ergebnisse bezüglich aller Metriken, was diese Methode gegenüber CLAM für weitere Untersuchungen zu histo-molekularen Surrogat-Modellen prädestiniert.

Tabelle 2: Vergleich der mittleren Klassifikationsmetriken von CLAM und HIPT in 11-facher Wiederholung. HIPT erzielt für alle Metriken bessere Ergebnisse und ist daher grün hervorgehoben.

Model	CLAM	HIPT
Accuracy	0,5262 ± 0,0513	0,6594 ± 0,0505
Balanced Accuracy	0,4477 ± 0,0765	0,5848 ± 0,0792
Brier Score	0,6009 ± 0,0588	0,4777 ± 0,0611
Crossentropy	1,2417 ± 0,1708	0,9818 ± 0,1191
Top-2 Accuracy	0,7576 ± 0,0382	0,8412 ± 0,0409

Trotz dieser zunächst offensichtlichen Schwäche von CLAM gegenüber HIPT, birgt erstere Methode den Vorteil, interpretierbare Vorhersageergebnisse zu ermöglichen. Sogenannte Attention-Scores ermöglichen die relative Quantifizierung der Relevanz einzelner Tumoreareale für die Klassifikation, sowie eine nachgeordnete morphologische Analyse durch Neuropatholog*innen. Im Rahmen der oben beschriebenen, vereinheitlichten Software-Pipeline wurden nun derartig relevante Tumoreareale korrekt klassifizierter Ependymom-Typen extrahiert und zum Teil erstmalig beschrieben (Tabelle 3).

¹ <https://docs.sylabs.io/guides/latest/user-guide/#>

Tabelle 3: Beschreibung der Morphologie von Tumorarealen mit hoher Klassifikations-Relevanz für CLAM.

Ependymom-Typ	Morphologische Beschreibung
SP-MPE	Mikrozysten, Hyalinisierte Gefäße, z.T. tanzytisch
SP-EPN	Einblutungen, z.T. Artefakte der Bildextraktion
PF-A	Einblutungen, z.T. <i>Shearing</i> Artefakte, insg. niedrigere Zelldichte
ST-ZFTA	Elongierte Pseudorosetten, hohe Zelldichte, oft klarzellig
SE	Sehr niedrige Zelldichte, inselartige Zellgruppierungen

Die Verfeinerung und Evaluation dieser morphologischen Charakterisierung in der Routinediagnostik repräsentiert eine wichtige Anschlussfähigkeit dieses Projektes und ermöglicht langfristig potentiell weitgehende Verbesserungen bei der histologischen Befundung.

AP 2: Klinische Integration und Evaluation

Das geförderte Konsortium hinter COMET setzt sich zusammen aus Wissenschaftlern der Informatik, der Neuropathologie und der Neurochirurgie. Im Rahmen regelmäßiger Videokonferenzen mit allen Beteiligten wurden im zweiten Arbeitspaket technische Anforderungen und organisatorische Abläufe erörtert, die zukünftig zu einer Integration der in COMET vorgestellten Techniken in ein computer-assistiertes, multi-modales diagnostisches Verfahren beitragen können.

Die in den Diskussionen erarbeiteten Herausforderungen umfassen insbesondere

- 1) die ungleiche Häufigkeit verschiedener Ependymom-Typen in der Praxis,
- 2) den Wunsch, neben der Histologie noch weitere Informationen (z.B. klinische Informationen aus der Krankenakte oder Operations-Protokollen) zur Klassifikation mit aufnehmen zu können,
- 3) sowie den Bedarf nach einer menschlichen Qualitätssicherung bei der Freigabe des Klassifikationsalgorithmus, sowie die Notwendigkeit einer quantitativen Abschätzung seiner fallspezifischen Sicherheit bei der Klassifikation.

In Abstimmung mit allen Beteiligten wurde auf Grundlage dessen ein potentieller Workflow entwickelt, der in Schaubild 1 als Flowchart im Sinne von ISO 5807 abgebildet ist. Insbesondere bildet dieser Workflow technische und organisatorische Maßnahmen zur Bewältigung der oben dargelegten Herausforderungen ab:

- Im Rahmen geltender Gesetze, Regularien und infrastrukturellen Möglichkeiten sollten nach Möglichkeit kontinuierlich Daten aus der Routinediagnostik zu Forschungszwecken in anonymer Form erhoben werden.
- Aufgrund der hierdurch kontinuierlich wachsenden Kohorte werden die Klassifikationsalgorithmen regelmäßig neu trainiert und mindestens durch menschliche, möglicherweise auch zusätzlich technische, Maßnahmen validiert bevor sie in der Diagnostik zum Einsatz kommen. Eine Metrik sollte die sog.

Kalibrierung des Algorithmus quantifizieren, die die Übereinstimmung zwischen algorithmisch abgeschätzten und empirischen Wahrscheinlichkeiten darstellt.

- Zur multi-modalen Betrachtung histologischer und klinischer Daten sollen zunächst unabhängige Klassifikationsalgorithmen trainiert und diese mittels *Stacking* kombiniert werden. Zukünftig können zudem auch fortschrittliche multi-modale, große Sprachmodelle zum Einsatz kommen (<https://doi.org/10.1111/bpa.13239>).
- Zuletzt sollte die finale Entscheidung über eine Diagnose stets beim den behandelnden Neuropatholog*innen liegen.

Für die oben geschilderten Maßnahmen ist die technische und inhaltliche Umsetzbarkeit der multi-modalen Klassifikation und Wahrscheinlichkeitsabschätzung von höchster Bedeutung. Im Rahmen dieses Arbeitspaketes wurde daher ein technischer Prototyp für eine Machbarkeitsanalyse entwickelt. Für jede der 11 unterschiedlichen Validierungs- und Testdatensätze wurde dabei je ein RandomForest-Classifer (<https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>) zur Vorhersage des molekularen Ependymom-Typs aus dem biologischen Geschlecht und der Tumorlokalisierung entwickelt und mithilfe logistischer Regression mit den Histologie-basierten Vorhersagen (CLAM/HIPT) kombiniert. Die Ergebnisse zeigen eine erhebliche Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit gegenüber den alleinig Histologie-basierten Surrogat-Modellen (vgl. Tabelle 4). Abermals sind hierbei die HIPT-basierten Ergebnisse geringfügig besser als mit CLAM. Zudem weist der niedrige Brier-Score des kombinierten Verfahrens auf eine hervorragende Kalibrierung des multi-modalen Ansatzes hin, sodass die abgeschätzten Wahrscheinlichkeiten der logistischen Regression potentiell für die zukünftige Quantifikation von fallspezifischen Unsicherheiten geeignet sein könnte.

Tabelle 4: Vergleich der Histologie-basierten und Stacking-basierten Klassifikationsalgorithmen. Mittelwert und Standardabweichung beziehen sich auf 11 unabhängige Validierungs-/Testdatensätze. Die Stacking-basierten Methoden (insb. auf Grundlage von HIPT) zeigen deutlich verbesserte Ergebnisse und sind daher grün hinterlegt.

Model	CLAM	HIPT	Stack. (CLAM)	Stack. (HIPT)
Accuracy	0,5262 ± 0,0513	0,6594 ± 0,0505	0,871 ± 0,0464	0,8901 ± 0,0343
Balanced Accuracy	0,4477 ± 0,0765	0,5848 ± 0,0792	0,8936 ± 0,0482	0,8854 ± 0,0391
Brier Score	0,6009 ± 0,0588	0,4777 ± 0,0611	0,1823 ± 0,0435	0,1543 ± 0,0331
Crossentropy	1,2417 ± 0,1708	0,9818 ± 0,1191	0,3228 ± 0,0622	0,2791 ± 0,0469
Top-2 Accuracy	0,7576 ± 0,0382	0,8412 ± 0,0409	0,9957 ± 0,0097	0,9953 ± 0,0063

Es ist zu beachten, dass im Rahmen dieses Arbeitspaketes eine Evaluation auf einer prospektiv erhobenen Kohorte aufgrund höherer Gewalt nicht möglich war – das Gerät zur Digitalisierung der Schnittpräparate musste aufgrund hohen Alters ausgetauscht werden, was zu einer Verzerrung der Evaluationsergebnisse geführt hätte, wie bereits in mehreren Arbeiten des geförderten Konsortiums und anderer Autoren dargestellt (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bpa.13239>). Der in Arbeitspaket eins daher bewusst gewählte Ansatz zur Quantifikation der aleatorischen Unsicherheit ermöglicht aber dennoch eine bereits hinreichende Abschätzung der Variation.

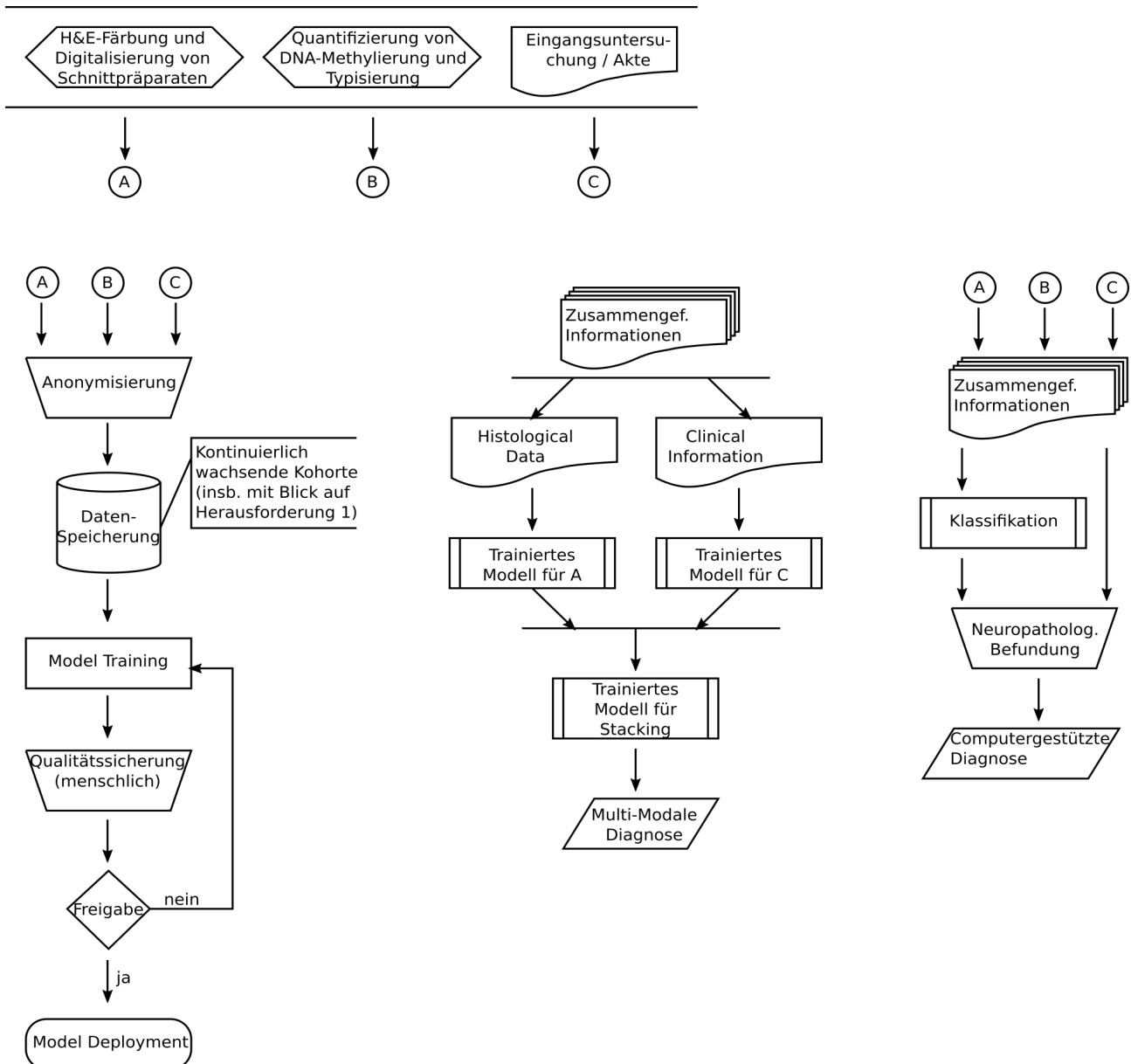


Schaubild 1: Flowchart zur Vision des Einsatzes von diagnostischen Assistenz-Systemen wie in COMET untersucht. Die verwendeten Symbole richten sich nach ISO 5807. Es gilt zu beachten, dass der Workflow das Vorhandensein aller rechtlichen, regulatorischen und infrastrukturellen Voraussetzungen annimmt.

AP3: Datenpublikation und Dissemination der Ergebnissen

Im Einklang mit den FAIR Prinzipien (<https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>) strebt das geförderte Konsortium die langfristige Nutzbarmachung der verwendeten Daten, sowie des genutzten Codes an. Zu diesem Zweck ist sämtlicher neu entwickelter Code inklusive ausführlicher Dokumentationen und reproduzierbaren Container-Definitionen öffentlich via Gitlab verfügbar². Für die häufigsten Ependymom-Typen aus Tabelle 1 wurden weiterhin je 10 repräsentative Fälle mit klinischen Annotationen in vollständig und irreversibel anonymisierter Form und unter Wahrung der Rechte Dritter (insb. Datenschutz) in international etablierten Datenbanken des EMBL (European Molecular Biology Laboratory) öffentlich gemacht³. Bei einer potentiellen zukünftigen Veröffentlichung von Forschungsergebnissen in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift werden im Einklang mit den NABF der Förderung alle zugrundeliegenden Rohdaten veröffentlicht.

2 <https://gitlab.desy.de/yannis.schumann/comet>

3 <https://www.ebi.ac.uk/biostudies/bioimages/studies/S-BIAD1714>

Administrativer Bericht

Ergänzend zum inhaltlichen Verwertungsbericht werden im Folgenden gemäß „Muster – Sachbericht zum Verwendungsnachweis“ weitere notwendige Informationen zur Verwendung der Förderung dargelegt.

Zahlenmäßiger Nachweis

Im Einklang mit dem Gesamtfinanzierungsplan und S. 3 des Zuwendungsbescheids wurden die bewilligten Mittel in Rücksprache mit dem DLR-PT abweichend vom ursprünglichen Antrag ausschließlich für Personalkosten verwendet (siehe Kommunikation mit DLR-PT vom vom 13.11.2024). Grund hierfür war ein erhöhter Personalbedarf für die Vereinheitlichung der existierenden Prototypen und Codes, sowie für die Entwicklung des Workflows zum Einsatz der Surrogat-Modelle in Schaubild 1. Im Folgenden sind zudem die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweis tabellarisch erfasst (siehe zahlungsmäßiger Verwendungsnachweis für Details):

Bezeichnung	Buchungsdatum	Erläuterung	Betrag
Mittelabruf	21.11.2024	Mittel Okt-Dez 2024	13.350,00€
Mittelabruf	30.12.2024	Mittel Jan-März 2025	27.642,20€
Abgerufene Mittel (Gesamt)			40.992,20€

Doktorandenstelle	30.11.2024	Mitarbeiter 1	4.472,74€
Doktorandenstelle	30.12.2024	Mitarbeiter 1	4.978,33€
Doktorandenstelle	30.12.2024	Mitarbeiter 2	4.279,25€
Doktorandenstelle	31.01.2025	Mitarbeiter 1	4.503,76€
Doktorandenstelle	31.01.2025	Mitarbeiter 2	4.160,83€
Doktorandenstelle	28.02.2025	Mitarbeiter 1	4.506,90€
Doktorandenstelle	28.02.2025	Mitarbeiter 2	4.163,54€
Doktorandenstelle	31.03.2025	Mitarbeiter 1	4.503,76€
Doktorandenstelle	31.03.2025	Mitarbeiter 2	4.160,83€
Ausgaben (Gesamt)			39.729,94€

Nicht ausgegebene Mittel (werden rückerstattet)	1.262,26€
--	------------------

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die geleisteten Projektarbeiten im Rahmen von COMET betten sich ein in die am 30.07.2024 im Bundesanzeiger veröffentlichte „Richtlinie zur Förderung von Projekten zum Thema dataXperiment – Erprobung innovativer Machbarkeits- und Anwendungsszenarien in der Onkologie – Nationale Dekade gegen Krebs“. Die Projektarbeiten folgen den Förderzielen dieser Förderrichtlinie, indem explizit das Transferpotential der entwickelten Anwendungen auf einer der weltweit größten Kohorte

von Ependymomen eruiert wird, sowie holistische Abläufe für den Einsatz im klinischen Versorgungsalltag erarbeitet werden. Mit Bezug auf die im ursprünglichen Antrag vorgesehenen Arbeitspakete haben die geleisteten Projektarbeiten zu einer vollständigen Erfüllung aller Meilensteine geführt.

Wie im inhaltlichen Bericht oben dargelegt war allerdings aufgrund höherer Gewalt (Ausfall/Austausch des notwendigen Geräts) eine Evaluation auf einer während der Projektlaufzeit prospektiv erhobenen Kohorte nicht möglich. Zur Mitigation dieser Herausforderung wurden stattdessen die Untersuchungen in Arbeitspaket 1 so gestaltet, dass sie eine Abschätzung der aleatorischen Unsicherheit bezüglich der gesamten Daten-Analyse ermöglichen. Das eigentliche Ziel der zugehörigen Teilaufgabe – die Evaluation auf einer Test-Kohorte, die auf dem selben Gerät erhoben wurde – wurde somit in wiederholter Ausführung dennoch erreicht. Das geförderte Konsortium plant zudem wissenschaftliche Anschlussprojekte (s.u.) zur Nutzbarmachung von heterogenen histologischen Bilddaten, zum Beispiel von unterschiedlichen Slide-Scannern.

Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die im Rahmen von COMET gewonnenen Erkenntnisse bergen enormes Potential für wissenschaftliche Anschlussprojekte, den Innovationstransfer in die klinische Praxis, sowie langfristige wirtschaftliche Verwendung.

Von 184 neurochirurgischen Kliniken in Deutschland, die Hirntumoroperationen durchführen, sind 56 in neuroonkologische Zentren (NOZ) integriert, in denen jährlich etwa 15.000 Operationen an primären Hirntumoren und Metastasen stattfinden. Diese werden mit ca. 1.500€ für neuropathologische Untersuchungen vergütet, welche überwiegend für die molekularen Analysen (DNA-Methylierung) verwendet werden. Dies entspricht einem Marktvolumen von 22,5 Millionen Euro, bzw. extrapoliert auf die Gesamtbevölkerung (8,2 Mrd. Menschen Mitte 2024) einem globalen Marktpotential von 2,23 Mrd. Euro.

Bereits **kurzfristig** ermöglicht die Veröffentlichung des entwickelten Codes und einer Kohorte annotierter Bilddaten unmittelbare Verbesserungen bestehender Software-Pipelines, sowie die Untersuchung ähnlicher Surrogat-Modelle durch andere Wissenschaftler. Insbesondere lassen sich alle entwickelten Methoden und Ansätze auf beliebige andere Tumorentitäten übertragen, sowie eine Bewertungsgrundlage für die Anwendbarkeit solcher Methoden in klinischen und oder unternehmerischen Produkten/Prozessen schaffen. Weiterhin ermöglichen die veröffentlichten Daten und Programme anderen Projekten den unmittelbaren inhaltlichen Anschluss an COMET.

Mittelfristig repräsentiert der interdisziplinär erarbeitete Workflow eine Grundlage für den dringend notwendigen Diskussionsprozess zur Integration computer-gestützter diagnostischer Algorithmen in der klinischen Praxis. Zusammen mit der im Rahmen von COMET gewonnenen Erkenntnis, dass skalen-übergreifende Modelle für bestimmte Entitäten bessere Vorhersagen liefern als Algorithmen mit fester Bildvergrößerung (siehe Inhaltlicher Bericht), kann COMET potentiell Einfluss auf die weitere wissenschaftliche Entwicklung im Feld nehmen.

Langfristig bietet die Verwendung der hier untersuchten Surrogat-Modelle erhebliche potentielle Kosteneinsparungen in der klinischen Routine-Diagnostik bei gleichzeitig hoch

bleibender Qualität. Hieraus ergeben sich wesentliche Möglichkeiten zum Innovationstransfer in die Wirtschaft, bspw. für die Entwicklung geeigneter Modelle. Firmen, die die Ergebnisse dieser Studie übernehmen, bzw. in ihre Produkte integrieren, können so klare Alleinstellungsmerkmale schaffen und eine deutliche Umsatzsteigerung erzielen.

Relevanter Fortschritt auf dem Gebiet während Projektdurchführung

Aufgrund des kurzen Förderzeitraums von insg. 6 Monaten sind dem Konsortium während der Projektdurchführung nur wenig relevante Fortschritte auf dem Gebiet bekannt geworden.

Ein wichtiger Trend unter den letztjährigen Veröffentlichungen im Feld ist der Übergang von uni-modalen zu multi-modalen Assistenz-Systemen für die Diagnostik. So ist mit Pathchat (<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07618-3>) beispielsweise ein großes Sprachmodell mit Unterstützung für Text- und Bildeingaben publiziert worden. Das neue Tool TANGLE (arXiv:2405.11618) unterstützt im Gegensatz dazu die Anreicherung von Tumor-Repräsentationen aus der Histologie mit molekularen Daten (insb. Genexpression).

Diese neuen Entwicklungen repräsentieren mögliche Techniken für Anschlussprojekte, haben aber während der Projektdurchführung keinerlei Abweichung vom Arbeitsplan notwendig gemacht.

Veröffentlichungen des Ergebnisses

Das geförderte Konsortium misst dem langfristigen und nachhaltigen Zugang zu den wissenschaftlichen Erkenntnissen und Daten einen sehr hohen Wert bei. Im Einklang mit S. 8 des Zuwendungsbescheids wurde daher sämtlicher verwendeter Code der Öffentlichkeit in reproduzierbarer, dokumentierter und versionierter Form via Gitlab⁴ zur Verfügung gestellt. Eine Kohorte von annotierten Bilddaten ist zudem unter Einhaltung gängiger Standards und rechtlicher Rahmenbedingungen in international anerkannten Datenbanken zur Weiternutzung öffentlich gemacht worden⁵. Aufgrund des kurzen Förderzeitraums von insg. 6 Monaten sind im Rahmen der Förderung keine Veröffentlichungen nach Nr. 5 der NABF entstanden oder geplant. Allerdings strebt das Konsortium die Fortführung des Projekts im Rahmen von Anschlussuntersuchungen an, woraus zukünftig Veröffentlichungen, z.B. in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, entstehen könnten.

4 <https://gitlab.desy.de/yannis.schumann/comet>

5 <https://www.ebi.ac.uk/biostudies/bioimages/studies/S-BIAD1714>

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Schlussbericht Vorhabensbezeichnung: COMET - KI-gestützte molekulare Diagnostik bei Ependymomen Förderkennzeichen: 01KD2432	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Schumann, Yannis Co-Projektleitung: Neumann, Julia	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.03.2025
	6. Veröffentlichungsdatum Juli 2025
	7. Form der Publikation Document Control Sheet
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf - Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH)	9. Ber.-Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01KD2432
	11. Seitenzahl 12
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) BMFTR	13. Literaturangaben
	14. Tabellen 5
	15. Abbildungen 1
16. DOI (Digital Object Identifier)	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	
18. Kurzfassung Derzeitiger Stand von Wissenschaft und Technik: Die Analyse globaler DNA-Methylierungsprofile ist ein zentraler Bestandteil der modernen Hirntumordiagnostik, ergänzt jedoch nur unzureichend die klassische Histopathologie aufgrund hoher Kosten, langer Analysezeiten und Inkonsistenzen. Zielsetzung: Ziel des Projekts ist die Entwicklung interpretierbarer Surrogat-Modelle, die molekulare Methylierungsergebnisse aus histologischen Schnittpräparaten vorhersagen – insbesondere bei Ependymomen, deren Befundung oft uneinheitlich ist. Methode: CLAM und HIPT wurden als geeignete Algorithmen identifiziert und auf einer gemeinsamen Datenbasis evaluiert; dabei wurde in interdisziplinärer Zusammenarbeit ein Prototyp entwickelt und die technische Machbarkeit nachgewiesen. Ergebnis: HIPT zeigte eine hohe Eignung zur Vorhersage molekularer Eigenschaften, während CLAM interpretierbare histologische Merkmale identifizierte, die in Folgeprojekten weiter erforscht werden sollen. Für die klinische Integration sind Zusatzinformationen wie Kovariaten und die Quantifizierung der Zuverlässigkeit entscheidend, wobei erste Tests eine verbesserte Klassifikation bestätigen, aber weitere Validierung erforderlich ist. Schlussfolgerung: Die im Projekt COMET gewonnenen Erkenntnisse bieten hohes Potenzial für wissenschaftliche Folgeprojekte, den klinischen Innovationstransfer und eine wirtschaftlich nachhaltige Nutzung.	
19. Schlagwörter Krebs, KI, Diagnose, Hirntumor	
20. Verlag	21. Preis

Nicht änderbare Endfassung mit der Kennung 2752686-7

Document control sheet

1. ISBN or ISSN	2. type of document (e.g. report, publication) Veröffentlichung (Publikation)	
3. title Document Control Sheet Project: COMET - KI-gestützte molekulare Diagnostik bei Ependymomen Förderkennzeichen: 01KD2432		
4. author(s) (family name, first name(s)) Schumann, Yannis Co-lead of project: Neumann, Julia	5. end of project 31.03.2025	
	6. publication date July 2025	
	7. form of publication Document Control Sheet	
8. performing organization(s) name, address Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf - Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH)	9. originators report no.	
	10. reference no. 01KD2432	
	11. no. of pages 12	
12. sponsoring agency (name, address) BMFTR	13. no. of references	
	14. no. of tables 5	
	15. no. of figures 1	
16. DOI (Digital Object Identifier)		
17. presented at (title, place, date)		
18. abstract Current State of Science and Technology: The analysis of global DNA methylation profiles is a key element in modern brain tumor diagnostics but remains a challenge in routine clinical practice due to high costs, long processing times, and inconsistencies with traditional histopathological evaluations. Objective: The project aims to develop interpretable surrogate models that can predict molecular methylation results from readily available histological slides—particularly for ependymomas, a heterogeneous tumor type with known diagnostic inconsistencies. Method: CLAM and HIPT were selected as suitable algorithms and evaluated using a shared dataset; in interdisciplinary collaboration, a prototype was developed and technical feasibility was confirmed. Results: HIPT demonstrated strong potential for predicting molecular tumor features, while CLAM identified interpretable histological traits of specific ependymoma types, which will be further explored in future studies. For clinical integration, the inclusion of covariates (e.g., patient age or sex) and case-specific confidence estimates is essential; initial tests confirmed improved classification performance, though further validation is needed. Conclusion: The findings from the COMET project offer significant potential for follow-up research, clinical innovation transfer, and long-term economic application.		
19. keywords cancer, AI, diagnostic, brain tumor		
20. publisher	21. price	

Nicht änderbare Endfassung mit der Kennung 2752962-3