

Onkologie 2023 · 29:876–882
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01351-8>
 Angenommen: 5. April 2023
 Online publiziert: 26. Mai 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023



Anwendung künstlicher Intelligenz in der Radioonkologie

Zielvolumendefinition und Organsegmentierung

J. C. Peeken^{1,2} · S. E. Combs¹

¹Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

²Arbeitsgruppe „Künstliche Intelligenz und Radiomics in der Radioonkologie“, Institut für Strahlenmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

In diesem Beitrag

- Bestrahlungsplanung
- Begriffsdefinitionen der Strahlentherapieplanung
- Maschinelles Lernen in der Bildgebung
- Neuronale Netze zur automatisierten KI-basierten Konturierung
- Organsegmentierung zur Definition der Risikoorgane
- Zielvolumendefinition
 - Konturierung der Tumorregion
 - Automatisierte Festlegung des klinischen Zielvolumens
 - Erweiterte Anwendungen KI-basierter Zielvolumendefinition
- Stand der klinischen Translation

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Bestrahlungsplanung ist ein notwendiger Arbeitsschritt vor Durchführung einer Strahlentherapie. Die Definition von anatomischen Organen, die in direkter Nähe zu der bestrahlten Zielregion liegen, und die Definition des Zielvolumens ist dabei ein zentraler Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit einer Strahlentherapeut*In. Die Errungenschaften in der Entwicklung der künstlichen Intelligenz (KI) haben neuronale Netze hervorgebracht, die hocheffektiv zur Segmentierung von medizinischen Bilddaten verwendet werden können.

Ziel der Arbeit: Ziel war die Analyse der Möglichkeiten der KI-basierten Autokonturierung in der Bestrahlungsplanung. Dabei erfolgt die Vorstellung von wissenschaftlichen Arbeiten, die Diskussion klinisch verfügbarer Software und ein Ausblick auf zukünftige innovative Lösungen.

Material und Methoden: Eine Literatursuche (PubMed) wurde durchgeführt, um relevante Literatur zu identifizieren.

Ergebnisse: Erste zugelassene Softwarelösungen ermöglichen die automatisierte Konturierung von anatomischen Organen. Die Segmentierungsgüte erreicht für viele Organe eine hohe Qualität, während bestimmte kleine oder besonders lagevariable Strukturen noch größerer manueller Korrekturen bedürfen. Die Definition von klinischen Zielvolumina, z. B. im Sinne von lokalen Lymphabflusswegen, scheint eine gute Reproduzierbarkeit aufzuweisen. Für verschiedene Tumoren wurde außerdem gezeigt, dass neuronale Netze ebenfalls effektiv und reproduzierbar die Tumorregion definieren können. Weitere Entwicklungen, wie Tumorwachstumsmodelle, könnten außerdem neue individualisierte Definitionswege von Zielvolumina ermöglichen.

Schlussfolgerung: KI-Modelle zur Autokonturierung haben das Potenzial, die Arbeit von Radioonkolog*Innen durch eine Teilautomatisierung zu beschleunigen, den Personalaufwand zu reduzieren und gleichzeitig eine erhöhte Standardisierung zu erreichen.

Schlüsselwörter

Maschinelles Lernen · Algorithmen · Strahlentherapie · Deep Learning · Präzisionsmedizin

Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung ist ein notwendiger Arbeitsschritt vor Durchführung einer Strahlentherapie. Die Definition von anatomischen Organen, die in direkter Nähe zu der bestrahlten Zielregion liegen, und die Definition des Zielvolumens ist dabei ein zentraler Bestandteil der ärztlichen Tä-

tigkeit einer Strahlentherapeut*In. Die Errungenschaften im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) haben Algorithmen hervorgebracht, die solche Segmentierungen automatisiert durchführen. In Zukunft könnte so die Arbeit von Radioonkolog*Innen durch eine Teilautomatisierung beschleunigt, der Personalaufwand reduziert und



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

gleichzeitig eine erhöhte Standardisierung erreicht werden.

Begriffsdefinitionen der Strahlentherapieplanung

Statistiken zeigen, dass etwa jeder zweite Krebspatient im Laufe seiner Behandlung eine Strahlentherapie erhält. In aller Regel ist vor der eigentlichen Durchführung einer Strahlentherapie die sog. Zielvolumendefinition notwendig. Diese erfolgt auf Basis einer dezidierten Planungs-Computertomographie (CT) unter Zuhilfenahme möglicher weiterer Bildgebungsmodalitäten. Um eine Strahlentherapie physikalisch planen zu können, müssen verschiedene dreidimensionale Strukturen erstellt werden [1].

» Die zu bestrahlende Körperregion wird als das sog. Zielvolumen bezeichnet

Um eine möglichst nebenwirkungsarme Strahlentherapie zu erreichen, ist es notwendig, anatomische Organe in der Nachbarschaft eines Zielvolumens zu definieren (sog. Risikoorgane). Dies ermöglicht zum einen die aktive Schonung im Planungsprozess und gleichzeitig eine Quantifizierung des Risikos von Nebenwirkungen. Die zu bestrahlende Körperregion wird als das sog. Zielvolumen bezeichnet („planning target volume“, PTV). Das PTV kann dabei die eigentliche tumoröse Raumforderung („gross tumor volume“, GTV) und Regionen mit hohem Risiko einer mikroskopischen Ausbreitung, wie z. B. regionäre Lymphabflusswege („clinical target volume“, CTV), umfassen. Das PTV wird letztlich durch eine meist isotrope Expansion des GTV und/oder des CTV erzeugt, um Ungenauigkeiten in der Lagerung, Bildgebung und Bestrahlungspräzision auszugleichen.

Maschinelles Lernen in der Bildgebung

Seit Jahrzehnten gibt es bereits Versuche, medizinische Bildgebungsdaten durch Bildverarbeitungssoftware in der „computer-aided diagnosis“ zu analysieren. Durch die Entwicklungen des sog. Deep Learning konnten jedoch bedeutende Fortschritte gemacht werden [2]. Was

Deep Learning von traditionellen maschinellen Lernalgorithmen unterscheidet, ist seine typische Architektur, bestehend aus einer großen Anzahl von Schichten, die miteinander verbunden sind, um ein künstliches neuronales Netz zu bilden. Diese Architektur, gekoppelt mit nichtlinearen Aktivierungsfunktionen, ermöglicht es diesen Netzen, komplexe, nichtlineare Entscheidungsfunktionen zu erlernen. Bei der medizinischen Bildanalyse hat der Einsatz von „convolutional neural networks“ (CNN) den Prozess der Merkmaldefinition und -extraktion in das erlernbare Netz integriert.

» Neuronale Netzwerke lernen Merkmale anhand von Trainingsdaten, um eine Vorhersage treffen zu können

Dabei lernen die Computer die relevanten Merkmale, um schließlich eine Klassifizierung durchführen zu können. Klinische Anwendungen reichen von Bildklassifikationen in der Radiologie bis hin zu prognostischen Stratifizierung [3, 4].

Neuronale Netze zur automatisierten KI-basierten Konturierung

Eine besondere Form des CNN, das U-Net, führt hingegen auf Voxel Ebene eine Klassifizierung durch, sodass jedes Voxel (Volumenelement) einer Klasse zugeordnet wird (z. B. ein Organ) und somit eine Segmentierung erfolgt [5]. Weiterentwicklungen haben die Architektur auf dreidimensionale Datensätze erweitert (V-Net) [6]. Ein kürzlich vorgestellte Toolbox ermöglicht inzwischen eine Teilautomatisierung des Entwicklungsprozesses und hat so zu einer breiten Verbreitung von Segmentationsalgorithmen geführt (nnU-Net) [7]. Die in der Folge vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten haben überwiegend mit verschiedenen Ausprägungen dieser U-Net-Architektur oder anderer CNN gearbeitet.

Organsegmentierung zur Definition der Risikoorgane

Die ersten klinischen zugelassenen Softwarelösungen beschäftigten sich mit der Segmentierung von Risikoorganen. Solche

Softwarelösungen müssen zum einen anatomische Organe an der richtigen Stellen „detektieren“ und zum anderen möglichst präzise die Außenkontur erzeugen (Abb. 1, [8, 9]). Folgende Vorteile leiten sich aus den Modellen für die klinische Anwendung ab:

Zabel et al. konnten unter Zuhilfenahme eines inzwischen kommerziell verfügbaren Algorithmus eine Zeitersparnis von durchschnittlich über 9 min für die Segmentierung des Rektums und der Blase für die Bestrahlungsplanung des Prostatakarzinoms nachweisen [10]. Im Vergleich zu einer atlasbasierten Methode, bei der ein bestehender „Segmentierungsatlas“ durch Fusion auf die CT übertragen wird, waren für das Deep-Learning-Modell weniger manuelle Korrekturen notwendig. In Anbetracht dessen, dass je nach Region eine Vielzahl von Strukturen definiert werden müssen, kann so eine signifikante Zeitersparnis erreicht werden.

Vergleiche der Segmentierungsgüte für eine Vielzahl von Organen haben jedoch auch Schwächen der Softwarelösung demonstriert. So zeigten sich insbesondere für kleine Strukturen, wie z. B. „Glottis“ oder „Sehnerv“, oder besonders lagevariable Organe (z. B. Magen) größere Abweichungen zwischen Expertenkonturen und algorithmusbasierten Konturen [11]. Eine manuelle Kontrolle und Korrektur bleiben also nach wie vor notwendig.

Strolin et al. wiesen jedoch in ihrer Validierungsstudie mit 111 Patienten mit Repräsentanz aller relevanten Lokalisationen des Körpers eine durchschnittliche Zeitersparnis von etwa 50% nach (25 min manuell vs. 12,3 min mit Algorithmus und manueller Verbesserung) [11]. Die Deep-Learning-basierten Konturen erreichten nach manueller Adaptation dabei eine bessere Übereinstimmung zwischen den Ärzten als die manuellen Konturen derselben Ärzte.

» Die Autokonturierung kann zur Standardisierung und Qualitätssicherung beitragen

Auf diese Weise könnten Autokonturierungs-Tools einen Mehrwert über die reine Beschleunigung von klinischen Abläufen ermöglichen. In einer Post-hoc-Analyse der Radiation-Therapy-Oncology

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



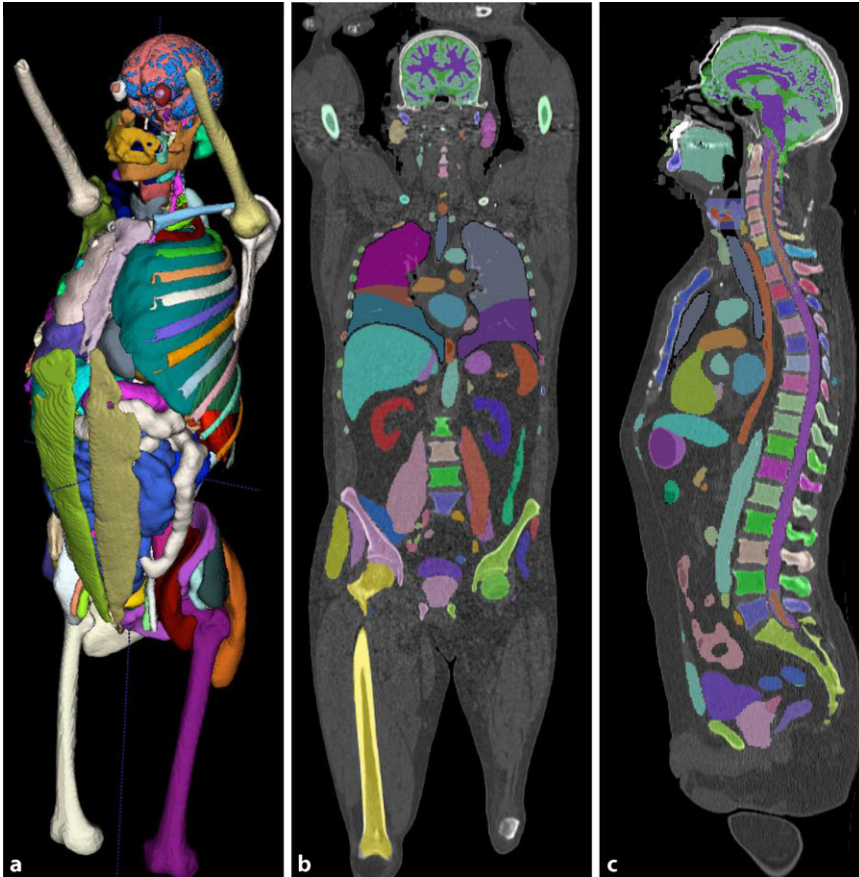


Abb. 1 ▲ Ausgabe eines Organ-Segmentierungs-Algorithmus. a 3-dimensionale Volumendarstellung, b coronarer Schnitt, c sagittaler Schnitt des Ergebnisses einer Softwarelösung zur automatisierten Konturierung von Risikoorganen. (Navarro et al., manuscript in preparation)

Group(RTOG)-0617-Studie wurde gezeigt, dass bei der Bestrahlung von Lungenkarzinomen die mittleren Bestrahlungsbelastungen von Herzkonturen, die mit einer Autokonturierungs-Software generiert worden sind, stärker mit dem Patientenüberleben korrelierten als die klinisch angewandten „manuellen“ Konturen [12]. Der verwendete Algorithmus war gemäß den Vorgaben der Studie trainiert worden und erzielte somit eine Standardisierung, die gleichzeitig eine höhere Qualität in der Nebenwirkungsvorhersage erreichte. Die Autokonturierung kann also zur Standardisierung und Qualitätssicherung beitragen.

Zielvolumendefinition

Konturierung der Tumorregion

Je nach Tumorart und Konzept ist die volumetrische Definition der Tumorregion, also des GTV, häufig der Grundstein der Zielvo-

lumendefinition. Insbesondere bei stereotaktischen Bestrahlungen kleiner Tumoren, z. B. der Lunge oder von Hirnmetastasen, entspricht das Zielvolumen dem GTV mit Hinzunahme einer isotropen Expansion. Für verschiedene Indikationen wurden bereits GTV-segmentierende Netze entwickelt [12]. Für Hirnmetastasen beispielsweise veröffentlichten die Autoren kürzlich eine Arbeit über ein neuronales Netz, welches Hirnmetastasen und das begleitende Ödem mit einer hohen Segmentierungsgüte segmentieren konnte (▣ Abb. 2, [13]). Die Reproduzierbarkeit entsprach dabei etwa der Abweichung zwischen verschiedenen Experten und auch zwischen getrennten Segmentierungsläufen des gleichen Experten. Primakov et al. stellte ein hocheffektives U-Net zur Segmentierung von Lungentumoren vor [14]. Die dadurch automatisch generierten Tumorumfänge zeigten eine stärkere Korrelation mit dem Gesamtüberleben als manuell definierte Volumina.

Automatisierte Festlegung des klinischen Zielvolumens

Der Prozess der Generierung eines CTV umfasst u. a. regionäre Lymphabflusswege. Im Gegensatz zu Risikoorganen sind diese anatomisch nicht klar abgegrenzt, sondern umfassen Anteile multipler anatomischer Komponenten (Gefäße, perivaskuläres Fett, Darm usw.). In vielen Studien wurde jedoch gezeigt, dass auch diese Art von Volumen erfolgreich automatisiert segmentiert werden kann [15–17].

In einer verblindeten Vergleichsstudie über die Bestrahlungsplanung von Mammakarzinomen konnten Kucharczyk et al. zwar eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Ärzten und einem kommerziellen Algorithmus darstellen, jedoch zeigte sich gerade für das klinische Zielvolumen der Intra-mammaria-Lymphabflusswege signifikant größere Abweichungen [18]. Die weitere Optimierung der Autokonturierung, insbesondere von kleinen intrikaten Volumina, ist also notwendig.

Bei Hirntumoren, wie dem Glioblastom, wird das CTV durch eine isotrope Expansion zur Kompensation der empirisch ermittelten Invasionstiefe um den Primärtumor oder die Resektionshöhle gebildet. Das Tumorstadium findet dabei entlang der Faserbahnen und durch die graue Substanz statt. Anatomische Strukturen wie das Ventrikelsystem oder meningeale Strukturen wie die Falx stellen dabei natürliche Barrieren dar. Durch automatisierte Segmentierung dieser Barrieren und durch eine automatisierte Definition des „kürzesten Wegs“ entlang der Anatomie ließ sich so vom GTV des Tumors das CTV definieren [19].

Erweiterte Anwendungen KI-basierter Zielvolumendefinition

Neben der Segmentierung von Organen oder Tumorgewebe könnte KI jedoch durch Extraktion komplementärer Informationen die Zielvolumendefinition noch individueller auf Patient*Innen zuschneiden. Durch Extraktion von quantitativen Bildmerkmalen, gepaart mit einer Vorhersage durch maschinelles Lernen, konnten Lymphknotenmetastasen von Prostatakarzinomen CT-basiert sensitiver diagnostiziert werden [20]. Diese Infor-

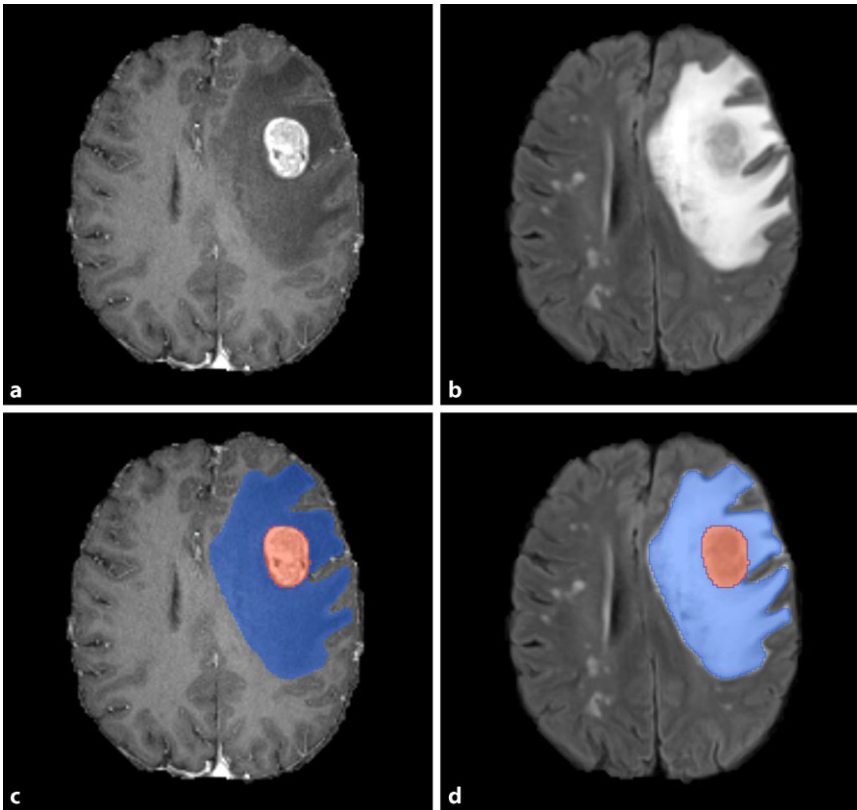


Abb. 2 ▲ Darstellung einer Hirnmetastase (a) und des begleitenden Ödems (b). Hohe Segmentierungsgüte durch automatisierte Definition des Tumolvolumens („gross tumor volume“, GTV) in rot (c) und der FLAIR-Hyperintensität in blau (d) („fluid attenuated inversion recovery“, FLAIR). (Nach [13])

mation könnte zu einer Erweiterung des Zielvolumens und auch für potenzielle Bestrahlungsdosis-Eskalationen (Boost) verwendet werden.

» Durch Anwendung von KI-Techniken können Modelle auf spezifische Patientenfälle angepasst werden

Mit einem ähnlichen Ansatz haben verschiedene Autoren durch verbesserte Postprozessierung der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder durch Bildanalyse des peritumoralen Gewebes Infiltrationszonen bestimmt, um Hirntumoren besser identifizieren können [21, 22]. Darüber hinaus könnten sog. Tumorwachstumsmodelle durch eine biophysikalische Modellierung die wahrscheinlichsten Infiltrationsgebiete errechnen [23, 24]. Durch Anwendung von KI-Techniken können diese Modelle auf spezifische Patientenfälle angepasst werden. Auch die Aggressivität der Tumoren könnte durch KI-Analysen bewertet wer-

den, was letztlich zu einer Anpassung der Therapie benutzt werden könnte [25–30].

Stand der klinischen Translation

Für die Segmentation von Risikoorganen existieren bereits multiple zugelassene Softwarelösungen. Einige dieser Implementationen umfassen Segmentationen wie z. B. Lymphabflusswege, die den CTV hinzuzurechnen sind. Die Segmentation von GTV hingegen wurde noch nicht in größerem Umfang klinisch etabliert. Insbesondere bei Abweichungen in der Bilddarstellung, z. B. durch variierende Lagerungen oder Lagerungshilfen, anatomische Veränderungen wie postoperative Veränderungen, unterschiedliche Bildaufnahmeparameter oder Artefakte, kann es zu nichtakzeptablen Segmentationsergebnissen kommen. Die manuelle Kontrolle und Anpassung bleibt somit elementarer Bestandteil der Bestrahlungsplanung.

Außerdem kann in vielen Fällen der komplexe Prozess der Zielvolumendefinition mit Verwendung multimodaler

Bildgebungsmethoden (Positronenemissionstomographie, PET; CT; MRT) und der Einfluss klinisch-pathologischer Parameter (Infiltrationsnachweis in relevante anatomische Kompartimente, extrakapsuläre Ausbreitungen usw.) bisher nicht durch Softwarelösungen abgebildet werden. Eine voll automatisierte Bestrahlungsplanung bleibt somit weiterhin in weiter Ferne.

Fazit für die Praxis

- Die Zielvolumendefinition ist zentral für die Bestrahlungsplanung in der Radioonkologie und erfordert die Expertise einer Strahlentherapeut*In.
- Durch Fortschritte in der Rechenleistung können neuronale Netze genutzt werden, um medizinische Bilddaten effektiv zu segmentieren.
- Softwarelösungen zur automatisierten Konturierung von Risikoorganen sind bereits verfügbar und zeigen eine zufriedenstellende Segmentierungsgüte.
- Teile des CTV, wie Lymphabflusswege, oder Tumoren (GTV) können durch neuronale Netze segmentiert werden.
- Die manuelle Kontrolle und Adaptation von Autosegmentationen bleibt notwendig.
- Neue Entwicklungen künstlicher Intelligenz (KI) wie Tumorwachstumsmodelle könnten zukünftig bessere personalisierte Zielvolumendefinitionen ermöglichen.
- Der komplexe Gesamtprozess einer Bestrahlungsplanung mit der Integration klinisch-pathologischer Faktoren zusammen mit multimodalen Bildgebungsinformationen lässt sich derzeit nicht in Softwarelösungen abbilden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. J. C. Peeken, MHBA
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland
jan.peeken@tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Peeken und S. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Wannemacher M, Debus J, Wenz F (Hrsg) (2006) Strahlentherapie. Springer, Berlin, Heidelberg
2. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G (2015) Deep learning. *Nature* 521:436–444
3. Truhn D, Schrading S, Haarburger C, Schneider H, Merhof D, Kuhl C (2019) Radiomic versus Convolutional Neural Networks Analysis for Classification of Contrast-enhancing Lesions at Multiparametric Breast MRI. *Radiology* 290:290–297
4. Peeken JC, Wiestler B, Combs SE (2020) Image-Guided Radiooncology: The Potential of Radiomics in Clinical Application. In: Debus J, Schober O, Kiessling F (eds) *Image Guided Radiooncology*. Springer Berlin Heidelberg, p. 773–94.
5. Ronneberger O, Philipp F, U-Net BT (2015) Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *MICCAI* 9351:234–241
6. Milletari F, Navab N, Ahmadi S-A. V-Net: Fully Convolutional Neural Networks for Volumetric Medical Image Segmentation. In: 2016 Fourth International Conference on 3D Vision (3DV). IEEE; 2016.
7. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH (2021) nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods* 18:203–211
8. Navarro F, Shit S, Ezhov I et al (2019) Shape-Aware Complementary-Task Learning for Multi-organ Segmentation. In: *MLMI Workshop 2019 MICCAI*, S 620–627
9. Navarro F, Sasahara G, Shit S, et al. A Unified 3D Framework for Organs-at-Risk Localization and Segmentation for Radiation Therapy Planning. In: 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). IEEE; 2022.
10. Zabel WJ, Conway JL, Gladwish A et al (2021) Clinical Evaluation of Deep Learning and Atlas-Based Auto-Contouring of Bladder and Rectum for Prostate Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol* 11:e80–9
11. Strolin S, Santoro M, Paolani G et al (2023) How smart is artificial intelligence in organs delineation? Testing a CE and FDA-approved Deep-Learning tool using multiple expert contours delineated on planning CT images. *Front Oncol* 13:1–13
12. Thor M, Apte A, Haq R, Iyer A, LoCastro E, Deasy JO (2021) Using Auto-Segmentation to Reduce Contouring and Dose Inconsistency in Clinical Trials: The Simulated Impact on RTOG 0617. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:1619–1626
13. Buchner JA, Kofler F, Etzel L et al (2023) Development and external validation of an MRI-based neural network for brain metastasis segmentation in the AURORA multicenter study. *Radiother Oncol* 178:109425
14. Primakov SP, Ibrahim A, van Timmeren JE et al (2022) Automated detection and segmentation of non-small cell lung cancer computed tomography images. *Nat Commun* 13:3423
15. Song Y, Hu J, Wu Q et al (2020) Automatic delineation of the clinical target volume and organs at risk by deep learning for rectal cancer postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 145:186–192
16. Wong J, Fong A, McVicar N et al (2020) Comparing deep learning-based auto-segmentation of organs at risk and clinical target volumes to expert inter-observer variability in radiotherapy planning. *Radiother Oncol* 144:152–158

Artificial intelligence in radiation oncology. Target volume definition and organ segmentation

Background: Target volume definition is a central component of radiation planning in radiation oncology. In addition to anatomical organs that are in close proximity to the irradiated target region, target volume definition is a relevant part of a radiation oncologist's medical practice. Advances in the development of artificial intelligence (AI) have produced neural networks that can be used highly effectively to segment medical image data.

Aim: To analyze the potential of AI-based autocontouring in radiation planning. The article presents the body of scientific work, existing software solutions and an outlook on future innovative solutions.

Materials and methods: A literature search (PubMed) was performed to identify relevant literature.

Results: The first approved software solutions allow automated contouring of anatomical organs. The segmentation quality for many organs is high, while certain positionally variable structures or particularly small organs still require more substantial corrections. The definition of clinical target volumes, e.g., in terms of local lymphatic drainage, achieve good reproducibility. For a variety of tumors, it has also been shown that neural networks can effectively and reproducibly define the gross tumor volume. Further developments, such as tumor growth models, may provide novel individualized definitions of target volumes.

Conclusion: AI models for autocontouring have the potential to accelerate the work of radiation oncologists through partial automation and reducing staff time, while achieving increased standardization.

Keywords

Machine learning · Algorithms · Radiotherapy · Deep learning · Precision medicine

17. Schreier J, Genghi A, Laaksonen H, Morgas T, Haas B (2020) Clinical evaluation of a full-image deep segmentation algorithm for the male pelvis on cone-beam CT and CT. *Radiother Oncol* 145:1–6
18. Kucharczyk M, Chytky Praznik K, Giambattista J et al (2022) 18: A Randomized Blinded Assessment of a Machine Learning Based Autocontouring Tool for Breast Cancer Radiotherapy Compared to Peer-Reviewed Radiation Oncologist Contours. *Radiother Oncol* 174:511
19. Shusharina N, Söderberg J, Edmunds D, Löfman F, Shih H, Bortfeld T (2020) Automated delineation of the clinical target volume using anatomically constrained 3D expansion of the gross tumor volume. *Radiother Oncol* 146:37–43
20. Peeken JC, Shouman MA, Kroenke M et al (2020) A CT-based radiomics model to detect prostate cancer lymph node metastases in PSMA radioguided surgery patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:2968–2977
21. Rathore S, Akbari H, Doshi J (2018) Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging* 5:1
22. Peeken JC, Molina-Romero M, Diehl C et al (2019) Deep learning derived tumor infiltration maps for personalized target definition in Glioblastoma radiotherapy. *Radiother Oncol* 138:166–172
23. Lipkova J, Angelikopoulos P, Wu S et al (2019) Personalized Radiotherapy Design for Glioblastoma: Integrating Mathematical Tumor Models, Multimodal Scans, and Bayesian Inference. *IEEE Trans Med Imaging* 38:1875–1884
24. Metz M-C, Ezhov I, Zimmer L et al (2023) Towards Image-Based Personalization of Glioblastoma Therapy A Clinical and Biological Validation Study of a Novel, Deep Learning-Driven Tumor Growth Model, S1–19
25. Spohn SKB, Schmidt-Hegemann N-S, Ruf J et al (2023) Development of PSMA-PET-guided CT-based radiomic signature to predict biochemical recurrence after salvage radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06195-3>
26. Spohn SKB, Farolfi A, Schandeler S et al (2022) The maximum standardized uptake value in patients with recurrent or persistent prostate cancer after radical prostatectomy and PSMA-PET-guided salvage radiotherapy—a multicenter retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50:218–227
27. Peeken JC, Asadpour R, Specht K et al (2021) MRI-based delta-radiomics predicts pathologic complete response in high-grade soft-tissue sarcoma patients treated with neoadjuvant therapy. *Radiother Oncol* 164:73–82
28. Peeken JC, Neumann J, Asadpour R et al (2021) Prognostic Assessment in High-Grade Soft-Tissue Sarcoma Patients: A Comparison of Semantic Image Analysis and Radiomics. *Cancers (Basel)* 13:1929
29. Lang DM, Peeken JC, Combs SE, Wilkens JJ, Bartzsch S (2021) Deep Learning Based HPV Status Prediction for Oropharyngeal Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 13:786
30. Navarro F, Dapper H, Asadpour R et al (2021) Development and External Validation of Deep-Learning-Based Tumor Grading Models in Soft-Tissue Sarcoma Patients Using MR Imaging. *Cancers (basel)* 13:2866