

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Radiomics zur Vorhersage der portalvenösen Tumorthrombose bei Patienten mit
HCC

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Mira Schnier
aus Freiburg im Breisgau

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

1. Gutachter:
2. Gutachter:

Tag der Promotion: 24.02.2025

Widmung

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG.....	10
2. ZIELSETZUNG	11
3. LITERATURDISKUSSION.....	12
<i>Epidemiologie und Risikofaktoren des HCC.....</i>	<i>12</i>
<i>BLCL-Staging/Therapie</i>	<i>14</i>
<i>Die maligne Pfortaderinfiltration</i>	<i>16</i>
<i>Diagnostik des HCC mit PVTT mittels bildgebender Verfahren.....</i>	<i>17</i>
<i>LI-RADS®.....</i>	<i>20</i>
<i>Tumorheterogenität</i>	<i>22</i>
<i>Radiomics.....</i>	<i>22</i>
<i>Radiomics Pipeline</i>	<i>23</i>
<i>Radiomics-Quality-Score.....</i>	<i>28</i>
5. MATERIALIEN UND METHODEN	30
<i>Studiendesign und Patientenrekrutierung.....</i>	<i>30</i>
<i>CT-Untersuchungen und Bildanalyse.....</i>	<i>32</i>
<i>Segmentierung und Texturanalyse.....</i>	<i>32</i>
<i>Statistische Auswertung</i>	<i>34</i>
4. ERGEBNISSE.....	35
<i>Grundlegende Merkmale</i>	<i>35</i>
<i>Merkmalsauswahl und Vorhersagemodell mit LASSO-Regression.....</i>	<i>45</i>
5. DISKUSSION	49
6. ZUSAMMENFASSUNG	55
LITERATURVERZEICHNIS.....	57

ANHANG	61
DANKSAGUNG	63
TABELLARISCHER LEBENSLAUF	64

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APHE	arterial phase hyperenhancement
AUC	area under the receiver operating characteristic curve
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer-Classification
CT	Computertomographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HVI	hepatic vein invasion (Leberveneninfiltration)
IQR	Interquartilsabstand
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
MRT	Magnetresonanztomographie
MVI	Macrovascular Invasion
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
PET	Positronenemissionstomographie
PVI	portal vein invasion (Pfortaderinfiltration)
PVTT	portal vein tumour thrombus
ROI	region-of-interest
VOI	volume-of-interest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte weltweite Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms pro 100.000 Personen beider Geschlechter und aller Altersklassen (adaptiert nach World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 Verfügbar unter: http://gco.iarc.fr/today , Zugriffsdatum: 21.01.2023)	12
Abbildung 2: BCLC-Klassifikation, Prognose und den Therapiealgorithmus HCC des Tumorzentrum Freiburg CCCF). Dtsch Med Wochenschr 2015; 140(14): 1063-1068 DOI: 10.1055/s-0041-1023	15
Abbildung 3: Zur Beschreibung der anatomischen Klassifizierung von Tumor-Pfortaderthrombosen, wie von der Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) vorgeschlagen. HCC, hepatozelluläres Karzinom; Vp0 = keine PVTT; Vp1 = segmentale PVI; Vp2 = rechts anteriore oder posteriore PVI; Vp3 = PVI in rechtem oder linkem Pfortaderast; und Vp4 = PVI in Hauptstamm und/oder kontralateralem Pfortaderzweig zum primär betroffenen Lappen. [30]	16
Abbildung 4: HCC in der arteriellen Kontrastmittelphase mit Hyperenhancement (CT-Untersuchung) (links). HCC in der spätvenösen Kontrastmittelphase mit typischen Washout (CT-Untersuchung) (rechts). Quelle: Bildgebung aus der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz	18
Abbildung 5: Die kontrastverstärkte CT der hepatischen arteriellen (rechts) und portalvenösen (links) Phase zeigt ein ausgedehntes, diffus wachsendes HCC linkshepatisch mit Infiltration des linken Pfortaderastes bis in die rechte Gegenseite und den Hauptstamm (Vp4). Quelle: Bildgebung aus der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz	19
Abbildung 6: LI-RADS®-Kategorien nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® [35]	21
Abbildung 7: LI-RADS®-Diagnosetabelle nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® [35]	22
Abbildung 8: Schritte der Radiomics-Pipeline. Die Radiomics-Pipeline umfasst verschiedene Schritte, die in der Abbildung oben dargestellt sind. Diese reichen von der Vorverarbeitung bis zur Bereitstellung. Die Segmentierung beinhaltet die Identifikation der relevanten Läsion, deren Segmentierung sowie die Extraktion der Bildpunktwerte. Bei der Merkmalsberechnung werden mathematisch definierte Werte für die Bildpunkte berechnet. Exemplarisch sind zwei First-order-Merkmale, Varianz und Energie, gezeigt. [47]	24
Abbildung 9: Flussdiagramm Ausschlusskriterien	31
Abbildung 10: ROI-Segmentierung eines Tumors in der späten arteriellen Phase; beispielhafte axiale und koronale Schnitte eines Beispieltumors ohne PVI vor (links) und nach der Segmentierung (rechts). (Abb. Paper)	33

Abbildung 11: Boxplots des radiomischen Merkmals der gemittelten Hounsfield-Einheiten der Tumorläsion bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase.....	36
Abbildung 12: Boxplots des radiomischen Merkmals Volumen (in ml) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase.....	37
Abbildung 13: Boxplots des radiomischen Merkmals Sphärizität (Sphericity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase	38
Abbildung 14: Boxplots des radiomischen Merkmals Sphärizität (Sphericity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase	39
Abbildung 15: Boxplots des radiomischen Merkmals Kompaktheit (Compacity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase	40
Abbildung 16: Boxplots des radiomischen Merkmals Kompaktheit (Compacity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase	41
Abbildung 17: Boxplots des radiomischen Merkmals Kurtosis bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase	42
Abbildung 18: Boxplots des radiomischen Merkmals Kurtosis bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase	43
Abbildung 19: Boxplots der radiomischen Merkmale Kompaktheit und Kurtosis bei Patienten mit und ohne PVI-Entwicklung, jeweils in venöser Phase.	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele von semantischen und agnostischen Merkmalen in Radiomics	26
Tabelle 2: Merkmalskategorien in der Radiomics-Analyse [47]	27
Tabelle 3: Ausgangscharakteristika der Patientengruppen mit und ohne zukünftige PVI [IQR = Interquartilbereich, AFP = Alpha-Fetoprotein, NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis]; *kurativ umfasst Operation und Ablation, intraarteriell umfasst transarterielle Chemoembolisation und selektive interne Radiotherapie.	45
Tabelle 4: Radiomics-Merkmale, die nach Ausschluss der Merkmale mit hoher Korrelation in die Analyse einbezogen wurden.....	46
Tabelle 5: Kontingenztabelle des Radiomics-Modells im Vergleich zur tatsächlichen Situation im Trainings- und Holdout-Validierungsdatensatz.	48

1. Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Leberkrebs und die vierthäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle [1]. Prognose und Therapie sind nach der Klassifikation der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadienabhängig, und die therapeutischen Möglichkeiten für ein fortgeschrittenes HCC sind begrenzt [2]. Es sind verschiedene Faktoren bekannt, die zu einer Prognoseverschlechterung führen. Dazu zählen neben der Anzahl und Größe der Tumorherde, einer extrahepatischen Metastasierung insbesondere die makrovaskuläre Gefäßinfiltration (MVI) von Pfortader (PVI) und/oder Lebervenen (HVI) [3-7].

Gemäß der Studie von Mähringer-Kunz et al. infiltriert das HCC bevorzugt das portalvenöse System. Während in dieser Studie der Anteil von Patienten mit einer HVI mit 12,8 % relativ hoch war, zeigten die meisten HVI-Patienten eine kombinierte Form von HVI und PVI und der Anteil der isolierten Form betrug nur 3,1 % [8]. Daher konzentriert sich die vorliegende Studie auf die Überprüfung der PVI, die isoliert und kombiniert bei 36,5 % der HCC-Diagnosen vorkam.

Die Prognose verschlechtert sich, je größer das Ausmaß der PVI ist. Es ist jedoch bemerkenswert, dass selbst eine segmentale oder subsegmentale PVI zu einer bereits schlechteren Prognose führt [6]. Obwohl die PVI also einen entscheidenden Einfluss auf Prognose und Therapie von Patienten mit HCC hat, ist die Diagnose im klinischen Alltag oft schwierig. Die Schnittbildgebung mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) nimmt hier einen wichtigen Stellenwert ein. Allerdings konnten vorangehende Studien zeigen, dass Gefäßinfiltrationen in der Schnittbildgebung häufig übersehen und erst retrospektiv im Verlauf diagnostiziert werden können [9, 10]. Die Merkmale des HCC mit makrovaskulärer Invasion können subtil sein, insbesondere bei Läsionen mit infiltrativem Erscheinungsbild, deshalb ist es eine besondere Herausforderung, diese zu diagnostizieren [11].

Die sogenannte Radiomics-Analyse beschreibt eine Methode, mit der aus Bildinformationen quantitative Merkmale extrahiert werden können und die so eine tiefere Bildanalyse ermöglicht. Bei diesem Verfahren können beispielsweise Informationen über dysplastische Veränderungen, Gefäßumbauprozesse oder Störungen in der Gewebe-Mikroarchitektur des HCC gewonnen werden. Die extrahierten Daten können anschließend mit weiteren Patientendaten kombiniert und

analysiert werden, um Modelle zu entwickeln, welche die diagnostische, prognostische und prädiktive Genauigkeit verbessern.

2. Zielsetzung

Vor diesem Hintergrund hat diese Studie das Ziel zu klären, ob es

1) quantifizierbare Radiomics-Merkmalunterschiede bei HCC mit Pfortaderinfiltration im Vergleich zu Läsionen ohne Pfortaderinfiltration gibt, was

2) die Entwicklung eines Radiomics-basierten Vorhersagemodells für die Entwicklung von PVI bei Patienten mit HCC ermöglichen würde.

Retrospektiv wurden Patienten mit HCC und einem hauseigenen, mehrphasigen CT-Scan bei der Erstdiagnose identifiziert. Dabei wurde die Subgruppe von Patienten besonders betrachtet, die bei der Diagnose keine CT-detektierbare PVI aufwiesen, diese aber im Verlauf der Erkrankung entwickelten. Mittels Propensity-Score-Matching wurde zu dieser Gruppe eine Vergleichsgruppe von Patienten mit HCC, die keine PVI entwickelten, ermittelt und beide Gruppen direkt miteinander verglichen (Nachbeobachtung bis Dez. 2021). Nach der manuellen Segmentierung des Tumors bei der Erstdiagnose wurden die Texturanalyse und die LASSO-Regression eingesetzt, um radiomische Merkmale zu finden, die für die Erkennung von PVI in diesen Gruppen geeignet sind.

3. Literaturdiskussion

Epidemiologie und Risikofaktoren des HCC

Leberkrebs ist weltweit das sechsthäufigste diagnostizierte Neoplasma und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache, mit etwa 906.000 Neuerkrankungen und 830.000 Todesfällen im Jahr 2020 [1]. Unter den Leberkrebsarten macht das HCC etwa 75 % der primären Lebertumore aus [12]. Die Inzidenzraten für HCC haben in den letzten Jahrzehnten in vielen Ländern zugenommen; sie sind bei Männern in der Regel 2- bis 4-mal so hoch wie bei Frauen [13]. Geografisch betrachtet, ist die Inzidenz weltweit in Ostasien und in Sub-Sahara Afrika am höchsten (Abb. 1) [14].

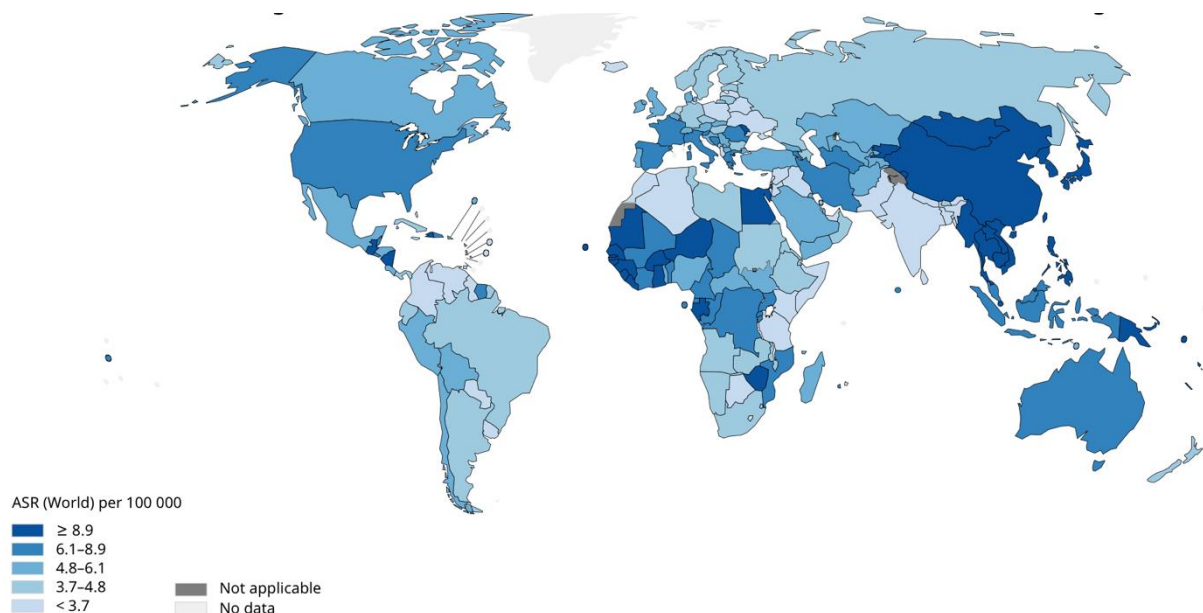


Abbildung 1: Altersstandardisierte weltweite Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms pro 100.000 Personen beider Geschlechts und aller Altersklassen (adaptiert nach World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 Verfügbar unter: <http://gco.iarc.fr/today>, Zugriffsdatum: 21.01.2023)

In 70 bis 80 Prozent der Fälle entwickelt sich ein HCC im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose [15]. Dabei handelt es sich um eine irreversible Leberzellschädigung, die zum fibrösen Umbau der Leber führt [16]. In den restlichen 20 bis 30 Prozent der Fälle entwickelt sich ein HCC hauptsächlich vor dem Hintergrund einer Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV) oder einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NASH) [17, 18] oder, seltener, eines Adenoms [19].

Einer Leberzirrhose können unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen, und zwar chronische Hepatitis B- oder C-Infektionen oder nutritiv-toxische Einflüsse (hier ist primär die durch vermehrten Alkoholkonsum hervorgerufene äthyltoxische Leberzirrhose zu nennen), zu den selteneren Ursachen zählen etwa eine Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Cholangitis und die primär sklerosierende Cholangitis sowie Stoffwechselerkrankungen. Ebenso können hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden einer nicht-alkoholischen fettigen Lebererkrankung (NAFLD) entstehen [20].

In Ostasien und Afrika südlich der Sahara sind eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus und eine Aflatoxin-B1-Exposition die häufigsten Risikofaktoren, in Europa, Japan und Nordamerika hingegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie Alkoholkonsum [15].

In den westlichen Ländern steigt parallel die Inzidenz der NASH – einer Präkanzerose, die als Folge des metabolischen Syndroms auftritt – und verstärkt diesen Trend auch dort [15].

Gegenwärtig entwickeln sich die metabolischen Risikofaktoren für HCC, einschließlich des metabolischen Syndroms, Adipositas, Typ-II-Diabetes und der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung, immer mehr zu HCC-Ursachen und könnten in naher Zukunft gemeinsam die Hauptursache für HCC weltweit werden, während die Inzidenz aufgrund von HBV oder HCV wahrscheinlich zurückgehen wird [15, 20].

Der zu erwartende Rückgang der virusbedingten HCC-Inzidenz lässt sich zurückführen auf HBV-Impfprogramme, die eine erfolgreiche Strategie im Bereich der öffentlichen Gesundheit darstellen, und auf die HCV-Behandlung (Interferon und direkt wirkende Virostatika), die das Risiko der HCC-Entwicklung verringern könnte, insbesondere bei Patienten mit anhaltender viraler Reaktion [15].

Obwohl die Bedeutung nichtviraler Risikofaktoren für die Belastung durch Leberkrebs immer wichtiger wird, bleibt die Eliminierung der Virushepatitis die wichtigste Strategie für die Primärprävention von Leberkrebs weltweit, da HBV- und HCV-Infektionen für 56 % bzw. 20 % der Todesfälle durch Leberkrebs weltweit verantwortlich sind [21].

BLCL-Staging/Therapie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der HCC-Patienten hängt signifikant von dem Tumorstadium sowie der Therapie ab. Um die Prognose einzuschätzen, werden verschiedene Prognose Scores verwendet. In den westlichen Ländern wird der Algorithmus der Barcelona Clinic Liver Cancer [22] von der European Association for the Study of the Liver (EASL), der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und den meisten Leitlinien befürwortet. Denn dieser berücksichtigt in seiner Prognose den Allgemeinzustand des Patienten (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS), das Tumorausmaß und die Leberfunktion (Child-Pugh-Score). In der BCLC-Klassifikation werden fünf Stadien unterschieden: Stadium 0 und die Stadien A bis D (Abb. 2). Eine Therapieempfehlung wird ebenfalls in Abhängigkeit von der Klassifikation und dem Tumorstadium gegeben. Die Behandlung des HCC lässt sich grob in die Kategorien operativ bzw. lokal-ablativ, lokoregionär und systemisch einteilen [23]. Bei der Klassifizierung ist das Vorliegen einer vaskulären Invasion oder extrahepatischer Ausbreitung von entscheidender Bedeutung, da diese Patienten als BLCL-C oder BCLC-D eingestuft werden und von einer kurativen Behandlung ausgeschlossen werden [24, 25].

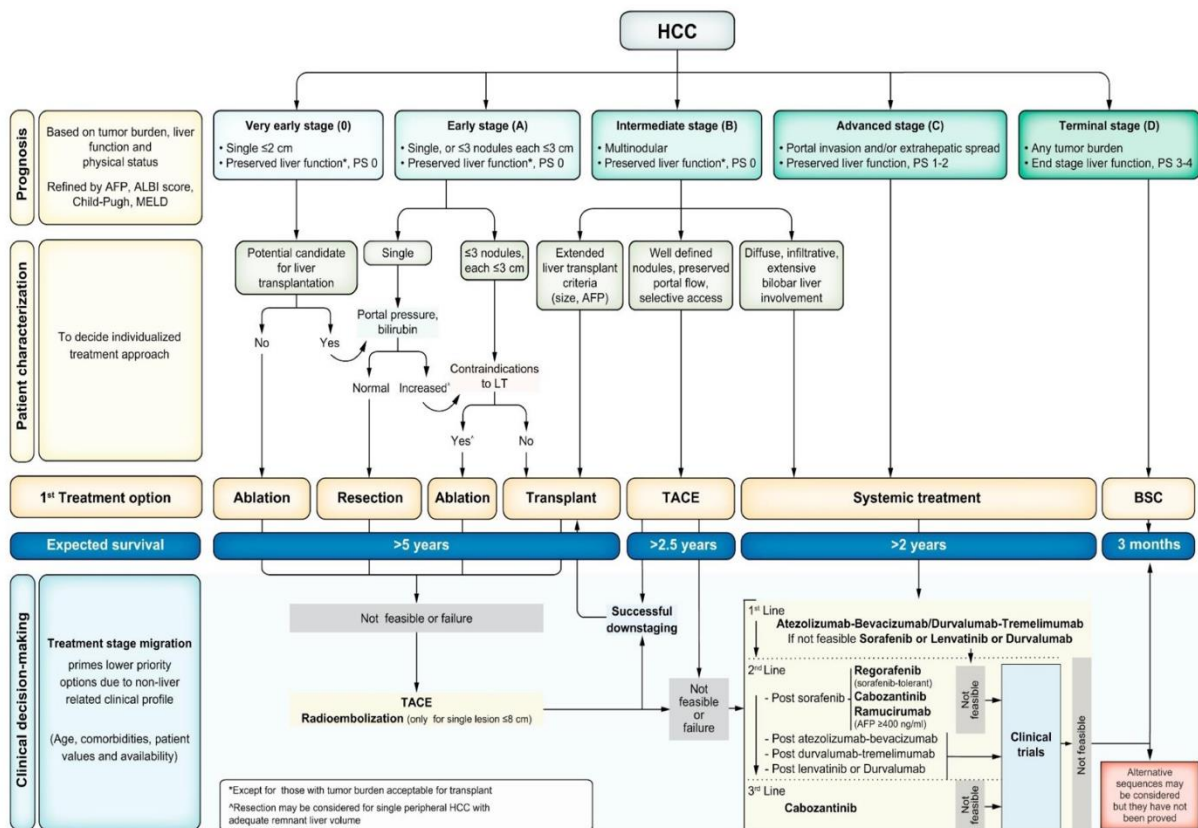


Abbildung 2: BCLC-Klassifikation, Prognose und den Therapiealgorithmus HCC des Tumorzentrums Freiburg CCCF. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(14): 1063-1068
DOI: 10.1055/s-0041-1023

Lokale und regionale Therapien sind nach wie vor ein Hauptpfeiler der kurativen und palliativen Behandlung von Patienten mit HCC. Gegenwärtig mehren sich die Hinweise auf eine mögliche Kombination der lokalen und regionalen Behandlungsoptionen untereinander sowie mit anderen Behandlungsmodalitäten, die das Potenzial haben, die HCC-Therapie weiter zu individualisieren. Letztendlich sollte jedoch immer eine multidisziplinäre Tumorkonferenz in einem spezialisierten Zentrum über das weitere Vorgehen entscheiden [22, 26].

Seit 2022 gibt es eine überarbeitete Fassung der BCLC-Klassifikation, die u.a. eine Entwicklung der Ereignisse und der klinischen Entscheidungsprozesse bei Progression nach der Erstdiagnose berücksichtigt [27]. Diese empfiehlt, bei BCLC-Stadium C die systemische Therapie. Als Erstlinientherapie haben die Kombinationen entweder von Atezolizumab und Bevacizumab oder von Durvalumab und Tremelimumab den Wirkstoff Sorafenib abgelöst. Sorafenib wird nun als Ersatzwirkstoff empfohlen [25].

Die maligne Pfortaderinfiltration

Das hepatozelluläre Karzinom neigt zur vaskulären Infiltration. Dies kann entweder makroskopisch oder mikroskopisch erfolgen. Die makrovaskuläre Invasion bezieht sich auf die grobe Invasion in die Hauptpfortader und ihre Äste, die Lebervenen oder die Vena cava inferior in der Leber [10, 23], während die mikroskopische vaskuläre Invasion als Tumor in einem von Endothel ausgekleideten Gefäßraum definiert ist, der nur durch Mikroskopie identifiziert werden kann [28].

Die makrovaskuläre Infiltration kann zu der Entwicklung einer Pfortadertumorthrombose (PVTT) führen. Diese wird von der Liver Cancer Study Group of Japan in fünf Klassen eingeteilt (Abb. 3) die sich nach dem Grad der Tumorbeteiligung richten: Vp0 = keine PVTT; Vp1 = segmentale PVI; Vp2 = rechts anteriore oder posteriore PVI; Vp3 = PVI in rechtem oder linkem Pfortaderast; Vp4 = PVI in Hauptstamm und/oder kontralateralem Pfortaderzweig zum primär betroffenen Lappen. [29, 30]

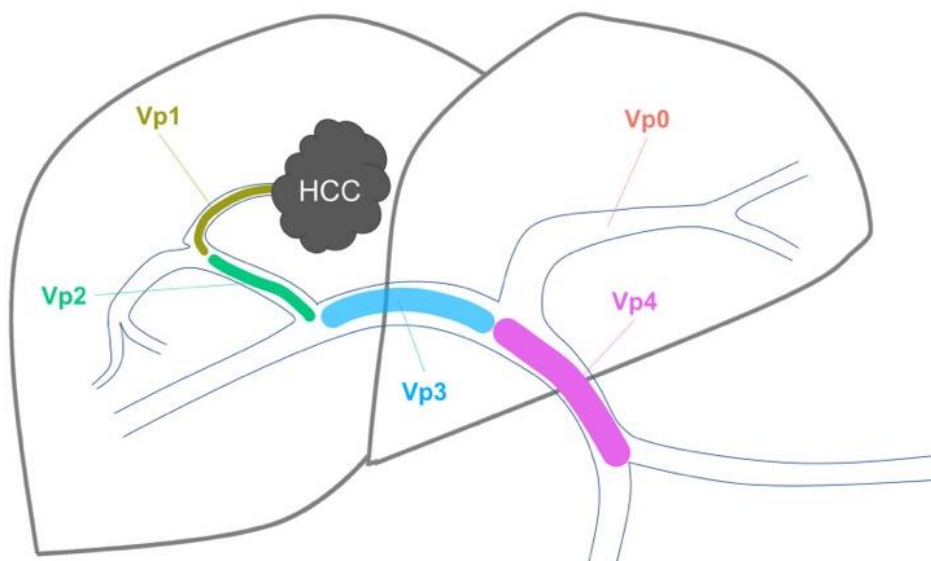


Abbildung 3: Zur Beschreibung der anatomischen Klassifizierung von Tumor-Pfortaderthrombosen, wie von der Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) vorgeschlagen. HCC, hepatozelluläres Karzinom; Vp0 = keine PVTT; Vp1 = segmentale PVI; Vp2 = rechts anteriore oder posteriore PVI; Vp3 = PVI in rechtem oder linkem Pfortaderast; und Vp4 = PVI in Hauptstamm und/oder kontralateralem Pfortaderzweig zum primär betroffenen Lappen. [30]

Die PVTT macht 90 % der vaskulären Tumordinfiltration aus [8]. Sie ist eine häufige und hochgradig prognostisch relevante Komplikation des HCC, die in bis zu 40 % der Fälle auftritt [23].

Die negative Prognose ist auf eine Kombination einzelner Faktoren zurückzuführen, darunter ein intrinsisches aggressives Tumorverhalten, eine geringere Behandlungsfähigkeit aufgrund der portalen Hypertension und eine verschlechterte Leberfunktionsreserve. Die Behinderung des portalen Blutflusses kann zu einem Anstieg des portalvenösen Blutdrucks führen und Aszites, hepatische Enzephalopathie, Leberversagen und Ösophagusvarizen verursachen [23, 28].

Deshalb stuft das BCLC-Staging-System die Patienten mit PVTT als mindestens fortgeschrittenes HCC (BCLC-Stadium C) und empfiehlt keine potenziell kurativen Behandlungsmodalitäten wie etwa Resektion, Transplantation oder lokale Ablation [2, 31], da die Überlebensrate niedrig ist und es nach der Transplantation häufig zu Rezidiven kommt [2].

Die durchschnittliche Überlebenszeit mit PVTT beträgt ca. 7,2 Monate, ohne PVTT 35,7 Monate [6]. Dabei ist die Prognose umso schlechter, je größer das Ausmaß der Infiltration ist. Allerdings führt schon die Infiltration von segmentalen Pfortaderästen zu einer deutlich schlechteren Prognose [6].

Diagnostik des HCC mit PVTT mittels bildgebender Verfahren

Die Diagnose eines HCC bei zirrhotischen oder Hochrisikopatienten wird nichtinvasiv mit verschiedenen kontrastmittelverstärkten Bildgebungsmodalitäten gestellt, und zwar dann, wenn die typischen HCC-Merkmale bei Läsionen von mehr als 1 cm Größe nachgewiesen werden können. Zu diesen gehören eine Kontrastmittelanreicherung in arterieller Phase (APHE), Auswaschung in der portalvenösen oder verzögerten Phase und das Vorhandensein einer kontrastmittelanreichernden Kapsel (Abb.4) [2, 32, 33].



Abbildung 4: HCC in der arteriellen Kontrastmittelfase mit Hyperenhancement (CT-Untersuchung) (links). HCC in der spätvenösen Kontrastmittelfase mit typischen Washout (CT-Untersuchung) (rechts). Quelle: Bildgebung aus der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz

Die mehrphasige kontrastverstärkte CT wird als nichtinvasive Bildgebungsmethode für die HCC-Diagnose eingesetzt. Wird im Rahmen der Bildgebung eine Pfortaderthrombose diagnostiziert, so muss differenziert werden, welche Ätiologie diese Thrombose hat [11].

Die Merkmale des HCC mit makrovaskulärer Invasion können subtil sein, insbesondere bei Läsionen mit infiltrativem Erscheinungsbild, deshalb ist es eine besondere Herausforderung, diese zu diagnostizieren [34].

Als Referenzstandard für die Diagnose einer makrovaskulären Invasion gilt zwar die histopathologische Charakterisierung des Thrombus, doch in der klinischen Routinepraxis ist diese in der Regel nicht durchführbar, da es sich um ein invasives Verfahren handelt, das nicht vor Komplikationen oder Fehlern bei der Probenahme gefeit ist [2].

Die beiden von der EASL empfohlenen bildgebenden Befunde für die Diagnose einer makrovaskulären Invasion in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung umfassen das Vorhandensein einer arteriellen Kontrastmittelanreicherung und einer eingeschränkten Diffusion innerhalb des Pfortaderthrombus [2].

Die CT ist der Goldstandard zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumorthrombus, die von einer segmentalen Pfortaderinvasion bis zum Verschluss des Hauptfortaderstammes reichen kann (Abbildung 5).

Bei zirrhotischen Patienten können blande Thromben mit HCC-Läsionen koexistieren, was die Differentialdiagnose besonders schwierig macht [10]. Eine unauffällige Pfortaderthrombose manifestiert sich als hypodenser Füllungsdefekt innerhalb der Hauptpfortader oder ihrer Äste im CT ohne Kontrastmittelanreicherung in jeder Phase und zeigt keine Kontinuität mit begleitenden HCC-Läsionen [11]. Ein Fallstrick ist eine blande Thrombose in der akuten Phase, die als hyperdichter luminaler Defekt mit Gefäßerweiterung auf einem nativen CT erscheinen kann. Bei einer chronischen Thrombose können sich innerhalb des Thrombus oder der Gefäßwand Verkalkungen bilden, die nicht mit kontrastmittelanreicherndem Gewebe verwechselt werden sollten [11]. Ein weiterer häufiger Fallstrick ist das Auftreten von Kontrastmittelmischungsartefakten während der hepatischen arteriellen Phase, die fälschlicherweise als Anreicherung interpretiert werden können [11]. Diese Artefakte verschwinden jedoch in der portalvenösen und verzögerten Phase vollständig.

HCCs mit makrovaskulärer Invasion stellen sich typischerweise als Tumorthrombus neben einer Leberläsion dar, die die typischen Merkmale eines HCCs aufweist. Merkmale der CT-Bildgebung, die auf das Vorliegen einer Tumorthrombose hinweisen, sind ein vergrößerter Durchmesser der Pfortader und eine deutliche Anhebung des Weichteilgewebes im Gefäßlumen in der arteriellen Phase, gefolgt von einer Auswaschung in der portalvenösen und verzögerten Phase [11].

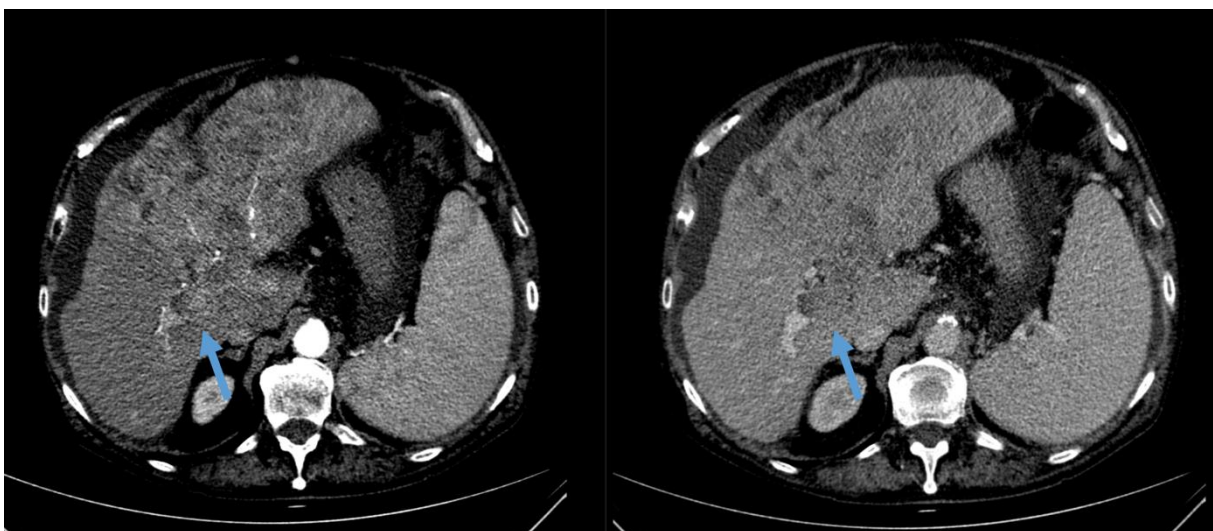


Abbildung 5: Die kontrastverstärkte CT der hepatischen arteriellen (rechts) und portalvenösen (links) Phase zeigt ein ausgedehntes, diffus wachsendes HCC linkshepatisch mit Infiltration des linken

LI-RADS®

Das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018 gibt einen Rahmen für die standardisierte Interpretation von CT- und MRT-Untersuchungen von Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms vor. Dieses Klassifizierungssystem wird vom American College of Radiology herausgegeben und von der AASL unterstützt [31].

Die Befundkategorien basieren auf bildmorphologischen Haupt- und Hilfskriterien. Zu den Hauptkriterien gehören arterielles Hyperenhancement, venöses Washout, KM-Anreicherung der Kapsel des Tumors, Größe sowie Größenzunahme (bei vorliegenden Voruntersuchungen) [35].

Mithilfe dieser Hauptkriterien (Abb. 6) können intrahepatische Raumforderungen in die Gruppen LR-NC (Bildgebung nicht ausreichend für eine Klassifizierung) über LR-1 (sicher benigne) bis LR-5 (sicher HCC) sowie LR-TVI („Tumor in Vein“, Invasion eines venösen Gefäßes) eingeteilt werden. LR-M umfasst hoch malignitätsverdächtige, aber nicht HCC-spezifische Läsionen.



CT/MRT LI-RADS® v2018

Unbehandelte Observation ohne histologischen Nachweis bei [Patienten mit hohem HCC-Risiko](#)

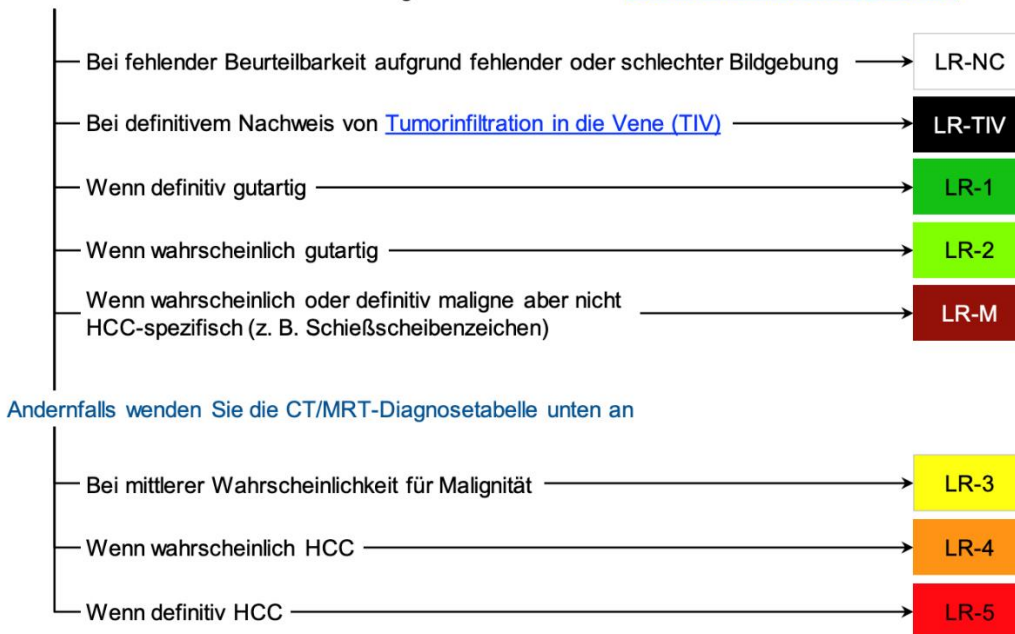


Abbildung 6: LI-RADS®-Kategorien nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® [35]

Falls mithilfe der Hauptkriterien keine eindeutige Zuordnung erfolgen kann, können Hilfskriterien (Abb.7) herangezogen werden. Sichtbarkeit im Ultraschall ohne Kontrastmittel (malignom-, aber nicht explizit HCC-typisch), eine Kapsel ohne KM-Aufnahme oder eine mosaikartige Binnenstruktur der suspekten Raumforderung (HCC-typisch) sprechen u. a. für Malignität, für Benignität dagegen u. a. Größenstabilität über mehr als zwei Jahre oder Größenregredienz. Diese Hilfskriterien erlauben es, die suspekten Raumforderung eine Kategorie herauf- oder herabzustufen, bis einschließlich LR-4. Ein Hochstufen einer LR-4-Raumforderung auf LR-5 ist allerdings nicht möglich, da eine sichere LR-5-Einordnung nur anhand der Hauptkriterien zulässig ist. In solchen Fällen erfolgt in der Regel eine bioptische Sicherung [35].

CT/MRT Diagnosetabelle

Hyperenhancement in der arterielle Phase (APHE)		Kein APHE		APHE (kein Rim-Zeichen)		
Größe der Observation (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Beachte Hauptmerkmale: • Anreichernde "Kapsel" • "Washout" (nicht peripher) • Schwellenwachstum	Keines	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Eines	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ zwei	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observationen in dieser Kategorie werden nach zusätzlichem Hauptmerkmal kategorisiert:

- LR-4 - bei anreichernder Kapsel
- LR-5 – bei nicht-peripherem Washout oder Schwellenwachstum

Abbildung 7: LI-RADS®-Diagnosetabelle nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® [35]

Tumorheterogenität

Heterogenität bei Tumoren zeichnet sich durch intratumorale räumliche Unterschiede in Bezug auf Zellularität, Angiogenese, extravaskuläre extrazelluläre Matrix und Nekrosebereiche aus [36]. Sie lässt sich sowohl auf genetischer als auch auf histopathologischer Ebene darstellen. Tumoren mit großer Heterogenität weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf, was auf eine intrinsische aggressive Biologie zurückzuführen ist [37]. Es ist schwierig, die räumliche und zeitliche intratumorale Heterogenität anhand von Stichproben oder Biopsien zu beurteilen, da diese nicht das gesamte Ausmaß der phänotypischen oder genetischen Variation innerhalb eines Tumors repräsentieren [38]. Die bildbasierte Phänotypisierung, die eine Quantifizierung des Tumorphänotyps durch medizinische Bildgebung darstellt, ist eine vielversprechende Entwicklung für die Präzisionsmedizin [39]. Aktuelle Studien erforschen den Mehrwert von Radiomics bei der Quantifizierung dieser Heterogenität [11, 40, 41].

Radiomics

In der medizinischen Bildgebung werden computereextrahierte Tumormerkmale in Algorithmen zur computergestützten Diagnose eingesetzt [42]. Radiomics beschreibt

hierbei eine Technologie, die dazu dient, physiologische und pathologische Informationen aus routinemäßig aufgenommenen Bildern wie CT, MRT, Positronenemissionstomographie (PET) oder Ultraschall in hochdimensionale quantitative Bildgebungsdaten umzuwandeln [43, 44]. Für die Stadieneinteilung der Leberfibrose, die Differenzialdiagnose fokaler Leberläsionen und die Vorhersage des Überlebens oder des Ansprechens auf eine HCC- Behandlung hat sich dieses Verfahren bereits als vielversprechend erwiesen [11, 45]. In Bezug auf Pfortaderthrombosen zeigte eine Studie von Canellas et al. [11] eine hervorragende diagnostische Leistung der CT-basierten Texturanalyse zur Unterscheidung von blanden und Tumor-Thromben, die 96 % der Thromben korrekt klassifizierte. Radiomics-Analysen bauen darauf auf, dass mit der gezielten Auswertung der in den Bildern vorhandenen Daten ein erhöhter Erkenntnisgewinn verbunden ist. So stellten Philippe Lambin et al. in einer 2012 erschienenen Publikation die Hypothese auf, dass die quantitative Analyse von Bildmerkmalen der semantischen Begutachtung der Bilder durch einen Arzt überlegen ist [46].

Dies beruht unter anderem darauf, dass das menschliche Auge lediglich dazu in der Lage ist, eine gewisse Anzahl an Graustufen zu unterscheiden. Im Fall von CT-Aufnahmen können jedoch 4096 Abstufungen je Bildpunkt vorliegen [47]. Das Ziel von Radiomics ist die Umwandlung von Bildern in quantitativ auswertbare Daten weg von der radiologischen qualitativen Beschreibung [48].

Die phänotypischen Beobachtungen aus der Bildgebung werden mit genotypischen Ausprägungen oder auch klinischen Zielparametern wie Therapieerfolg und Langzeitüberleben in Beziehung gesetzt. Die aus den Bilddaten extrahierten quantitativen Parameter werden mit Hilfe statistischer Modelle oder Methoden des maschinellen Lernens mit den Zielparametern verknüpft. Die einzelnen Schritte von den radiologischen Rohdaten bis hin zur Vorhersage der Zielparameter werden als Radiomics-Pipeline bezeichnet [36, 47].

Radiomics Pipeline

Der klassische Radiomics-Ansatz besteht aus mehreren aufeinander aufbauenden Komponenten (Abb.8). Zu den wichtigsten Schritten gehören Datenakquisition, Datenmanagement, Datenvorverarbeitung, Segmentierung von relevanten Bildregionen, die Berechnung und Auswahl von quantitativen Bildmerkmalen sowie die

Erstellung eines Radiomics-Modells, das diagnostisch und prognostisch genutzt werden kann. Jeder dieser Schritte sollte standardisiert erfolgen, um die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten sowie die möglichen Fehlerquellen zu minimieren [49].

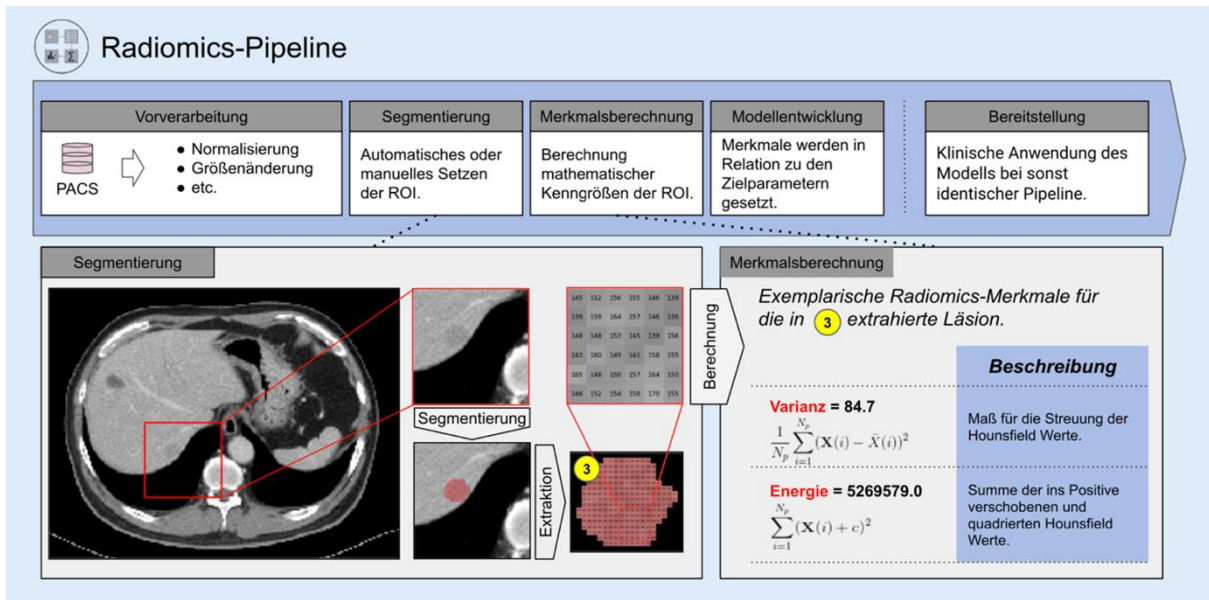


Abbildung 8: Schritte der Radiomics-Pipeline. Die Radiomics-Pipeline umfasst verschiedene Schritte, die in der Abbildung oben dargestellt sind. Diese reichen von der Vorverarbeitung bis zur Bereitstellung. Die Segmentierung beinhaltet die Identifikation der relevanten Läsion, deren Segmentierung sowie die Extraktion der Bildpunktwerte. Bei der Merkmalsberechnung werden mathematisch definierte Werte für die Bildpunkte berechnet. Exemplarisch sind zwei First-order-Merkmale, Varianz und Energie, gezeigt. [47]

1) Datenakquisition

In einem ersten Schritt werden medizinische Bilder mit CT, MRT, US oder PET für einzel- oder multizentrische Studien mit retrospektiven oder prospektiven Kohorten und unterschiedlichen Aufgabenstellungen erfasst. Damit keine Verzerrungen aufgrund inkonsistenter Pixel, Graustufen oder variabler Auflösungen entstehen und eine praktikable und wiederholbare Analyse gewährleistet werden kann, ist eine Bildvorverarbeitung mit Resampling und Normalisierung unverzichtbar [47].

Bei CT-Aufnahmen sind exemplarisch Entscheidungen zur gewählten Schichtdicke und dem eingesetzten Rekonstruktionskernel von Bedeutung [48, 50]. Hinzu kommen Unterschiede in der applizierten Kontrastmittelflussgeschwindigkeit, die die Graustufenintensität verändern könnte [49].

2) Datenmanagement

Es ist eine anspruchsvolle informationstechnologische Aufgabe, multidimensionale und speicherintensive Datensätze, die je nach Studiendesign dynamischen Änderungen unterworfen sind, zu verwalten. Die Datenquelle ist normalerweise das Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS) eines Krankenhauses. Die ethischen und datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen sollten bei der Pseudonymisierung, Verschlüsselung und Langzeitaufbewahrung beachtet werden [51].

3) Datenvorverarbeitung

In den verschiedenen Radiomics-Softwarepakete [52, 53] sind Funktionen für die automatische Datenvorverarbeitung enthalten. Da deren Ergebnisse jedoch nicht für alle Fragestellungen ausreichend sind, kann eine speziell angepasste Vorverarbeitung notwendig sein. Damit die Qualität des Bildmaterials bewertet kann, müssen Ausreißer analysiert bzw. identifiziert werden. Zu den geläufigen Vorverarbeitungsschritten gehören außerdem Datennormalisierung und Größenanpassung durch Interpolation [47].

4) Segmentierung von relevanten Bildregionen

Für ein Radiomics-Projekt ist es essenziell, die korrekten interessierenden Regionen (ROI) oder interessierenden Volumina (VOIs) auszuwählen. Für deren Segmentierung stehen normalerweise drei Methoden zur Verfügung: manuell, halbautomatisch und automatisch. Am häufigsten wird noch die manuelle Segmentierung verwendet, die darauf beruht, dass der Radiologe die Läsionen manuell identifiziert und beschriftet. Allerdings ist sie zeitaufwändig, wenig effizient und variiert zwischen den einzelnen Operateuren. (Halb-)automatisierte Segmentierungen, die häufig mit KI-Methoden eingesetzt werden, könnten die Konsistenz der Ergebnisse erhöhen [49, 54].

5) Berechnung und Auswahl von quantitativen Bildmerkmalen

Aus den 2D-ROIs oder 3D-VOIs können verschiedene Merkmale extrahiert werden, die als Grundlage für die Radiomics-Analyse herangezogen werden. Diese können in

zwei Typen unterteilt werden: "semantische" und "agnostische" Merkmale (Tabelle 1) [44]. Zu den "semantischen" Merkmalen gehören qualitative Merkmale wie Lage, Form, Größe, Nekrose und Vaskularität. Die "agnostischen" Merkmale beziehen sich dagegen auf unsichtbare Merkmale von Läsionen (Tabelle 2), die mathematisch-quantitativ beschrieben werden und sich grob in vier Typen einteilen lassen: (1) morphologische Merkmale, die als statistische Werte ausgedrückt werden; (2) Merkmale erster Ordnung (Histogramm-Merkmale), die die Verteilung der verschiedenen Graustufen der Läsion widerspiegeln und hauptsächlich die Standardabweichung, Energie, Entropie, Kurtosis, Schärfe, Schiefe und Varianz umfassen; (3) Merkmale zweiter Ordnung (textuelle Merkmale), die die Heterogenität des Tumors unter Berücksichtigung der räumlichen Beziehungen zwischen Pixeln oder Voxeln beschreiben, wobei üblicherweise eine Graustufen-Ko-Occurrence-Matrix und eine Graustufen-Lauflängenmatrix verwendet werden; und (4) Merkmale höherer Ordnung, die unter Verwendung verschiedener Filter wie Wavelet-Transformationen, Laplace-Filter und Minkowski-Funktionen extrahiert werden [37, 45, 49, 55].

Semantisch	Agnostisch
Größe	Histogramm
Lage	Haralick Texturen
Form	Laws Texturen
Vaskularität	Wavelets
Spikulation	Minkowski Funktionale
Nekrose	Laplace Transformationen
Anhänge oder Lepidics	Fraktale Dimensionen

Tabelle 1: Beispiele von semantischen und agnostischen Merkmalen in Radiomics. [44]

Merkmalskategorie	Beschreibung
Shape features	Geometrische Eigenschaften der „Region of Interest“ (ROI). Es werden Maße wie Flächengröße, Durchmesser, Ausdehnung und Volumen verwendet
First-order statistics	Verteilung der einzelnen Pixelwerte ohne Berücksichtigung räumlicher Aspekte. Histogramm-basierte Eigenschaften wie Mittelwert, Median, Maximum, Minimum und andere statistische Maße
Second-order statistics	Diese beinhalten Textureigenschaften, die durch die Berechnung statistischer Korrelationen benachbarter Bildpunkt看werte gewonnen werden. Sie liefern ein Maß für die räumliche Anordnung und damit für die Heterogenität innerhalb der ROI
Higher-order statistics	Die Berechnung der oben genannten Merkmalskategorien an Bildern, die aus den Primärbildern abgeleiteten Bildern, z.B. durch Anwendung von Filtern zur Glättung, Kantendetektion oder Glättung, Kantendetektion oder Texturanalyse

Tabelle 2: Merkmalskategorien in der Radiomics-Analyse [47]

Redundante und irrelevante Merkmale würden jedoch die Genauigkeit und Robustheit des Modells beeinträchtigen und sind daher nicht erwünscht. Um eine Überanpassung zu vermeiden und die Genauigkeit zu verbessern, müssen vor der Modellierung zur Dimensionalitätsreduktion aus einer großen Anzahl von extrahierten Merkmalen die signifikantesten und informativsten ausgewählt werden. Dieser Schritt wird üblicherweise von Methoden des maschinellen Lernens durchgeführt, z. B. mittels filterartigen Methoden wie der Korrelation oder der univariaten Regression und bei Einbettungsmethoden wie dem Algorithmus der kleinsten absoluten Schrumpfung und dem Auswahloperator (LASSO) [49, 56].

6) Erstellung und Anwendung des Radiomics-Modells

Der letzte Schritt besteht darin, die zuvor berechneten Merkmale mit den festgelegten Zielparametern zu verknüpfen. Um eine genotypische Ausprägung vorherzusagen, kann es erforderlich sein, viele Merkmale gewichtet zu kombinieren. Dies kann z. B. mit Hilfe von KI-Methoden erfolgen [45].

Als Radiomics-Modell bezeichnet man also eine Umwandlung der Eingabewerte in die Zielparameter [47]. Dafür stehen zahlreiche Verfahren zur Auswahl.

Klinische aufgabenorientierte Modelle werden unter Verwendung ausgewählter signifikanter Merkmale erstellt, ggf. unter Hinzufügung einiger klinischer Indikatoren

und Laborindizes. Beim traditionellen maschinellen Lernen werden in der Regel logistische Regression, Support Vector Machines, Entscheidungsbäume, Random Forests, K-nearest neighbor und Clustering-Analysen usw. verwendet. Nach Parmar et al. [57] hat die Wahl der Modellierungsmethode einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse der Radiomics-Analyse. Daher können verschiedene Methoden angewandt werden, um das Modell mit der besten Leistung in der Praxis auszuwählen [45].

Um die Parameter des Modells festzulegen, werden im ersten Schritt die vorhandenen Beispieldaten in Trainings-, Validierungs- und Testdaten unterteilt. Mithilfe der Trainingsdaten wird das Modell erstellt und solange optimiert, bis es zufriedenstellende Ergebnisse bei den Validierungsdaten liefert. Zuletzt wird überprüft, wie präzise das trainierte Modell Zielparameter für die bisher unbekanntes Testdaten vorhersagen kann. Da deren Zielparameter bekannt sind, kann die Sensitivität und die Spezifität des Modells durch Metriken wie beispielsweise die AUC („area under the receiver operating characteristic curve“) bestimmt und somit die Qualität bestimmt werden [47].

Das erstellte und getestete Modell kann z. B. als Teil einer Software oder als Nomogramm zur Verfügung gestellt werden.

Die größte Herausforderung besteht in der optimalen Erfassung und Integration verschiedener multimodaler Datenquellen in einer quantitativen Weise, die eindeutige klinische Vorhersagen liefert. Dadurch wird eine genaue und robuste Ergebnisvorhersage in Abhängigkeit von den zu treffenden Entscheidungen ermöglicht. Es gibt inzwischen viele veröffentlichte Prognosemodelle, die sowohl krankheits- als auch behandlungsspezifische Faktoren berücksichtigen. Diesen Modellen mangelt es jedoch häufig an einer standardisierten Bewertung ihrer Leistungsfähigkeit, Reproduzierbarkeit und/oder ihres klinischen Nutzens [58]. Für eine standardisierte Bewertung sowohl der wissenschaftlichen Integrität als auch der klinischen Relevanz der zahlreichen publizierten Radiomics-Studien, die sich aus dem raschen Wachstum dieses Gebietes ergeben, wurde 2017 der Radiomics-Quality-Score vorgeschlagen [59].

Radiomics-Quality-Score

Lambin et al. [59] entwickelten einen modalitätsunabhängigen Radiomics-Qualitätsscore, der auf 16 Kriterien mit unterschiedlicher Gewichtung basiert. 36

Punkte können maximal erreicht werden. Obwohl die Verwendung von standardisierten Bildakquisitionsprotokollen gemäß den publizierten Empfehlungen zu diesen Kriterien gehört, hat sie mit einem Punkt nur einen geringen Einfluss. Softwarebasierte Korrektur- oder Harmonisierungstechniken für multizentrische Daten werden, möglicherweise aufgrund des Veröffentlichungsdatums, nicht explizit erwähnt; stattdessen wird die Verwendung eines Phantoms zur Bewertung von Variationen in radiomischen Merkmalswerten empfohlen. Mit 7 Punkten wird der Verwendung eines prospektiven Designs und der Studienregistrierung besondere Bedeutung beigemessen, mit bis zu 5 Punkten auch der Verwendung eines Validierungsdatensatzes. Mit 3 Punkten ist auch die Verwendung von Techniken zur Merkmalsreduktion, die das Risiko einer Überanpassung reduzieren, ein relevantes Kriterium. Mit jeweils 2 Punkten sind insbesondere die Bewertung des Mehrwerts des radiomischen Ansatzes im Vergleich zum aktuellen Goldstandard sowie die klinische Relevanz und der Nutzen wichtige Faktoren. Der Score empfiehlt auch die Kombination radiomischer Daten mit klinischen, molekularen und genomischen Daten.

5. Materialien und Methoden

Studiendesign und Patientenrekrutierung

Diese retrospektive Kohortenstudie entspricht den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 und wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Genehmigungsnummer 2018-13619). Die Patientenakten und -informationen wurden vor der Analyse anonymisiert.

Das konkrete methodische Vorgehen lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Zunächst wurden mit Hilfe einer prospektiv geführten klinischen Datenbank, die 1998 an unserem Universitätsklinikum eingerichtet wurde, sämtliche Patienten mit gesichertem HCC, die am Universitätsklinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz behandelt wurden, extrahiert [60]. Die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms wurde durch Biopsie oder bildgebende Verfahren gemäß den Klassifikationen der EASL oder AASLD gestellt. So wurde eine große klinische Registrierungseinheit (CRU) aufgebaut, die mit fast 2200 Patienten eine der größten HCC-Patientenkohorten in Deutschland darstellt.

Für die Studie galten folgende Einschlusskriterien: 1) Alter > 18 Jahre, 2) HCC-Diagnose zwischen 2005 und 2018, 3) keine Vorbehandlung und 4) hausinterne mehrphasige CT-Untersuchung mit Kontrastmittel bei Erstdiagnose. Die Nachbeobachtungszeit endete am 31. Dezember 2021.

Alle Schnittbilder der so ermittelten 1.311 Patienten wurden analysiert und nach den oben genannten Kriterien selektiert. Waren zur Erstdiagnose keine hausinternen CT-Bilder vorhanden, insbesondere bei initial externer Bildgebung oder MRT-Untersuchung, wurde nach Alternativen gesucht. Diese sollten nicht mehr als drei Monate vom Erstdiagnosedatum abweichen und ebenfalls vor Behandlungsbeginn akquiriert worden sein.

Insgesamt wurden 453 Patienten aus verschiedenen Gründen aus dem Kollektiv ausgeschlossen (Abb. 9), so dass schließlich ein Studienkollektiv von 858 Patienten zur Verfügung stand.

- n = 148 hatten bereits eine Vorbehandlung

- n = 204 auswärtige Bildgebung / keine adäquate Alternative vorhanden

- n = 96 MRT/ keine adäquate Alternative vorhanden
- n = 5 Sonstige / insuffiziente Bildgebung

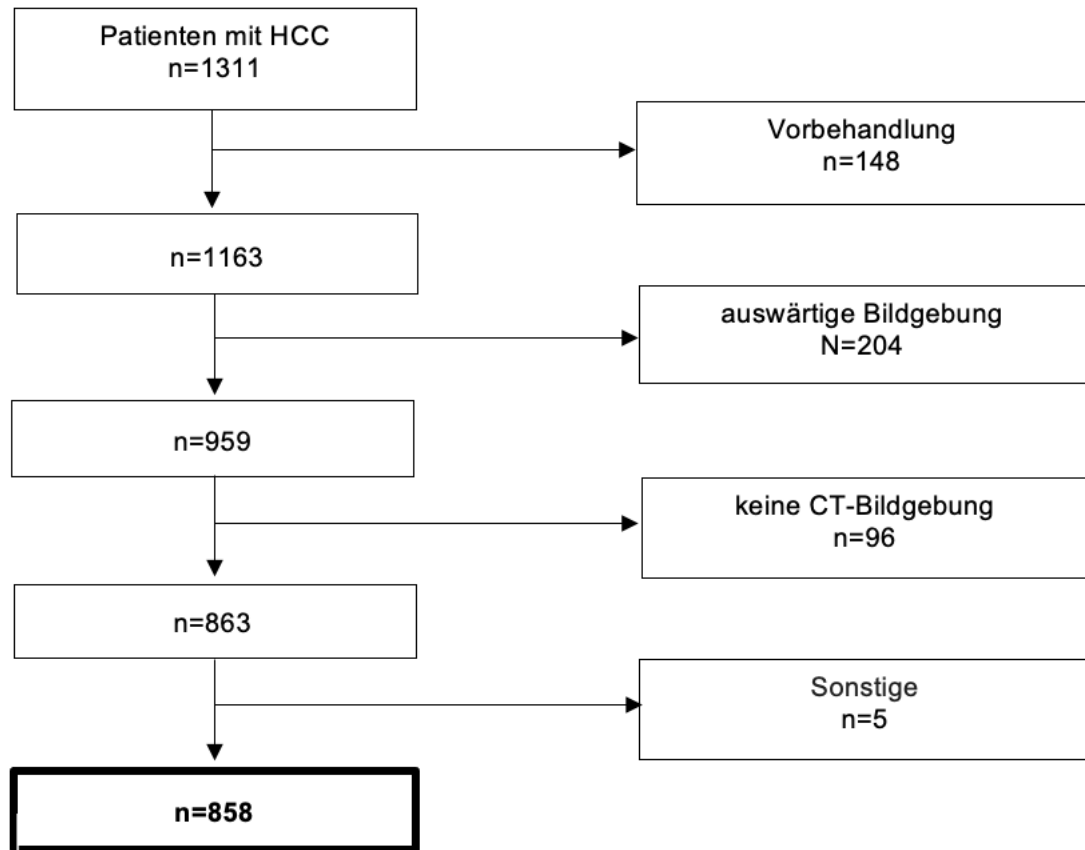


Abbildung 9: Flussdiagramm Ausschlusskriterien

Das Studienkollektiv wurde entsprechend dem Krankheitsverlauf in drei Gruppen eingeteilt: 1) Patienten, die bereits zur Erstdiagnose eine PVI aufwiesen, 2) Patienten, die erst in im Krankheitsverlauf eine PVI entwickelten und 3) Patienten, die während der Therapie und den Nachbeobachtungen keine PVI zeigten. So standen für die Auswertung 151 Patienten mit einer initialen PVI, 44 Patienten mit einer sich im Verlauf der Erkrankung entwickelnden PVI und 663 Patienten ohne Entwicklung einer PVI zur Verfügung.

CT-Untersuchungen und Bildanalyse

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten hatten zum Erstdiagnosezeitpunkt eine hausinterne kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung des Abdomens und des Beckens. Die Untersuchungen wurden in der portalvenösen Phase durchgeführt und 70 Sekunden nach Verabreichung des intravenösen Kontrastmittels aufgenommen. Bei allen Patienten wurden insgesamt 80-120 ml nichtionisches, iodiertes Kontrastmittel (370 mg I/ml) mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/s intravenös injiziert. Die Scan-Protokolle und -Parameter umfassten eine Schichtdicke von 3 mm, eine automatische Röhrenstrommodulation und eine Gantry-Rotationszeit von 0,5 Sekunden. Bei allen Patienten wurden multiplanare Reformationen in der koronalen und sagittalen Ebene mit einer Schichtdicke von 3 mm durchgeführt.

Die CT-Untersuchungen wurden entweder mit einem Philips iCT- oder einem Philips Brilliance-Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande) in der späten arteriellen und portalvenösen Phase durchgeführt. Der verwendete Rekonstruktionsmodus war iDose Level 3 mit einem Standard-(B)-Filter und einer 512x512-Matrix. Die Spannung der CT-Röntgenröhre betrug 80 kV für die späte arterielle Bildgebung und 120 kV für die portalvenöse und verzögerte Phase.

Für die Extraktion und die daran anschließende Analyse wurden die Bilddaten aus dem Picture Archiving and Communication System (PACS, SECTRA, Linköping, Schweden) abgerufen. Der nächste Schritt war die Anordnung der Schnittbilder mit den jeweiligen Kontrastmittelphasen im PACS-Viewer nach vorher festgelegten Layout-Regeln.

Drei zertifizierte Radiologen (RK, SS, FH), die über langjährige Erfahrung in der Leberbildgebung verfügten, analysierten die CT-Bilder retrospektiv. Bei Bedarf wurde mithilfe etablierter Bildgebungskriterien zwischen blanden und Tumor-Thromben unterschieden [11, 34]. Fragwürdige Bildgebungsstudien wurden in einem zweiten Durchgang von zwei der Radiologen analysiert, bis zu Konsensfindung.

Segmentierung und Texturanalyse

Die ROI-Segmentierung und Texturanalyse erfolgte mit der Software LifeX (www.lifexsoft.org) [56]. Für die Datenextraktion und Merkmalsanalyse wurden

dreidimensionale ROIs für das gesamte Tumervolumen erstellt. Bei multifokalen Lebertumoren wurde der Haupttumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für die Segmentierung ausgewählt.

Die Segmentierung erfolgte sowohl in der arteriellen als auch in der portalvenösen Phase manuell durch zwei Auswerter (FS und MS) nach Konsensbesprechung der Tumorränder (Abb. 10).

Die Einstellungen für die radiomische Analyse umfassten zunächst die Normalisierung der Voxel auf 2 mm in allen Achsen und die Konzentration auf den Hounsfield-Bereich zwischen -64 und 448 Hounsfield-Einheiten mit einer festen Bin-Breite von 128.

Insgesamt wurden 52 Texturmerkmale für jede der beiden Phasen berechnet, was 104 Texturmerkmale ergibt.

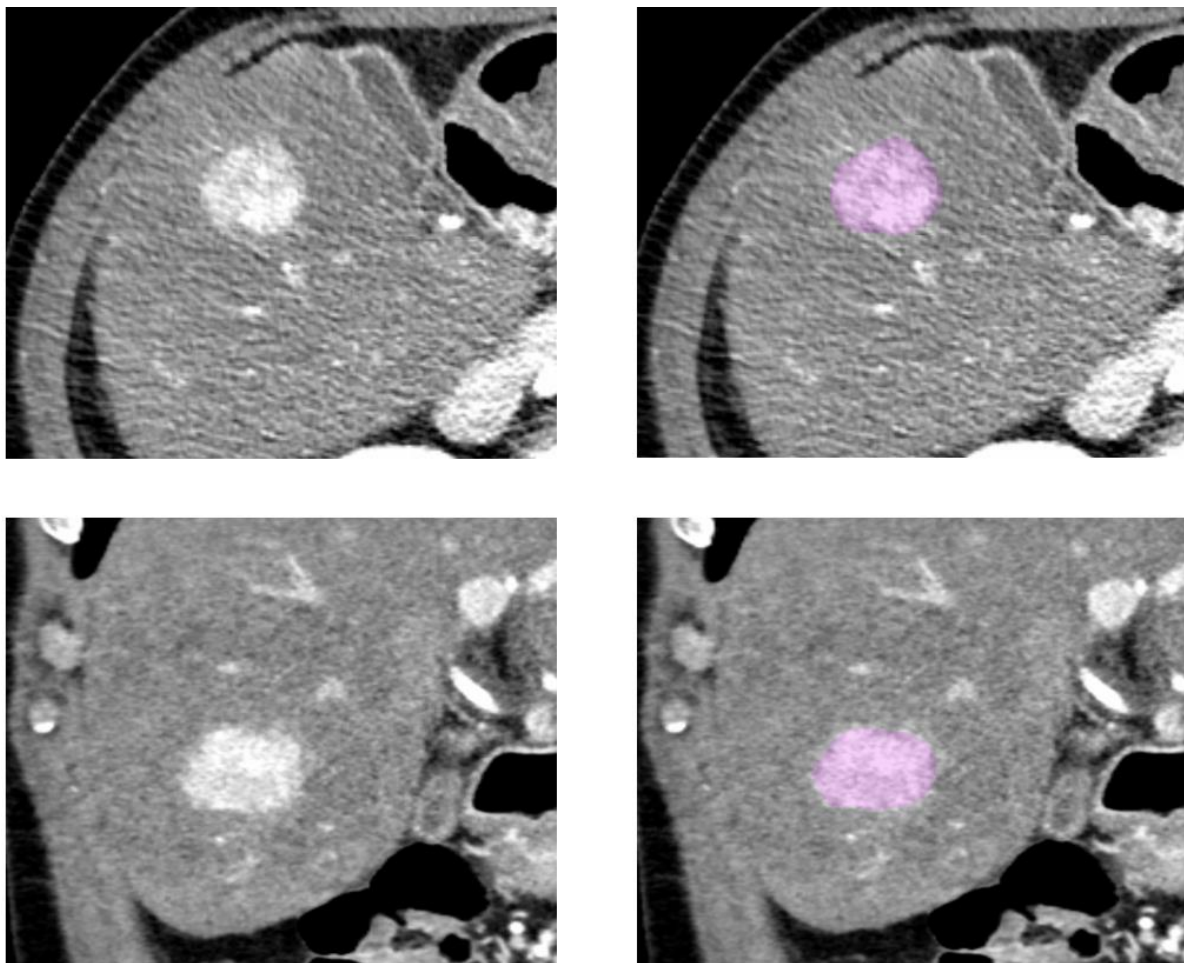


Abbildung 10: ROI-Segmentierung eines Tumors in der späten arteriellen Phase; beispielhafte axiale und koronale Schnitte eines Beispieltumors ohne PVI vor (links) und nach der Segmentierung (rechts). (Abb. Paper)

Statistische Auswertung

Für die primäre Datenerfassung sowie einen Teil der Auswertungen wurde Microsoft Excel (Version 16.77.1, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim) verwendet.

Die Aufbereitung und Analyse der Daten erfolgte mit R 4.0.3 (A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, <https://www.R-project.org>; zuletzt abgerufen am 31.10.2022).

Mittels Propensity Score Matching unter Berücksichtigung der Größe und Anzahl der intrahepatischen Läsionen, des Wachstumstyps, des Musters der arteriellen Kontrastmittelanreicherung, des Child-Pugh-Stadiums, der Alpha-Fetoprotein (AFP)-Werte und der nachfolgenden Therapie wurde zu der Subgruppe von Patienten, die im Verlauf eine PVI entwickelten, eine gematchte Gruppe von Patienten ermittelt, die im Nachbeobachtungszeitraum keine PVI entwickelten. Für das Propensity Score Matching wurde das R-Paket "matchIt" verwendet.

Die LASSO-Regression wurde mit dem R-Paket "glmnet" durchgeführt (<https://CRAN.R-project.org/package=MatchIt>, <https://CRAN.R-project.org/package=glmnet>, letzter Zugriff: 31.10.2022).

Zur Identifizierung redundanter Merkmale wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet und bei hoher Korrelation ($r > 0,9$) ein Merkmal weggelassen.

Für das prädiktive Modell wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 80 % zu 20 % in eine Trainings- und eine Holdout-Validierungsgruppe eingeteilt.

Die LASSO-Regression wurde mit Hilfe eines Kreuzvalidierungsansatzes auf der Trainingsmenge durchgeführt, der Test des Modells erfolgte auf der unabhängigen Validierungsmenge. Die Trainingsdaten bildeten somit die Grundlage unseres Algorithmus. Da es sich um eine rein explorative Analyse handelt, sind die p-Werte zunächst rein deskriptiv zu bewerten. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner als 0,05 gewertet.

4. Ergebnisse

Grundlegende Merkmale

Die führende Tumorformation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde bei den 151 Patienten mit initialer PVI, bei den 44 Patienten mit PVI-Entwicklung im Verlauf und bei 213 zufällig ausgewählten Patienten ohne PVI-Entwicklung von oben beschriebenen 661 Patienten mittels Radiomics ausgewertet.

Das mediane Nachbeobachtungsintervall der Patienten ohne PVI betrug 680 Tage (Interquartilsabstand (IQR): 270 - 1240 Tage). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer PVI betrug in der Kohorte der HCC-Patienten, die erst im Verlauf der Erkrankung eine PVI entwickelten, 209 Tage (IQR: 84 - 419 Tage).

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median des Hounsfield-Mittelwertes in arterieller Phase 64,7 HU (IQR 56 – 76,2 HU). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median des Hounsfield-Mittelwertes 65,6 (IQR 54,8 – 83,8). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median des Hounsfield-Mittelwertes 77,9 HU (IQR 67 – 97,5 HU). Die Verteilungen der Gruppen mit PVI im Verlauf und initialem PVI unterschieden sich nicht signifikant, die beiden anderen paarweisen Vergleiche waren signifikant (Abb. 11).

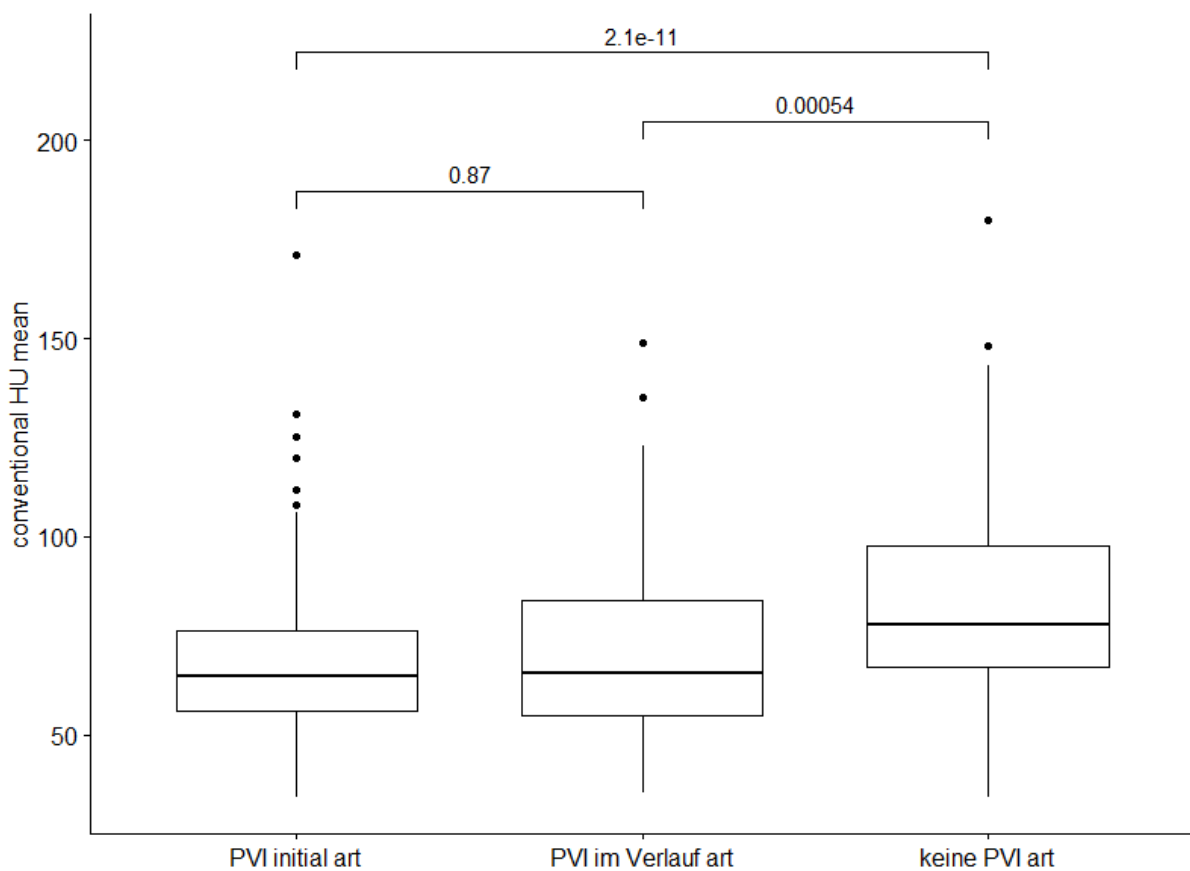


Abbildung 11: Boxplots des radiomischen Merkmals der gemittelten Hounsfield-Einheiten der Tumorkläsion bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase

Hounsfield-Mittelwert, arterielle Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	64,7	56,0	76,2
PVI im Verlauf	65,6	54,8	83,8
keine PVI	77,9	67,0	97,5

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median des Volumens 805 ml (IQR 398 – 1265 ml). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median des Volumens 90,4 ml (IQR 38,2 – 313 ml). In der Gruppe der Patienten die keine PVI entwickelten betrug der Median des Volumens 16,7 ml (IQR 6,0 – 40,7 ml). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb.12).

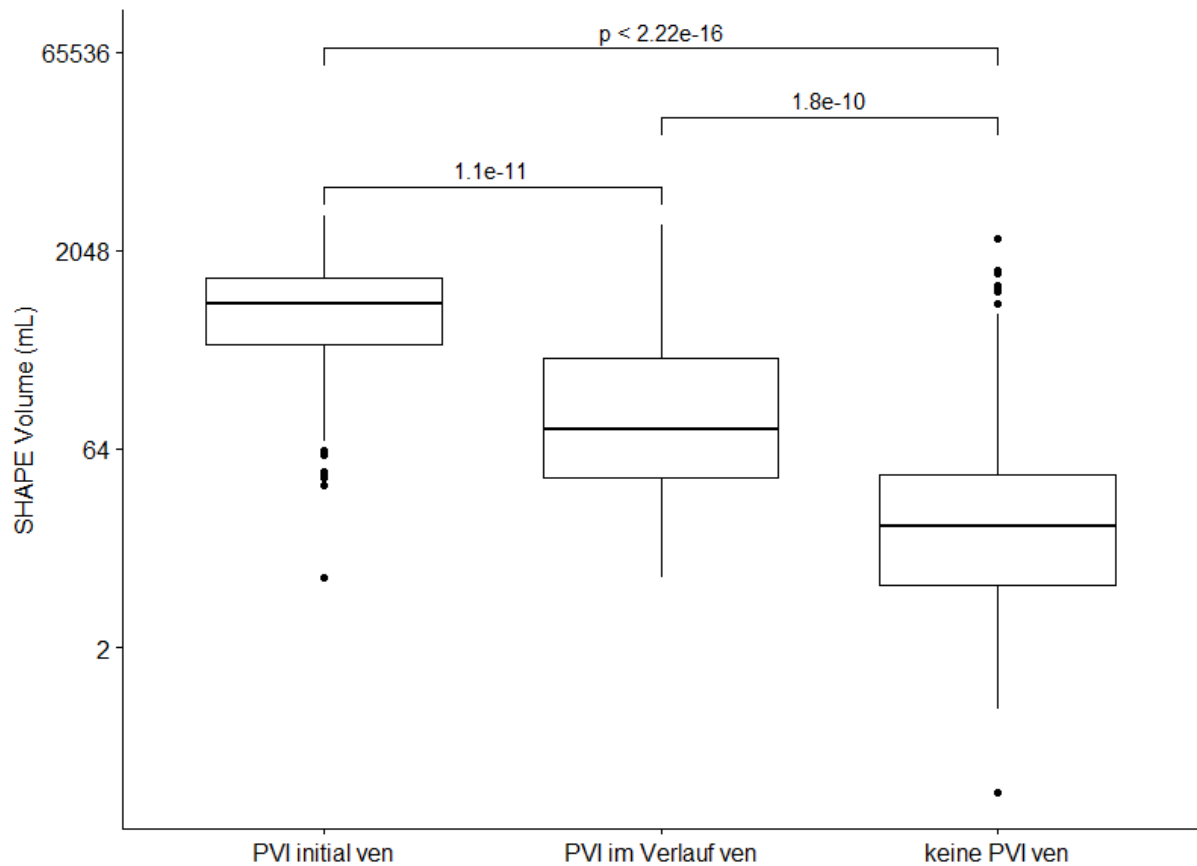


Abbildung 12: Boxplots des radiomischen Merkmals Volumen (in ml) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase

Volumen in ml, venöse Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	805	398	1265
PVI im Verlauf	90,4	38,2	313
keine PVI	16,7	6,0	40,7

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median der Sphärizität in der arteriellen Phase 0,921 (IQR 0,892 – 0,944). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median der Sphärizität 0,94 (IQR 0,916 – 0,973). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median der Sphärizität 0,982 (IQR 0,939 – 1). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb. 13).

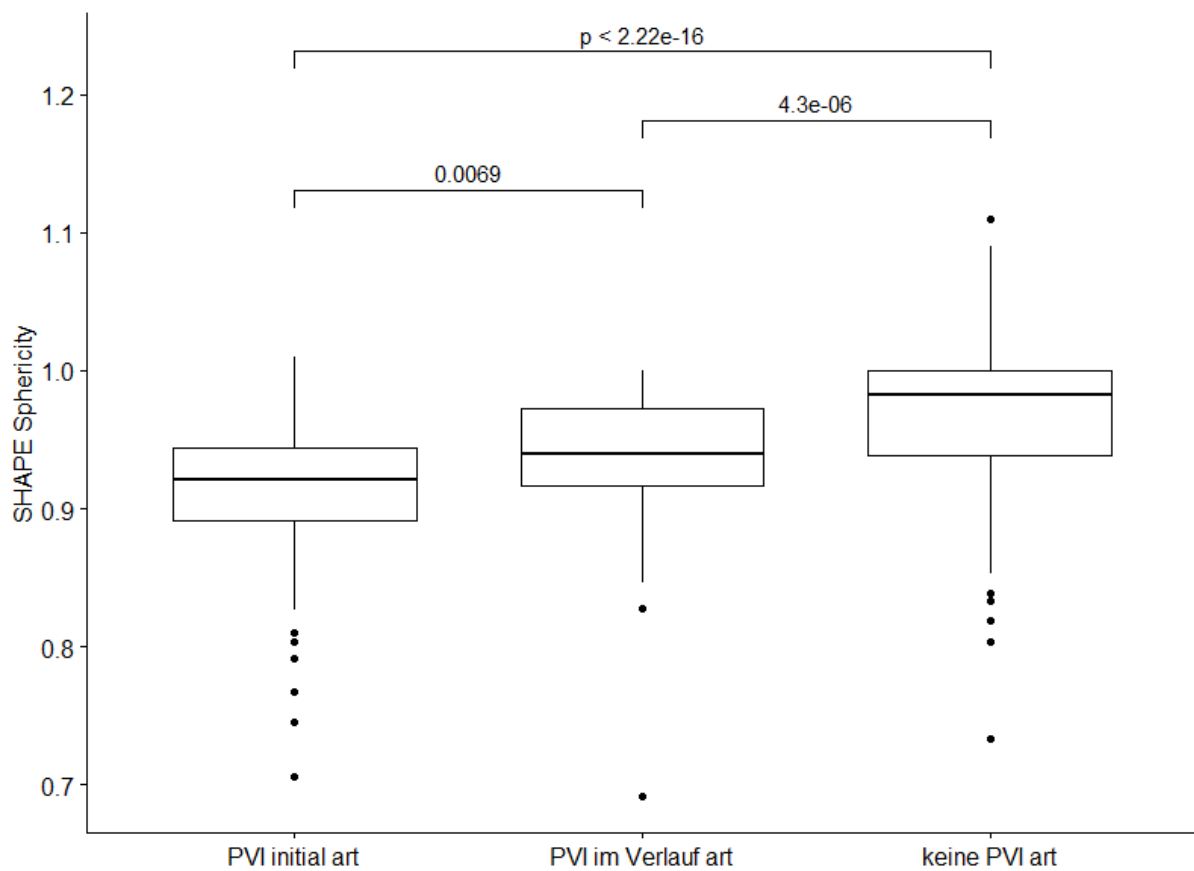


Abbildung 13: Boxplots des radiomischen Merkmals Sphärizität (Sphericity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase

Sphärizität, arterielle Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	0,921	0,892	0,944
PVI im Verlauf	0,94	0,916	0,973
keine PVI	0,982	0,939	1

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median der Sphärizität in der venösen Phase 0,921 (IQR 0,892 – 0,944). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median der Sphärizität 0,94 (IQR 0,916 – 0,973). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median der Sphärizität 0,982 (IQR 0,939 – 1). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb.14).

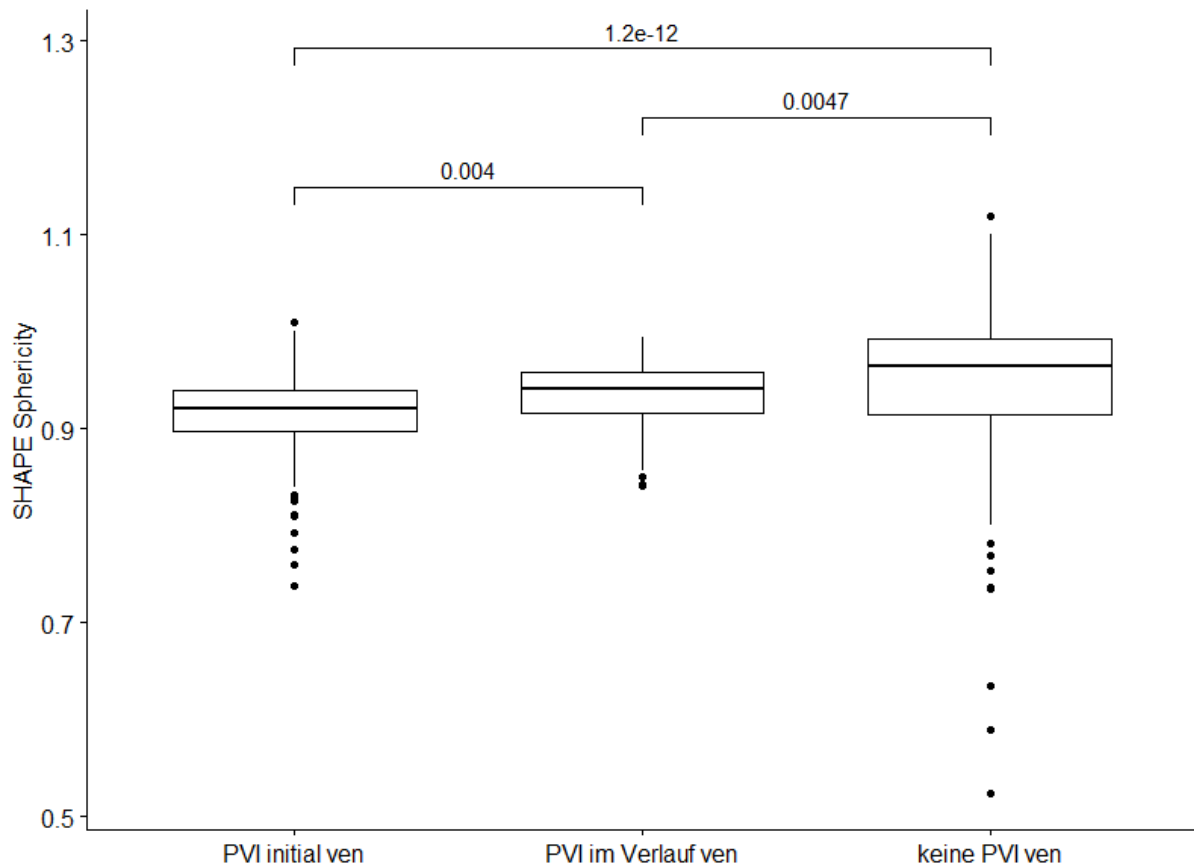


Abbildung 14: Boxplots des radiomischen Merkmals Sphärizität (Sphericity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase

Sphärizität, venöse Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	0,921	0,898	0,939
PVI im Verlauf	0,942	0,916	0,959
keine PVI	0,965	0,914	0,993

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median der Kompaktheit in der arteriellen Phase 9,01 (IQR 7,08 – 10,9). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median der Kompaktheit 4,81 (IQR 3,47 – 6,94). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median der Kompaktheit 2,81 (IQR 1,92 – 3,78). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb. 15).

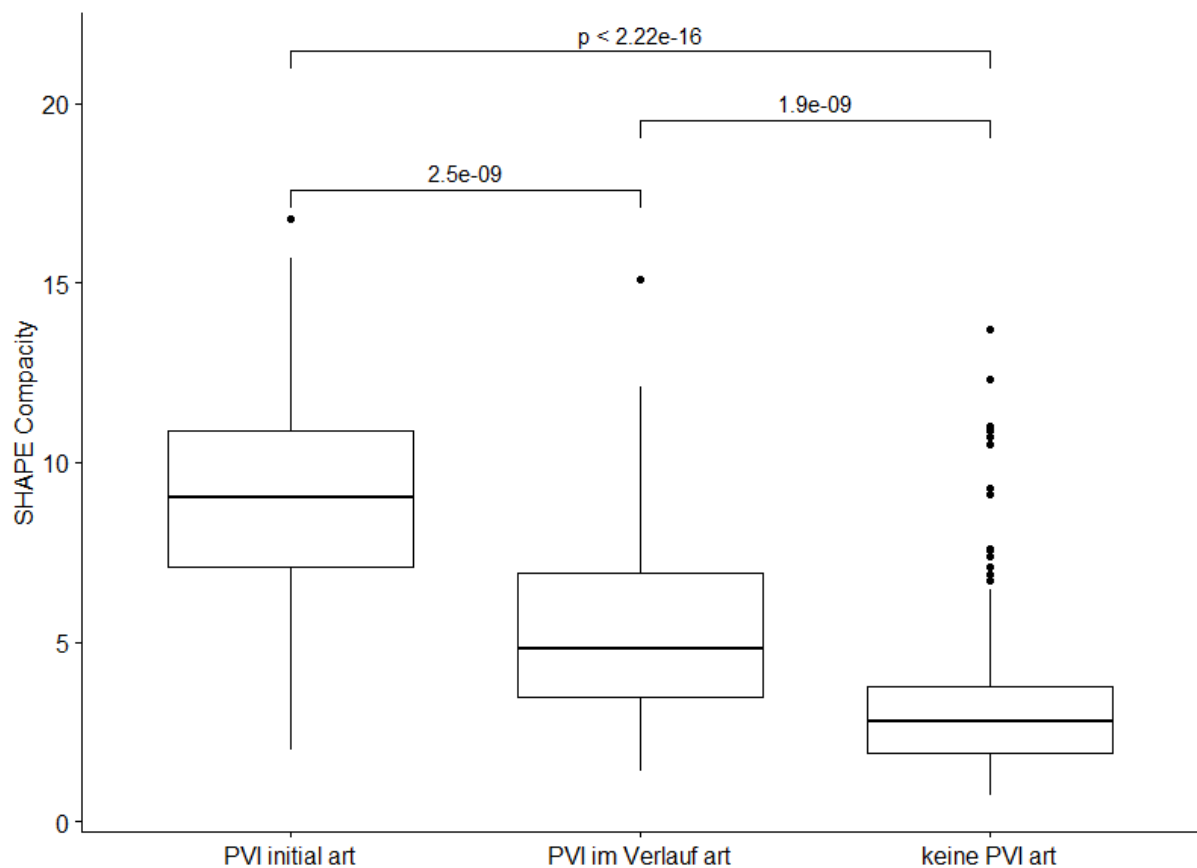


Abbildung 15: Boxplots des radiomischen Merkmals Kompaktheit (Compacity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase

Kompaktheit, arterielle Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	9,01	7,08	10,9
PVI im Verlauf	4,81	3,47	6,94
keine PVI	2,81	1,92	3,78

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median der Kompaktheit in der venösen Phase 9,78 (IQR 7,74 – 11,4). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median der Kompaktheit 4,68 (IQR 3,52 – 7,14). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median der Kompaktheit 2,6 (IQR 1,83 – 3,74). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb. 16).

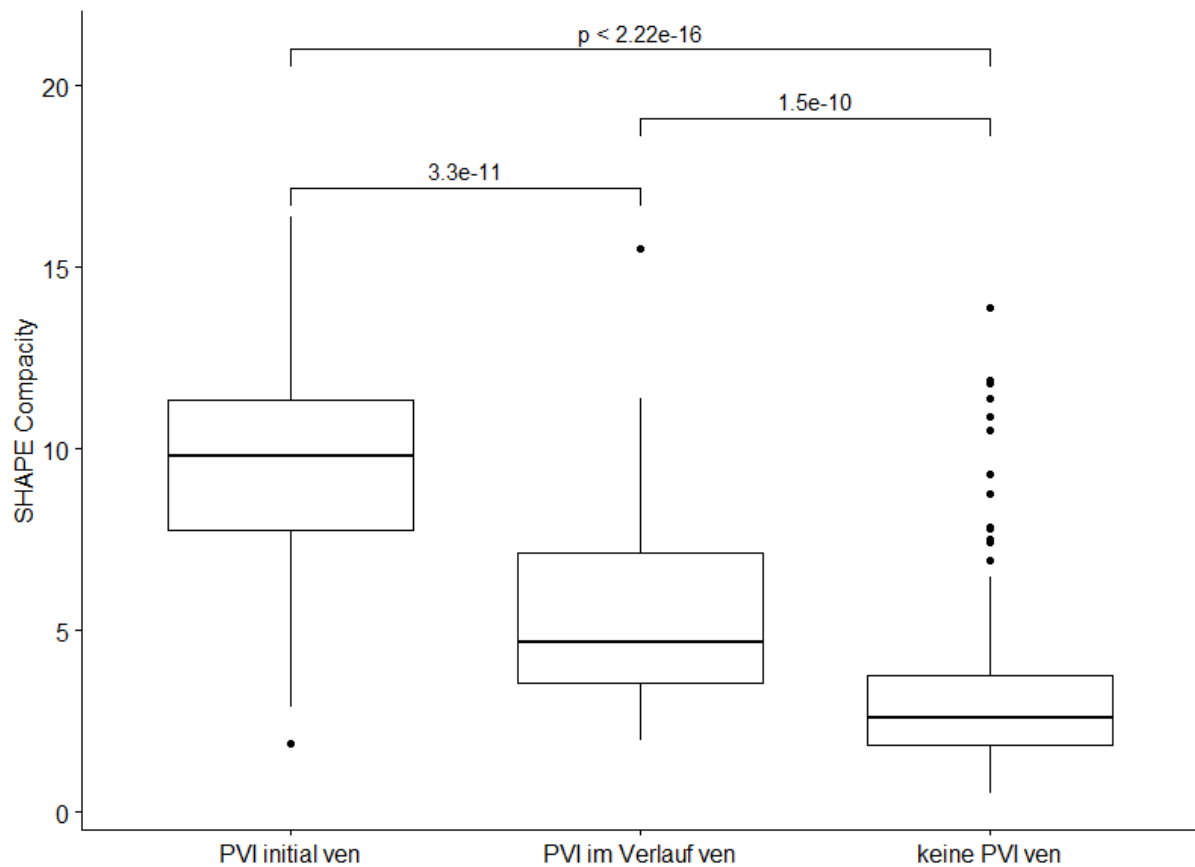


Abbildung 16: Boxplots des radiomischen Merkmals Kompaktheit (Compacity) bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase

Kompaktheit, venöse Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	9,78	7,74	11,4
PVI im Verlauf	4,68	3,52	7,14
keine PVI	2,6	1,83	3,74

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median der Kurtosis in der arteriellen Phase 25,2 (IQR 7,88 – 70,7). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median der Kurtosis 9,61 (IQR 5,15 – 32,4). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median der Kurtosis 3,67 (IQR 3,05 – 5,42). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb.17).

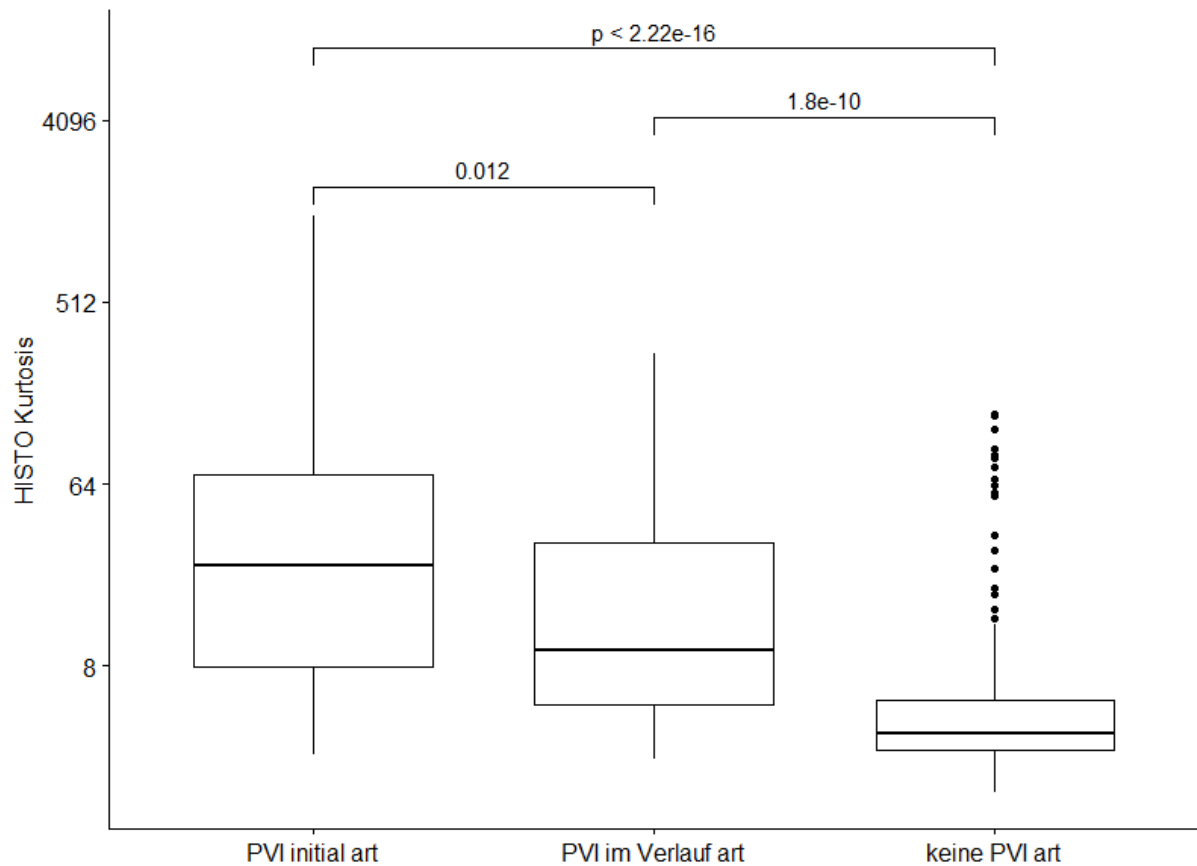


Abbildung 17: Boxplots des radiomischen Merkmals Kurtosis bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in arterieller Phase

Kurtosis, arterielle Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	25,2	7,88	70,7
PVI im Verlauf	9,61	5,15	32,4
keine PVI	3,67	3,05	5,42

In der Gruppe der Patienten mit initialer PVI betrug der Median der Kurtosis in der venösen Phase 28,6 (IQR 6,64 – 98,2). In der Gruppe mit PVI im Verlauf betrug der Median der Kurtosis 11,2 (IQR 4,78 – 52,1). In der Gruppe der Patienten, die keine PVI entwickelten, betrug der Median der Kurtosis 3,69 (IQR 3,09 – 6,85). Alle paarweisen Vergleiche untereinander waren signifikant (Abb.18).

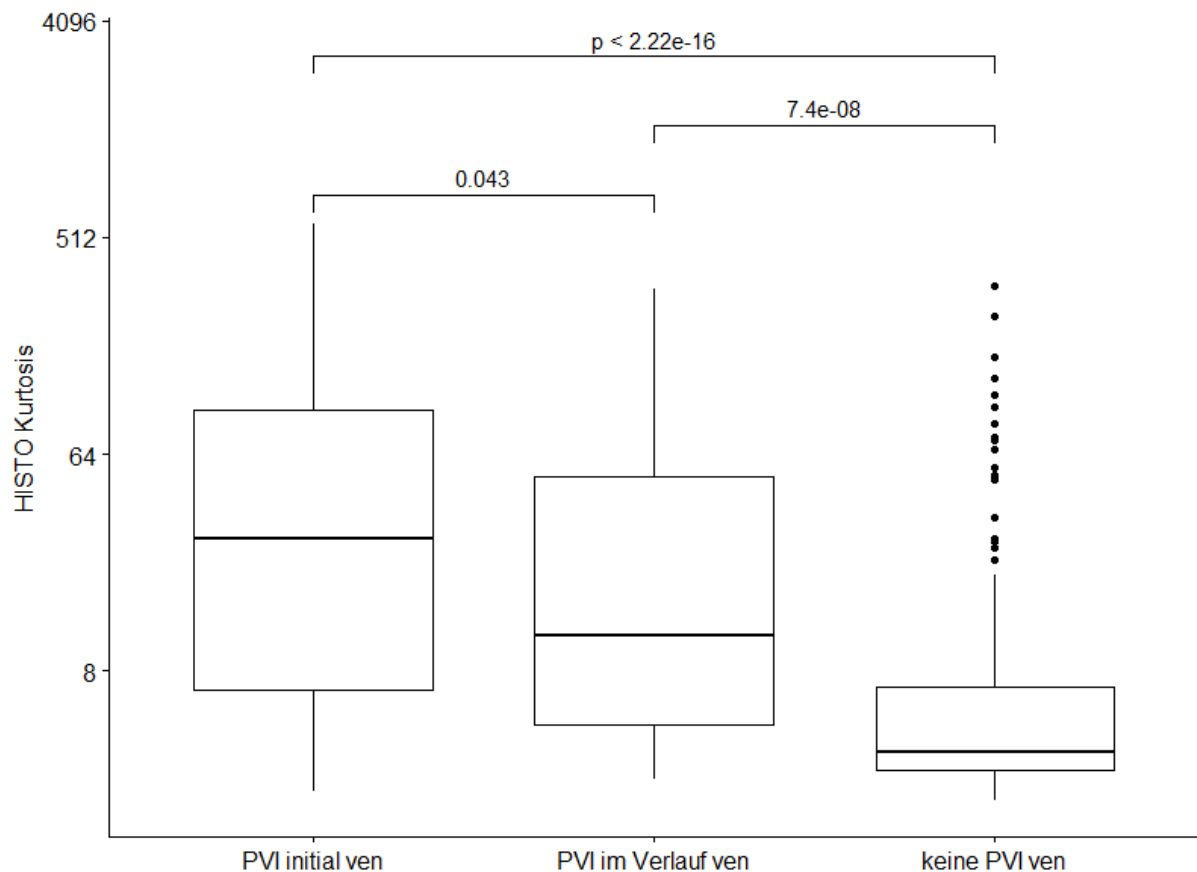


Abbildung 18: Boxplots des radiomischen Merkmals Kurtosis bei Patienten mit PVI initial, PVI im Verlauf und ohne PVI-Entwicklung in venöser Phase

Kurtosis, venöse Phase	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
PVI initial	28,6	6,64	98,2
PVI im Verlauf	11,2	4,78	52,1
keine PVI	3,69	3,09	6,85

Zusammenfassend können die Ergebnisse wie folgt dargestellt werden: HCCs mit PVI waren signifikant größer (Volumen), weniger rund (Sphericity), weniger homogen (Kurtosis) und auch weniger arteriell vaskularisiert (Hounsfield-Mittelwert in arterieller Phase) als HCCs, die nie eine PVI entwickelt haben.

Dies traf ebenso bereits auf die Gruppe von Patienten zu, die die PVI erst im Verlauf entwickelte, verglichen mit der Gruppe ohne PVI. Um den Mehrwert der Radiomics-Analyse zur Vorhersage einer PVI zu beurteilen, konzentrierte sich der zweite Teil der Studie daher auf einen direkten Vergleich zwischen diesen beiden Patientengruppen.

Dazu wurden mit Hilfe des Propensity Score Matchings 44 Patienten aus den 213 Patienten ausgewählt, die nie eine PVI entwickelten, so dass sich diese Subgruppe und die 44 Patienten, die im Verlauf der Erkrankung eine PVI entwickelte, hinsichtlich konventioneller qualitativer Faktoren wie Wachstumstyp und arterielles Kontrastmittelverhalten, aber auch Tumorgöße und Anzahl der Läsionen, ähnlich war. Die detaillierten Ausgangscharakteristika der verglichenen Gruppen sind in Tabelle 3 dargestellt.

	PVI-negative Gruppe (n=44)	PVI-positive Gruppe (n=44)	p-Wert
Alter , Jahre [IQR]	65 [59-72]	71 [63-74]	0,05
Anzahl der Läsionen , n [IQR]	3 [1-6]	4 [2-9]	0,59
Größe der Läsionen , mm, median [IQR]	39 [28-56]	44 [32-68]	0,62
Wachstumstyp : knotig / diffus, n	36 / 8	34 / 10	0,71
Arteriell es Anreicherungsmuster ohne Rand : hypervaskulär / hypovaskulär / gemischt, n	23 / 4 / 27	25 / 4 / 15	0,90
Child-Pugh-Stadium : A / B / C, n	22 / 22 / 0	26 / 17 / 1	0,37
AFP-Spiegel , ng/ml, Mittelwert [IQR]	11946 [16-22316]	15193 [38-43866]	0,45
Ätiologie : C2 / chronische Hepatitis B / chronische Hepatitis C / NASH / unbekannt	18 / 8 / 12 / 4 / 2	21 / 6 / 10 / 3 / 4	0,83
Erstbehandlung *: kurativ / intra-arteriell / systemisch, n	10 / 33 / 1	8 / 35 / 1	0,87

Tabelle 3: Ausgangscharakteristika der Patientengruppen mit und ohne zukünftige PVI [IQR = Interquartilbereich, AFP = Alpha-Fetoprotein, NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis]; *kurativ umfasst Operation und Ablation, intraarteriell umfasst transarterielle Chemoembolisation und selektive interne Radiotherapie.

Merkmalsauswahl und Vorhersagemodell mit LASSO-Regression

Von den ursprünglich 104 radiometrischen Merkmalen (52 Texturmerkmale je Phase) blieben nach Ausschluss redundanter Merkmale mit hoher Korrelation insgesamt 47 Merkmale übrig (Tabelle 4). Für die arterielle Phase wurden 22 Merkmale extrahiert und für die portalvenöse Phase 25 Merkmale.

Arterielle Phase	Portalvenöse Phase
CONVENTIONAL_HUmin	CONVENTIONAL_HUmin
CONVENTIONAL_HUstd	CONVENTIONAL_HUstd
CONVENTIONAL_HUmax	CONVENTIONAL_HUmax
CONVENTIONAL_HUpeak.sphere.0.5mL	CONVENTIONAL_HUpeak.sphere.0.5mL
CONVENTIONAL_HUpeak.sphere.1mL	CONVENTIONAL_HUpeak.sphere.1mL
HISTO_Skewness	HISTO_Skewness
HISTO_ExcessKurtosis	HISTO_ExcessKurtosis
SHAPE_Sphericity	HISTO_Energy...Uniformity.
GLCM_Correlation	SHAPE_Sphericity
GLCM_Entropy_log2	SHAPE_Compacity
GLCM_Dissimilarity	GLCM_Energy...Angular.second.moment
GLRLM_LRLGE	GLCM_Correlation
GLRLM_RP	GLCM_Entropy_log2
NGLDM_Coarseness	GLCM_Dissimilarity
NGLDM_Contrast	GLRLM_LRLGE
GLZLM_SZE	NGLDM_Coarseness
GLZLM_SZLGE	NGLDM_Contrast
GLZLM_SZHGE	GLZLM_SZE
GLZLM_LZLGE	GLZLM_SZLGE
GLZLM_LZHGE	GLZLM_SZHGE
GLZLM_ZLNU	GLZLM_LZLGE
GLZLM_ZP	GLZLM_LZHGE
	GLZLM_GLNU
	GLZLM_ZLNU
	GLZLM_ZP

Tabelle 4: Radiomics-Merkmale, die nach Ausschluss der Merkmale mit hoher Korrelation in die Analyse einbezogen wurden.

Bei den Merkmalen erster Ordnung waren die Kompaktheit und die Kurtosis, die auf extremere Ausreißer und ein weniger kugelförmiges Volumen von Tumoren mit zukünftiger PVI hinweisen, am signifikantesten. In Abbildung 19 sind die Boxplots für diese beiden Merkmale dargestellt.

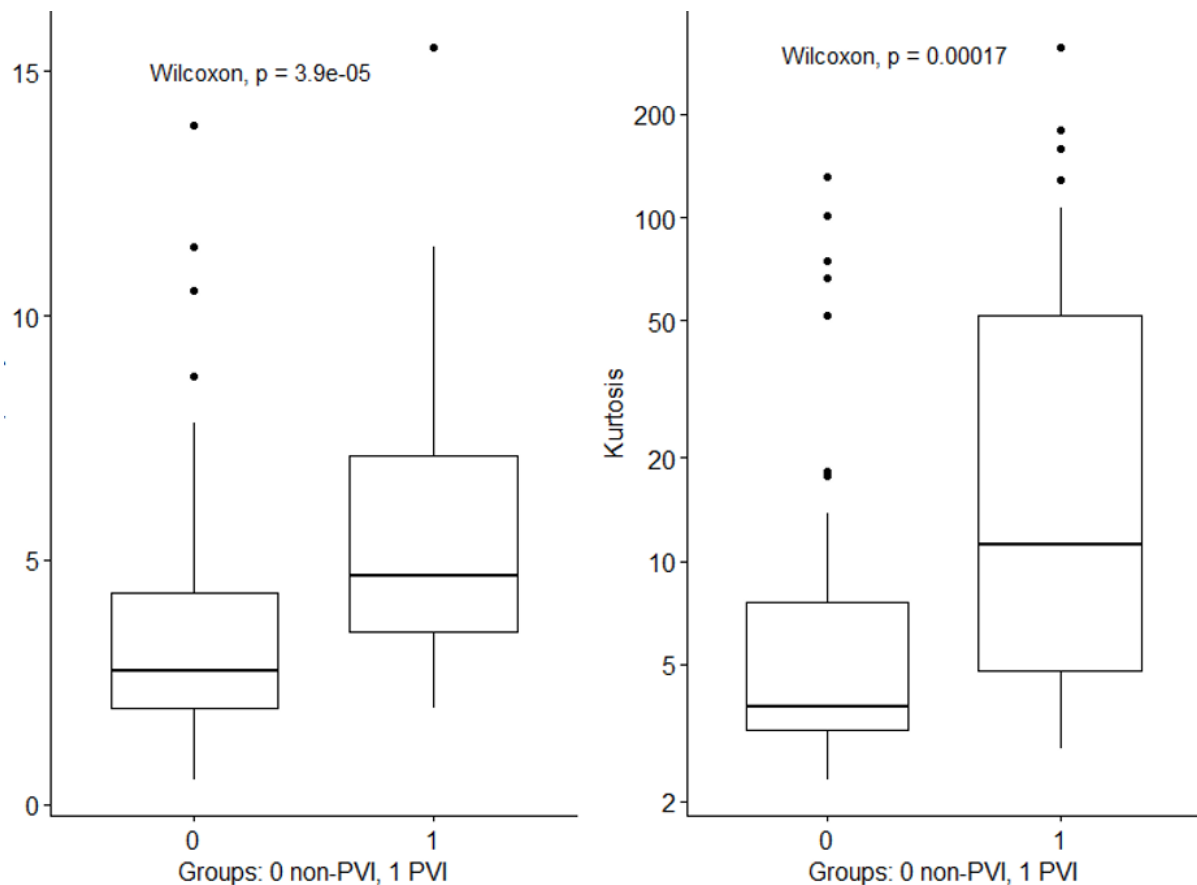


Abbildung 19: Boxplots der radiomischen Merkmale Kompaktheit und Kurtosis bei Patienten mit und ohne PVI-Entwicklung, jeweils in venöser Phase.

Nachdem der Datensatz zufällig im Verhältnis 80:20 in einen Trainings- und einen Validierungsdatensatz aufgeteilt und die LASSO-Regressionsanalyse auf den Trainingsdatensatz angewendet wurde, ergab eine 10-fache Kreuzvalidierung ein minimales Lambda von 0,019 (Anhang 1). Die Anwendung des angepassten Modells auf den unabhängigen Validierungsdatensatz ergab eine Sensitivität von 0,78 und eine Spezifität von 0,78. Das Radiomics-Modell mit seinen Koeffizienten ist im Anhang (Anhang 2) enthalten, die Kontingenztabellen der Regression auf den Trainings- und Validierungsdatensatz sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Trainingsdatensatz	Keine PVI aufgetreten	PVI aufgetreten
Keine PVI vorausgesagt	25 (71%)	6 (17%)
PVI vorausgesagt	10 (29%)	29 (83%)

Holdout-Validierungsdatensatz	Keine PVI aufgetreten	PVI aufgetreten
Keine PVI vorausgesagt	7 (78%)	2 (22%)
PVI vorausgesagt	2 (22%)	7 (78%)

Tabelle 5: Kontingenztabellen des Radiomics-Modells im Vergleich zur tatsächlichen Situation im Trainings- und Holdout-Validierungsdatensatz.

5. Diskussion

Die medizinische Bildgebung spielt im klinischen Umfeld des hepatozellulären Karzinoms eine bedeutende Rolle. Herkömmliche Bildgebungsverfahren liefern jedoch nur begrenzte Informationen. Jüngste Studien haben gezeigt, dass Radiomics und Deep Learning ein umfassendes, aufschlussreiches Data Mining ermöglichen. Dennoch erfordert deren breite Implementierung in der klinischen Routinepraxis eine nachhaltige Validierung und Optimierung [45, 61-64].

Zu den Faktoren, die zu einer Prognoseverschlechterung führen, zählen neben der Anzahl und Größe der Tumorherde und einer extrahepatischen Metastasierung insbesondere die makrovaskuläre Gefäßinfiltration von Pfortader und/oder Lebervenen [3-7]. Gemäß den von der European Association for the Study of the Liver herausgegebenen klinischen Praxisleitlinien stellt eine makrovaskuläre Invasion der Hauptpfortader oder der Lebervenen eine absolute Kontraindikation für eine Leberresektion oder -transplantation dar, da die Überlebensrate niedrig ist und es nach der Transplantation häufig zu Rezidiven kommt.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PVI gelten bislang bereits Unterschiede in der Kontrastmittelanreicherung des Tumors, der Tumorform und der Tumorgöße, die als qualitative Gewebemerkmale bezeichnet werden [36]. Eine makrovaskuläre Invasion tritt häufig zusammen mit einem fortgeschrittenen HCC oder Läsionen mit infiltrativer Erscheinung auf. Letzteres bezieht sich jedoch auf das makroskopische Wachstumsmuster, das durch eine knotige Ausbreitung im zirrhotischen Parenchym mit permeativem Wachstum gekennzeichnet ist, unabhängig vom Vorhandensein eines Tumor-Thrombus [65]. Das Vorhandensein eines infiltrativen HCC erschwert die Diagnose einer makrovaskulären Invasion, da diskrete, sich vergrößernde HCC-Knoten nur schwer von der Hintergrundzirrhose zu unterscheiden sind und bei bis zu 40 % der Patienten nicht sichtbar gemacht werden können [65, 66]. Daher hat die genaue bildgebende Diagnose von HCC mit makrovaskulärer Invasion wichtige Auswirkungen auf die Behandlung und das Management der Patienten.

Wie von der EASL empfohlen, umfassen die bildgebenden Befunde für die Diagnose der makrovaskulären Invasion in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung qualitative Gewebemerkmale wie das Vorhandensein einer arteriellen Hyperanreicherung und einer eingeschränkten Diffusion innerhalb des Pfortaderthrombus [2].

Die quantitativen Gewebemerkmale, die durch die Radiomics-Analyse erhoben werden, könnten bei der Vorhersage der Infiltration zukünftig nützlich sein, wenn sie mit diesen konventionellen Tumormerkmalen abgeglichen würden [36]. In Bezug auf Pfortaderthrombosen zeigte eine Studie von Canellas et al. [11] eine hervorragende diagnostische Leistung der CT-basierten Texturanalyse zur Unterscheidung von reinen und Tumor-Thromben, die 96 % der Thromben korrekt klassifizierte.

In der Radiomics-Analyse liefern formbasierte Merkmale Informationen über die Größe und Geometrie von Läsionen, z. B. Volumen, Sphärizität und Kompaktheit. Histogramm-Features sind Features 1. Ordnung, die die Verteilung der verschiedenen Graustufen einer Läsion wiedergeben. Sie umfassen unter anderem die Kurtosis, die das Ausmaß der Abweichung des Verlaufs einer Verteilung vom Verlauf einer Normalverteilung beschreibt, sowie konventionelle Werte wie Minimal-, Maximal- und Mittelwert der Hounsfield-Einheiten.

Unsere Ergebnisse der Radiomics-Analyse bestätigten im ersten Teil die bereits bekannten morphologischen Faktoren: HCCs mit initialer PVI sind signifikant größer, weniger rund, weniger homogen und auch weniger arteriell vaskularisiert als HCCs, die nie eine PVI entwickelt haben. Der zweite Teil der Studie konzentrierte sich daher auf die Patienten, die zu Beginn keine Anzeichen einer Pfortaderinfiltration aufwiesen, aber im Verlauf der Erkrankung eine PVI entwickelten.

Hierfür wurden redundante Merkmale mit hoher Korrelation einer PVTT entfernt und insgesamt 47 radiometrische Merkmale in die LASSO-Regressionsanalyse aufgenommen. Bei einer Aufteilung von 80:20 zwischen Trainings- und Holdout-Validierungsdatensatz verblieben 17 radiometrische Merkmale im angepassten Modell. Die Anwendung des Modells auf den Holdout-Validierungsdatensatz ergab eine Sensitivität von 0,78 und eine Spezifität von 0,78 für das Auftreten von PVI. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Radiomics-Analyse bei der Erstdiagnose von HCC dazu beitragen kann, eine zukünftige Pfortaderinfiltration zu prognostizieren.

Da solide Tumoren räumlich und zeitlich heterogen sind, führt die Anwendung invasiver molekularer Tests auf der Basis von Biopsien nicht immer zu zuverlässigen Ergebnissen. Dadurch entsteht jedoch ein enormes Potenzial für die medizinische Bildgebung, die die Heterogenität innerhalb des Tumors nicht-invasiv untersuchen könnte. Die Texturanalyse liefert dazu die Hilfsmittel, mittels quantitativer Auswertungen den Tumor und dessen Binnencharakteristika zu beschreiben, indem

die Verteilung und das Verhältnis der Grauwerte von Pixeln oder Voxeln im Bild analysiert werden. [34, 46].

Mehrere Studien bestätigten die Hypothese, dass eine größere Tumorerogenität auf eine aggressivere Tumorbilologie hindeutet und ein Indikator für eine schlechte klinische Prognose ist [37, 67, 68]. Unsere Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, dass eine PVI mit Tumorerogenität assoziiert war, da HCCs mit PVI unter anderem weniger sphärisch/nodulär waren sowie weniger arteriell Kontrastmittel-aufnehmend und inhomogener verteilte Voxel aufwiesen.

Also könnte die PVI eine phänotypische Manifestation einer ungünstigen Tumorbilologie sein. Somit könnte die frühzeitige nicht-invasive Bewertung der Tumorerogenität die Behandlungsstratifizierung durch eine individuellere Auswahl der Patienten weiter optimieren [37, 69].

Die BCLC-Klassifikation, deren Algorithmus in den westlichen Ländern verwendet wird, empfiehlt eine transarterielle Behandlung für HCC im mittleren Stadium (BCLC B) und eine systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit PVI (BCLC C) [2, 25]. Da diese Untergruppen jedoch teilweise nicht eindeutig abgrenzbar sind, ist es sehr schwierig vorherzusagen, welcher Patient von einer bestimmten Therapie profitieren könnte und welcher nicht [70]. Darüber hinaus weisen HCCs mit PVI eine hohe interindividuelle genetische Tumorerogenität mit unterschiedlichen Prognosen auf, und es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass eine aggressivere Behandlung für ausgewählte Patienten von Vorteil sein könnte [50, 69, 71]. Daher könnten die derzeitigen Staging-Systeme von einer stärkeren Berücksichtigung des individuellen Tumorverhaltens profitieren [69, 72]. Durch die Einbeziehung von radiologischen Merkmalen würde dies eine präzisere Stratifizierung der Patienten für die optimale Behandlung ermöglichen [36, 38]. Es sollte derzeit jedoch vermieden werden, für die Individualisierung der Patientenversorgung voreilig Schlüsse aus den Radiomics-Daten und den aus ihnen abgeleiteten Merkmalen zu ziehen.

In den letzten Jahren wurde die Extraktion von a priori definierten Merkmalen zunehmend durch den Einsatz von Methoden der künstlichen Intelligenz ergänzt, der das Training von Merkmalsdetektoren ermöglicht. Die Algorithmen lernen, welche Bildmerkmale für die jeweilige Fragestellung relevant sind, z. B. das Vorhandensein eines genotypischen Zielparameters [47]. Die sich daraus ergebenden Merkmale können den bekannten Merkmalen entsprechen, sie können aber auch neue,

hochdimensionale Merkmale sein, die für den Menschen nicht mehr intuitiv nachzuvollziehen sind [68]. Die Korrelation zwischen den zugrundeliegenden biologischen Prozessen und den akquirierten Bilddatensätzen muss weiter erforscht werden. Erst wenn dies erfolgt ist, kann die Behandlung auf der Grundlage der abgebildeten Eigenschaften von Tumoren auf den einzelnen Patienten zugeschnitten werden. Darüber hinaus ist eine zuverlässige prädiktive oder prognostische Aussagekraft erforderlich, wenn sie in der klinischen Routine zur individuellen Entscheidungsfindung eingesetzt wird [73].

Die vorliegende Studie weist verschiedene inhärente Einschränkungen auf. Die bedeutendste besteht darin, dass sie retrospektiv an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurde. Zusätzlich wurden die Bilder mit zwei CT-Scannern eines Anbieters aufgenommen und rekonstruiert, sodass die Reproduzierbarkeit unseres Modells unter verschiedenen Bildgebungseinstellungen nicht getestet wurde. Daher sind unsere Ergebnisse nicht unbedingt auf andere Versorgungszentren und deren Patientenkollektive übertragbar. Obwohl wir eine Holdout-Patientenkohorte, die nicht für das Training verwendet wurde, zur Validierung herangezogen haben, muss eine externe Validierung des Modells durchgeführt werden, um seine Stabilität und Reproduzierbarkeit zu beweisen. Die fehlende Verfügbarkeit von öffentlich zugänglichen Radiomics-Daten verhindert dies bislang noch, sodass ein Bedarf an gemeinsamen Datenbanken besteht, die als Validierungssätze verwendet werden können.

Die Stichprobengröße bestimmt die Aussagekraft von prädiktiven Klassifizierungsmodellen, die in der Radiomics-Analyse und anderen biomedizinischen Studien verwendet werden [68]. Nach Gillies et al. [44] werden für jedes Merkmal in einem auf binären Klassifikatoren basierenden Modell 10 Patienten benötigt; die Berücksichtigung zusätzlicher klinischer oder genomischer Kovariaten erfordert jedoch eine große Stichprobengröße [68]. Eine weitere Einschränkung der Studie besteht daher darin, dass ein kleines Patientenkollektiv verwendet wurde. Damit zukünftige Studien eine größere Stichprobe erhalten können, wären wiederum gemeinsame Datenbanken erforderlich.

Die genaue Segmentierung ist ein wichtiger Schritt im Radiomics-Workflow, da radiologische Merkmale aus segmentierten Zielvolumina abgeleitet werden. Die Segmentierung der Tumor-ROIs wurde in der Studie manuell durchgeführt. Dieses

Verfahren ist jedoch sehr zeitaufwändig und potenziell fehleranfällig. Wie verschiedene Studien zeigten, können sowohl eine halbautomatische als auch eine vollautomatische ROI-Erkennung, insbesondere unter Verwendung von Deep-Learning-Methoden, Zeitaufwand und Objektivität verbessern [37-39]. Allerdings können bei einer standardisierten ROI-Propagation unter Umständen auch fälschlicherweise Nicht-Tumorbereiche in die Analyse der Pixelwerte einbezogen werden, was die erzielten Ergebnisse verfälschen kann [37]. Derzeit zeichnet sich ein Konsens darüber ab, dass eine computergestützte Kantendetektion, gefolgt von einer manuellen Anpassung, zu einer optimalen, reproduzierbaren Segmentierung führen kann [44].

Neue Hardware, neue Bildgebungsmittel und standardisierte Protokolle haben in den letzten Jahrzehnten neue Rahmenbedingungen für die medizinische Bildgebung geschaffen, was dazu geführt hat, dass die quantitative Bildgebung sich weiterentwickelt und an Bedeutung gewonnen hat [46]. Radiomics könnte in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Analyse und Verarbeitung von aus Bildern gewonnenen Informationen spielen. Derzeit werden Radiomics-Studien in der Regel retrospektiv mit unterschiedlichen, nicht standardisierten Bildaufnahmeparametern durchgeführt [49]. Daher ist ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Studien und den extrahierten Merkmalswerten verschiedener Einrichtungen nicht möglich, was die Validierbarkeit der Studien erschwert und dazu führt, dass wenig bis keine Umsetzung in die klinische Praxis erfolgt. In Zukunft sind mehr Studien mit höherem Evidenzgrad erforderlich, die sich idealerweise auch auf prospektive Studien mit relevanten klinischen Auswirkungen konzentrieren [74].

Deshalb sollten Standardarbeitsanweisungen für die Bildgebung wie etwa Protokolle für die Verabreichung von Kontrastmitteln, Spezifikationen für die Bildaufnahme, Verfahren für die Bildverarbeitung und den zeitlichen Ablauf der Scans vorliegen ebenso wie für die Merkmalsextraktion, einschließlich einer Liste der aus den Bildgebungsdaten zu berechnenden Größen, Segmentierungsalgorithmen sowie Berechnungsalgorithmen und Software für die Berechnung dieser Größen.

Es ist jedoch zurzeit noch weitgehend unerforscht, welchen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse diese unterschiedlichen Aufnahmeparameter haben [37]. Spezielle radiologische Korrektur- und Kalibrierungsalgorithmen könnten dieses Problem möglicherweise lösen und werden derzeit untersucht [49, 75]. Darüber hinaus könnten große Bilddatensätze einige der inhärenten Heterogenitäten der klinischen Bildgebung

ausgleichen. Daher wäre es sehr wichtig, Datenbanken zur Verfügung zu stellen, die den Austausch von Bilddaten zusammen mit medizinischen und genetischen Informationen über Standorte hinweg ermöglichen.

Vorreiter in dieser Hinsicht sind der Cancer Genome Atlas (TCGA) und das Cancer Imaging Archive (TCIA). Bei beiden handelt es sich um öffentlich zugängliche Ressourcen, die Bildgebungsdaten zu den Patienten enthalten und als wertvolle Quelle sowohl für die Hypothesenbildung als auch für die unabhängige Validierung genutzt werden können [68].

Der Datenaustausch zwischen Institutionen stößt jedoch auf verschiedene ethische und rechtliche Restriktionen sowie organisatorische und technische Hürden. Die Joint Imaging Plattform (JIP) des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK) greift diese Probleme auf, indem sie eine sichere und rechtskonforme Technologie für die institutsübergreifende Datenanalyse bereitstellt. Dabei verbleiben die medizinischen Bilddaten in den Herkunftsinstitutionen, während die Analyse- und KI-Algorithmen gemeinsam genutzt werden [76].

Für künftige prospektive Studien könnte es von Vorteil sein, Akquisitions- und Rekonstruktionsstandards zu übernehmen, wie sie beispielsweise von der Quantitative Imaging Biomarker Alliance, dem Quantitative Imaging Network, der American Association of Physicists in Medicine und der European Association of Nuclear Medicine vorgeschlagen werden [68].

6. Zusammenfassung

Die Pfortaderinfiltration ist eine häufige und hochgradig prognostisch relevante Komplikation des HCC, die in bis zu 40 % der Fälle auftritt [8, 23]. Sie führt zu einer Prognoseverschlechterung und Einstufung als BCLC C, was deutliche Auswirkungen auf das Patientenmanagement hat. Die durchschnittliche Überlebenszeit mit PVI beträgt ca. 7,2 Monate, ohne PVI 35,7 Monate [6]. Dabei ist die Prognose umso schlechter, je größer das Ausmaß der Infiltration ist. Allerdings führt schon die Infiltration von segmentalen Pfortaderästen zu einer deutlich schlechteren Prognose [6].

Diese Studie hatte das Ziel zu klären, ob es quantifizierbare Radiomics-Merkmalunterschiede bei HCC mit PVI im Vergleich zu Nicht-PVI gibt, was die Entwicklung eines Radiomics-basierten Vorhersagemodells für die Entwicklung von PVI bei Patienten mit HCC ermöglichen würde.

Aus einem Studienkollektiv von 858 HCC-Patienten wurde retrospektiv bei 151 Patienten mit initialer PVI, bei 44 Patienten mit PVI-Entwicklung im Verlauf und bei 213 zufällig ausgewählten Patienten ohne PVI-Entwicklung die führende Tumormorphologie zur Erstdiagnose in allen Schichten der Schnittbildgebung manuell segmentiert und eine Texturanalyse der Tumorherde durchgeführt.

Unsere Ergebnisse der Radiomics-Analyse bestätigten im ersten Teil die bereits bekannten morphologischen Faktoren: HCCs mit PVI sind signifikant größer, weniger sphärisch, weniger homogen und auch weniger arteriell vaskularisiert als HCCs ohne PVI. Der zweite Teil der Studie konzentrierte sich daher auf Patienten, die zu Beginn keine Anzeichen einer Pfortaderinfiltration aufwiesen, aber im Verlauf der Erkrankung eine PVI entwickelten.

Dazu wurde aus der Gruppe der Patienten ohne PVI eine Vergleichsgruppe ausgewählt, die der Patientengruppe mit PVI-Entwicklung im Verlauf hinsichtlich konventioneller qualitativer Tumormerkmale wie Wachstumstyp und arteriellem Kontrastmittelverhalten, aber auch Tumorgröße und Anzahl der Läsionen, gleich.

Nachdem bei unserer Studie redundante Radiomics-Merkmale mit hoher Korrelation entfernt worden waren, wurden insgesamt 47 radiometrische Merkmale in die LASSO-Regressionsanalyse aufgenommen. Bei einer Aufteilung von 80:20 zwischen Trainings- und Holdout-Validierungsdatensatz verblieben 17 radiometrische Merkmale

im angepassten Modell. Die Anwendung des Modells auf den Holdout-Validierungsdatensatz ergab eine Sensitivität von 0,78 und eine Spezifität von 0,78 für das Auftreten von PVI.

Unsere Studie demonstriert erfolgreich ein Proof-of-Concept-Radiomics-Modell und lässt vermuten, dass eine zukünftige PVI bei der Erstdiagnose von HCC mittels Radiomics-Analyse prognostiziert werden kann. Dennoch erfordert deren breite Implementierung in der klinischen Routinepraxis eine nachhaltige unabhängige Validierung [45].

Obwohl die PVI einen entscheidenden Einfluss auf Prognose und Therapie von Patienten mit HCC hat, werden Gefäßinfiltrationen in der Schnittbildgebung häufig übersehen und erst retrospektiv im Verlauf diagnostiziert [9, 10]. Eine zusätzliche radiometrische Bewertung der aggressiven HCC-Morphologie könnte dazu führen, dass Patienten mit PVI-Risiko frühzeitig identifiziert werden, was das zukünftige Patientenmanagement entscheidend weiterentwickeln würde.

Um die Anwendbarkeit der Radiomics-Analyse in der klinischen Routinepraxis vollständig erforschen zu können, sind Standardarbeitsanweisungen für die Bildgebung notwendig ebenso wie für die Parameter der anschließenden Textur- bzw. Radiomics-Analyse. Dies wäre ein entscheidender Schritt, um stabile und klinisch relevante radiologische Biomarker zu identifizieren, die eine nicht-invasive Methode zur Quantifizierung und Überwachung der phänotypischen Merkmale von Tumoren in der klinischen Praxis darstellen.

Die Anwendung der quantitativen Bildgebung könnte dazu dienen, die Subjektivität der visuellen Interpretation zu überwinden und zu besseren Ergebnissen in der medizinischen Bildgebung führen, indem sie den Radiologen unterstützt, anstatt ihn zu ersetzen [77]. Die Risiken des Einsatzes künstlicher Intelligenz und die Frage, wie die Ergebnisse validiert werden können, sind Gegenstand andauernder Forschung.

Literaturverzeichnis

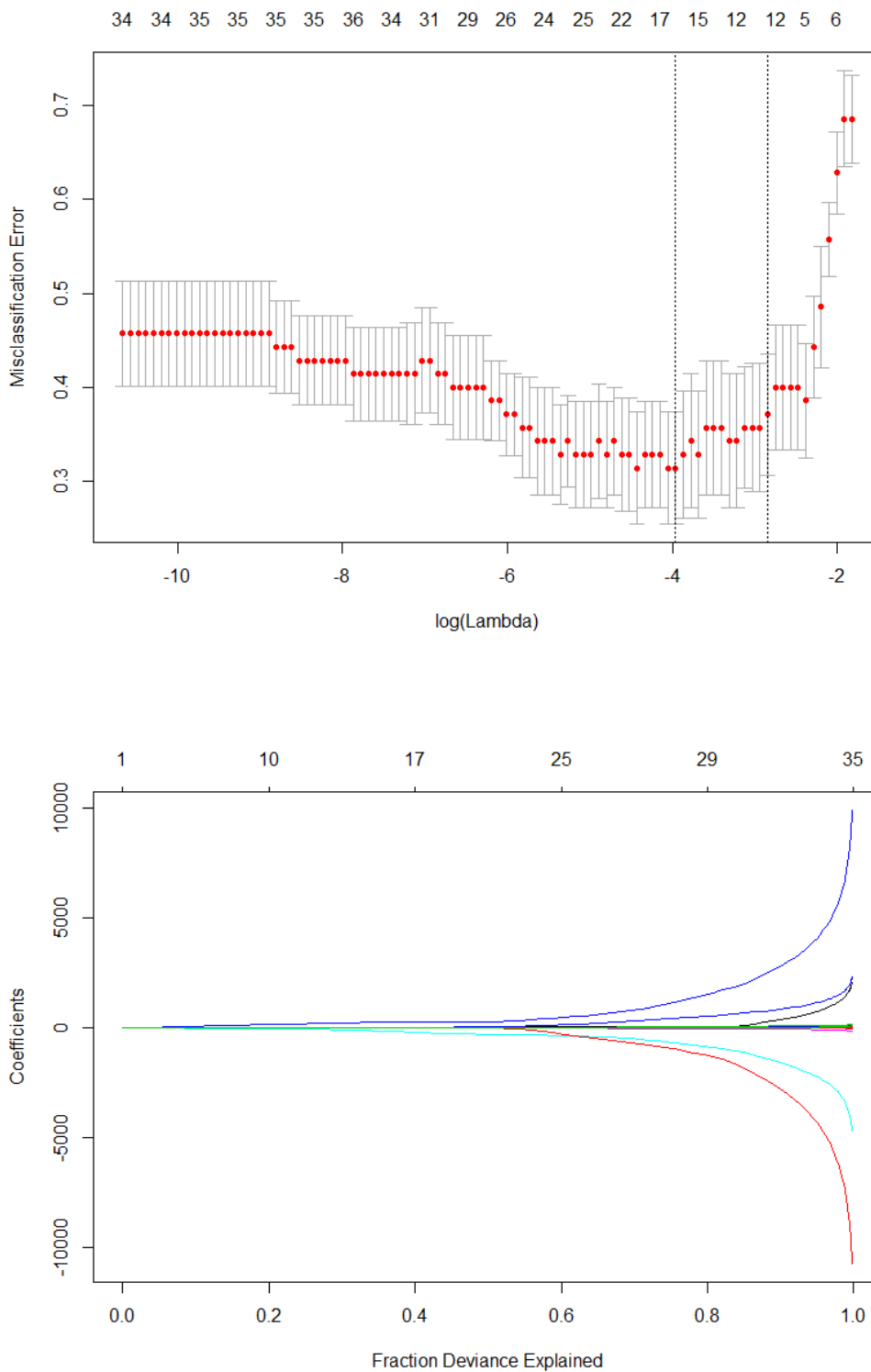
1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.
3. Cabibbo, G., et al., *A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1274-83.
4. Cheung, T.K., et al., *Clinical features, biochemical parameters, and virological profiles of patients with hepatocellular carcinoma in Hong Kong*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **24**(4): p. 573-83.
5. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
6. Mähringer-Kunz, A., et al., *Extent of portal vein tumour thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: The more, the worse?* Liver Int, 2019. **39**(2): p. 324-331.
7. Minagawa, M. and M. Makuuchi, *Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(47): p. 7561-7.
8. Mähringer-Kunz, A., et al., *Hepatic vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: Prevalence and clinical significance*. United European Gastroenterol J, 2021. **9**(5): p. 590-597.
9. Kaufmann, S., et al., *Modern multimodality diagnosis of portal vein infiltration in hepatocellular carcinoma and expected changes during current therapies*. Acta Radiol, 2015. **56**(11): p. 1283-92.
10. Thompson, S.M., et al., *Venous invasion by hepatic tumors: imaging appearance and implications for management*. Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(8): p. 1947-1967.
11. Cannella, R., et al., *Hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: multimodality imaging features for the diagnosis*. Diagn Interv Radiol, 2020. **26**(6): p. 531-540.
12. Petrick, J.L., et al., *International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012*. Int J Cancer, 2020. **147**(2): p. 317-330.
13. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and H.B. El-Serag, *Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma*. Hepatology, 2021. **73 Suppl 1**(Suppl 1): p. 4-13.
14. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
15. Llovet, J.M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16018.
16. Simonetti, R.G., et al., *Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors*. Dig Dis Sci, 1991. **36**(7): p. 962-72.
17. Llovet, J.M., et al., *Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(10): p. 599-616.
18. Villanueva, A., *Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(15): p. 1450-1462.
19. Cucarull, B., et al., *Hepatocellular Carcinoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Advances*. Cancers (Basel), 2022. **14**(3).
20. Massoud, O. and M. Charlton, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(1): p. 201-211.

21. Plummer, M., et al., *Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis*. Lancet Glob Health, 2016. **4**(9): p. e609-16.
22. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
23. Liu, P.H., T.I. Huo, and R.A. Miksad, *Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Involvement: Best Management Strategies*. Semin Liver Dis, 2018. **38**(3): p. 242-251.
24. Kloeckner, R., P.R. Galle, and J. Bruix, *Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma*. Hepatology, 2021. **73 Suppl 1**: p. 137-149.
25. Reig, M., et al., *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update*. J Hepatol, 2022. **76**(3): p. 681-693.
26. Hatzidakis, A., et al., *Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Future Combinations*. Cancers (Basel), 2022. **14**(10).
27. Currie, G., et al., *Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging*. J Med Imaging Radiat Sci, 2019. **50**(4): p. 477-487.
28. Chan, S.L., et al., *Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(32): p. 7289-300.
29. Khan, A.R., X. Wei, and X. Xu, *Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma - The Changing Tides*. J Hepatocell Carcinoma, 2021. **8**: p. 1089-1115.
30. Mahringer-Kunz, A., et al., *The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study*. PLoS One, 2021. **16**(5): p. e0249426.
31. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 358-380.
32. Criss, C., A.M. Nagar, and M.S. Makary, *Hepatocellular carcinoma: State of the art diagnostic imaging*. World J Radiol, 2023. **15**(3): p. 56-68.
33. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **68**(2): p. 723-750.
34. Canellas, R., et al., *Characterization of Portal Vein Thrombosis (Neoplastic Versus Bland) on CT Images Using Software-Based Texture Analysis and Thrombus Density (Hounsfield Units)*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **207**(5): p. W81-W87.
35. Radiology ACo. *CT/MRT LI-RADS® v2018*. 2018: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-German.pdf?la=en>.
36. Aerts, H.J., et al., *Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 4006.
37. Davnall, F., et al., *Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice?* Insights Imaging, 2012. **3**(6): p. 573-89.
38. Wakabayashi, T., et al., *Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review*. Hepatol Int, 2019. **13**(5): p. 546-559.
39. Aerts, H.J., *The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review*. JAMA Oncol, 2016. **2**(12): p. 1636-1642.
40. Fu, S., et al., *Deep Learning-Based Prediction of Future Extrahepatic Metastasis and Macrovascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma*. J Hepatocell Carcinoma, 2021. **8**: p. 1065-1076.
41. Zhang, J., et al., *Radiomics predict postoperative survival of patients with primary liver cancer with different pathological types*. Ann Transl Med, 2020. **8**(13): p. 820.

42. Segal, E., et al., *Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging*. Nat Biotechnol, 2007. **25**(6): p. 675-80.
43. Roayaie, S., et al., *A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2009. **137**(3): p. 850-5.
44. Gillies, R.J., P.E. Kinahan, and H. Hricak, *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. Radiology, 2016. **278**(2): p. 563-77.
45. Yao, S., et al., *Radiomics in hepatocellular carcinoma: A state-of-the-art review*. World J Gastrointest Oncol, 2021. **13**(11): p. 1599-1615.
46. Lambin, P., et al., *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. Eur J Cancer, 2012. **48**(4): p. 441-6.
47. Murray, J.M., et al., *[A primer on radiomics]*. Radiologe, 2020. **60**(1): p. 32-41.
48. Kumar, V., et al., *Radiomics: the process and the challenges*. Magn Reson Imaging, 2012. **30**(9): p. 1234-48.
49. Larue, R.T., et al., *Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures*. Br J Radiol, 2017. **90**(1070): p. 20160665.
50. He, L., et al., *Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 34921.
51. Zhovannik, I., et al., *Radiomics integration into a picture archiving and communication system*. Phys Imaging Radiat Oncol, 2021. **20**: p. 30-33.
52. Gotz, M., M. Nolden, and K. Maier-Hein, *MITK Phenotyping: An open-source toolchain for image-based personalized medicine with radiomics*. Radiother Oncol, 2019. **131**: p. 108-111.
53. van Griethuysen, J.J.M., et al., *Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype*. Cancer Res, 2017. **77**(21): p. e104-e107.
54. Hosny, A., H.J. Aerts, and R.H. Mak, *Handcrafted versus deep learning radiomics for prediction of cancer therapy response*. Lancet Digit Health, 2019. **1**(3): p. e106-e107.
55. Mayerhoefer, M.E., et al., *Introduction to Radiomics*. J Nucl Med, 2020. **61**(4): p. 488-495.
56. Nioche, C., et al., *LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity*. Cancer Res, 2018. **78**(16): p. 4786-4789.
57. Parmar, C., et al., *Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 13087.
58. O'Connor, J.P., et al., *Quantitative imaging biomarkers in the clinical development of targeted therapeutics: current and future perspectives*. Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 766-76.
59. Lambin, P., et al., *Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine*. Nat Rev Clin Oncol, 2017. **14**(12): p. 749-762.
60. Weinmann, A., et al., *Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry*. J Clin Gastroenterol, 2014. **48**(3): p. 279-89.
61. Harding-Theobald, E., et al., *Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma*. Aliment Pharmacol Ther, 2021. **54**(7): p. 890-901.

62. Huang, E.P., et al., *Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests*. Nat Rev Clin Oncol, 2023. **20**(2): p. 69-82.
63. Miranda Magalhaes Santos, J.M., et al., *State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(2): p. 342-353.
64. Savadjiev, P., et al., *Image-based biomarkers for solid tumor quantification*. Eur Radiol, 2019. **29**(10): p. 5431-5440.
65. Reynolds, A.R., et al., *Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know*. Radiographics, 2015. **35**(2): p. 371-86.
66. Kneuert, P.J., et al., *Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma: assessment of presentation, treatment, and outcomes*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(9): p. 2897-907.
67. Lu, L.C., et al., *Tumor Heterogeneity in Hepatocellular Carcinoma: Facing the Challenges*. Liver Cancer, 2016. **5**(2): p. 128-38.
68. Sala, E., et al., *Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging*. Clin Radiol, 2017. **72**(1): p. 3-10.
69. Jeong, W.K., et al., *Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers*. Clin Mol Hepatol, 2019. **25**(1): p. 21-29.
70. Bolondi, L., et al., *Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions*. Semin Liver Dis, 2012. **32**(4): p. 348-59.
71. Sagir Kahraman, A., *Radiomics in Hepatocellular Carcinoma*. J Gastrointest Cancer, 2020. **51**(4): p. 1165-1168.
72. Hoshida, Y., et al., *Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(19): p. 1995-2004.
73. Sullivan, D.C., et al., *Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers*. Radiology, 2015. **277**(3): p. 813-25.
74. Pinto Dos Santos, D., M. Dietzel, and B. Baessler, *A decade of radiomics research: are images really data or just patterns in the noise?* Eur Radiol, 2021. **31**(1): p. 1-4.
75. Henry, T., et al., *Investigation of radiomics based intra-patient inter-tumor heterogeneity and the impact of tumor subsampling strategies*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 17244.
76. Scherer, J., et al., *Joint Imaging Platform for Federated Clinical Data Analytics*. JCO Clin Cancer Inform, 2020. **4**: p. 1027-1038.
77. Waller, J., et al., *Applications and challenges of artificial intelligence in diagnostic and interventional radiology*. Pol J Radiol, 2022. **87**: p. e113-e117.

Anhang



Anhang 1: Darstellung der Auswahl der Radiomics-Merkmale. A) Lambda, das anhand von Minimal Kriterien unter Verwendung einer 10-fachen Kreuzvalidierung ausgewählt wurde. B) Pfade der Koeffizienten der LASSO-Selektion.

-1.960515e+00 + art_HISTO_Skewness*6.663120e-02 + art_SHAPE_Sphericity*(-1.417622e+01) + art_GLCM_Correlation*(-6.356373e-01) + art_GLRLM_LRLGE*2.018372e+01 + art_NGLDM_Coarseness*2.478649e+02 + art_NGLDM_Contrast*(-2.541552e+00) + art_GLZLM_SZE*8.944418e+00 + art_GLZLM_SZHGE*(-2.510421e-04) + art_GLZLM_LZHGE*3.579658e-07 + ven_CONVENTIONAL_HUmax*8.360941e-04 + ven_CONVENTIONAL_HUpeak.sphere.0.5mL*1.049836e-02 + ven_SHAPE_Sphericity*5.628418e+00 + ven_GLCM_Correlation*3.865242e-01 + ven_GLCM_Entropy_log2*3.462243e-02 + ven_GLZLM_SZE*4.410919e+00 + ven_GLZLM_SZLGE*2.678224e+02 + ven_GLZLM_LZHGE*4.970378e-07

Anhang 2: Radiomics LASSO-Regressionsformel

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

<i>Name</i>	Mira Schnier
<i>Geburtsdatum</i>	27.03.1983
<i>Geburtsort</i>	Freiburg im Breisgau
<i>Staatsangehörigkeit</i>	deutsch

Lebenslauf