

Aus der  
Urologischen Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Innovatives Staging des Harnblasenkarzinoms durch Anwendung von Radiomics



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Katharina Meßmer

aus  
Augsburg

Jahr  
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Gerald Bastian Schulz

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Wolfgang Kunz

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Frederik Strobl

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Harnblasenkarzinom - Grundlagen .....	1
1.1.1 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms .....	1
1.1.2 Ätiologie, Pathologie und Klinik des Harnblasenkarzinoms .....	2
1.2 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms .....	4
1.2.1 Die CT in der Harnblasenkarzinomdiagnostik.....	7
1.2.1.1 Grundlagen .....	8
1.2.1.2 Alternativen zur CT .....	8
1.2.1.3 Lymphknotendetektion in der CT .....	9
1.3 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms.....	11
1.3.1 Chirurgische Therapie und perioperative Systemtherapie .....	11
1.3.2 Lymphdrainage der Harnblase.....	13
1.3.3 Die Bedeutung der Lymphadenektomie bei der operativen Therapie ...	15
1.4 Radiomics.....	19
1.4.1 Definition.....	19
1.4.2 Radiomics Workflow .....	20
1.4.3 Aktueller Forschungsstand zum Thema Radiomics beim Blasentumor	22
2 Zielsetzung .....	28
2.1 Arbeitshypothese.....	28
3 Methoden .....	30
3.1 Studiendesign.....	30
3.1.1 Studientyp .....	30
3.1.2 Studienpopulation .....	30

3.2	CT-basierte Bildgebung .....	31
3.3	Anwendung von Radiomics .....	33
3.3.1	Segmentierung.....	33
3.3.2	Feature-Extraktion und Feature-Selektion .....	35
3.3.3	Modell-Generierung .....	38
3.4	Statistische Analyse .....	39
4	Ergebnisse .....	42
4.1	Patientenkollektiv: Klinische und demographische Daten .....	42
4.2	Beispielfälle .....	46
4.3	Ergebnisse der automatischen Segmentierung.....	48
4.4	Ergebnisse der ROC-Analyse .....	49
5	Diskussion .....	53
5.1	Interpretation der Ergebnisse .....	53
5.2	Stärken und Limitationen.....	60
5.3	Die Zukunft von Radiomics.....	61
6	Zusammenfassung .....	65
	Abstract .....	66
	Literaturverzeichnis .....	67
	Danksagung .....	73
	Eidesstattliche Versicherung .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BC	Bladder Cancer, Harnblasenkarzinom
cfDNA	cell-free DNA
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
CTC	circulating tumor cells
DWI	diffusion weighted imaging
eLKD	extendierte/ erweiterte Lymphknotendisektion
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GLSZM	Gray Level Size Zone Matrix
GSTM1	Glutathion-S-Transferase M1
LASSO	least absolute shrinkage and selection operator
LK	Lymphknoten
LKD	Lymphknotendisektion (Lymphadenektomie)
MIBC	muskelinvasives Harnblasenkarzinom
MITK	Medical Imaging Interaction Toolkit
MRT	Magnetresonanztomographie
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NGLDM	Neighborhood gray-level different matrix
NMIBC	nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
NN	neural network, neuronales Netzwerk
PD-1 / PDL-1	programmed cell death protein / programmed cell death ligand
PDD	Photodynamische Diagnostik
PET	Positronen Emissionstomographie
RAF	random forest
RC	Radical Cystectomy (Radikale Zystektomie)
RELIEF	RELevance In Estimating Features
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SVM	support vector machine
TNM	T=Tumor, N=Nodes (Lymphknoten), M=Metastasen
TURB	transurethrale Resektion der Blase
UICC	The Union for International Cancer Control
VI-RADS	vesical imaging-reporting and data system

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht.....	3
Abbildung 2: TURB - schematische Darstellung.....	6
Abbildung 3: Kontrastmittelgestützte CT-Aufnahme des Beckens.....	10
Abbildung 4: Wege der lymphogenen Metastasierung der Harnblase.....	14
Abbildung 5: Lymphadenektomiefelder.....	17
Abbildung 6: Radiomics Workflow.....	22
Abbildung 7: Segmentierung des Harnblasenkarzinoms an der dorsalen Harnblasenwand und extern iliakaler LK eines 69-jährigen Patienten.....	34
Abbildung 8: Textur-Features.....	36
Abbildung 9: Vereinfachtes Neuronales Netzwerk.....	38
Abbildung 10: Flowchart Patientenkollektiv, Ausschlusskriterien.....	43
Abbildung 11: Beispielfall 1 - Segmentierung eines lymphknotennegativen Patienten.....	46
Abbildung 12: Beispielfall 2 - Segmentierung einer lymphknotenpositiven Patientin.....	47
Abbildung 13: ROC-Kurven der diagnostischen Verfahren.....	50
Abbildung 14: Wasserfall-Diagramm des manuellen Radiomics-Modells.....	52

## Tabellenverzeichnis

Tab 1: Parameter zur Erkennung metastasierter Lymphknoten.....	10
Tab 2: Wege der lymphogenen Metastasierung der Harnblase (4).....	14
Tab 3: TNM-Klassifikation, N-Staging.....	15
Tab 4: CT-Akquisitionsparameter.....	32
Tab 5: CT-Scanner Modelle.....	32
Tab 6: Die 10 am stärksten gewichteten Radiomics-Features.....	37
Tab 7: Patientenkollektiv: Demographie und klinische Daten.....	45
Tab 8: Angaben zum automatisierten Modell.....	48
Tab 9: Ergebnisse der AUC-Analyse.....	51
Tab 10: Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Modelle im Testdatensatz.....	51

Um die Lesbarkeit, sowie als auch das textliche Verständnis in folgender Arbeit zu gewährleisten, wird keine gendergerechte Sprache verwendet. Folgende Arbeit ist ausschließlich in männlicher Form geschrieben, spricht jedoch alle Geschlechter an.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Harnblasenkarzinom - Grundlagen

### 1.1.1 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom stellt mit weltweit mehr als 573.000 neuen Fällen jährlich die zehnt häufigste Tumorentität dar (6, 7). Die Kosten für die Behandlung von Harnblasenkarzinompatienten beliefen sich im Jahr 2012 auf 2,9 Milliarden Euro, was einem Prozentsatz von 5% der gesamten krebsassoziierten Behandlungskosten innerhalb der Europäischen Union entsprach (8). In Deutschland führt das Harnblasenkarzinom (BC) zu knapp 6.000 Todesfällen pro Jahr (9). Global gesehen variieren die Inzidenzraten des BC stark und weisen dabei eine Korrelation mit dem Human Development Index, also dem Wohlstandsgrad des jeweiligen Landes auf. So betrug die altersstandardisierte Inzidenz bei Männern im Jahr 2012 in sehr wohlhabenden Ländern (Nord Amerika, Europa, und einige Länder im westlichen Asien und Nordafrika) 16,7 pro 100 000 Einwohner, in weniger wohlhabenden Ländern (Zentral- und Südamerika, Afrika südlich der Sahara, und Südostasien) lag diese Zahl bei 3,1(10). Aktuell weisen die altersstandardisierten Inzidenzraten des BC sowohl in Deutschland als auch weltweit einen rückläufigen Trend auf (10, 11). Bei Männern ist diese Entwicklung deutlicher zu beobachten. Sie zeigten eine Reduktion der altersstandardisierten Inzidenzraten des invasiven Karzinoms um 20% seit 1999, während diese bei Frauen nur ca. 10% betrug. In manchen Ländern, besonders in Ländern mit aktuell schnell expandierender Ökonomie, konnte ein leichter Anstieg beobachtet werden (10). Auch die altersstandardisierte Mortalitätsrate sank in den vergangenen Jahrzehnten deutlich mit einem Rückgang um 30% bei Männern und 25% bei Frauen zwischen 1999 und 2015 in Deutschland (11)(Abbildung 1).Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei knapp 75 Jahren (11). Insgesamt sind Männer drei- bis viermal häufiger betroffen als Frauen, so erkrankten im Jahr 2012 7.210 Frauen und 22.270 Männer in Deutschland am BC (9).

Diese Daten und Zahlen verdeutlichen die Bedeutung des Harnblasenkarzinoms sowohl im Hinblick auf die Inzidenz als auch auf gesundheitsökonomische Aspekte. Dabei ist die Beurteilung der Infiltrationstiefe der Harnblasenwand, der Tumoraggressivität, organüberschreitenden Wachstums und des möglichen Befalls regionaler Lymphknoten entscheidend für die konsekutive

Therapie. Vor dem Hintergrund einer großen Bandbreite an Behandlungsoptionen wird der Diagnostik und dem Tumorstaging zur Entscheidungsfindung im Klinikmanagement eine große Bedeutung zuteil.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die CT-basierte Bildgebung im Rahmen des Diagnostik-Prozesses zu verbessern. Hierzu soll mithilfe einer quantitativen Bildanalyse basierend auf dem Verfahren des maschinellen Lernens („Radiomics“) die therapieentscheidende Beurteilung der Dignität regionaler Lymphknoten optimiert werden.

### **1.1.2 Ätiologie, Pathologie und Klinik des Harnblasenkarzinoms**

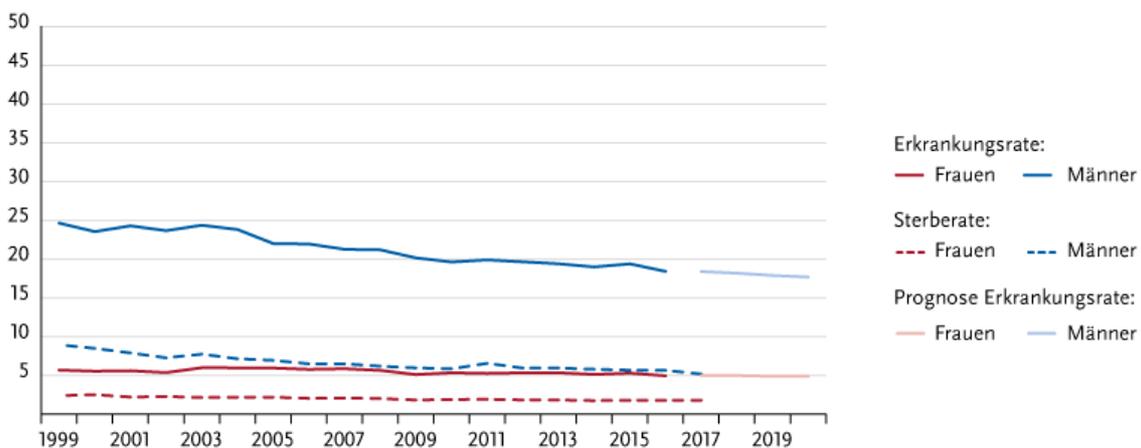
Die Entstehung des BC ist multifaktoriell bedingt. Als primärer und am besten etablierter Risikofaktor gilt der Nikotinabusus, der für 50-65% der BC-Fälle bei Männern verantwortlich ist (12). Dabei konnte ein direktes lineares Verhältnis zwischen der Dauer der Nikotinkonsums und Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag zum Auftreten eines BC nachgewiesen werden (13). Insgesamt besteht für Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern ein mindestens 2,5-faches Risiko, am BC zu erkranken (14). Weiterhin spiegeln die global je nach Region variierenden Inzidenzraten mit einer Latenz von ca. 30 Jahren in etwa den Nikotinkonsum der Population wider, was die aktuellen Entwicklungen erklärt (10).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die meist berufsbedingte Exposition zu karzinogenen aromatischen Aminen, die vor allem in der Farbstoff-, Gummi-, Aluminium-, Kohle- und Textilindustrie eine Rolle spielen (15). Die Latenzzeit zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung beträgt hierbei mindestens 30 Jahre (16). So tragen auch verbesserte arbeitsplatzbezogene Schutzmaßnahmen in gefährdeten Industrien zu den sinkenden Inzidenzen bei.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der Einsatz von Radiotherapie im Bereich des kleinen Beckens bei gynäkologischen Tumorerkrankungen als Spätfolge zum Harnblasenkarzinom führen kann (9, 17). Auch chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen begünstigen die Erkrankungswahrscheinlichkeit (9). Hierbei kommt der Entzündung im Rahmen der Bilharziose eine besondere Bedeutung zuteil, da diese parasitäre Infektion für den Großteil der BC-Fälle in Nordafrika, insbesondere in Ägypten, verantwortlich ist (10). Einen kontrovers diskutierten Faktor stellt die Ernährung dar. So konnten Menge der Flüssigkeitszufuhr und Kaffeekonsum bislang nicht als Risikofaktoren gesichert

werden (9, 18). Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Pioglitazonen im Rahmen der Diabetes mellitus Therapie ein Auftreten des BC begünstigt (19). In der aktuellen Forschung wird zunehmend Aufmerksamkeit auf genetische Komponenten gelegt (15). Hierbei spielen vor allem Polymorphismen der Gene für NAT2 (N-Acetyltransferase 2) und GSTM1 (Glutathion-S-Transferase M1) eine bedeutende Rolle, da diese Enzyme für die Metabolisierung von karzinogenen Stoffen zuständig sind (20).

Betrachtet man das Patientenkollektiv des BC, fallen erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede auf: Männer sind drei bis viermal häufiger betroffen als Frauen, allerdings werden Frauen im Durchschnitt mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert und weisen eine höhere Mortalitätsrate auf. Diese Differenzen sind auf multiple Ursachen zurückzuführen, darunter zählen eine verzögerte Diagnosestellung bei Frauen, verschieden starke Exposition zu Karzinogenen, deren Metabolisierung, sowie anatomische und hormonelle Unterschiede (21).



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

**Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht ICD-10 C67, Deutschland 1999-2016/2017 Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)** (Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Genehmigung vorliegend)

Beim BC handelt es sich histopathologisch in 95% der Fälle um Urothelkarzinome, in jeweils ca. 1-2% der Fälle liegen Plattenepithelkarzinome oder Adenokarzinome vor. Einen geringen Anteil machen kleinzellige neuroendokrine Tumore oder Urachuskarzinome aus (22). Der Begriff des Urothelkarzinoms umschreibt eine heterogene Gruppe an Tumorentitäten, da häufig eine weitere Differenzierungskomponente vorliegt. So weisen ca. die Hälfte aller Urothelkarzinome eine partielle plattenepitheliale Differenzierung auf, ca. 16% eine glan-

duläre Komponente. Für die Therapie ist dies insofern bedeutend, da diese Entitäten ein schlechteres Ansprechen auf eine Chemo- oder Radiotherapie zeigen (22).

Das Leitsymptom des BC ist die schmerzlose Makrohämaturie. Sie tritt bei bis zu 97% der BC-Patienten auf. Makrohämaturie weist in ca. 20% der Fälle auf eine Malignität der ableitenden Harnwege hin. Weitere häufige Symptome des BC sind Mikrohämaturie sowie Pollakisurie, Drangsymptomatik und Dysurie. (9, 23)

## **1.2 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms**

Das Vorliegen eines MIBC (ab Stadium T2) bedeutet für die erkrankte Person eine deutliche Verschlechterung der Überlebenschancen. So fällt die 5-Jahres Überlebensrate von 96% beim CIS auf 69% beim MIBC. Beim lokal fortgeschrittenen Tumor – also bei organüberschreitendem Tumorwachstum oder Befall von regionalen Lymphknoten - liegt sie nur noch bei 37% (24).

Die präzise Diagnostik des BC ist primär im Hinblick auf Tumorstadium und Invasivität therapieentscheidend, denn die Therapie des BC lässt sich vereinfacht auf zwei Optionen herunterbrechen: liegt ein nicht muskel-invasives Harnblasenkarzinom (NMIBC) vor, so beläuft sich die Behandlung auf eine transurethrale Resektion (TURB) mit konsekutiver installativen Chemo- oder Immuntherapie (25). Handelt es sich um einen muskel-invasiven Tumor (MIBC), so wird eine radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie empfohlen, ggf. mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie. Metastasierte Karzinome werden mit systemischer Chemotherapie oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt (26).

Ein Screening zur Früherkennung des BC mittels Urinmarkern wird bislang nicht empfohlen, allerdings kann bei Risikogruppen (z.B. Raucher) eine Urinuntersuchung auf Mikrohämaturie erfolgen. Weist der Urin-Teststreifen wiederholt eine asymptomatische Mikrohämaturie auf, sollte eine mikroskopische Urinuntersuchung zur Evaluation der Erythrozytenmorphologie stattfinden.

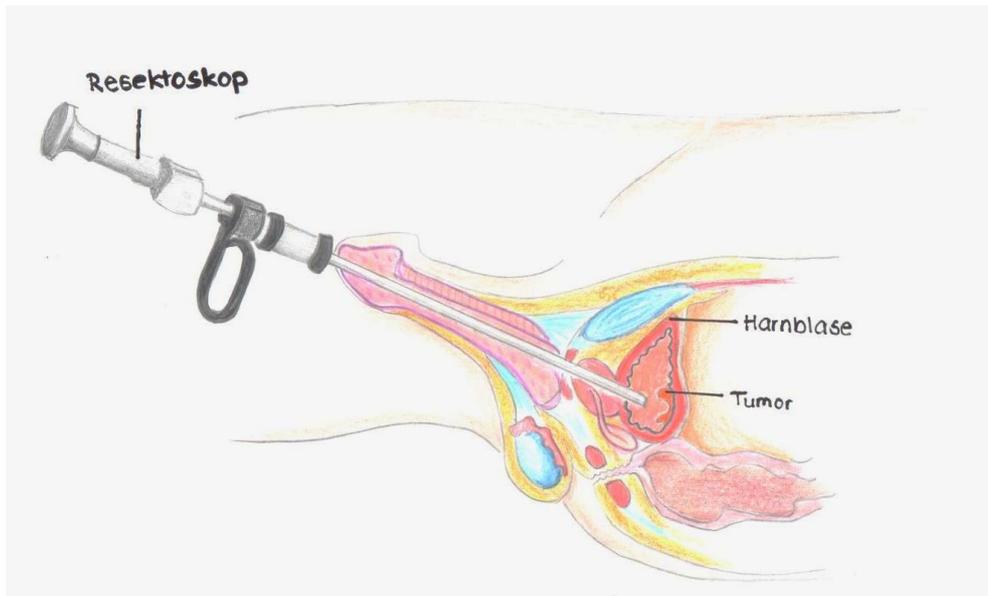
Den Goldstandard der Harnblasenkarzinom-Diagnostik stellt nach wie vor die ambulante Weißlicht-Zystoskopie dar. Sie kann mit einem flexiblen oder rigiden

Zystoskop durchgeführt werden, wobei das flexible Zystoskop bei gleicher Detektionsrate einen höheren Patientenkomfort aufweist (27, 28).

Bei der Fluoreszenzzystoskopie, oder auch Photodynamischen Diagnostik (PDD), wird vor der Zystoskopie ein bestimmter Farbstoff (ein sog. Photosensibilisator) intravesikal appliziert, der sich in Tumorzellen stärker als in normalen Urothelzellen anreichert. Durch Beleuchtung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge erscheinen die Tumorzellen in der anschließenden Zystoskopie fluoreszierend rötlich im Vergleich zum blauen, gesunden Gewebe. (29) Besonders bei der Diagnose kleinerer, papillärer Tumore und der Carcinomata in situ (CIS) erwies sich die fluoreszenzbasierte Zystoskopie als der Weißlicht-Zystoskopie überlegen (30).

Erhärtet sich der Verdacht des BC zystoskopisch, ist eine histologische Diagnosesicherung sowie ein Tumorstaging empfohlen. Hierzu wird eine TURB (transurethrale Resektion der Blase) durchgeführt, die gleichzeitig als Therapie der Wahl beim NMIBC gilt (23). Über die Harnröhre wird eine Elektroschlinge in die Harnblase eingeführt, die das intravesikale Tumorgewebe organerhaltend abtragen kann und gleichzeitig eine histologische Sicherung erlaubt (Abbildung 2). Bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine komplette transurethrale Entfernung praktisch nicht möglich, da dies mit einer Perforation der Harnblase einhergehen würde.

Besteht der Verdacht auf ein BC, so wird außerdem die Durchführung einer Sonografie zum Ausschluss eines Harnstaus empfohlen (23).



**Abbildung 2: TURB - schematische Darstellung** (Quelle: eigene Zeichnung)

Die konsekutive Diagnostik, bzw. Therapie hängt von der histologisch festgestellten Infiltrationstiefe des Tumors und vom Tumorgading ab. Ca. 75% der Patienten weisen bei Erstdiagnose ein NMIBC auf (Ta,Tis,T1,CIS), also eine auf Mukosa oder Submukosa beschränkte Neoplasie (31). Im Falle eines high-grade NMIBC ist häufig eine Nachresektion nötig, da in Studien 33-53% der Patienten einen Resttumor nach der ersten TURB aufzeigten und das Risiko eines *understaging*s durch eine einmalige TURB hoch ist (32). Die tumorspezifische Mortalität ist beim NMIBC verglichen mit dem MIBC geringer, es erfordert allerdings regelmäßige stadienadaptierte Nachsorgeuntersuchungen aufgrund des Rezidiv- und Progressionsrisikos (23). Das Follow-Up des NIMBC besteht im Wesentlichen aus der Zystoskopie, CT-Urographie sowie Urinzytologie. Hierbei werden abgeschilferte maligne Urothelzellen auf einem gefärbten Urin-ausstrichpräparat mikroskopisch nachgewiesen. Die Sensitivität ist bei high-grade Tumoren größer als bei low-grade Karzinomen und hängt von der Tumorausdehnung ab. (23)

Aktuell wird an verschiedenen innovativen Methoden der Tumordiagnostik geforscht. Ein wichtiger Teil hierbei sind Fortschritte im Bereich der *liquid biopsy*, einer potenziellen Alternative zu der deutlich invasiveren Gewebebiopsie. Die *liquid biopsy* beschreibt den blut- bzw. urinbasierten Nachweis von Tumor-DNA in Form von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) oder zellfreier DNA (cfDNA) (33). CTCs sind in der Blutbahn zirkulierende maligne Zellen, die vom Primär-

tumor stammen und als Mikrometastasen die Gefahr der tumorösen Dissemination bergen. CfDNA wird von malignen, aber auch von normalen Körperzellen in die Blutbahn abgegeben und kann auch im Urin detektiert werden, wobei die Menge an cfDNA bei der Tumordiagnostik entscheidend ist, da diese bei einer vorhandenen Tumorerkrankung aufgrund von apoptotischen und nekrotischen Prozessen sowie gestörter Phagozytose tendenziell erhöht ist (33). Der diagnostische Nutzen von urinbasierter cfDNA beim BC konnte in einer Studie von Hirotsu et al gezeigt werden, in der eine Detektion von tumor-identischen Mutationen in 67% der NMIBC-Fälle in Urin-Überstand-Proben erreicht werden konnte, im Gegensatz zu der Detektion von NMIBC in 22% der Fälle durch herkömmliche Zytologie (34). Diese innovativen Verfahren können zum Screening, zum Tumor-Monitoring, und zur Analyse therapeutischer Zielstrukturen eingesetzt werden, haben sich allerdings bislang noch nicht im klinischen Gebrauch zur BC-Diagnostik etabliert. (35)

Zur Therapieplanung ist nach der Diagnosestellung eines Hochrisiko-NMIBC oder eines MIBC ein Staging zur Ermittlung des Tumorstadiums im Hinblick auf lokale Tumorausweitung und Metastasenausschluss notwendig. Dies erfolgt herkömmlich mithilfe eines bildgebenden Verfahrens wie einer CT oder MRT Untersuchung. In der vorliegenden Arbeit soll der Fokus auf dem Staging des MIBC liegen, insbesondere auf der Verbesserung der Detektion von Lymphknotenmetastasen mittels CT-basierter Bildgebung.

### **1.2.1 Die CT in der Harnblasenkarzinomdiagnostik**

Die Computertomographie (CT) gilt als Goldstandard in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. So sieht die aktuelle Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft eine kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung des Abdomens, des Beckens und des Thorax bei Patienten mit einem MIBC und einem high-grade NMIBC vor (23). Die Bildgebung soll der Evaluation folgender Fragen dienen:

- Wie groß ist das Ausmaß der lokalen Tumordinfiltration?
- Gibt es eine Ausbreitung des Tumors in Lymphknoten?
- Ist ein synchrones Tumorwachstum in den oberen Harnwegen oder eine Metastasierung in andere Organe (v.a. Lunge und Leber, seltener Knochen, Peritoneum) nachweisbar? (31)

### **1.2.1.1 Grundlagen**

Die CT ist ein Schnittbildverfahren, das auf der konventionellen Röntgentechnik basiert. Die Röntgenstrahlen erfahren bei der Durchleuchtung unterschiedlicher Körperstrukturen eine unterschiedlich starke Abschwächung, welche als Messsignale von den Detektoren an einen Computer weitergeleitet werden. Bei der Bildaufnahme rotieren die Röntgenröhre und der Strahlendetektor um den Patienten. So können Messsignale aus allen Richtungen empfangen werden, woraus der Computer ein überlagerungsfreies Schnittbild in verschiedenen Graustufen generiert. (36) Indem der Patient auf seiner Liege für jedes Schnittbild einige Millimeter weitergeschoben wird, entsteht ein mehrschichtiges Gesamtbild, aus dem dreidimensionale Modelle erstellt werden können. Zur Verbesserung des Weichteilkontrasts kann Kontrastmittel verabreicht werden.

Zur Evaluation des oberen Harntraktes (Nierenbecken und Harnleiter) eignet sich die CT-Urographie. Hierbei wird ein dünnschichtiges CT-Bild in der Ausscheidungsphase eines intravenös applizierten Kontrastmittels erstellt. (37)

### **1.2.1.2 Alternativen zur CT**

Alternativ zur CT kann auch die Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebendes Verfahren zum Staging des BC angewandt werden. Wegen des hohen Weichteilkontrasts eignet sich die MRT besonders zur Untersuchung der lokalen Tumordinfiltration innerhalb der Harnblasenwand (38). Allerdings sind kaum Unterschiede bei den Detektionsraten tumorinfiltrierter Lymphknoten (LK) in der MRT und CT nachweisbar (39). Verglichen mit der MRT weist die CT die Vorteile einer höheren räumlichen Auflösung, schnellerer Verfügbarkeit und geringerer Anfälligkeit für patientenspezifische Faktoren wie metallische Implantate auf (31). Auch zur Erkennung von Infiltration perivesikalen Gewebes oder benachbarter Organe ist die CT mit einer Genauigkeit von 55% - 92% geeignet (40). Die MRT wird als alternatives Bildgebungsverfahren in den Leitlinien empfohlen, insbesondere bei Kontraindikationen für eine CT-Untersuchung, wie beispielsweise eine Jodallergie (23, 31). Im Jahr 2018 wurde das Klassifikationssystem VI-RADS (vesical imaging-reporting and data system) entwickelt, das die Diagnostik des BC in der MRT vereinfacht und vereinheitlicht. Der Score gibt dabei die Wahrscheinlichkeit einer Infiltration der Muskelschicht beim BC in fünf Kategorien an (41).

Als eine andere Option zum bildgebenden Tumorstaging wird die Positronen Emissionstomographie (PET/CT) diskutiert. Mittels Applikation eines radioaktiven Stoffwechselmetabolits werden hierbei Organbereiche mit besonders hoher metabolischer Aktivität markiert und mit CT-Bildern zur topografischen Korrelation überlagert. Die Studienlage zu dieser Art von Bildgebung beim Staging des BC ist allerdings noch nicht definitiv. So zeigten einige Studien einen Vorteil der PET/CT verglichen mit der konventionellen CT, andere Studien konnten keinen eindeutigen Benefit nachweisen (42). Daher wird die PET/CT bislang weder in der deutschen, noch der europäischen Leitlinie zum Harnblasenkarzinom als standardmäßiges Staging-Verfahren empfohlen (23).

### **1.2.1.3 Lymphknotendetektion in der CT**

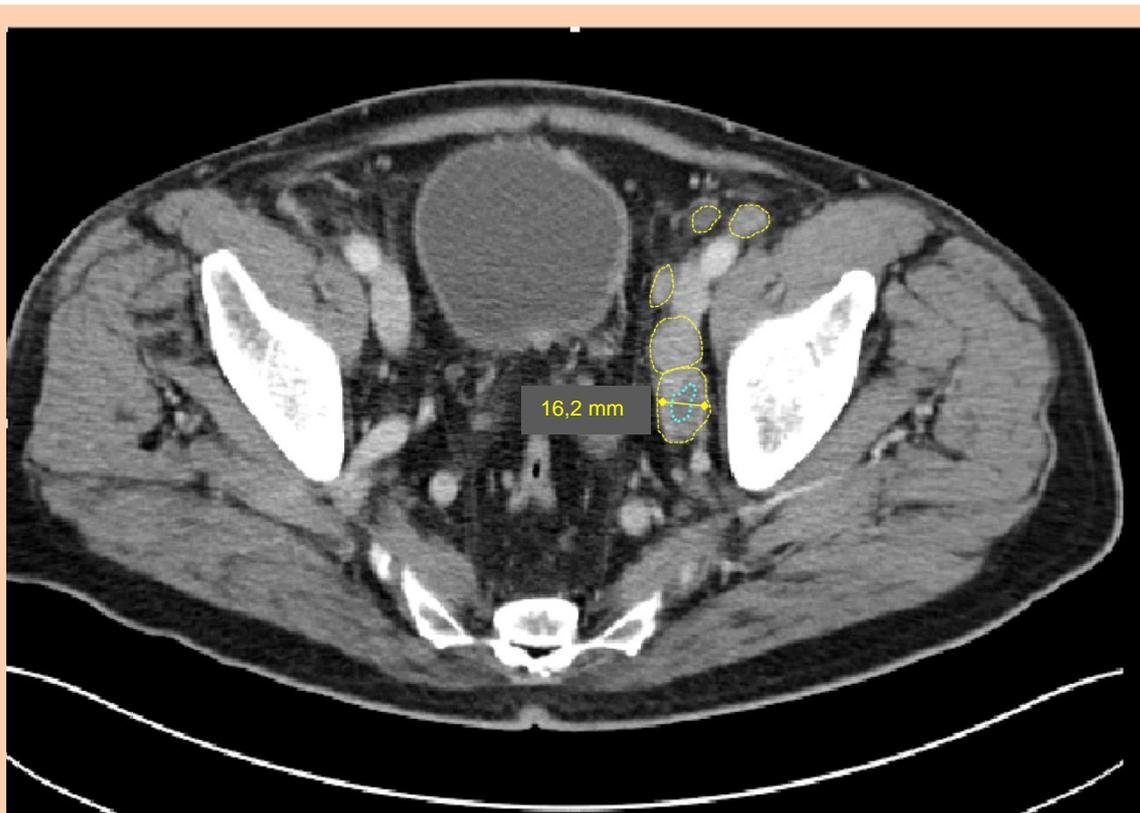
Eine maligne Infiltration der pelvinen LK ist bei ca. 30% aller MIBC nachweisbar (43). Die Bedeutsamkeit einer akkuraten und schnellen Diagnosesicherung wird besonders deutlich bei der Festlegung des richtigen Therapieplans, denn dieser unterscheidet sich erheblich je nach Beurteilung der Lymphknoteninfiltration.

Der wichtigste Parameter zur Erkennung eines metastasierten LK ist dessen Größe. Zur Entscheidung, ob ein LK pathologisch vergrößert ist, wird der kleinstmögliche Querdurchmesser bestimmt. Standardmäßig wird ein pelviner LK ab einem Schwellenwert von  $>8$  mm als pathologisch betrachtet (44). Probleme bei der alleinigen Beachtung der LK-Größe sind einerseits die physiologische Schwankung der LK-Größe, d.h. dass auch nicht-metastasierte Lymphknoten als pathologisch vergrößert eingestuft werden können. Zudem können auch reaktive Veränderungen zu einer Lymphknotenschwellung und somit zu einer Fehldiagnose führen. Auch grenzwertig minimal vergrößerte LK stellen bei der Befundung eine Schwierigkeit dar. Zum anderen können auch normal große LK eine maligne Infiltration aufweisen, was dann zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann.

Zur Identifikation von metastasierten LK ist es daher hilfreich, weitere Parameter in Betrachtung zu ziehen (43, 44) (Tab 1, Abbildung 3):

Eigenschaft	Pathologische Veränderung
Größe	Bei pelvinen LK: >8 mm im Querdurchmesser
Form	Rundlich oder irregulär anstatt nierenförmig
Kontur	Unschärf begrenzte Lymphknoten
Interne Struktur	Nicht vorhandener Fetthilus, zentral nekrotische Veränderungen, Kalzifikationen
Kontrastmittelaufnahme	Verstärkte, inhomogene Kontrastmittelaufnahme als Zeichen erhöhter Perfusion/ Stoffwechselaktivität
Lymphknotenanzahl	Erhöhte Lymphknotenanzahl

**Tab 1: Parameter zur Erkennung metastasierter Lymphknoten**



**Abbildung 3: Kontrastmittelgestützte CT-Aufnahme des Beckens**, axiale Schnittebene, venöse Phase. Auf diesem Beispielbild sind einige suspekter LK mit pathologischen Eigenschaften zu erkennen: die LK sind gelb umrandet, es ist eine rundliche Verformung der LK zu sehen, die gelbe Linie markiert den vergrößerten Querdurchmesser von 16,2 mm. Die blaue Linie umrandet einen zentral nekrotischen Bereich. Die Anzahl der LK ist erhöht. Es handelt sich hierbei um die Beckenaufnahme eines Patienten, dessen Zystektomiepräparat Lymphknotenmetastasen enthielt. Von 14 resezierten LK wurden 10 als tumorpositiv identifiziert. Die hier markierten LK sind demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne verändert. (Verwendung der Abbildung mit Genehmigung der Radiologischen Klinik, LMU München)

Die CT-basierte bildgebende Diagnostik zur Erkennung einer Tumordinfiltration pelviner Lymphknoten zeigte bei einer relativ hohen Spezifität von über 90% in den meisten Studien eine begrenzte Sensitivität von nur 30% - 75% auf (42, 43), was auf die oben genannten Probleme zurückzuführen ist. So konnte in einer Studie von Tritschler et al. gezeigt werden, dass bei der Beurteilung von LK in der CT-Diagnostik in 29,3% der Fälle ein *understaging* erfolgte, also dass metastasierte LK gar nicht, oder in zu geringer Ausbreitung als pathologisch erkannt wurden (45). Die begrenzte Sensitivität der Bildgebung könnte in einem *understaging* oder *overstaging* der Patienten und somit in einem fälschlichen Ausschluss von Patienten von einer erforderlichen operativen Therapie, Therapieverzögerung, oder in der Durchführung einer nicht indizierten OP mit einhergehendem Komplikationsrisiko resultieren (46). Somit kann ein suboptimales Staging die onkologische Prognose kompromittieren.

### **1.3 Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms**

Nach der Diagnosestellung eines MIBC ist die Entwicklung eines Behandlungskonzepts mithilfe eines interdisziplinären Teams erforderlich. Hierfür sollten Fachärzte der Urologie, Onkologie, Radiologie und Strahlentherapie zusammenarbeiten.

#### **1.3.1 Chirurgische Therapie und perioperative Systemtherapie**

Die radikale Zystektomie (RC) gilt als Standardtherapie mit kurativem Ansatz beim lokalisierten MIBC (23, 31). Sie wurde zum ersten Mal im Jahr 1887 von dem deutschen Chirurgen Bernhard Bardenheuer durchgeführt (47). Seitdem führten Weiterentwicklungen der Operationstechniken, der Harnableitungsoptionen, des perioperativen Managements und weitere medizinische Fortschritte zu einer deutlichen Verbesserung des Patientenoutcomes. Die rezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate beträgt beim organbeschränkten BC ( $\leq T2$ , N0, M0) 62% (48) – 73,5% (49). Die Überlebensrate ist abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung nach der Zystektomie. So konnte in einer Langzeitstudie von Hautmann et al. bei alleiniger RC eine krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von 90,5% (pT0,pTa,pTis,pT1), 66,8% (pT2), 59,7% (pT3) und 36,6% (pT4) gezeigt werden (49). Bei Lymphknotenbefall (pN+) sank die Über-

lebensrate auf 16,7% (49). Um die Überlebensrate der RC zu steigern, wird seit den 1970er Jahren eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt. Die klassische Indikation zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie ist das lokalisierte MIBC, also Patienten mit einem  $\geq$  pT2, N0 Status. Voraussetzung ist außerdem eine gute Nierenfunktion mit einer GFR  $>$  60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> Körperoberfläche und guter Allgemeinzustand (23). Am häufigsten wird eine Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin verwendet (50). Sie wies bei vergleichbarer Wirkung eine höhere Verträglichkeit als die Kombinationstherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin auf (50). In einer Metaanalyse von Ming Yin et al. konnte eine absolute Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um 8% bei Einsatz von neoadjuvanter Chemotherapie verglichen mit alleiniger RC gezeigt werden (51).

Die RC umfasst neben der kompletten Resektion der Harnblase eine bilaterale pelvine Lymphadenektomie, Entfernung der distalen Ureteren, und eine geschlechtsspezifische Entnahme der Nachbarorgane, die der Reduktion des Rezidivrisikos dient. Beim Mann werden Prostata und Samenbläschen, bei der Frau Uterus, Ovarien und Teile der ventralen Vaginalwand reseziert (52). Zur Erhaltung der Sexualfunktion und Kontinenz ist die Schonung der sympathischen und parasympathischen Nerven des Plexus pelvici essentiell, welcher beidseits lateral der Organe des kleinen Beckens liegt (23). Die „European Association of Urology“ konnte bei der Zusammenschau von zwölf Studien keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Rezidivrate, krankheitsspezifisches oder Gesamtüberleben bei Patienten mit nervschonender Technik verglichen mit RC ohne Nervschonung ausmachen (31).

Die RC sollte so bald wie möglich nach der Indikationsstellung erfolgen, standardmäßig innerhalb von 12 Wochen, um eine Prognoseverschlechterung durch Therapieverzögerung zu verhindern (53).

Die Prognose nach einer RC, d.h. rezidivfreies und krankheitsspezifisches Überleben, wird durch multiple Faktoren beeinflusst. Die wichtigsten sind lokale Tumorausdehnung (pT-Status), Lymphknotenbeteiligung (pN-Status) (54), und Status des Resektionsrandes (55, 56), aber auch klinische Parameter wie Komorbiditäten, Alter, Adipositas (57), und molekulare Marker spielen eine Rolle (23).

Bei Patienten mit lokal begrenztem MIBC besteht als Alternative zur RC die Option einer organerhaltenden trimodalen Therapie. Sie setzt sich aus drei Elementen zusammen: einer initialen TURB mit Biopsat aus dem Tumorgrund und Tumorrand, Chemotherapie, und Radiotherapie. Dieses Behandlungskonzept sollte insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen zur RC in Erwägung gezogen werden. Als günstiger Prognosefaktor gilt ein geringes Tumorstadium (pT2), als ungünstig gelten fortgeschrittene Tumore, Hydronephrose, sowie begleitende multifokale CIS. (23) In Zusammenschau verschiedener Studien kam die *European Association of Urology* zu dem Schluss, dass die Remissions- und Überlebensraten der trimodalen Therapie bei geeigneter Patientenpopulation vergleichbar mit denen der RC sind. (31)

Nach Resektion der Harnblase muss der Urin abgeleitet werden. Hierfür bestehen verschiedene Techniken, die in inkontinente und kontinente Formen der Harnableitung eingeteilt werden können. Zu den inkontinenten Formen zählen die Ureterokutaneostomie, die die direkte Verbindung der Harnleiter mit der Bauchdecke beschreibt, sowie das Conduit, bei dem die Ureteren mit einem Dünn- oder Dickdarmsegment anastomosiert werden, und der Urin kutan abgeleitet wird.

Zu den kontinenten Harnableitungsformen zählen der orthotope Harnblasenersatz (Neoblase), wobei ein intestinales Reservoir mit Verbindung an die Urethra konstruiert wird, sowie der Pouch, der ähnlich wie die Neoblase ein Niederdruckreservoir aus Darmabschnitten beschreibt, mit dem Unterschied, dass die Harnableitung transkutan über einen Katheter erfolgt.

Die Entscheidung, welche Form der Harnableitung für einen Patienten gewählt wird, hängt von vielen Faktoren wie Alter, kurativer oder palliativer Ansatz, Compliance, oder Komorbiditäten ab. (23, 58)

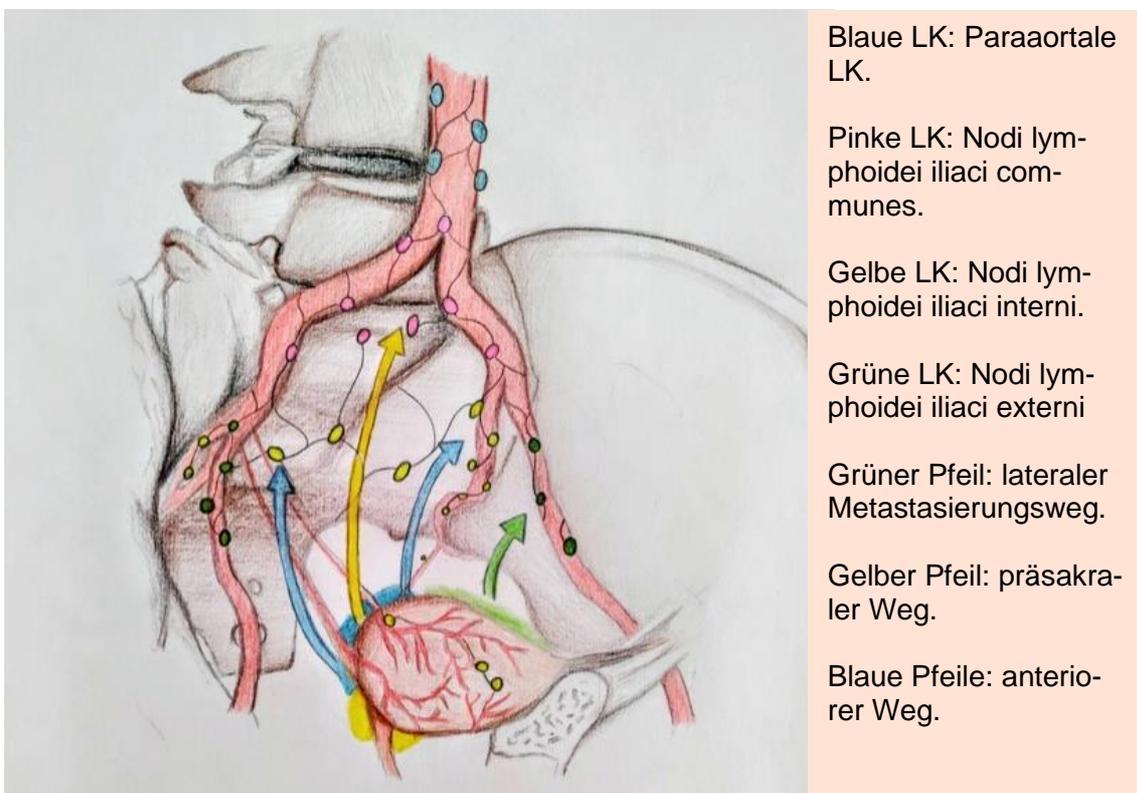
### **1.3.2 Lymphdrainage der Harnblase**

Die Lymphdrainage der Harnblase erfolgt über verschiedene Regionen des kleinen Beckens. Die LK, die im Falle einer lymphogenen Metastasierung zuerst betroffen sind, die sog. Sentinel-Lymphknoten, sind primär die obturatorischen und internen iliakalen LK (59), aber auch externe iliakale, perivesikale, und inguinale LK können befallen sein. Als obturatorische LK bezeichnet man die mediale Gruppe der externen iliakalen LK. Der spezifische Weg der Lymph-

drainage ist abhängig von der genauen Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Harnblase. So können drei Optionen unterschieden werden (Tab 2, Abbildung 4):

Weg der lymphogenen Metastasierung	Lokalisation des Primärtumors	Sentinel-Lymphknoten
anterior	Fundus vesicae (Blasengrund oder Hinterwand)	Obturatorische LK, Interne iliakale LK
lateral	Laterale Harnblasenwand	Externe iliakale LK
präsakral	Cervix vesicae	Sakrale LK

**Tab 2: Wege der lymphogenen Metastasierung der Harnblase (4)**



**Abbildung 4: Wege der lymphogenen Metastasierung der Harnblase**

(Quelle: eigene Zeichnung, Vorlage:(4))

Die Lokalisation und Anzahl metastasierter LK ist bedeutend für die Prognose der Erkrankung. Daher erfolgt ein Staging der Lymphknotenmetastasen nach der aktuellen Leitlinie der „Union for International Cancer Control“ (UICC) nach postoperativer histopathologischer Befundung der resezierten LK. Entsprechend des TNM-Klassifikationssystems lässt sich eine Einteilung des Lymphknotenstatus wie folgt vornehmen (Tab 3):

<b>Nx</b>	<b>Regionale LK können nicht beurteilt werden</b>
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in einem solitären LK des kleinen Beckens (obturatorische, interne iliakale, externe iliakale oder präsakrale LK)
<b>N2</b>	Metastase(n) in multiplen LK des kleinen Beckens
<b>N3</b>	Metastase(n) der LK an der A. iliaca communis

**Tab 3: TNM-Klassifikation, N-Staging**

In dem aktuellen Klassifikationssystem (23) wird das Kriterium der Lymphknotengröße, welches in früheren Versionen zur Differenzierung zwischen dem N1- und N2-Stadium genutzt wurde, nicht mehr aufgeführt.

### 1.3.3 Die Bedeutung der Lymphadenektomie bei der operativen Therapie

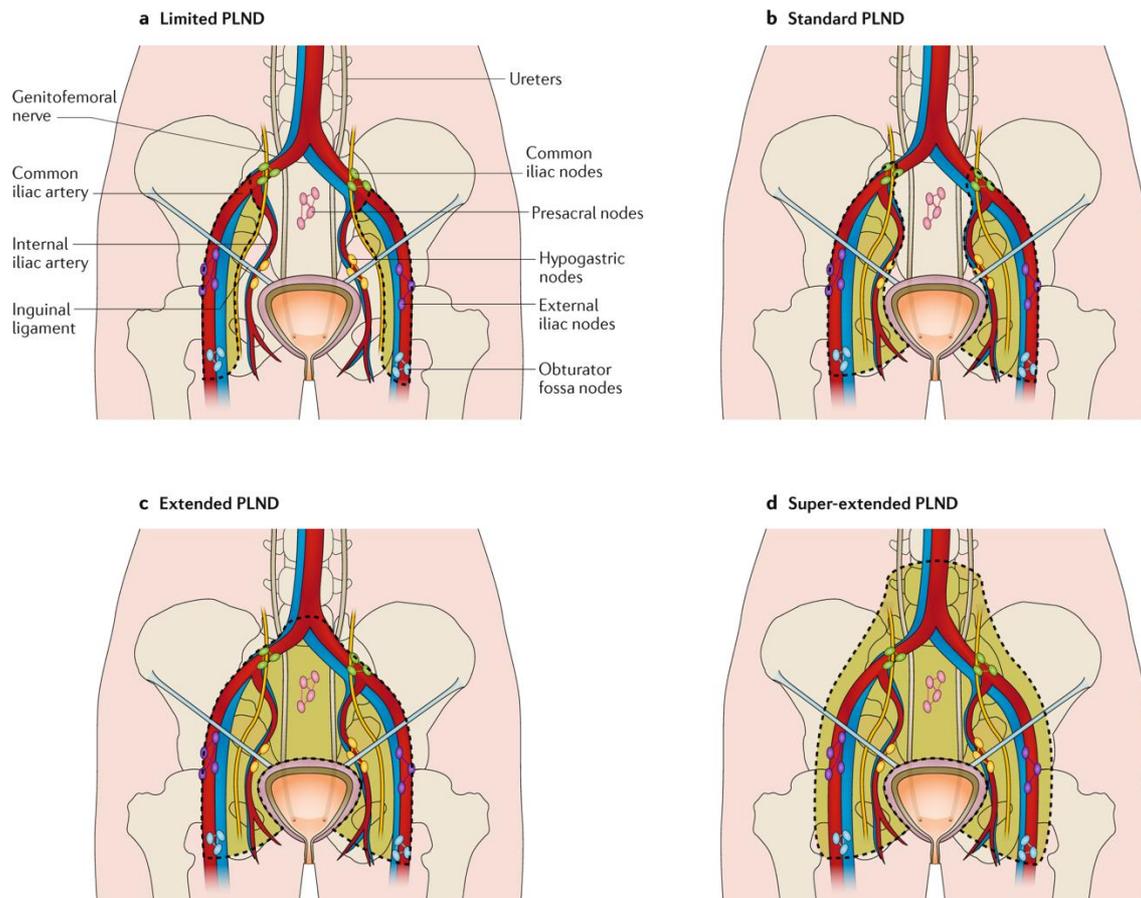
Die Durchführung einer RC umfasst standardmäßig auch die bilaterale Resektion pelviner LK. Die Lymphadenektomie oder Lymphknotendissektion (LKD) erfüllt dabei sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Funktion. Die Vorteile einer LKD zeigten sich in zahlreichen Studien. In der systemischen Übersichtsarbeit von Bruins et al. wies die Durchführung einer Lymphadenektomie im Vergleich zur RC ohne Lymphadenektomie in allen sieben inkludierten Studien ein besseres onkologisches Outcome, also rezidivfreies bzw. Gesamtüberleben, auf (60). In einer Regressionsanalyse von 11183 Patientendaten aus der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology, and End Results) konnte gezeigt werden, dass die LKD für alle Tumorstadien, auch beim nicht-invasiven BC, einen deutlichen Benefit für das Patientenoutcome bedeutet (61). So wies das stadienspezifische, krebsspezifische Überleben von Patienten mit LKD vs. ohne LKD 10-Jahres-Raten von 80,4% vs. 71,9% ( $P=0,02$ ) bei pTa/is – Tumoren auf, 81,7% vs. 70,0% ( $P<0,001$ ) bei pT1 – Tumoren, und 71,5% vs. 56,1% ( $P<0,001$ ) bei pT2 – Tumoren (61).

Larcher et al. konnten in ihrer Studie eine relative Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität um 11% und der Gesamtmortalität um 9% bei RC mit LKD nachweisen (62). Dieser Effekt konnte allerdings bei älteren (>75 Jahren), multimorbiden Patienten nicht beobachtet werden (62).

Obwohl sich die Lymphadenektomie aufgrund ihrer vorteilhaften Studienlage in der operativen Therapie des MIBC etabliert hat, bleibt die optimale Ausdehnung der LKD eine kontrovers diskutierte Frage (63).

Ein Problem stellt dabei die uneinheitliche Namensgebung und Definition der Lymphadenektomiefelder dar, die den Vergleich von Techniken und onkologischem Outcome erschwert.

Grundsätzlich wird die LKD der Ausdehnung nach in „limited“, „standard“, „extended“, und „superextended“ eingeteilt (siehe Abbildung 5), wobei die genauen Definitionen nicht einheitlich sind. Dies trifft sowohl auf die Region als auch auf die Anzahl der zu entnehmenden LK zu. Laut Hurle et al. wird die limitierte LKD in der Literatur vorherrschend als Resektion der LK innerhalb der Fossa obturatoria und entlang der Arteria iliaca externa definiert (63), die Standard-LKD umfasst die LK der Region, die proximal durch die Bifurkation der Arteria iliaca communis, distal durch die Vena circumflexa ilium, lateral durch den Nervus genitofemoralis, medial durch die Harnblase und dorsal durch die Arteria iliaca interna begrenzt ist und beinhaltet somit die LK der Fossa obturatoria und entlang der Arteria und Vena iliaca externa und interna. (5, 63, 64) Die erweiterte („extended“) LKD (eLKD) schließt zusätzlich die LK bis zur Aortenbifurkation, sowie präsakrale LK ein, und die „super-extended“ Lymphadenektomie beinhaltet kranial erweitert die LK entlang der Aorta bis zur Abzweigung der Arteria mesenterica inferior (5). Eine Ausweitung der Resektionsfelder geht grundsätzlich mit einer erhöhten Anzahl an entnommenen LK einher.



**Abbildung 5: Lymphadenektomiefelder.**

PLND = pelvic lymph node dissection = pelvine Lymphadenektomie

Zu a: Limited PLND = Limitierte pelvine Lymphadenektomie, Genitofemoral nerve = Nervus genitofemoralis, Common iliac artery = Arteria iliaca communis, Internal iliac artery = Arteria iliaca interna, inguinal ligament = Ligamentum inguinale, Ureters = Ureteren, Common iliac nodes = Nodi iliaci communes, Presacral nodes = Nodi lymphatici praesacrales, Hypogastric nodes = Nodi hypogastrici, External iliac nodes = Nodi iliaci externi, Obturator fossa nodes = Nodi obturatorii

Zu b: Standard PLND = Standard Lymphadenektomie Zu c: Extended PLND = Erweiterte Lymphadenektomie, Zu d: Super-extended PLND = Super-extendierte Lymphadenektomie (Quelle: (5) Genehmigung vorliegend)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten an (65-67). Dies ist zum einen auf die Präzision des Tumorstagings zurückzuführen, denn je mehr LK histopathologisch befundet werden können, desto mehr Lymphknotenmetastasen können diagnostiziert werden; die Sensitivität wird also erhöht. Zum anderen besteht aus therapeutischer Sicht der Vorteil, dass potentielle, nicht detektierte nodale Mikrometastasen mitreseziert werden (68). Außerdem ergibt sich aus der Diagnose einer LK-Infiltration eine Indikation für die Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie (23). In der aktuellen deutschen S3 Leitlinie wird die Entnahme von mindestens 10 - 16 LK empfohlen (23, 64). May et al. ermittelte eine Verbesserung der krankheitsspezifischen 10-Jahres Überlebensrate von 64% auf 75% ab einer Mindestanzahl

von 16 resezierten LK (67). Eine exakte Angabe zur empfohlenen Anzahl ist also aufgrund der Uneinigkeit in der aktuellen Literatur schwierig.

Die erweiterte LKD (eLKD) ist der Standard-LKD wahrscheinlich überlegen, da bessere Outcomes bei gleichbleibender Morbiditätsrate beobachtet werden konnten. Beispielsweise wurde in der systemische Übersichtsarbeit von Bi et al., die sechs Studien und ein Gesamtkollektiv von 2824 Patienten einschloss, ein 1,5 mal höheres Rezidivierungsrisiko nach Standard-LKD verglichen mit eLKD ermittelt (69). Dabei konnte ein verbessertes rezidivfreies Überleben sowohl für lymphknotenpositive als auch für lymphknotennegative Patienten nachgewiesen werden. Dahr et al. beobachtete sogar ein rezidivfreies 5-Jahres Überleben von 7% bei limitierter LKD verglichen mit 35% bei eLKD bei lymphknotenpositiven Patienten (70). Bruins et al. fand in einer systemischen Übersichtsarbeit allerdings widersprüchliche Ergebnisse: vier Studien fanden keine signifikante Verbesserung der Patientenoutcomes bei eLKD verglichen mit Standard-LKD, drei Studien fanden eine Verbesserung bei eLKD (60). Eine super-extendierte LKD brachte im Vergleich zur eLKD keine statistisch signifikanten Vorteile, wenn keine metastasierten pelvinen LK detektiert wurden (60, 69). Eine eLKD führt zwar zu verlängerten Operationszeiten und tendenziell leicht erhöhtem Auftreten von Lymphozelen, bringt aber keine signifikant erhöhten Morbiditäts- und Komplikationsraten mit sich (71, 72).

Die erste prospektive, multizentrische Phase-III-Studie, die die erweiterte LKD mit der limitierten LKD verglich, zeigte allerdings keinen signifikanten Vorteil der eLKD im Hinblick auf rezidivfreies, krebsspezifisches, oder Gesamtüberleben, aber auch kein erhöhtes Komplikationsrisiko (72). Als potentielle Erklärung führten die Autoren dieser Studie an, dass mit einem Median von  $n=19$  bei der limitierten LKD und  $n=31$  bei der eLKD in beiden Armen eine recht große Anzahl an LK reseziert worden war, sowie die Inklusion von Patienten mit T1G3-Tumoren, die selten tumorpositive LK aufweisen, was die geringen Differenzen der Endpunkte erklären könnte (73).

Die „Lymphknotendichte“ ist definiert als das Verhältnis von tumorpositiven LK zu den insgesamt entnommenen LK und dient als Hilfsparameter für die Stratifizierung von Patienten. Die Datenanalyse von Kassouf et al. zeigte sogar eine erhöhte Vorhersagegenauigkeit des krankheitsspezifischen Überlebens von LK-positiven Patienten mithilfe der Bestimmung der Lymphknotendichte als mithilfe des N-Status des TNM-Klassifikationssystems (74). Das Gesamtüberleben ver-

bessert sich deutlich bei einer Lymphknotendichte von <20% (63). Die Lymphknotendichte könnte auch als Maß für die chirurgische Qualität der RC betrachtet werden, wird aber bislang im klinischen Alltag nicht routinemäßig angewandt (63).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anzahl der resezierten LK mit der Prognose korreliert. Die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft weist darauf hin, dass eine eLKD vermutlich einen Vorteil für das rezidivfreie Überleben bringt, verweist aber diesbezüglich auf noch ausstehende prospektive, randomisierte Studien. (23) Die erste prospektive Studie zu dieser Thematik konnte keinen signifikanten Vorteil einer eLKD feststellen und betont die Notwendigkeit weiterer Studien mit größerem Patientenkollektiv (73).

## **1.4 Radiomics**

### **1.4.1 Definition**

Die Bildgebung stellt einen der wichtigsten Bestandteile der modernen Diagnostik dar und ist - besonders in der Tumordiagnostik - nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken. Bei der stetig zunehmenden Menge und Komplexität der Bilddaten ist eine allumfassende, detaillierte Begutachtung im klinischen Alltag kaum noch zu bewältigen. Die Notwendigkeit und der Nutzen der Unterstützung durch Künstliche Intelligenz (KI) liegt also auf der Hand.

Der Begriff Radiomics hat sich im letzten Jahrzehnt als eine Art Unterkategorie der KI etabliert und basiert auf der Grundidee, dass klinisch akquirierte Bilder viel mehr als nur rein visuelle Informationen enthalten (75, 76). Radiomics ist definiert als die Umwandlung von Bildern in quantitative Datensätze, die in Kombination mit klinischen Patientendaten die prognostische, diagnostische und prädiktive Genauigkeit verbessern, und so die therapeutische Entscheidungsfindung unterstützen können (77). Dabei wird durch Extraktion von großen Mengen an biologischen und pathophysiologischen Informationen die Tumorpheterogenität charakterisiert. Anders als bei einer Biopsie-Entnahme ist dieses Verfahren nicht-invasiv und beinhaltet phänotypische und genotypische Informationen der gesamten Läsion, nicht nur der intraläsionalen, punktuellen Biopsatstelle (78). Ziel ist es dabei, klinische Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit, Ansprechen auf Therapien und Prognose treffen zu können (77).

Auch wenn Radiomics für viele verschiedene Erkrankungen angewandt werden kann, hat es bislang den höchsten Stellenwert in der Onkologie. In den vergangenen 5 Jahren wurden in über 500 zum Thema Radiomics veröffentlichten Studien die Anwendungsmöglichkeiten von Radiomics auf verschiedene Tumorentitäten untersucht (79), darunter das Glioblastom (80), Lungenkrebs (81) und Mammakarzinom (82). In der vorliegenden Arbeit soll der prädiktive Nutzen von Radiomics bei der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms, und hierbei vor allem bei der Metastasierung der regionalen Lymphknoten untersucht werden.

#### 1.4.2 Radiomics Workflow

Das Vorgehen bei der Extraktion quantitativer Datensätze aus medizinischem Bildmaterial kann grob in folgende Schritte eingeteilt werden (76, 77, 83) (siehe Abbildung 6):

Zunächst werden klinische Bilder akquiriert, wobei verschiedene Bildmodalitäten (MRT, CT, PET) möglich sind (77). Durch manuelle oder (semi-)automatische Segmentierung wird die ROI (region of interest), also beispielsweise der Tumor oder der zu analysierende LK, markiert. Hierbei können untersucherabhängige Variabilitäten entstehen, wenn z.B. die Grenzen einer Tumorerläsion nicht eindeutig von nicht-infiltriertem Gewebe zu trennen sind.

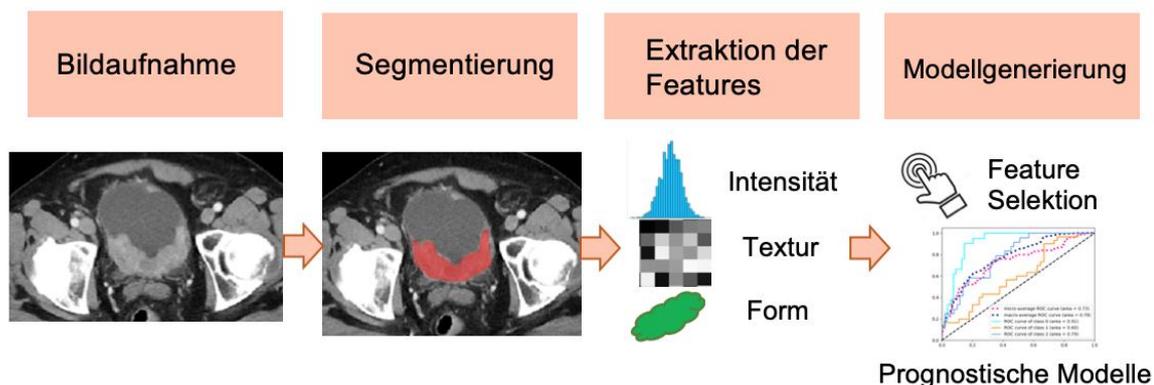
Anschließend erfolgt die digitale Extraktion einer riesigen Bandbreite an Tumoreigenschaften, sogenannten Features. Diese können in folgende Gruppen untergliedern werden:

- Form-Features: Oberfläche, maximaler Durchmesser, Volumen...
- Statistische, bzw. Histogramm-basierte Features: Intensitätsverteilung der Pixel ohne räumliche Aspekte: Median, Mittelwert, Standardabweichung...
- Textur-Features: räumlicher Bezug der Intensitätsunterschiede benachbarter Voxel, Verteilung unterschiedlicher Graustufen (GLCM - *Gray Level Co-occurrence Matrix*, NGLDM - *Neighborhood Gray-Level Different Matrix*, GLRLM - *Gray Level Run Length Matrix*, GLSZM – *Gray Level Size Zone Matrix*...)

(76, 77, 83, 84)

Aus einer riesigen Menge an Features müssen nun die Relevanten selektiert werden, bzw. Features mit inhaltlich überschneidenden Aussagen herausgefiltert werden. Hierzu können verschiedene Selektionsmethoden angewandt werden, z.B. der RELIEF-Algorithmus, der voneinander abhängige Features evaluieren kann, jedoch Schwächen bei der Filtration redundanter Features zeigt (81, 85). Im Anschluss erfolgt die Generierung eines mathematischen Modells mit prognostischem Nutzen. Dabei können durch maschinelles Lernen je nach Zielsetzung der Studie verschiedene Algorithmen und *classifiers* für das Erstellen eines Modells genutzt werden. In Radiomics werden üblicherweise logistische Regressionsmodelle, SVMs (support vector machines), neuronale Netzwerke (NN), oder Random Forests (RAF) als Klassifikationsverfahren verwendet. (83, 84) Random Forests entstehen durch randomisierte, unkorrelierte Entscheidungsbäume, die je eine Stimme abgeben können, aus denen die Klasse mit den meisten Stimmen gewählt wird (81, 86).

Im Sinne des maschinellen Lernens wird nun das selektierte prognostische Modell trainiert und evaluiert. Hierzu wird der Gesamtdatensatz in einen Trainings- und einen Validierungsdatensatz aufgeteilt. Diese Aufteilung ist nötig, da Training und Evaluation am gleichen Datensatz eine perfekte Voraussagegenauigkeit durch simples Wiederholen des Trainingsdatensatzes in der Evaluation zufolge hätte, das Modell wäre *overfitted* („überangepasst“) (76). Ist die Vorhersagegenauigkeit im Validierungsdatensatz nicht zufriedenstellend, werden die Parameter angepasst und das neue Modell erneut evaluiert. Steht letztendlich ein Modell fest, wird es auf einen möglichst realitätsnahen Testdatensatz zur finalen Evaluation angewandt. (84) Bei kleinen Datensätzen kann das Verfahren der Kreuzvalidierung eingesetzt werden, bei dem der Datensatz in viele kleinere Datensätze eingeteilt wird, von denen in mehreren Durchläufen jeweils einer als Validierungs-Satz fungiert, die übrigen als Trainings-Sätze. Um die Genauigkeit des Modells zu evaluieren, wird der Durchschnitt der Durchläufe gebildet.(84)



**Abbildung 6: Radiomics Workflow**  
 (Quelle: modifiziert nach (3), Genehmigung vorliegend)

### 1.4.3 Aktueller Forschungsstand zum Thema Radiomics beim Blasen-tumor

Wie bereits erwähnt, wurden bereits zahlreiche Studien zur Anwendung von Radiomics auf verschiedenen Tumorentitäten durchgeführt. So wurden auch einige Studien zum Harnblasenkarzinom publiziert.

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren nur zwei publizierte Studien zum Thema präoperative Diagnostik von LK-Metastasen beim Harnblasenkarzinom, beide von derselben Forschungsgruppe (87, 88). Im Rahmen der ersten Studie wurde eine retrospektive Datenanalyse präoperativer CT-Bilder von insgesamt 118 BC-Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie mit erweiterter LKD unterzogen hatten, durchgeführt (87). Zur Entwicklung und Validierung eines radiomischen Nomogramms wurden die Patientendaten in einen Trainings-Datensatz (80 Patienten) und einen Validierungs-Datensatz (38 Patienten) eingeteilt. Zur Erstellung des Nomogramms wurde der zuvor ermittelte Radiomics-Score, der aus neun verschiedenen LK-Features gebildet wurde, sowie der CT-basierte LK-Status miteinbezogen. Die radiomische Analyse wies eine vorteilhafte prädiktive Aussagekraft auf, mit einer AUC von 0,9085 (95% CI: 0,8306–0,9864) im Trainingsdatensatz und 0,8525 (95% CI: 0,7180–0,9870) im Validierungsdatensatz. Das Nomogramm erwies sich als der alleinigen radiomischen oder alleinigen CT-basierten Diagnostik überlegen mit einer AUC von 0,9109 (95% CI: 0,8538–0,9680). Besonders für cN0 Patienten zeigte das Nomogramm eine diskriminativ wertvolle Identifikation von hohem Metastasierungsrisiko und eine gute präoperative Vorhersagegenauigkeit von LK-Infiltration beim BC. Diese

Studie war allerdings limitiert durch die kleine Größe des Datensatzes, was die Notwendigkeit einer Validierung anhand eines größeren Datensatzes verdeutlicht.

Die zweite Studie von Wu et al. untersuchte die präoperative Diagnostik von LK-Metastasen bei BC-Patienten mithilfe eines MRT-basierten radiomischen Modells (88). Es wurden T2-gewichtete MRT-Aufnahmen von insgesamt 103 Patienten zur Generierung eines radiomischen Modells genutzt, das eine gute Vorhersagegenauigkeit im Hinblick auf LK-Metastasen mit einer AUC von 0,8447 (95% CI: 0,6937 – 0,9957) im Validierungssatz aufwies, sowie eine gute Diskrimination in der Gruppe der Patienten mit cN0-Tumoren mit einer AUC von 0,8406 (95% CI: 0,7279 – 0,9533). Anschließend wurde ein Radiomics-Nomogramm erstellt, das den Radiomics-Score des vorher generierten Modells, sowie den MRT-basierten LK-Status integrierte. Dieses erzielte ähnliche prädikative Ergebnisse zu dem zuvor generierten CT-basierten Nomogramm mit einer AUC in der ROC-Analyse von 0,8902 (95% CI: 0,7437-1,000) im Validierungssatz.

In einer Studie von Park et al. wurde ein radiomisches Modell entwickelt, um das Ansprechen von Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom auf eine Immuntherapie mit PD-1- bzw. PDL-1-Inhibitoren vorherzusagen (89). Hierbei wurden von insgesamt 62 Patienten die auf CT-Bildern segmentierten Primärtumoren und Metastasen (insgesamt 224 Läsionen) mithilfe von 49 Features charakterisiert. Patienten, die im Radiomics-Modell hohe Werte erzielten, wiesen eine Tendenz zur Tumorprogression unter Immuntherapie auf, während Patienten mit niedrigen Werten tendenziell eine Abnahme der Tumorlast zeigten. Auch zeigten im radiomischen Modell als morphologisch heterogen eingestufte Läsionen niedrigere radiomische Werte und ein gutes Ansprechen auf Immuntherapie, was auf inflammatorische Prozesse innerhalb der Tumorkläsion zurückzuführen sein könnte. Die AUC für die prognostische Aussagekraft im Hinblick auf Ansprechen auf Immuntherapie betrug 0,87 (95% CI: 0,73-0,95). Radiomics stellt also ein vielversprechendes Werkzeug in der therapeutischen Entscheidungsfindung dar.

Lin et al. entwickelte ein Nomogramm durch die Zusammenführung von radiomischen, genetischen („transcriptomics“, RNA Sequenzierung) und klinisch-pathologischen Daten (90). Es konnte eine sehr gute prädiktive Wertigkeit des Nomogramms im Hinblick auf progressionsfreies Überleben festgestellt werden. Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Radiomics-Score und Angiogenese-Prozessen, welche als Marker für Tumorgeschehen gelten, gezeigt werden.

Cha et al. gingen in ihrer Studie der Frage nach, inwieweit Radiomics-Modelle angewandt werden können, um das Ansprechen eines BC auf Chemotherapie vorherzusagen (91). Hierzu wurden mithilfe von prä- und posttherapeutischen CT-Aufnahmen drei verschiedene Modelle entwickelt, die untereinander und mit der diagnostischen Performance von Radiologen verglichen wurden. In der ROC-Analyse konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit der Modelle und der radiologischen Befundung festgestellt werden. Anknüpfend daran wurde ein Paper von Cha et al. publiziert, welches den Nutzen eines computergestützten Systems als Entscheidungshilfe bei der Identifikation von MIBC-Patienten, die komplett auf neoadjuvante Chemotherapie ansprechen, untersuchte. Es wurde geschlossen, dass eine computer-basierte Unterstützung eine signifikant verbesserte ärztliche Befundung ermöglicht, sowie die interindividuelle Variabilität der Beurteiler verringert (92).

Garapati et al. verglichen in ihrer Studie die Performance von radiomischen Modellen bei der Diagnostik von BC (93). Der Fokus lag dabei auf der Einteilung der Tumoren in NMIBC und MIBC, wobei vier verschiedene Klassifikatoren verglichen wurden. Drei der vier Klassifikationssysteme (SVM, NN und lineare Diskriminanzanalyse) erzielten konsistente Ergebnisse, nur das Random Forest-Modell wies erhebliche Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit zwischen NMIBC und MIBC-Gruppe auf. Es wurden morphologische und Textur-Features verwendet, wobei jeweils eine Art von Features allein oder eine Kombination von beiden vergleichbare Ergebnisse mit AUCs um 0,90 aufwiesen.

Die Diagnostik der lokalen Tumorausdehnung, also die Beurteilung der Muskelinvasivität, wurde auch in einer Studie von Xu et al. thematisiert (94). Hier wur-

den 245 BC-Patienten inkludiert, bei denen sowohl eine TURB als auch eine RC durchgeführt worden war. Es wurde die Performance eines DWI (*diffusion weighted imaging*) -basierten radiomischen Modells mit den Ergebnissen der TURB und denen der MRT-Befundung verglichen, sowie mit Kombinationen aus jeweils zwei Verfahren. Das radiomische Modell war sensitiver als die MRT- und die TURB- Diagnostik, allerdings im statistisch insignifikanten Ausmaß. Die Sensitivität betrug jeweils 0,873 vs. 0,764 ( $p=0,404$ ) vs. 0,655 ( $p=0,458$ ). Am besten performte ein Kombinationsverfahren aus TURB und Radiomics-Modell mit einer Sensitivität von 0,964 ( $p=0,074$  im Vgl. zum Radiomics-Modell allein).

Ebenso thematisierte eine Studie von Zheng et al. die verbesserte Evaluation der lokalen Invasionstiefe mithilfe eines MRT-basierten radiomischen Nomogramms (95). Hierzu wurde ein Radiomics-Score sowie der mithilfe der MRT-Aufnahme bestimmte Tumordurchmesser zusammengeführt. Die Studie schloss 199 Patienten mit ein. 69 Patienten waren nach Beurteilung der MRT-Aufnahmen fehldiagnostiziert worden, wovon 46 Patienten (66,7%) mithilfe des Nomogramms korrekt reklassifiziert wurden. Mit einer AUC in der ROC Analyse von 0,876 (95% CI: 0,791-0,961) scheint die Anwendung des Nomogramms zur präoperativen Differenzierung von NMIBC und MIBC als durchaus nützlich.

Eine weitere Studie untersuchte die Anwendung von Radiomics auf das präoperative Tumorigradung bei BC-Patienten (96). Hier wurde die Performance von insgesamt fünf verschiedenen MRT-basierten Radiomics-Modellen bei der Diskrimination von low-grade und high-grade Tumoren verglichen. Die besten Ergebnisse erzielte das *Joint\_Model*, das einzelne Elemente der anderen Modelle vereinigte, mit einer AUC in der ROC Analyse von 0,9276 (CI 0,9001-0,9466) im Validierungssatz.

Zhang et al. untersuchten ebenso die Performance eines Radiomics-Modells, hier allerdings CT-basiert, beim Grading von BCs (97). Ihr radiomisches Modell erzielte eine AUC von 0,860 (95% CI 0,742–0,979) im Validierungssatz und eine diagnostische Genauigkeit von 83,8%. Im Vergleich zu anderen CT-basierten Modellen liegen diese Ergebnisse damit im oberen Bereich. Bei der Generierung des Radiomics-Modells stellte sich die *skewness* als wichtigstes Feature heraus. Sie beschreibt die Asymmetrie der Verteilung von Daten um

die durchschnittliche Graustufen-Intensität. Ein low-grade Tumor wies demnach wahrscheinlicher eine geringe *skewness* auf als ein high-grade Tumor.

Zuletzt veröffentlichte die gleiche Forschungsgruppe eine Studie zur Radiomics-basierten Diagnostik der Muskelinvasion von BC-Patienten (98). Erstmals wurde hier eine größere Kohorte mit insgesamt 441 Patienten untersucht. Das aus CT-Daten mithilfe semi-automatischer Segmentierung generierte radiomische Modell wies eine AUC von 0,784 (95% CI: 0,674–0,893), sowie eine Sensitivität und Spezifität von rund 0,75 auf, und lag damit etwas unterhalb der prognostischen Genauigkeit der von Garapati et al. entwickelten Modelle zur Muskelinvasivität (s.o.).

Aktuell veröffentlichte Kozikowski et al. eine systemischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse, die die prognostische Rolle von Radiomics bei der lokalen Diagnostik des MIBC thematisierte (99). Es wurden acht retrospektive Studien mit insgesamt 860 Patienten inkludiert, bei denen das Bildmaterial zum Teil MRT-, zum Teil CT-basiert war. Die Performance der radiomischen Modelle wurde stets mit histopathologischen Befunden korreliert. Im Durchschnitt konnte eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 81% für die prädiktive Diagnostik eines MIBC durch Radiomics festgestellt werden, die einzelnen Studien zeigten dabei recht einheitliche Werte. Es wurden drei radiomisch-klinische Nomogramme entworfen, die noch bessere Ergebnisse erzielten. Auch diese Publikation unterstreicht die vielversprechenden Chancen, die Radiomics im Feld der Tumordiagnostik darstellt.

Insgesamt lässt sich sagen, dass das Fachgebiet von Radiomics sehr variabel und heterogen ist. Dies spiegelt sich in vielen Aspekten wider: Zum einen lässt es sich auf unterschiedliche Organe und Bildgebungsverfahren anwenden, und kann dabei zur Untersuchung vielfältiger Fragestellungen genutzt werden, wie oben genannte Studien belegen. Sie liefern vielversprechende Ergebnisse beim Einsatz von Radiomics zur Evaluation der lokalen Invasionstiefe (93-95, 98, 99), der lymphatischen Metastasierung (87, 88), des Tumorgadings (96, 97), zur Einschätzung des Therapieansprechens (89, 91, 92), sowie des progressionsfreien Überlebens (90). Zum anderen stehen im Modellgenerierungsprozess viele verstellbare Parameter zur Verfügung, wie verschiedene Methoden der

Bildprozessierung, Klassifikatoren, und Feature-Selektionsmethoden, die zu einer heterogenen Datenlage in der bestehenden Literatur führen. Zur besseren Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit werden daher Ansätze für eine Standardisierung des Bildverarbeitungsprozesses und ein generalisiertes System zur Feature-Berechnung gesucht (100).

## 2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand eines retrospektiven Datensatzes mithilfe von Radiomics-Modellen die diagnostische Genauigkeit der präoperativen Detektion von Lymphknotenmetastasen beim Harnblasenkarzinom zu verbessern. Hierdurch soll in Zukunft die therapeutische Entscheidungsfindung unterstützt werden und durch eine optimal angepasste Therapie bessere klinische Outcomes erzielt werden.

### 2.1 Arbeitshypothese

***Im Rahmen des präoperativen Tumorstagings des Harnblasenkarzinoms kann die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen mithilfe von Radiomics präzisiert werden, und ist somit im Hinblick auf Sensitivität und Testgenauigkeit der konventionellen CT-basierten Diagnostik überlegen.***

Durch die Extraktion quantitativer Datensätze aus CT-Bildern soll ein radiomisches Modell zur Beurteilung der Lymphknotendignität generiert werden. Dieses soll im Hinblick auf die Testgenauigkeit (Sensitivität, Spezifität) mit der herkömmlichen radiologischen Auswertung der CT-basierten Bildgebung verglichen, und so der potenzielle Mehrwert dieses Verfahrens für die klinische Diagnostik evaluiert werden.

Außerdem soll die diagnostische Performance eines automatisch generierten Radiomics-Modells untersucht werden, welches eine aufwändige manuelle Segmentierung obsolet machen und eine Applikation in der klinischen Routine ermöglichen würde.

Die Frage „Ist ein Lymphknoten bereits befallen oder nicht?“ ist bei der Therapieplanung essenziell. So beeinflusst der Lymphknotenstatus das Ausmaß der LKD sowie die Notwendigkeit einer perioperativen neoadjuvanten oder induktiven Chemotherapie. Wie unter 1.2.1.3 erwähnt, weist die herkömmliche LK-Beurteilung mittels CT-Bildern eine unzufrieden stellende Sensitivität auf. Dies birgt die Gefahr von *over-* oder *understaging*, was in einer inadäquaten Therapie resultieren kann. Von einer korrekten Einschätzung der LK mittels radiomischen Bildanalyseverfahren könnten Patienten mit BC erheblich profitieren,

denn durch eine individuell angepasste Therapie würde das Patientenoutcome verbessert.

Bereits bestehende Studien weisen darauf hin, dass radiomische Verfahren im Tumorstaging der allein radiologischen Diagnostik überlegen sind. Sie sind allerdings aufgrund der beschränkten Größe ihrer Datensätze in ihrer Aussagekraft limitiert. Dieses Projekt soll mit dem bisher größten Datensatz die Genauigkeit der radiomischen Lymphknotendiagnostik im Vergleich zur ärztlich-radiologischen Beurteilung untersuchen.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

#### **3.1.1 Studientyp**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Studie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (Standort Klinikum Großhadern) in München. Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt.

#### **3.1.2 Studienpopulation**

Es wurden zu Beginn 1353 Patienten registriert, die sich im Zeitraum von Februar 2004 bis März 2021 einer RC am Klinikum der LMU unterzogen hatten.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt (Abbildung 10):

- Histopathologisch diagnostiziertes intravesikales Urothelkarzinom oder Plattenepithelkarzinom
- Vorhandensein einer kontrastmittelgestützten CT-Bildgebung  $\leq 3$  Monate vor der RC in venöser Phase mit vollständig abgebildetem Pelvis
- Vorliegen eines Pathologieberichtes mit Angaben zur Dignität der entnommenen LK

Es galten folgende Ausschlusskriterien (Abbildung 10):

- Fehlende oder unvollständige präoperative CT-Bildgebung mit kontrastmittelgestützter Abbildung des kleinen Beckens  $\leq 3$  Monate präoperativ
- Fehlender oder unvollständiger Pathologiebericht des Resektats
- Weitere Malignitäten des kleinen Beckens vorhanden
- neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie

Auch Patienten mit Fremdmaterial wurden trotz Bildartefakten in die Studie eingeschlossen, um mit dem Datensatz das tatsächliche klinische Patientenkollektiv möglichst realitätsgetreu abzubilden.

Die Bilddaten der Patienten wurden aus dem PACS System extrahiert und anonymisiert, als Referenz wurden die histopathologischen Befunde aus den Patientenakten der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU hinzugezogen.

Folgende klinisch-pathologische Daten wurden erfasst: Entität, pT- und pN - Stadium des Primärtumors, Anzahl der entnommenen LK sowie Anzahl der tumorpositiven LK,

ob eine CT-Aufnahme vorhanden war (ja/nein), Datum der CT-Aufnahme, ob Fremdmaterial auf dem CT-Bild erkennbar war, weitere Tumorentitäten innerhalb der Harnblase, neoadjuvante Therapie (ja/nein), follow-up Daten (Rezidiv ja/nein, Lokalisation und Datum des Rezidivs, Tod ja/nein, Todeszeitpunkt und Todesursache). Bei lymphknotenpositiven Patienten erfolgte eine genauere Lokalisierung (rechts/links, Lymphknotenregion) der positiven LK soweit laut Pathologiebericht möglich.

### **3.2 CT-basierte Bildgebung**

Als Grundlage der Bildanalyse dienten CT-Aufnahmen der Patienten, die nach Kontrastmittelinjektion in der venösen Phase aufgenommen wurden. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, deren CT-Aufnahmen  $\leq$  drei Monate vor ihrer RC erfolgten. Es wurden dabei Aufnahmen unterschiedlicher Schichtdicke eingeschlossen. Die CT-Bildgebung erfolgte nicht bei allen Patienten am Klinikum der LMU, einige Bilder wurden extern akquiriert. Die Aufnahmen erfolgten also heterogen, d.h. unter verschiedenen Umständen, Parametern (Tab 4) und mit unterschiedlichen Geräten (Tab 5), was wiederum den realen Gegebenheiten im klinischen Alltag entspricht. Die CT-Aufnahmen wurden aus dem PACS System extrahiert und anonymisiert.

Akquisitionsparameter	
Schichtdicke (mm)	5 (0,6-6)
Flächenauflösung (mm)	0,78 (0,55-1,07)
Röhrenspannung (kVp)	120 (90-140)
Röhrenstrom (mA)	156 (4-550)
Matrix	512x512
Kernel	B30f (101) I30f (97) B31f (57) B41s (24) Andere (112)

**Tab 4: CT-Akquisitionsparameter** sowohl der internen als auch externen Bildgebungen. Angegeben ist jeweils der Median mit den Minimum- und Maximumwerten in Klammern. Viele dieser Parameter haben einen Einfluss auf die Bildqualität. So bedeutet der Median der Flächenauflösung von 0,78mm, dass hier der Mindestabstand zweier Punkte, um als zwei einzelne Punkte erkannt zu werden, 0,78mm betrug. Die Hälfte der Aufnahmen ermöglichten eine Diskriminationsabstand von <0,78mm, die andere Hälfte einen Abstand von >0,78mm. Die Matrixgröße beschreibt eine festgelegte Anzahl an Pixel pro Bildabschnitt, 512x512 ist ein Standardwert. Röhrenspannung sowie Röhrenstrom beeinflussen das Bildrauschen: werden diese Parameter erhöht, so verringert sich das Bildrauschen, wobei daraus auch eine erhöhte Strahlenexposition des Patienten resultiert. Standardmäßig werden Routineuntersuchungen bei einer Röhrenspannung von 120 kV durchgeführt. Auch die Kernel beeinflussen die Bildqualität als eine Art Graufilter im Prozess der Bildrekonstruktion. (Quelle: (1) Genehmigung vorhanden)

CT Scanner	Anzahl der Scanner-Modelle	Anzahl der CT-Scans
SIEMENS	17	356
TOSHIBA	4	22
GE	5	10
PHILIPS	2	5

**Tab 5: CT-Scanner Modelle** (Quelle: (1) Genehmigung vorhanden)

## 3.3 Anwendung von Radiomics

### 3.3.1 Segmentierung

#### Manuelle Segmentierung

Die Segmentierung des vesikalen Primärtumors und der LK erfolgte manuell durch die Verfasserin dieser Arbeit unter radiologisch fachärztlicher Überprüfung und Korrektur.

Hierzu wurde das Programm MITK (*The Medical Imaging Interaction Toolkit*) verwendet, eine frei zugängliche Software zur Prozessierung medizinischer Bilddaten (101). Als Grundlage dienten CT-Bilder in axialer Schnittebene, die nach Kontrastmittelapplikation in der venösen Phase erfasst worden waren.

Es wurden bilateral obturatorische, perivesikale, iliakale und inguinale LK sowie Primärtumoren innerhalb der Harnblase in allen konsekutiven axialen Schnittebenen segmentiert (Beispiele: siehe Abbildung 7, Abbildung 11, Abbildung 12). Zur LK-Segmentierung wurde zunächst die Aorta lokalisiert, und im axialen Schnittbild nach kaudal bis zur Aortenbifurkation gescrollt. Die Iliakalgefäße wurden in ihrem Verlauf durch das Becken verfolgt, dabei wurden beidseits die Arteria und Vena iliaca communis, externa und interna inspiziert. Dabei wurde im umliegenden Gewebe stets auf sichtbare LK geachtet. Diese sind vereinfacht gesagt dadurch von kleinen Gefäßen zu unterscheiden, dass sie beim Scrollen als hyperdense, rundlich-ovale Struktur aus dem hypodenseren umliegenden Gewebe „erscheinen“ und wieder „verschwinden“, während Gefäße in ihrem Verlauf verfolgt werden können. Auch der Ureter kann durch seine Peristaltik als lymphknotenähnliche Struktur imponieren, lässt sich aber ebenfalls durch seinen Verlauf, am einfachsten vom renalen Ursprung beginnend, von LK abgrenzen. Strukturen, die nicht eindeutig als LK identifiziert werden konnten, wurden nicht segmentiert, ebenso wurden LK, die kranial der Aortenbifurkation lagen, nicht segmentiert. Am häufigsten waren iliakale LK zwischen den externen Iliakalgefäßen, also zwischen Arterie und Vene, zu finden, sowie obturatorische LK, welche dorsal der Vena iliaca externa neben dem Musculus Psoas lokalisiert sind. Auch das perivesikale Gewebe wurde auf erkennbare LK inspiziert. Die Anzahl der segmentierten LK pro Patient war individuell sehr unterschiedlich, es wurde stets angestrebt, mindestens einen LK iliakal, obturatorisch und inguinal pro Seite zu segmentieren, was allerdings nicht immer möglich war. Auch die Größe der LK variierte stark, meist war der Durchmesser der ilia-

kalen LK deutlich geringer als der Durchmesser der iliakalen Gefäße – insbesondere in der lymphknotennegativen Kohorte.

Des Weiteren wurde der Primärtumor innerhalb der Harnblase segmentiert, welcher als exophytisch wachsende Raumforderung und/oder als hyperdenses Harnblasenwandareal imponierte.

Nicht bei allen eingeschlossenen Patienten war eine eindeutige Tumorkläsion in der Harnblase erkennbar. Gründe waren beispielsweise ubiquitär inflammatorische Reaktion durch kürzlich vorangegangene TURB, geringes pT-Stadium oder Einblutung in die Blase. In diesen Fällen wurde auf die Segmentierung des Primarius verzichtet. Waren innerhalb der Blase mehrere Tumorkläsionen erkennbar, wurde lediglich die flächenmäßig größere Kläsion umrandet, da diese bei der anschließenden Analyse quantitativ mehr Daten liefert. (87)

Die LK wurden je nach Morphologie einer von drei Risikogruppen zugeteilt:

Stufe I - morphologisch unauffällig ohne Anhalt auf Malignität,

Stufe II - tumorsuspekt, Verdacht auf Malignität mit Abklärungsbedarf,

Stufe III – morphologisch eindeutige Malignität des LK.

Diese Einteilung diente später dem Vergleich der radiologischen und radiomischen Detektion tumorpositiver LK.

Zur Korrelation dienten die histopathologischen Befunde der Zystektomiepräparate.

Durch die Segmentierung in mehreren sequenziellen Schichten kann aus der Markierung der ROI ein dreidimensionales Modell des Tumors bzw. des LK interpoliert werden. Insgesamt wurden 1845 LK manuell segmentiert.



**Abbildung 7: Segmentierung des Harnblasenkarzinoms an der dorsalen Harnblasenwand und extern iliakaler LK eines 69-jährigen Patienten** (histologisch lymphknotennegative Gruppe, pT4a) Das Tumorgewebe ist als hyperdenses Areal an der Harnblasenhinterwand zu erkennen (rot), die iliakalen LK (Pfeile) wurden beide als Stufe I bewertet. (Verwendung der Abbildung mit Genehmigung der Radiologischen Klinik, LMU München)

## **Automatische Segmentierung**

Zusätzlich wurde eine automatische Segmentierung der CT-Bilddaten durchgeführt, d.h. es wurde ein zweites radiomisches Modell generiert, das auf zeitintensives manuelles Segmentieren der ROI verzichtet. Hierfür wurde ein 3D U-Net Model unter Verwendung von nnU-Net entwickelt, eine Methode der automatischen Segmentierung, die auf dem Prozess des *deep learnings* (siehe 3.3.3) basiert, und somit eine Unterkategorie des maschinellen Lernens darstellt. Bei der automatischen Durchführung mehrerer Prozessierungsschritte passt sich der Algorithmus von selbst an, das nnU-Net konfiguriert sich demnach ohne die Notwendigkeit einer manuellen Intervention selbst (102). Als Lerngrundlage dienten die manuell segmentierten LK. Anschließend wurden automatisch segmentierte ROIs mit einem Volumen von  $<100 \text{ mm}^3$  exkludiert.

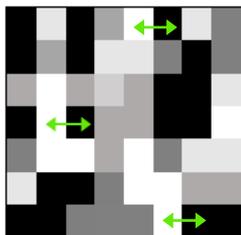
### **3.3.2 Feature-Extraktion und Feature-Selektion**

Als Zwischenschritt erfolgt vor der Feature-Extraktion eine Vor-Prozessierung der Bilddaten. Ziel dieser Vor-Prozessierung ist es, eine gewisse Homogenität innerhalb der Bilddaten zu schaffen, was erwiesenermaßen zur Test-Retest Reliabilität der Radiomics-Features beiträgt (103). In diesem Zwischenschritt können die segmentierten Bilddaten beispielsweise für eine standardisierte räumliche Auflösung interpoliert werden, oder es kann sog. *Binning* zur Reduktion der Graustufen-Werte vorgenommen werden (Intensitäts-Filter), was ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis ermöglicht (104).

Für die manuell segmentierten Bilddaten wurden nun zahlreiche Features bestimmt, um die Eigenschaften der ROIs zu quantifizieren. Hierzu wurde das open-source Python-Programm *PyRadiomics* verwendet. Dies ist eine Plattform, die einen vereinheitlichten, standardisierten Algorithmus der Feature-Extraktion zum Ziel hat, was der Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit dienen soll (105). Zunächst werden die Bilddaten auf das Programm geladen, anschließend kann eine Vorverarbeitung mithilfe von Filtern (Wavelet, Laplacian of Gaussian LoG) vorgenommen werden.

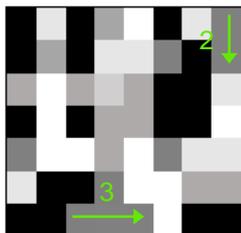
Im nächsten Schritt erfolgte die Extraktion der Features, wobei PyRadiomics zwischen fünf verschiedenen Feature-Klassen unterscheidet:

- First-order statistische Features: Häufigkeitsverteilung von Pixel-Intensitäten innerhalb der ROI, beinhaltet Parameter wie Durchschnitt, Varianz, Standardabweichung (79),
- Form-Features: morphologische Eigenschaften wie Durchmesser oder Rundheit
- Textur-Features (Abbildung 8)



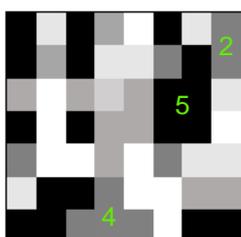
a) GLCM

- GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix): beschreibt die räumliche Beziehung zweier Pixel mit bestimmten vordefinierten Intensitäten zueinander, beinhaltet Parameter wie Entropie, Graustufen-Inhomogenität, oder Kontrast



b) GLRLM

- GLRLM (Gray Level Run Length Matrix): erkennt die räumliche Verteilung von konsekutiv aufeinanderfolgenden Pixelreihen derselben Intensität



c) GLSZM

- GLSZM (Gray Level Size Zone Matrix): beschreibt die Anzahl benachbarter Pixel mit gleicher Graustufe (2)

### Abbildung 8: Textur-Features

Allein die Form-Features können nur aus nicht-vorgefilterten Segmentierungen bestimmt werden, alle anderen Feature-Klassen können sowohl auf gefilterte als auch nicht-gefilterte Bilddaten angewandt werden (105).

Es wurden zunächst 1004 Features für jeden LK erhoben. Als nächstes wurde der Versuch unternommen, die Anzahl der Features zu reduzieren. Dies wurde

zum einen mithilfe der LASSO-Regression, zum anderen mithilfe der *Boruta* Methode erzielt. Die LASSO-Regression (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) ist eine Regulierungsmethode, die durch „Bestrafung“ (*Penalty*) weniger signifikanter Variablen eine Beschränkung von Daten/Werten auf einen zentralen Punkt, wie den Durchschnittswert, hin erreicht (106). Somit können weniger aussagekräftige Features eliminiert, sowie das Risiko für *overfitting* reduziert werden. Die *Boruta* Methode basiert auf einem Random Forest Algorithmus, wobei jeweils diejenigen Features eliminiert werden, die sich in einem Vergleichstest als weniger relevant erweisen, als zufällig ausgewählte Proben (107).

Die beiden Modelle mit der reduzierten Feature-Anzahl wurden mit einem Modell verglichen, welches alle ursprünglich generierten Features enthielt. Da dieses Modell die besten Ergebnisse erzielte, wurden alle 1004 initial erhobenen Features beibehalten. Tab 6 zeigt die zehn am stärksten gewichteten Radiomics-Features.

<b>Radiomics-Feature</b>	<b>Gewichtung</b>
wavelet-HHH_ngtdm_Strength	0,175
wavelet-HHH_glrIm_HighGrayLevelRunEmphasis	0,166
wavelet-LHL_gldm_LargeDependenceEmphasis	0,164
wavelet-HHL_glszm_LargeAreaEmphasis	0,163
wavelet-HHH_glszm_GrayLevelVariance	0,159
wavelet-HLL_glcm_SumSquares	-0,157
original_shape_MeshVolume	0,156
wavelet-HHH_firstorder_Range	0,155
wavelet-HHL_firstorder_TotalEnergy	0,152
wavelet-HHH_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	0,150

**Tab 6: Die 10 am stärksten gewichteten Radiomics-Features**

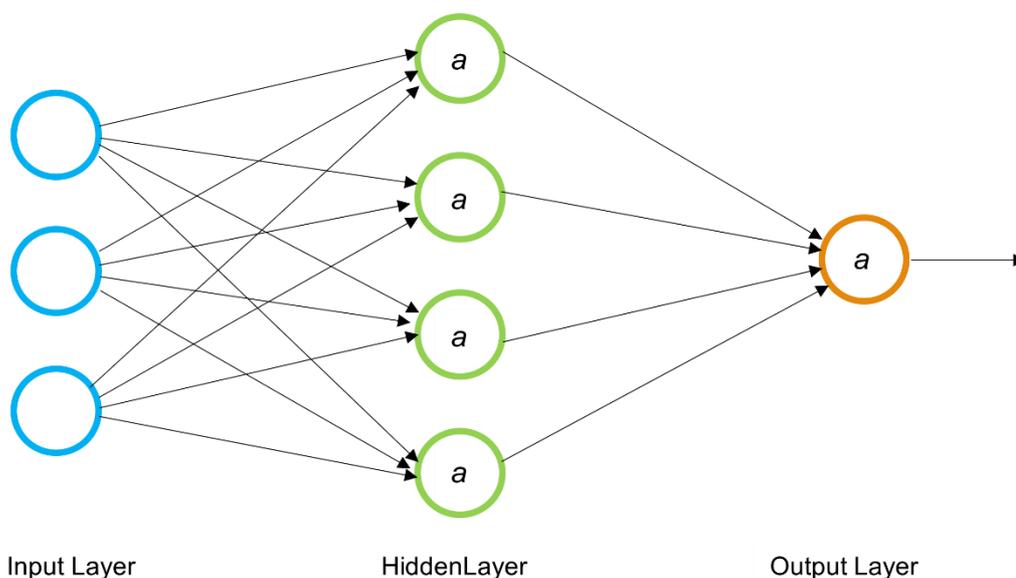
Alle drei Hauptklassen (First-order-, Form-, und Textur-Features) sind hier repräsentiert. Auffällig ist dabei, dass die texturbasierten Features mit sieben der zehn relevantesten Features die größte Rolle bei der radiomischen Analyse der LK spielen. Auch das Volumen des ROI, die Bandbreite der Graustufen (Minimum-Maximum), und die totale Summe der Voxel-Graustufen, sind unter den wichtigsten Features aufgezählt. (Quelle: (1) Genehmigung vorhanden)

### 3.3.3 Modell-Generierung

Im nächsten Schritt sollte nun ein Modell für maschinelles Lernen aus den selektierten Features generiert werden. Als Klassifikator wurde hierfür ein neuronales Netzwerk (NN) erstellt. Neuronale Netzwerke sind Informationsverarbeitungssysteme, die grob auf der Signalprozessierung des menschlichen Gehirns basieren. Sie bestehen aus jeweils einer *Input-* und einer *Output-Schicht*, und zwischengeschalteten sog. *Hidden-Layers*, wo die Informationsverarbeitung stattfindet (Abbildung 9). Diese sind durch „Neurone“ verbunden, die Signale mit einer bestimmten Gewichtung untereinander weiterleiten können. Diese Gewichtung trägt zum Lernprozess des Algorithmus bei. Besteht ein NN aus mehreren *Layern*, so wird es als *Deep Learning-System* bezeichnet. (108)

Als Aktivierungsfunktion wurde eine sigmoide Funktion verwendet. In jedem Layer liefert sie aus der Summe multipler Inputs ein einziges Output, das innerhalb eines Intervalls von 0 bis 1 liegt, als Input für das nächste Layer. Sigmoidale Funktionen werden vor allem zur Klassifikation bei komplexen, nicht-linearen Diskriminantenfunktionen verwendet. (109, 110)

Es gibt verschiedene Typen von *Layers*. In unserem Modell wurden *Dense Layers* verwendet, welche durch eine hochgradige Vernetzung zum vorangegangenen Layer charakterisiert sind. Alle Neurone des *Dense Layers* erhalten Inputs von jedem Neuron des vorherigen *Layers*. (111)



**Abbildung 9: Vereinfachtes Neuronales Netzwerk**  
a = Aktivierungsfunktion

Das NN wurde mithilfe eines Trainingsdatensatzes ( $n=274$ ) unter Verwendung des Adam Optimizers trainiert, die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Malignität bei jedem LK zu erkennen. Im Output wurde dann der LK mit der größten Malignitätswahrscheinlichkeit ausgewählt, und mit der histopathologischen Einordnung des Patienten in die lymphknotenpositive oder -negative Gruppe abgeglichen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da zum einen die Anzahl an erkennbaren, segmentierten LK je nach Patient interindividuelle Schwankungen aufwies (zwischen 1 und 16) und zum anderen eine exakte 1:1 Korrelation eines bestimmten LK auf der CT-Aufnahme mit der histopathologischen Befundung nicht möglich war. So hatte jeweils nur der am meisten tumorsuspekte LK Einfluss auf die finale Erkennung eines metastasierten LK.

20% des Trainingsdatensatzes wurden als Validierungssatz vorbehalten, also um die Performance des Modells während der Trainingsphase anhand eines separaten Datensatzes einzuschätzen und entsprechende Parameter noch während der Modell-Entwicklung anzupassen.

Das Modell wurde auf einen Testdatensatz ( $n=117$ ) angewandt, um die Performance anhand unbekannter Daten zu testen. Erzielt das Modell im Testdatensatz signifikant schlechtere Ergebnisse als im Trainingsdatensatz, so spricht man von einer Überanpassung.

Zur Modell Implementierung wurde das open-source Programm TensorFlow (Version 2.8.0) verwendet.

### **3.4 Statistische Analyse**

Alle statistischen Analysen wurden in der Programmiersprache Python (Version 3.9) durchgeführt. Die klinisch-pathologischen Parameter der Patienten des Trainings- und Testdatensatzes sowie der lymphknotenpositiven und -negativen Gruppe wurden mithilfe des Welch-Tests verglichen. Dieser vergleicht die Mittelwerte zweier unverbundener, normalverteilter Stichproben (112). Es wurde der Chi-Quadrat- bzw. Fisher-Test zur Messung der Unabhängigkeit durchgeführt.

Um die diagnostische Performance der ärztlich-radiologischen und der radiomischen Methode zur Beurteilung der Lymphknotendignität zu vergleichen, wurden für die einzelnen Modelle jeweils ROC (Receiver Operating Characteristic) -

Kurven generiert, sowie deren AUC ermittelt. ROC-Kurven dienen der Beurteilung der Qualität diagnostischer Tests sowie deren Vergleichbarkeit und visualisieren dabei den Zusammenhang von Sensitivität und Spezifität. Dabei wird in einem Koordinatensystem die Sensitivität auf der y-Achse und 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen, wodurch der Anteil an richtig positiven und falsch positiven Testergebnissen in Relation gesetzt werden. Vereinfacht lässt sich sagen, dass die diskriminative Genauigkeit eines Tests besser ist, je mehr sich dessen ROC-Kurve an die linke obere Ecke des Diagramms annähert. (113)

Für eine quantifizierte Interpretation der ROC kann die AUC, also die Fläche unter dem Graphen, berechnet werden. Eine AUC von 0,5, was einer diagonalen ROC entsprechen würde, bedeutet beispielsweise eine rein zufällige Zuordnung der Testergebnisse zur positiven oder negativen Gruppe, dieser Test hätte somit keinen diagnostischen Wert. Ein AUC-Wert von 1,0 hingegen würde eine 100-prozentige Sensitivität und Spezifität bedeuten, also einen hypothetisch idealen Test. Je näher der AUC-Wert also an 1,0 heranreicht, umso diagnostisch wertvoller kann ein Testverfahren erachtet werden. (113)

Dabei wird häufig das 95% Konfidenzintervall (CI) mit angegeben, welches ausdrückt, dass der wahre AUC-Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% tatsächlich in dem angegebenen Intervall liegt, d.h. aber auch, dass er mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% außerhalb liegt. (113) Hierzu wurde das Bootstrapping-Verfahren verwendet, ein Verfahren, das den Vorteil hat, auch auf nicht oder nur zweifelhaft normalverteilte Stichproben angewandt werden zu können.

Zum Vergleich der AUCs wurde der DeLong-Test angewandt.

Zur Evaluation der diagnostischen Performance der radiologischen bzw. radiomischen Auswertung wurden Sensitivität und Spezifität zum optimalen Schwellenwert verglichen. Dieser wurde mithilfe des Youden-Index ermittelt. Der Youden-Index ist ein Parameter, der denjenigen Schwellenwert bestimmt, an dem zwei zu untersuchende Gruppen am besten voneinander unterschieden werden können. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als Schwellenwert der statistischen Signifikanz festgelegt.

Zur Evaluation der Ähnlichkeit zwischen automatisierter und manueller Segmentierung wurden der Dice-Koeffizient und der Jaccard-Index bestimmt, zwei sehr ähnliche Messgrößen, die positiv miteinander korrelieren und sich zur An-

wendung auf Segmentierungsalgorithmen etabliert haben. Bei beiden Größen fließt die Überlappung zweier Segmentierungsflächen  $A$  und  $B$  als Parameter in die Berechnung mit ein. Der Dice-Koeffizient wird vereinfacht formuliert wie folgt berechnet:  $(2 * \text{der Überlappungsbereich zweier Segmentierungen}) / (\text{die Gesamtanzahl an Pixel in beiden Segmentierungen})$   $C_{Dice} = \frac{2 * |A \cap B|}{|A| + |B|}$  (114). Der Jaccard-Index wird so gebildet:  $(\text{Überlappungsbereich zweier Segmentierungen}) / (\text{Vereinigungsmenge der beiden Segmentierungen})$   $C_{Jaccard} = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$  (114). Als Vereinigungsmenge wird die Menge derjenigen Pixel bezeichnet, die in mindestens einer der beiden Segmentierungen enthalten sind. Für beide Messgrößen gilt: ein Wert nahe 1 weist auf eine hohe Übereinstimmung zweier Segmentierungen hin. (114, 115)

Außerdem wurde die Hausdorff-Distance ermittelt, die den maximalen Abstand zweier segmentierter Bildkonturen misst. Zur Berechnung wird von einem Punkt  $x$  einer Segmentierungsfläche  $A$  der Abstand zu jedem Punkt der anderen Segmentierungsfläche  $B$  bestimmt, und davon die minimale Distanz ermittelt. Dann wird aus den minimalen Distanzen für alle Punkte  $x_n$  der Fläche  $A$  die maximale Distanz berechnet. (114)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv: Klinische und demographische Daten

Von den initial 1353 gescreenten Patienten wurden letztendlich 391 in die Studie miteingeschlossen. Im Screening-Prozess wurden zunächst nur diejenigen Patienten eingeschlossen, deren BC histologisch als Urothel- oder Plattenepithelkarzinom identifiziert wurde. Im Anschluss wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen der histopathologische Befund unvollständig vorhanden war, außerdem diejenigen, von denen keine geeignete CT-Bildgebung vorlag, also keine kontrastmittelgestützte CT-Bildgebung  $\leq 3$  Monate vor der RC mit vollständig abgebildetem Pelvis. Zuletzt wurden Patienten exkludiert, die zugleich von einer anderen Tumorerkrankung im kleinen Becken betroffen waren, und Patienten, die während oder nach der CT-Bildgebung eine neoadjuvante Chemo- bzw. Radiotherapie erhalten hatten. Der Grund für dieses Kriterium war die Tatsache, dass der Tumorbefund, so wie er zum Zeitpunkt der Bildgebung vorgelegen hatte, durch die Chemotherapie verändert worden sein könnte, sodass eine präzise Korrelation von RC-Präparat und CT-Bild nicht möglich gewesen wäre. (Zu den Ausschlusskriterien: siehe Abbildung 10 sowie 3.1.2)

Diese Patienten wurden je nach Pathologiebericht in eine lymphknotenpositive (n=94) und eine lymphknotennegative (n=297) Gruppe eingeteilt.

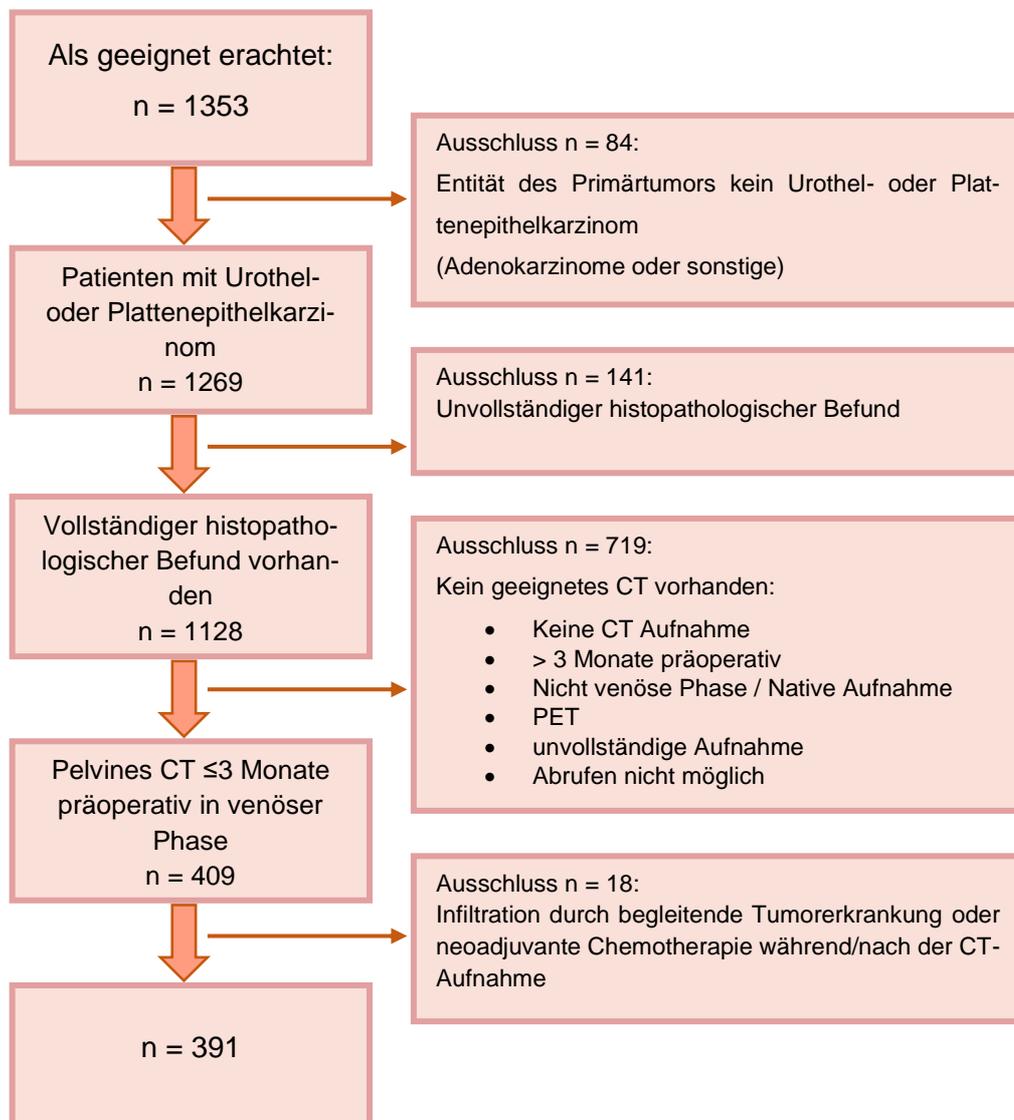
Detaillierte Angaben zu den Merkmalen der Patientenkohorten sind in Tab 7 dargestellt. Bei insgesamt 285 männlichen und 106 weiblichen Patienten war der Anteil an weiblichen Patienten in der lymphknotenpositiven Gruppe größer als in der lymphknotennegativen (jeweils 35% und 25%). Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre und unterschied sich nicht signifikant zwischen der lymphknotenpositiven und -negativen Gruppe ( $p=0,8$ ). 186 Patienten wiesen ein MIBC, 202 ein NMIBC auf, bei 3 Patienten war eine Bestimmung der Muskelinvasivität nicht möglich.

Die Trainings- bzw. Testkohorten wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Beschaffungsmerkmale, d.h. Geschlecht ( $p=0,12$ ), Alter ( $p=0,39$ ), pT-Status ( $p=0,37$ ), Anzahl resezierter ( $p=0,07$ ) und segmentierter ( $p=0,68$ ) LK auf. Der Anteil der als histologisch lymphknotenpositiv diagnostizierten Patienten betrug in beiden Datensätzen jeweils 24%.

Ein signifikanter Unterschied war im pT-Status und Tumorzellen beim Vergleich der lymphknotenpositiven und -negativen Patienten erkennbar (jeweils

$p < 0,01$ ), was auf das Vorliegen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung bei LK-Metastasierung hinweist.

Insgesamt wurden 1845 LK manuell segmentiert (siehe 3.3.1).



**Abbildung 10: Flowchart Patientenkollektiv, Ausschlusskriterien**

(Quelle: (1) Genehmigung vorhanden)

	Trainingsdatensatz (n=274)		Testdatensatz (n=117)		p-Wert <sub>1</sub>	p-Wert <sub>2</sub>
	pN≥1	pN0	pN≥1	pN0		
Patientenanzahl	66	208	28	89		
Geschlecht					0,12	0,06
- Männlich	42 (64%)	151 (73%)	19 (68%)	73 (82%)		
- Weiblich	24 (36%)	57 (27%)	9 (32%)	16 (18%)		
Alter	68 ± 11	68 ± 10	70 ± 9	69 ± 11	0,39	0,8
T-Status					0,37	<0,0 <sub>1</sub>
- pT≤ 2	12 (18%)	129 (62%)	4 (14%)	57 (64%)		
- pT3 – pT4	54 (82%)	78 (38%)	23 (82%)	31 (35%)		
- pTx	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<4%)	1 (1%)		
Anzahl resezierter LK*	14 [9-21]	12[8-17]	14 [9-18]	15 [10-20]	0,07	0,52
Anzahl segmentierter LK*	5 [3-7]	4 [4-5]	4,5 [2-6]	5 [4-6]	0,68	0,15
- iliakale LK	4 (0-14)	4 (0-10)	4 (0-7)	4 (2-8)		
- obturatorische LK	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-3)	0 (0-3)		
- perivesikale LK	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-2)		
Histopathologie des Primärtumors					0,09	0,23
- Urothelkarzinom	61 (92%)	193 (93%)	26 (93%)	80 (90%)		
- Plattenepithelkarzinom	2 (3%)	9 (4%)	0	3 (3%)		

- Gemischt	1 (2%)	2 (1%)	1 (4%)	5 (6%)		
- Andere	2 (3%)	4 (2%)	1 (4%)	1 (1%)		
Tumolvolumen (ml)	20 [10-49]	8 [4-16]	21 [10-59]	11 [5-22]	0,01	<0,01
Zeit zwischen CT und RC (Tage)	10 [4-28]	14,5 [3-32]	21 [6-35]	17 [3-29]	0,44	0,88

**Tab 7: Patientenkollektiv: Demographie und klinische Daten.** Daten angegeben mithilfe von Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] oder Median (Minimum, Maximum)

<sup>1</sup> Vergleich zwischen Trainings- und Testdatensatz

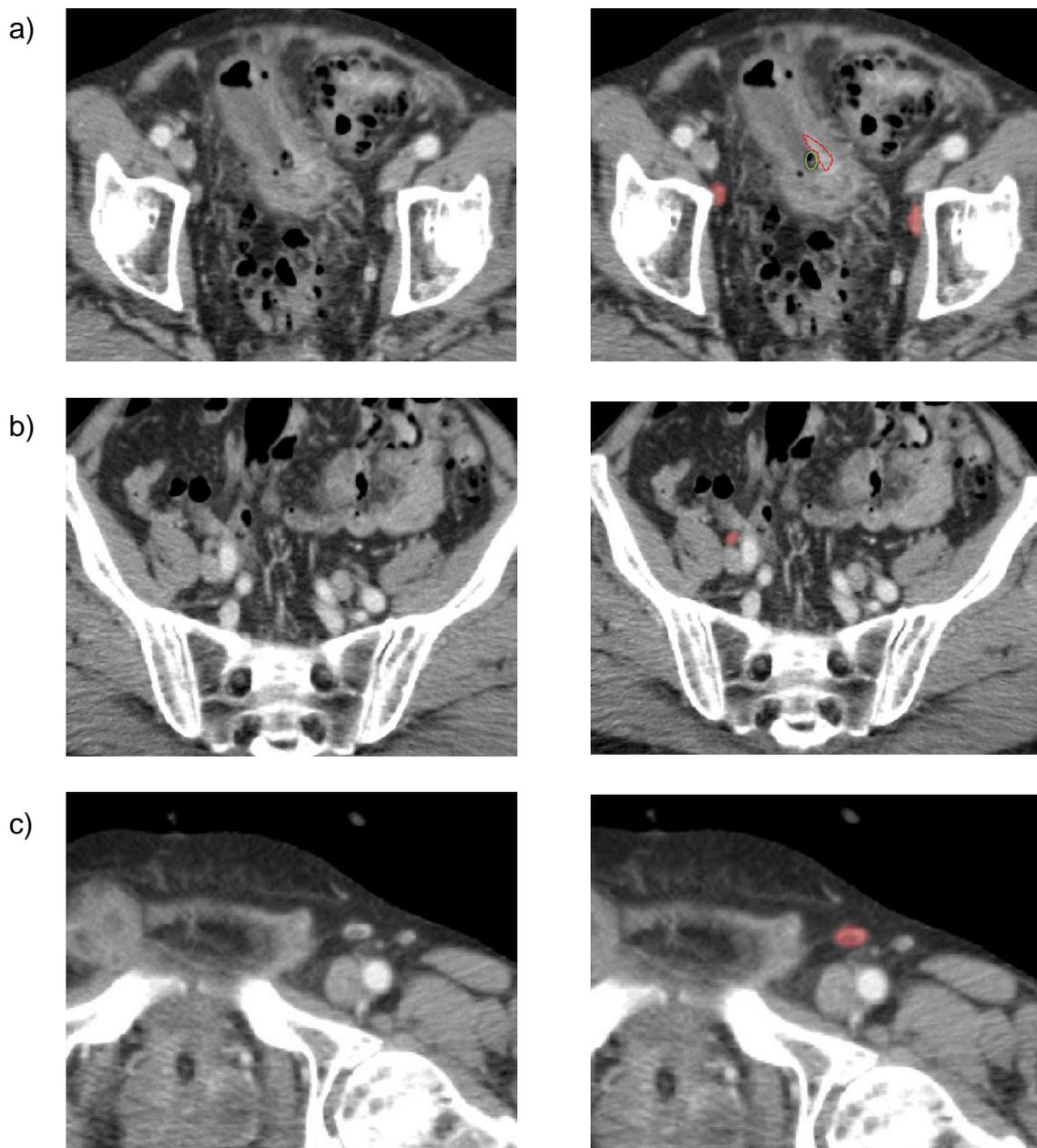
<sup>2</sup> Vergleich zwischen pN $\geq$ 1 und pN0

\*Angabe pro Patient

(Quelle: (1) Genehmigung vorhanden)

## 4.2 Beispielfälle

### Fall 1



**Abbildung 11: Beispielfall 1 - Segmentierung eines lymphknotennegativen Patienten** CT-Aufnahme des Pelvis in axialer Schnittführung in venöser Kontrastmittelpphase. Dargestellt ist hier beispielhaft die Segmentierung der pelvinen LK eines 89-jährigen Patienten, der histopathologisch als lymphknotennegativ eingestuft wurde. (pT3b)

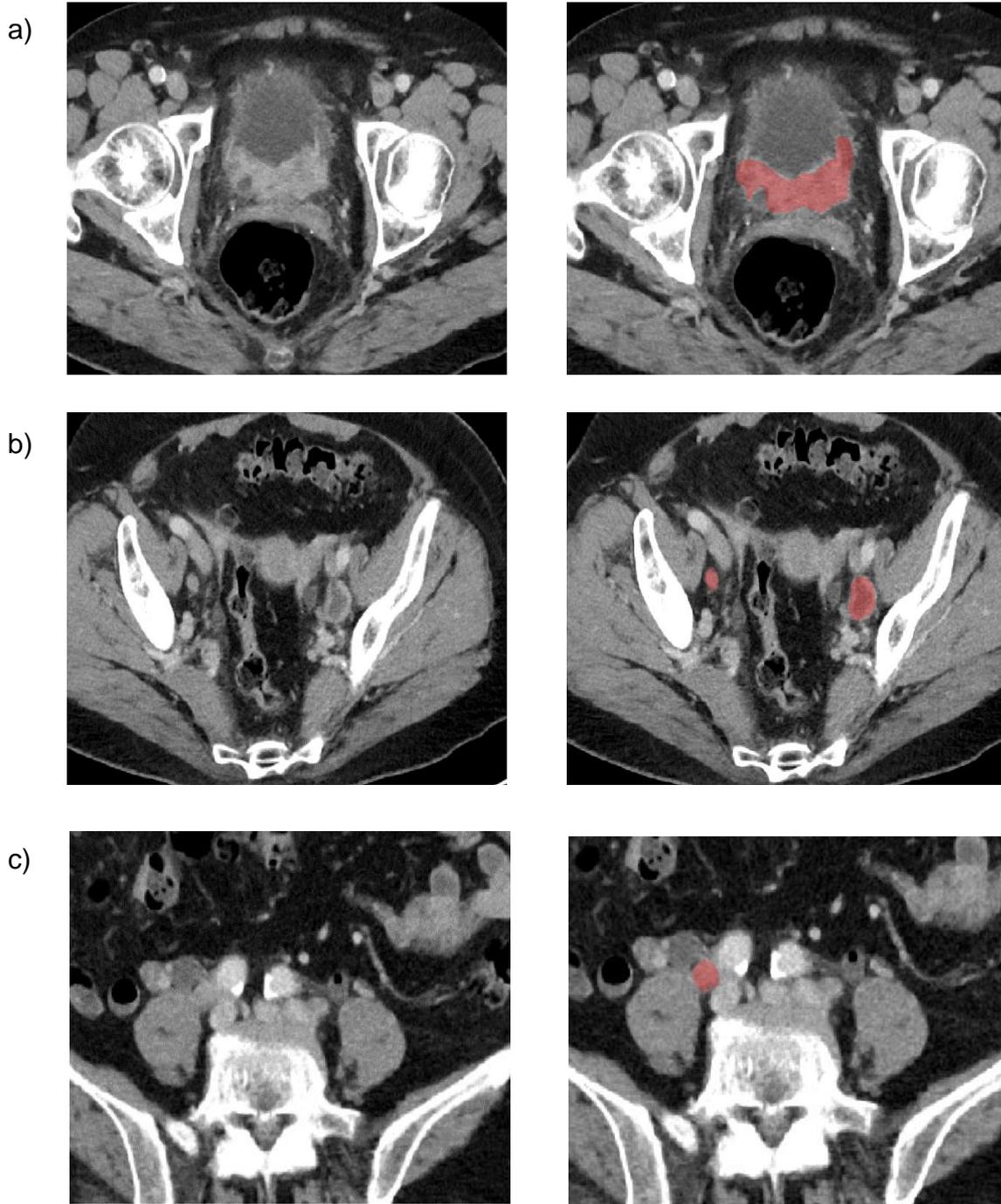
a) Medial ventral ist die Harnblase mit einliegendem Katheter (grün) sichtbar. Rot gestrichelt umrandet der tumorös veränderte Bereich der Harnblasenwand. Bilateral jeweils ein LK entlang der externen Iliakalgefäße rot segmentiert. Beide LK weisen eine physiologische Morphologie auf, keinen Anhalt auf Malignität, mit Stufe I bewertet.

b) Beispiel eines morphologisch unauffälligen LK an der Bifurkation der rechten A. iliaca communis

c) Beispiel eines unauffälligen inguinalen LK, hier ist der vorhandene Fettilus als Benignitätskriterium besonders gut erkennbar

(Verwendung der Abbildung mit Genehmigung der Radiologischen Klinik, LMU München)

## Fall 2



**Abbildung 12: Beispielfall 2 - Segmentierung einer lymphknotenpositiven Patientin** CT-Aufnahme des Pelvis in axialer Schnittführung in venöser Kontrastmittelphase. Dargestellt ist hier beispielhaft die Segmentierung der pelvinen LK einer 72-jährigen Patientin, die histopathologisch als lymphknotenpositiv eingestuft wurde.

- Segmentierung des Primärtumors (Urothelkarzinom, pT4a) an der Harnblasenhinterwand, der aufgrund der Lokalisation an den Ostien der Ureteren einen bilateralen Harnstau in die Nierenbecken verursacht. Daher beidseitige perkutane Nierenfistel einliegend (hier nicht abgebildet)
- Segmentierung zweier LK: Rechtsseitig morphologisch unauffälliger obturatorischer LK, Stufe I  
Linksseitig eindeutig vergrößerter obturatorischer LK mit zentral nekrotischer Veränderung, morphologisch deutlich tumorsuspekt, Stufe III
- Morphologisch auffälliger LK rechtsseitig an der A. iliaca communis gelegen: rundliche Form ohne Fetthilus, leicht vergrößert, daher fraglich maligne, Stufe II

(Verwendung der Abbildung mit Genehmigung der Radiologischen Klinik, LMU München)

### 4.3 Ergebnisse der automatischen Segmentierung

Im Trainingsdatensatz wurden 287 LK automatisch und 258 manuell segmentiert. Bei der automatischen Segmentierung wurden 161 LK korrekt markiert, somit resultierte eine Genauigkeit von 0,56 im Trainingssatz. Hier wurde ein Dice-Koeffizient von  $0,50 \pm 0,19$ , ein Jaccard-index von  $0,36 \pm 0,17$ , und eine Hausdorff-Distance von  $24,4 \pm 21,5$  erzielt.

Im Testdatensatz wurden insgesamt 690 LK mittels automatischer Segmentierung markiert, im Vergleich 557 LK durch manuelle Segmentierung. Es wurden 361 der automatisch segmentierten LK korrekt identifiziert, was einer Genauigkeit von 0,52 entspricht. Die Trefferquote, also der Anteil von korrekt automatisch segmentierten an allen manuell segmentierten LK (richtig Positive : (richtig Positive + falsch Negative)) betrug dabei 0,65 (Tab 8).

Der Testdatensatz erreichte einen Dice-Koeffizienten von  $0,53 \pm 0,16$ , einen Jaccard-index von  $0,38 \pm 0,14$ , und eine Hausdorff-Distance von  $20,6 \pm 9,9$ .

	Trainingsdatensatz	Testdatensatz
Gesamtzahl der manuell segmentierten LK	258	557
Gesamtzahl der automatisch segmentierten LK	287	690
Genauigkeit	0,56 (161/287)	0,52 (361/690)
Trefferquote	0,62 (161/258)	0,65 (361/557)
Dice – Koeffizient	$0,50 \pm 0,19$	$0,53 \pm 0,16$
Jaccard - Koeffizient	$0,36 \pm 0,17$	$0,38 \pm 0,14$
Hausdorff-Distance	$24,4 \pm 21,5$	$20,6 \pm 9,9$

**Tab 8: Angaben zum automatisierten Modell** (Quelle: (1), Genehmigung vorhanden)

In Tab 8 angegeben sind die Ergebnisse der automatisierten Segmentierung, zum einen bezogen auf Übereinstimmung der markierten LK mit manuell seg-

mentierten LK, zum anderen in Bezug auf Überlappung bzw. Entfernung der einzelnen markierten Voxel bei automatisierten vs. manuell segmentierten LK.

#### 4.4 Ergebnisse der ROC-Analyse

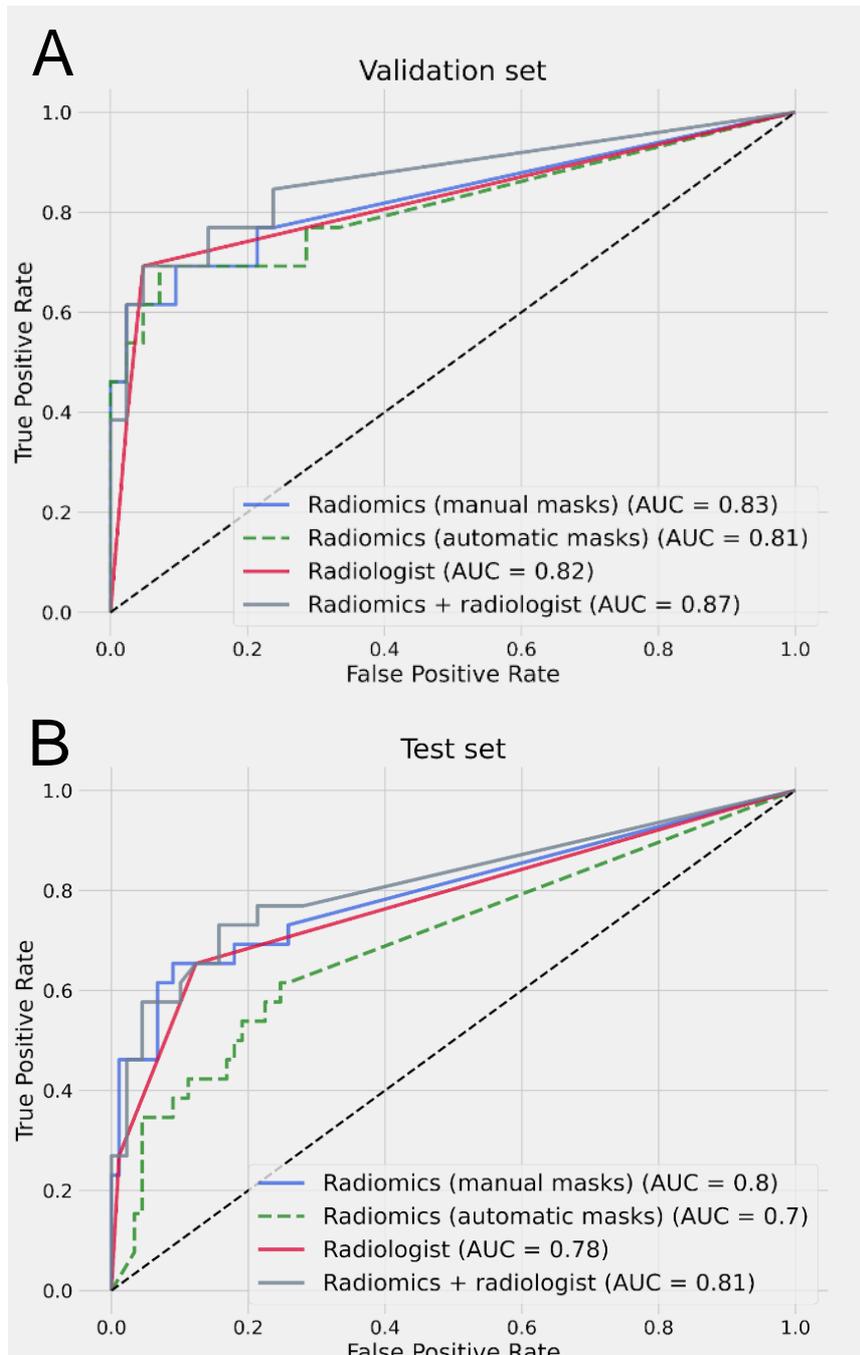
Die ROC -Kurven der verschiedenen diagnostischen Verfahren im Trainings- und Testdatensatz sind in Abbildung 13 abgebildet. Die visuelle Beurteilung der Lymphknotendignität durch Radiologen diente bei dem Vergleich als Referenz. Die radiologische Befundung erreichte eine AUC von 0,82 (95% CI: 0,68-0,97) im Trainingsdatensatz und eine AUC von 0,78 (95% CI: 0,67-0,89) im Testdatensatz. Das heißt, dass ein zufällig ausgewählter histopathologisch tumorpositiver LK bei der radiologischen Bewertung der CT-Aufnahme mit einer Wahrscheinlichkeit von 78% als suspekter erachtet wurde als ein zufällig gewählter histopathologisch tumornegativer LK (116). Der Testdatensatz wies hierbei eine Sensitivität von 0,65 (95% CI: 0,48-0,83) und einer Spezifität von 0,88 (95% CI: 0,80-0,94) auf. Das bedeutet, dass 65% der tatsächlich tumorpositiven LK bei der Befundung als positiv erkannt wurden und 88% der tatsächlich tumornegativen LK auch durch den Radiologen als benigne eingestuft wurden.

Das mithilfe manueller Segmentierung generierte radiomische Modell erreichte in der Trainingsgruppe eine AUC von 0,83 (95% CI: 0,68-0,98,  $p=0,92$ ) und in der Testgruppe eine etwas kleinere AUC von 0,80 (95% CI: 0,69-0,91,  $p=0,64$ ). Es erzielte eine Sensitivität von 0,65 (95% CI: 0,48-0,83) und eine Spezifität von 0,91 (95% CI: 0,85-0,96) im Testdatensatz.

Das voll-automatisierte radiomische Modell wies eine AUC von 0,81 (95% CI: 0,66-0,96,  $p=0,77$ ) im Trainingsatz und eine AUC von 0,70 (95% CI: 0,58-0,82,  $p=0,17$ ) im Testsatz auf. Es erreichte eine Sensitivität von 0,58 (95% CI: 0,38-0,77) und eine Spezifität von 0,82 (95% CI: 0,73-0,89). Somit erzielte dieses Modell numerisch die niedrigsten Werte verglichen mit dem manuellen Modell und der ärztlich-radiologischen Diagnostik, allerdings lagen diese Differenzen nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Die besten Ergebnisse wurden durch die Kombination aus radiologischer Diagnostik und manuellem Radiomics-Modell erzielt. Hier lag die AUC bei 0,87 (95% CI: 0,74-1,00,  $p=0,28$ ). Dieses Kombinationsmodell war den anderen Methoden

auch im Hinblick auf die Sensitivität (0,69 mit 95% CI: 0,52-0,85) überlegen, allerdings wurde es bei der Spezifität (0,88 mit 95% CI: 0,80-0,94) von dem manuellen radiomischen Modell (0,91 mit 95% CI: 0,85-0,96) übertroffen (siehe Tab 9).



**Abbildung 13: ROC-Kurven der diagnostischen Verfahren** für den Trainingsdatensatz (A) und den Testdatensatz (B) (Quelle: (1), Genehmigung vorhanden)

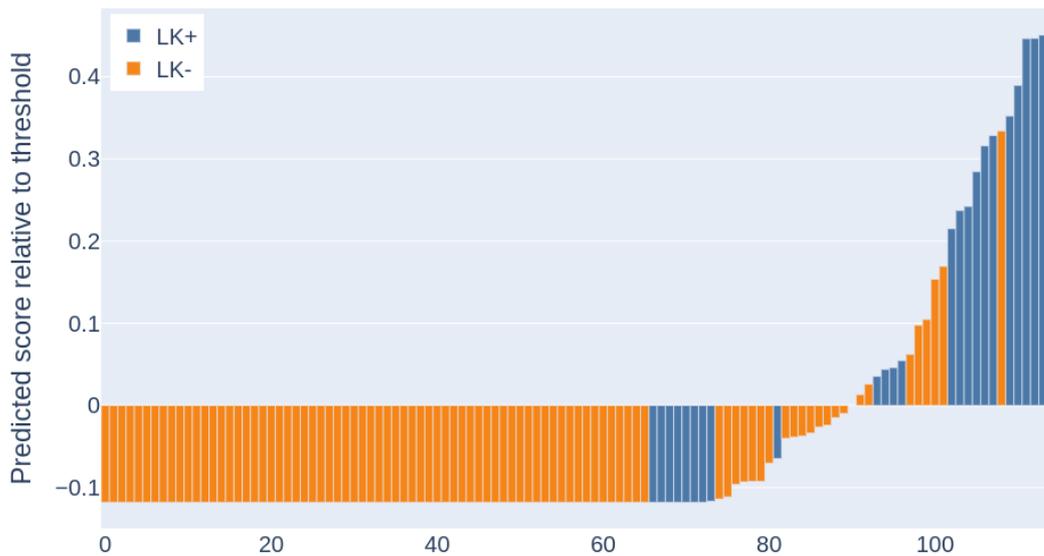
	AUC	95% CI	p-Wert*
<b>Trainingsdatensatz</b>			
Radiologische Diagnostik	0,82	0,68-0,97	Referenz
Manuelles Radiomics-Modell	0,83	0,68-0,98	0,92
Automatisches Radiomics-Modell	0,81	0,66-0,96	0,77
Manuelles Radiomics-Modell + Radiologe	0,87	0,74-1,00	0,28
<b>Testdatensatz</b>			
Radiologische Diagnostik	0,78	0,67-0,89	Referenz
Manuelles Radiomics-Modell	0,80	0,69-0,91	0,64
Automatisches Radiomics-Modell	0,70	0,58-0,82	0,17
Manuelles Radiomics-Modell + Radiologe	0,81	0,71-0,92	0,63

**Tab 9: Ergebnisse der AUC-Analyse** \* Der p-Wert wurde mithilfe des DeLong-Tests zum Vergleich der AUCs der verschiedenen Modelle zur Referenz berechnet. (Quelle: (1), Genehmigung vorhanden)

	Sensitivität	95% CI	Spezifität	95% CI
Radiologe	0,65	0,48-0,83	0,88	0,80-0,94
Manuelles Radiomics-Modell	0,65	0,48-0,83	0,91	0,85-0,96
Automatisches Radiomics-Modell	0,58	0,38-0,77	0,82	0,73-0,89
Manuelles Radiomics-Modell + Radiologe	0,69	0,52-0,85	0,88	0,80-0,94

**Tab 10: Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Modelle im Testdatensatz**

(Quelle: (1), Genehmigung vorhanden)



**Abbildung 14: Wasserfall-Diagramm des manuellen Radiomics-Modells.** Verteilung des radiomischen Scores und LK-Status jedes Patienten (LK+): histopathologisch tumorpositive Lymphknoten (LK-): histopathologisch tumornegative Lymphknoten (Quelle: (1), Genehmigung vorhanden)

Das Wasserfall-Diagramm in Abbildung 14 veranschaulicht die Performance des manuellen radiomischen Modells. Auf der x-Achse aufgetragen sind die einzelnen Patienten des Testdatensatzes, die y-Achse beschreibt die Vergabe des manuell-radiomisch ermittelten Scores. Die histopathologisch lymphknotenpositiven und -negativen Patienten sind farblich markiert. Es ist zu erkennen, dass der Großteil der Patienten durch den Radiomics-Score „richtig“ bewertet wurden. Einige Ausreißer sind anzumerken, diese liegen v.a. um den Bereich des Schwellenwertes verteilt.

Das bedeutet: je höher der Score, desto höher die Malignitätswahrscheinlichkeit.

## 5 Diskussion

In diesem Projekt wurde die Performance von Radiomics-Modellen bei der präoperativen Diagnostik pelviner LK-Metastasen im Rahmen des Tumorstagings von Patienten mit BC untersucht. Es wurden zwei radiomische Modelle generiert, eines mithilfe von manuell segmentierten CT-Bilddaten, eines mithilfe von voll-automatisierter Bildsegmentierung. Diese wurden im Hinblick auf diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität mit dem herkömmlichen Verfahren der visuellen, radiologischen Befundung verglichen. Hierbei sollte die Frage beantwortet werden, ob eine LK-Diagnostik mittels Radiomics eine adäquate Alternative zum radiologischen Verfahren darstellt, die durch eine genauere Beurteilung der LK-Dignität eine verbesserte Therapieplanung ermöglichen könnte.

### 5.1 Interpretation der Ergebnisse

Das mithilfe manuell segmentierter Bilddaten generierte radiomische Modell erreichte in der ROC-Analyse eine AUC von 0,80. Das bedeutet, dass 80% der tumorpositiven LK einen höheren Radiomics-Score als tumornegative LK erhielten (116). Das 95% CI war mit 0,69 - 0,91 relativ groß. Mögliche Erklärungsansätze für das breite CI sind eine geringe Stichprobengröße und eine hohe Variabilität, also Streuung der Werte. Das CI könnte demnach durch ein größeres Patientenkollektiv verringert werden.

Das Radiomics-Modell performte, verglichen mit der radiologischen Befundung mit einer AUC von 0,78 (95% CI: 0,67-0,89), numerisch gesehen etwas besser, mit einem p-Wert von 0,64 allerdings in einem statistisch insignifikanten Ausmaß. Als statistisch signifikant galten Werte ab einem Schwellenwert von  $p=0,05$ . Beide Verfahren wiesen die gleiche Sensitivität auf (jeweils 0,65 mit dem 95% CI: 0,48-0,83), das radiomische Modell erwies sich allerdings als geringfügig spezifischer mit 0,91 (95% CI: 0,85-0,96) vs. 0,88 (95% CI: 0,80-0,94). Das mithilfe voll-automatisierter Segmentierung generierte radiomische Modell war den anderen Verfahren mit einer AUC im Testdatensatz von 0,70 (95% CI: 0,58-0,82) deutlich unterlegen. Auch die Genauigkeit der automatischen Segmentierung lässt mit einem Wert von 0,52 Raum zur Verbesserung, denn dies bedeutet, dass nur 52% aller automatisch segmentierten LK im Abgleich mit

den manuell segmentierten LK korrekt als LK markiert wurden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei der manuellen Segmentierung nicht bei jedem Patienten alle erkennbaren LK markiert wurden. So wurden beispielsweise bei Patienten mit einer besonders hohen Anzahl an LK nicht alle, sondern tendenziell primär die größeren, morphologisch suspekten LK segmentiert.

Mit einer Sensitivität von 0,58 (95%CI: 0,38-0,77) ist dieses Radiomics-Modell der konventionellen LK-Beurteilung durch Radiologen nicht unbedingt unterlegen, da die Angaben zur Sensitivität der visuellen Diagnostik in der Literatur stark variieren. So ist die Genauigkeit der radiologischen Beurteilung stark von der Expertise und Erfahrung des Befunders abhängig, beispielsweise könnte die Qualität der radiologischen Diagnostik an einem Universitätsklinikum der eines mit diesem Krankheitsbild seltener konfrontierten Radiologen im Durchschnitt tendenziell überlegen sein.

Somit ist anzumerken, dass die Performance des voll-automatisierten Modells vor dem Hintergrund der Komplexität der LK-Erkennung und Dignitätsbewertung sowie komplettem Verzicht auf manuelle Intervention relativ gut zu bewerten ist.

Dies ist das erste Modell zur voll-automatisierten LK-Segmentierung und birgt große Chancen für die klinische Applikation von Radiomics, da eine zeitintensive und aufwendige manuelle Segmentierung, die in der Praxis kaum umzusetzen ist, hier umgangen werden kann. Zudem kann so die untersucherabhängige Variabilität der diagnostischen Genauigkeit minimiert werden.

Am besten performte eine Kombination aus manuellem Radiomics-Modell und radiologischer Auswertung.

Die diagnostische Performance der Testdatensätze ist grundsätzlich tendenziell schlechter als die der Trainingsdatensätze. Ein Grund hierfür ist, dass das Modell immer etwas an den Datensatz *overfitted* ist, mit dessen Hilfe es generiert wurde. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, auf eine gleichmäßige Verteilung der Merkmale der Datensätze zu achten. So wiesen die beiden Datensätze im Hinblick auf Verteilung von Geschlecht, Alter, T-Status, Anzahl resezierter und segmentierter LK, Histopathologie, und Zeit zwischen CT-Aufnahme und RC keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Allein das Tumolvolumen war im Testdatensatz signifikant größer ( $p=0,01$ ).

Auch bei Betrachtung der lymphknotenpositiven und -negativen Gruppe unterscheidet sich die Verteilung der Merkmale nicht signifikant, mit Ausnahme des

T-Status und Tumorzellvolumens, was am ehesten auf das Vorliegen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung in der Gruppe der lymphknotenpositiven Patienten zurückzuführen ist. Der Anteil an weiblichen Patientinnen in der lymphknotenpositiven Gruppe ist numerisch etwas höher als in der lymphknotennegativen Kohorte. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass die Diagnose des BC bei Frauen durchschnittlich in einem späteren Stadium gestellt wird.

Die Beurteilung der LK-Dignität durch Radiologen wies in unserer Studie eine Sensitivität von 0,65 (95% CI: 0,48-0,83) auf. Dies deckt sich mit den Angaben in aktueller Literatur und kann dabei sogar als überdurchschnittlich bewertet werden. So lag die Sensitivität der radiologischen CT-basierten Beurteilung von LK in der Mehrheit der Studien, die in der systematischen Review von Frączek et al. von 2018 untersucht wurden, in einem Bereich zwischen 30%-40%, wobei keine Studie unter Verwendung der üblichen Cut-Off-Werte eine höhere Sensitivität als 46% aufwies (42). Die üblichen Schwellenwerte des LK-Querdurchmessers von >8 mm bzw. >10 mm verhindern die Erkennung von kleinen LK-Metastasen, was zu diesen niedrigen Sensitivitätswerten, und somit zum *understaging* führt, insbesondere im frühen Stadium der Metastasierung. So bestätigten Tritschler et al. in ihrer retrospektiven Studie zur CT-basierten LK-Diagnostik bei 276 inkludierten Patienten mit BC ein präoperatives *understaging* der LK in 29,4 % der Fälle, bei einer *overstaging* Rate von 8,3% (45).

Eine höhere Sensitivität (83,0%) konnte nur auf Kosten einer niedrigeren Spezifität (64,3%) in einer Studie von Li et al. erreicht werden. Hier wurde der Cut-Off für das Malignitätskriterium des LK-Querdurchmessers von >8 mm auf >6,8 mm herabgesetzt, wodurch einerseits geringfügig vergrößerte LK mit Mikrometastasen richtigerweise als maligne bewertet wurden, andererseits auch einige physiologisch oder reaktiv vergrößerte LK (117). Eine der inkludierten Studien legte als Malignitätskriterium einen longitudinalen LK-Durchmesser von 10mm anstelle des üblicherweise verwendeten Querdurchmessers fest, und erzielte dabei eine deutlich reduzierte Sensitivität von 9,1% bei einer Spezifität von 90% (118). Dies lässt darauf schließen, dass die longitudinale Achse als Kriterium zur LK-Diagnostik ungeeignet ist. In einer Studie von Pichler et al. wurde der Cut-Off des Querdurchmessers von >8mm auf >10mm erhöht, wodurch nahezu eine Halbierung der Sensitivität von 45,5% (>8mm) auf 27,3% (>10mm) bei annähernd konstanter Spezifität (91,5% auf 96,6%) beobachtet wurde. Diese star-

ke Schwankung der Sensitivität bei recht geringer Veränderung der Cut-Off Werte der LK-Durchmesser verdeutlichen die Komplexität der radiologischen Beurteilung von LK-Metastasen.

Frączek et al. analysierten in ihrer systematischen Review zum Thema präoperatives LK-Staging bei Patienten mit BC veröffentlichte Studien, und verglichen dabei verschiedene Bildgebungsmodalitäten: CT, MRT und PET/CT, primär im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität (42). Für die CT-basierte Bildgebung lag der Großteil der Ergebnisse bei einer Sensitivität von nur 30%-40%, bei einer sehr hohen Spezifität von 89%-100%. Die Angaben zur Genauigkeit von MRT und PET/CT variierten in den inkludierten Veröffentlichungen stark, was auf die Heterogenität der Studien zurückzuführen ist. MRT-basierte LK-Diagnostik erzielte Sensitivitätswerte von 88% bei einer Spezifität von 75%, in einer anderen Studie wurde nur eine Sensitivität von 40,7% bei einer Spezifität von 91,5% erreicht, was in etwa in dem Bereich der CT-basierten Diagnostik liegt. Zu der großen Spannbreite an Sensitivitätswerten trugen unter anderem die unterschiedlichen Sequenzen der MRT-Aufnahmen bei. So wurde geschlussfolgert, dass eine DWI-Sequenz die Sensitivität der LK-Diagnostik beim Urothelkarzinom verbessern könnte. Eine hier inkludierte Meta-Analyse, die 24 Studien und 2928 Patienten mit Harnblasen- oder Prostatakarzinom beinhaltete, ergab eine gepoolte Sensitivität der MRT-basierten LK-Diagnostik von 56%, und somit eine geringere Sensitivität als die radiologische Diagnostik unserer Studie mit 65% (119).

Die Überlegenheit von FDG-PET/CT-basierter LK-Diagnostik im Vergleich zur CT-basierten Diagnostik ist umstritten. Auch in der Review von Frączek et al. lassen die Angaben zur PET/CT nicht eindeutig auf einen Vorteil verglichen mit der CT-Bildgebung allein schließen. Eine Erklärung hierfür könnte die geringe metabolische Aktivität von kleinen LK-Metastasen sein, wodurch sich zu wenig Tracer anreichert, oder eine Akkumulation von Tracer bei inflammatorisch erhöhtem LK-Metabolismus. Eine hierbei miteingeschlossene Meta-Analyse aus 14 Studien zur LK-Diagnostik mittels FDG-PET/CT ergab eine gepoolte Sensitivität von 0,57 (95% CI: 0,49-0,64) bei einer Spezifität von 0,92 (95% CI: 0,87-0,95) (120), was zwar einen geringen Vorteil verglichen mit der oben genannten durchschnittlichen CT-Sensitivität darstellt, allerdings immer noch unter der Sensitivität der radiologischen LK-Befundung unserer Studie liegt .

Unser manuelles Radiomics-Modell erreichte mit einer AUC von 0,80 (95% CI: 0,69-0,91) im Testdatensatz eine gute diskriminative Aussagekraft. Im Vergleich zu den beiden anderen Studien zum Thema LK-Diagnostik beim BC performte unser Modell etwas schlechter. So erzielten Wu et al. mit ihrem CT-basierten radiomischen Modell eine AUC von 0,8525 (95% CI: 0,718–0,987) im Testsatz (87). Dies könnte auf die Einschlusskriterien der Patientenkohorte zurückzuführen sein.

Zum einen wurden in dieser Studie nur Patienten eingeschlossen, deren CT-Aufnahmen weniger als 20 Tage präoperativ erfolgt waren. Damit wurde das Risiko der Tumorprogression im Zeitraum zwischen Staging und RC im Vergleich zu unserem dreimonatigen Zeitfenster minimiert. Zum anderen wurde bei allen inkludierten Patienten eine extendierte LKD durchgeführt. Wie unter 1.3.3 beschrieben, ermöglicht eine extendierte LKD eine akkuratere Diagnostik und erhöht die Genauigkeit der Korrelation von LK in der CT-Aufnahme und im Zystektomiepräparat. Die Anzahl der resezierten LK betrug im Median 23 mit einer Spannweite von 6-61 im Trainingssatz, und einen Median von 19 mit der Spannweite 3-52 im Testsatz, und lag somit höher als in unserer Studie mit einer medianen Anzahl an entfernten LK von 14 / 12 im Trainingssatz und 14 / 15 im Testdatensatz (jeweils lymphknotenpositive / lymphknotenegative Gruppe). Des Weiteren wurden alle CT-Bilder dieser Studie mit dem gleichen CT-Scanner, mit den gleichen Parametern und Schichtdicke akquiriert, im Gegensatz zu unserer Studie, der CT-Bilder von verschiedenen Scannern mit unterschiedlichen Parametern zugrunde lagen. Das Vorgehen von Wu et al. schafft zwar eine homogene Datengrundlage, repräsentiert allerdings die tatsächlichen Gegebenheiten der Klinik nicht realitätsgetreu, wo häufig Aufnahmen von externen Geräten mitgebracht werden.

Darüber hinaus wurden in den Studien von Wu et al. lediglich Patienten mit reinem Urothelkarzinom inkludiert, wohingegen unsere Studie auch Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, bzw. Urothelkarzinomen mit plattenepithelialer Teildifferenzierung miteinschloss. Dies trägt ebenfalls zur Heterogenität unserer Datengrundlage bei, erhöht aber auch die Aussagekraft und Relevanz unseres Modells.

Die Ausschlusskriterien wurden ähnlich zu unserer Studie festgelegt und beinhalteten Durchführung neoadjuvanter Chemo- oder Radiotherapie, sowie

gleichzeitig bestehende andere Malignitäten. Aufgrund der kleinen Patientenkohorte wurde hier außerdem eine 10-fache Kreuzvalidierung durchgeführt.

Ein MRT-basiertes Radiomics-Modell der gleichen Forschungsgruppe erzielte eine AUC von 0,8447 (95% CI: 0,6937-0,9957) mit den gleichen Einschlusskriterien wie zuvor. Zusätzlich wurden hier MRT-Bilder mit Artefakten ausgeschlossen. In unserer Studie wurden im Gegensatz dazu auch Aufnahmen mit Artefakten inkludiert, die beispielsweise durch Fremdmaterial wie Hüft-TEPs verursacht wurden. Lediglich beim Vorliegen starker Bildstörungen, die die Segmentierung unmöglich machten, wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Im Unterschied zu unserer Studie basierten die Modelle von Wu et al. auf der Segmentierung des Primärtumors. Für die Diagnostik von LK-Metastasen scheint die Analyse der LK selbst als geeigneter.

Beide Studien von Wu et al. basierten auf einer vergleichsweise kleinen Studienpopulationsgröße mit  $n_1=118$  (87) und  $n_2=103$  (88). Die recht großen 95% CI der AUCs von beiden Radiomics-Modellen könnten darauf zurückzuführen sein.

Wie unter 1.4.3 beschrieben, wurden bereits einige Studien zum lokalen BC-Staging mittels Radiomics durchgeführt (93-95, 98, 99). Die generierten Modelle zeigten vorteilhafte Ergebnisse bei der Diagnostik der lokalen Invasionstiefe mit AUCs von 0,784 (95% CI: 0,674–0,893) (98) bis 0,95 ( $\pm$  0,03) (93). Die Ergebnisse unseres Radiomics-Modells lassen sich demnach mit einer AUC von 0,80 (95% CI: 0,69-0,91) in die Spannbreite dieser Studienergebnisse einreihen. Eine Kombination von radiomischem Modell und klinisch-pathologischen Daten führte in allen oben genannten Studien zu einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit. So erzielte auch das radiomisch-klinische Nomogramm von Wu et. al, das Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, und CT-basierte Bestimmung von Tumorgröße, T-Status, Anzahl an Tumorherden und CT-basierendem N-Status integrierte, eine erhöhte AUC verglichen mit dem reinen Radiomics-Score mit 0,9109 (95% CI: 0,8538–0,9680) vs. 0,8525 (95% CI: 0,718–0,987) (87). Dies ließ sich in unserem Fall nicht bestätigen, da eine Integration von klinischen Parametern keine Erhöhung der AUC bewirkte. Eine Kombination

aus Radiomics und radiologischer Diagnostik performte allerdings durchaus besser als jeweils die einzelnen Komponenten selbst.

Radiomics ist ein vielseitig einsetzbares Werkzeug, das bereits unter verschiedenen Fragestellungen auf unterschiedliche Tumorentitäten angewandt wurde (75). In einer Studie zur Untersuchung von Hirntumoren konnten aus den MRT-basierten Bildaufnahmen von 165 Glioblastom-Patienten mithilfe von Radiomics Informationen zum Grading, Tumorprogression, sowie zur Expression der prognostisch relevanten molekularen Biomarker IDH-Subtyp (Isocitrat Dehydrogenase) und 1p/19q-Kodeletionsstatus extrahiert werden (121). Auch wurde in einer Studie von 2021 der Frage nachgegangen, ob das Ansprechen auf eine Therapie mit Bevacizumab bei Glioblastomen radiomisch vorhergesagt werden kann. Hierzu wurde das Gesamtüberleben zu bestimmten Zeitpunkten nach Beginn der Bevacizumab-Therapie bei Patienten mit rezidiviertem Hirntumor mithilfe eines radiomischen Modells, kombiniert mit klinischen Daten bestimmt. Dieses Vorgehen könnte in Zukunft eine Einteilung der Glioblastom-Patienten je nach Ansprechen auf Bevacizumab ermöglichen, und bei der Beurteilung helfen, ob ein Patient von einer solchen Therapie profitieren würde, oder nicht (122). Radiomics kann demnach als Entscheidungshilfe bei der Therapieplanung dienen.

Des Weiteren fand Radiomics auch bei Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches, insbesondere beim Nasopharynxkarzinom Anwendung (123). Beispielsweise verglichen Zhang et al. in ihrer Studie verschiedene radiomische Modelle mit dem TNM Staging System und der auf klinischen Daten basierende Prognose im Hinblick auf die Vorhersagegenauigkeit zum progressionsfreien Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom. Dabei performte das radiomische Modell zum einen in Kombination mit der TNM-Klassifikation, zum anderen kombiniert mit klinischen Daten der Patienten, besser als jeweils die herkömmlichen Methoden allein (124).

Ein weiteres Anwendungsgebiet stellt das Mammakarzinom dar. Hier konzentrierten sich viele radiomische Studien auf die Diagnostik von molekularen Markern des Mammakarzinoms, wie Hormonrezeptorstatus, Proliferationsmarker Ki67, oder HER2-Status, welche eine Rolle bei der Evaluation des Ansprechens auf unterschiedliche Therapieoptionen spielen (75, 82). Dabei wurden unter anderem auch radiomische Modelle auf Grundlage von sonografischen

Bilddaten generiert, eine Bildgebungsmodalität, die im klinischen Gebrauch den Vorteil der schnellen Verfügbarkeit hat (125).

Das Lungenkarzinom ist eine Tumorentität, die besonders oft mithilfe von Radiomics untersucht wurde, sodass hierzu eine umfassende Studienlage besteht. Eine Literaturrecherche auf der Plattform Pubmed mit den Stichworten „Radiomics lung cancer“ verdeutlicht das zunehmende Interesse in der Forschung: im Jahr 2018 waren 105 Paper zu finden, im Jahr 2022 waren es hingegen 368 Veröffentlichungen. Es wurden radiomische Modelle generiert, die Lungenrundherde detektieren, die benigne von malignen Raumforderungen unterscheiden, die das Ansprechen auf verschiedene Therapiemöglichkeiten vorhersagen, die ein genaues Tumorstaging oder Genotypisierung ermöglichen, sowie viele weitere Fragestellungen verfolgen (126).

## **5.2 Stärken und Limitationen**

Unsere Studie unterliegt einigen Limitationen. Die wichtigste Limitation besteht in der Tatsache, dass eine direkte Korrelation der histopathologischen Befundung mit den bildlich erfassten LK nicht möglich ist. Die übliche Handhabung der Bezeichnung von Resektionspräparaten im OP erlaubt lediglich eine Zuordnung der LK zur Entnahmeregion, in manchen Fällen sogar nur zur Körperseite des Patienten. Eine 1:1 Korrelation würde die diagnostische Performance des Radiomics-Modells verbessern.

Zweitens ist unser Patientenkollektiv durch Ausschlusskriterien limitiert. Hierzu zählt eine neoadjuvante Chemotherapie, sowie eine begleitende Tumorerkrankung im Becken. Diejenigen Patienten, auf die diese Kriterien zutreffen, wurden demnach bei der Modellgenerierung nicht berücksichtigt, was die Frage offenlässt, ob unser Radiomics-Modell auch hier eine Aussagekraft besitzt, oder nicht.

Darüber hinaus wurde für unsere Studie ein Zeitfenster von höchstens 3 Monaten zwischen Durchführung der Bildgebung und RC festgelegt. Verglichen mit anderen Studien ist dies ein relativ großes Zeitintervall (siehe 5.2), was zum einen die Inklusion einer größeren Patientenzahl erlaubt, andererseits eine gewisse Ungenauigkeit mit sich bringt, da die CT-Bilder aufgrund einer potenziellen Tumorprogression zum Zeitpunkt der RC bereits „veraltet“ waren. Mit ei-

nem kürzeren Zeitfenster hätte also die Korrelation von histopathologischem Bericht und Bildgebung präzisiert werden können.

Viertens basiert unser radiomisches Modell auf arbeitsintensiver manueller Segmentierung, welche von der individuellen Interpretation des Untersuchers abhängt.

Zuletzt stellt das retrospektive monozentrische Studiendesign eine Limitation dar. Eine prospektive, multizentrische Studie hätte eine deutlich stärkere Aussagekraft und sollte in Anbetracht der vielversprechenden Ergebnisse in Zukunft durchgeführt werden.

Diese Studie basiert auf einer sehr heterogenen Datengrundlage. Diese ist multifaktoriell begründet: Akquisition von CT-Bildern durch unterschiedliche externe Scanner, mit verschiedenen Einstellungsparametern, Schichtdicken, unterschiedliche zeitliche Abstände zwischen CT-Aufnahmen und RC, variable Anzahl an resezierten LK, Inklusion von Patienten mit Fremdkörpern, die Bildartefakte erzeugen, sowie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder plattenepithelialer Komponente. Diese Heterogenität könnte zwar die Performance des Radiomics-Modells negativ beeinflusst haben, stellt aber gleichzeitig eine der größten Stärken unserer Studie dar, denn je vielfältiger und inklusiver die Patientenkohorte, desto repräsentativer bildet sie die Gegebenheiten im klinischen Setting ab. Dies steigert die Standhaftigkeit unseres Modells gegen Variabilitäten und erhöht somit die Aussagekraft und Relevanz unserer Studie.

Eine besondere Stärke unserer Studie besteht in der großen Patientenkohorte. Mit einer Anzahl von  $n=391$  ist sie eine der ersten im Themengebiet Radiomics beim BC und die erste zum Thema radiomische LK-Diagnostik beim BC mit einer derartigen Gruppenstärke. Zum aktuellen Zeitpunkt ist nur eine weitere Studie im Themengebiet Radiomics beim BC von Zhang et al. (98) bekannt, die eine ähnliche Studienpopulationsgröße ( $n=441$ ) beinhaltet.

Sie ist außerdem die erste Studie, die ein voll-automatisiertes Modell zur Segmentierung und Analyse von LK untersuchte.

### **5.3 Die Zukunft von Radiomics**

Radiomics ist eine relativ neue Methode der Bildanalyse, die in den letzten Jahren einen besonderen Stellenwert in der wissenschaftlichen Forschung erreicht

hat. Viele aktuelle Studien zeigen, dass Radiomics bei der Diagnostik und beim Staging des BCs den herkömmlichen Methoden überlegen ist, bzw. ihnen zumindest gleichkommt (87, 88, 94). Auch in den Ergebnissen dieser Arbeit übertraf das radiomische Modell numerisch gesehen die diskriminative Genauigkeit der radiologischen Befundung, wenn auch nur in statistisch insignifikantem Ausmaß, mit einer AUC der radiologischen Befundung von 0,78 und einer AUC des Radiomics-Modells von 0,80. Außerdem ist die Möglichkeit geboten, durch Integration von radiomischen Modellen mit klinischen Daten die diagnostische Genauigkeit zusätzlich zu verbessern.

Den Studien zufolge hat Radiomics also durchaus diagnostisches Potential – doch kann Radiomics tatsächlich auch im klinischen Setting angewandt werden? Wie sieht die Zukunft des Themenbereichs Radiomics aus? Was sind die Chancen, und was die Hindernisse bei der Implementierung in der Klinik?

Bislang hat Radiomics noch nicht den Einzug in die klinischen Routinen gefunden. Dies liegt zum einen daran, dass dieses Feld noch neu ist, und weitere, prospektive Studien mit externer Validierung benötigt werden. Zum anderen wäre ein recht aufwändiger Ausbau der medizinisch-informatischen Infrastruktur notwendig, um die nötigen technischen Grundlagen zu schaffen. Radiomics basiert auf der Extraktion von Unmengen von Daten aus medizinischen Bildern. Das Arbeiten mit diesen Datenmengen – auch „*Big Data*“ genannt – stellt eine große Herausforderung an die moderne Medizin dar:

Medizinische Daten werden in vielen Einrichtungen erhoben mit unterschiedlichen technischen Voraussetzungen. Durch Variabilität bei der Datenerhebung und Verarbeitung ist es schwierig, diese Daten zu nutzen, sie zu vergleichen, und unterschiedlich formatierte Daten miteinander zu integrieren. Um diese Daten also nutzbar zu machen, müssen einheitliche Standards gesetzt werden. Essentiell ist daher, dass die Datenqualität und eine Standardisierung der *Big Data* sichergestellt wird (77).

Des Weiteren setzt das Arbeiten mit derartig umfangreichen und komplexen Datenmengen erstens eine spezialisierte Expertise voraus, zweitens aufgrund des Datenvolumens allein eine enorme informationstechnologische Infrastruktur zur Speicherung, Prozessierung, und Abrufung der Daten. Dies könnte sich insbesondere in kleinen medizinischen Einrichtungen problematisch gestalten.

Ein weiterer Aspekt ist die Beachtung des Datenschutzes. Gerade bei der Arbeit mit derartig persönlichen, umfangreichen Informationen müssen die Per-

sönlichkeitsrechte der Patienten stets berücksichtigt werden, und mit deren Daten ethisch und gewissenhaft umgegangen werden.

Was sind nun also die nächsten Schritte, um Radiomics in den klinischen Alltag zu bringen?

Zunächst sollten weitere multizentrische Studien mit großen Datensätzen durchgeführt werden. Auch fehlen weitere Studien mit externer Validierung, also die Anwendung von radiomischen Modellen auf einen unabhängigen Datensatz, und klinische Studien mit prospektivem Setting, die das Patientenoutcome beim Einsatz von radiomischen Modellen evaluieren. Eine derartig gestaltete, umfassende Studienlage ist nötig, um die Performance von Radiomics im realen Leben zu testen, und um sicherzugehen, dass die Modelle generalisierbar sind.

Außerdem müssten standardisierte Radiomics-Protokolle etabliert werden, um die Ergebnisse reproduzierbar zu machen. Die fehlende Reproduzierbarkeit von Radiomics-Modellen ist problematisch, und auf die vielen Stellschrauben zurückzuführen, die auf dem Weg vom Patienten zum Radiomics-Modell liegen: von Bildaquisitionsparametern über Bildbearbeitung, Feature-Extraktion und -Selektion bis hin zur Modellgenerierung. Wird an nur einer Stellschraube gedreht, so kann dies bereits Auswirkung auf die Reproduzierbarkeit haben. (127) Es gibt bereits verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit, wie beispielsweise die „ComBat“-Methode. Diese statistische Methode, die ursprünglich für die Genexpressionsanalyse entwickelt wurde, zielt darauf ab, Variabilitäten, die durch technische Parameter, also unterschiedliche Scanner, Bildgebungsprotokolle usw. entstehen, zu verringern. Außerdem hat sich bereits 2016 eine internationale Kollaborationsgruppe, die *Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI)* gebildet, die sich der Entwicklung von standardisierten Radiomics-Protokollen widmet. (127, 128)

Dann sollte Radiomics ohne großen Mehraufwand für den Endnutzer in den klinischen Workflow integriert werden, das heißt auf eine benutzerfreundliche Art in bereits existierende medizinische Programme (PACS) eingefügt werden. Ideal für den klinischen Gebrauch wäre eine verlässliche automatisierte Segmentierung, da das manuelle Segmentieren durch den hohen Zeitaufwand im stressigen Alltag schwer durchzuführen wäre. Die automatisierte Segmentierung erhöht außerdem die Objektivität des Modells, da untersucherabhängige, subjektive Unterschiede verhindert werden.

Wird Radiomics Radiologen ersetzen?

Der erste Versuch, künstliche Intelligenz in der medizinischen Bildgebung anzuwenden, wurde 1967 von Winsberg et al. unternommen. Sie widmeten sich damals der Detektion von Gewebisdichte-Unterschieden bei der Mammographie. (129) Zu dieser Zeit standen den Forschern vor allem die fehlenden technischen Grundlagen als Hindernisse im Weg, doch das Potential der künstlichen Intelligenz für die Medizin wurde schon früh erkannt (130). So besteht auch die Befürchtung, Radiologen können durch künstliche Intelligenz verdrängt und ersetzt werden, schon seit Jahrzehnten. Doch nach aktuellem Stand der künstlichen Intelligenz, Radiomics inbegriffen, ist damit zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu rechnen.

Der Aufgabenbereich des Radiologen beinhaltet viel mehr als das Diagnostizieren einzelner Krankheiten anhand von Bildern. Radiologen bringen durch ihre klinische Erfahrung, ihr Verständnis von Anatomie und Pathophysiologie eine Expertise mit sich, die sich durch Radiomics nicht ersetzen lässt. Radiologen führen bildgebungsgesteuerte Interventionen durch, beraten Ärzte anderer Fachbereiche, oder ordnen medizinische Bilder im Kontext mit weiteren klinischen Daten für Patienten ein.

Anstatt Radiologen zu ersetzen, sollte Radiomics vielmehr als Chance gesehen werden, sie zu unterstützen. So könnte Radiomics den Arbeitsprozess effizienter machen, indem beispielsweise in einem ersten Schritt malignomsuspekte LK identifiziert werden, die im zweiten Schritt radiologisch evaluiert werden. So könnte Radiomics vor allem weniger erfahrenen Radiologen als Entscheidungshilfe dienen.

Durch eine Kombination aus Radiomics und Radiologen könnte am Ende die Diagnostik außerdem präzisiert werden, was dadurch unterstrichen wird, dass die besten Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit durch eben solch ein Kombinationsmodell erzielt wurden (siehe 4.4). Umfassende Modelle, die sowohl klinische als auch radiomische Daten integrierten, erreichten im Großteil der Studien die vielversprechendsten Ergebnisse (1.4.3), was die Idee von Radiomics als supportiven Bestandteil einer multimodalen Diagnostik in Anlehnung an das Konzept der personalisierten Medizin unterstreicht.

## 6 Zusammenfassung

Das Harnblasenkarzinom ist die weltweit zehnthäufigste Krebserkrankung und für Männer die neunthäufigste krebsbedingte Todesursache (7).

Da sich die Therapieansätze abhängig von der Invasionstiefe und Vorhandensein von Metastasierung unterscheiden, ist ein korrektes Staging für die bestmögliche Behandlungsplanung unerlässlich.

Die Beurteilung von LK im Hinblick auf eine maligne Infiltration in der herkömmlichen CT-basierten Bildgebung ist unbefriedigend.

Diese Studie widmete sich der Frage, ob Radiomics eine bessere, verlässlichere LK-Diagnostik ermöglicht, als das konventionelle radiologische Staging.

Dazu wurden die CT-basierten Bildaufnahmen von 391 inkludierten Harnblasenkarzinom-Patienten analysiert. Die pelvinen LK wurden sowohl manuell als auch automatisiert segmentiert, es wurden jeweils 1004 Features extrahiert. Daraus wurde ein radiomisches Modell zur Diagnostik der LK-Dignität generiert, das den histopathologischen Befund nach radikaler Zystektomie als Beurteilungsgrundlage nutzte. Die diagnostische Performance des Modells wurde mit der radiologischen Befundung im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität mithilfe der ROC-Analyse verglichen.

Dabei zeigte sich, dass das manuelle Radiomics-Modell mit einer AUC von 0,80 (95% CI: 0,69-0,91,  $p=0,64$ ) der radiologischen Befundung mit einer AUC von 0,78 (95% CI: 0,67-0,89) statistisch nicht signifikant überlegen ist. Das erste, voll-automatisierte Modell zur LK-Diagnostik erreichte eine AUC von 0,70 (95% CI: 0,58-0,82,  $p=0,17$ ).

Das beste Ergebnis erzielte die Kombination aus Radiomics-Modell und radiologischer Beurteilung mit einer AUC von 0,81 (95% CI: 0,71-0,92,  $p=0,63$ ).

Radiomics bietet die Möglichkeit, Radiologen bei der Diagnostik von fraglich metastasierten Lymphknoten zu unterstützen. Es stellt dabei eine objektive, nicht-invasive Methode dar, welche die Therapieplanung für Patienten mit Harnblasenkarzinom in der Zukunft maßgeblich optimieren könnte.

## Abstract

Bladder cancer is the tenth most common cancer entity and the ninth most common cancer-related cause of death for men (7).

The accurate staging is essential for optimal treatment planning, since the treatment options depend on the depth of invasion as well as the presence of metastasis. The assessment of lymph nodes in regard to malignancy using conventional CT imaging is unsatisfactory.

This study investigated whether the use of Radiomics allows for better, more reliable lymph node assessment than the conventional radiological staging.

For this purpose, the CT-based images of 391 bladder cancer patients were analysed. The pelvic lymph nodes were segmented manually as well as automatically and 1004 features were extracted respectively. They were used to generate a radiomic model for diagnosing lymph node malignancy, which was based on the histopathological findings after radical cystectomy. The diagnostic performance was compared to the radiological findings regarding sensitivity and specificity using the ROC-analysis.

It was found that the manual radiomics model, with an AUC of 0.80 (95% CI: 0.69-0.91,  $p=0.64$ ), was not statistically significantly superior to the radiological assessment, which had an AUC of 0.78 (95% CI: 0.67-0.89). The first fully automated model for lymph node diagnostics achieved an AUC of 0.70 (95% CI: 0.58-0.82,  $p=0.17$ ). The best result was achieved by combining the radiomics model and the radiological assessment, with an AUC of 0.81 (95% CI: 0.71-0.92,  $p=0.63$ ).

Radiomics offers the possibility to support radiologists in the assessment of suspected malignant lymph nodes. It presents an objective, non-invasive method that could significantly optimize the treatment planning for patients with bladder cancer in the future.

# Literaturverzeichnis

1. Gresser E, Woźnicki P, Messmer K, Schreier A, Kunz WG, Ingris M, et al. Radiomics Signature Using Manual Versus Automated Segmentation for Lymph Node Staging of Bladder Cancer. *European Urology Focus*. 2022;9(2405-4569 (Electronic)):145-53.
2. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(4):488.
3. Xu L, Zhang G, Zhao L, Mao L, Li X, Yan W, et al. Radiomics Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Predict Extraprostatic Extension of Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
4. Paño B, Sebastià C, Buñesch L, Mestres J, Salvador R, Macías NG, et al. Pathways of Lymphatic Spread in Male Urogenital Pelvic Malignancies. *RadioGraphics*. 2011;31(1):135-60.
5. Perera M, McGrath S, Sengupta S, Crozier J, Bolton D, Lawrentschuk N. Pelvic lymph node dissection during radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(11):686-92.
6. Jacques Ferlay IS, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, Freddie Bray. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2014(1097-0215 (Electronic)).
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
8. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438-47.
9. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
10. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology*. 2017;71(1):96-108.
11. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB. Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2018;24(1):6-13.
12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *JAMA*. 2011;306(7):737-45.
13. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *International Journal of Cancer*. 2000;86(2):289-94.
14. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *European Urology*. 2016;70(3):458-66.
15. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology*. 2018;74(6):784-95.
16. Weistenhöfer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, Golka K. N-Acetyltransferase-2 and Medical History in Bladder Cancer Cases with a Suspected Occupational Disease (BK 1301) in Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2008;71(13-14):906-10.
17. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second Cancers Among 104760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(21):1634-43.
18. Zhou Y, Tian C, Jia C. A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer. *Preventive Medicine*. 2012;55(1):14-22.
19. Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(2):258-73.
20. Lukas C, Selinski S, Prager H-M, Blaszkewicz M, Hengstler JG, Golka K. Occupational bladder cancer: Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2017;80(7-8):439-52.
21. Viswambaram P, Hayne D. Gender discrepancies in bladder cancer: potential explanations. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020;20(10):841-9.
22. Bolenz C, Martini T. Maligne Tumoren der Harnblase. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 687-93.
23. Deutsche Krebsgesellschaft DK, , AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020.

24. Cancer Facts & Figures 2021 Atlanta: American Cancer Society; 2021 [Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>].
25. Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs: Therapie, Reha, Nachsorge: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); 2020 [updated 19.10.2020. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/harnblasenkrebs/behandlung-nichtinvasiv.php>].
26. Muskulinvasiver Blasenkrebs: Therapie, Reha, Nachsorge: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); 2020 [updated 19.10.2020. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/harnblasenkrebs/behandlung-invasiv.php>].
27. Walker L, Liston Tg Fau - Lloyd-Davies RW, RW LL-D. Does flexible cystoscopy miss more tumours than rod-lens examination? 1993(0007-1331 (Print)).
28. Krajewski W, Zdrojowy R, Wojciechowska J, Kościelska K, Dembowski J, Matuszewski M, et al. Patient comfort during flexible and rigid cystourethroscopy. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques. 2016;11(2):94-7.
29. Zaak D, Karl A, Stepp H, Tritschler S, Tilki D, Burger M, et al. Die Fluoreszenzzystoskopie beim Harnblasenkarzinom. Der Urologe. 2007;46(11):1519-27.
30. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? Urology. 2002;60(6):1025-8.
31. A. Witjes (Chair) HMB, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.I. Milowsky, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós MR, Y. Neuzillet. EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer 2020. European Association of Urology. 2020.
32. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, VÖGeli Thomas A. Effect of Routine Repeat Transurethral Resection for Superficial Bladder Cancer: A Long-term Observational Study. Journal of Urology. 2003;170(2):433-7.
33. Chen CK, Liao J, Li MS, Khoo BL. Urine biopsy technologies: Cancer and beyond. Theranostics. 2020;10(17):7872-88.
34. Hirotsu Y, Yokoyama H, Amemiya K, Hagimoto T, Daimon H, Hosaka K, et al. Genomic profile of urine has high diagnostic sensitivity compared to cytology in non-invasive urothelial bladder cancer. Cancer Science. 2019;110(10):3235-43.
35. Rink M, Schwarzenbach H, Riethdorf S, Soave A. The current role and future directions of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in urothelial carcinoma of the bladder. World Journal of Urology. 2019;37(9):1785-99.
36. Flohr T. Messprinzip, Bildrekonstruktion, Gerätetypen und Aufnahmetechniken. In: Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H, editors. Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 3-13.
37. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CCA, Takahashi S, Cohan RH, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. European Radiology. 2007;18(1):4.
38. ACR Appropriateness Criteria: Pretreatment Staging of Muscle-Invasive Bladder Cancer: American College of Radiology; 2017 [Available from: <https://acsearch.acr.org/docs/69370/Narrative/>].
39. Golder WA. Lymph Node Diagnosis in Oncologic Imaging: A Dilemma Still Waiting to Be Solved. Oncology Research and Treatment. 2004;27(2):194-9.
40. Kundra V, Silverman PM. Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Cancer of the Urinary Bladder. American Journal of Roentgenology. 2003;180(4):1045-54.
41. Hechler V, Rink M, Beyersdorff D, Beer M, Beer AJ, Panebianco V, et al. Bedeutung der VI-RADS-Klassifikation für die Bildgebung beim Harnblasenkarzinom – Stand der Dinge. Der Urologe. 2019;58(12):1443-50.
42. Frączek M, Kamecki H, Kamecka A, Sosnowski R, Sklinda K, Czarniecki M, et al. Evaluation of lymph node status in patients with urothelial carcinoma—still in search of the perfect imaging modality: a systematic review. Translational Andrology and Urology. 2018;7(5):783-803.
43. Shankar PR, Barkmeier D, Hadjiiski L, Cohan RH. A pictorial review of bladder cancer nodal metastases. Translational andrology and urology. 2018;7(5):804-13.
44. Koh DM, Hughes M, Husband JE. Cross-sectional imaging of nodal metastases in the abdomen and pelvis. Abdominal Imaging. 2006;31(6):632-43.
45. Tritschler S, Mosler C, Straub J, Buchner A, Karl A, Graser A, et al. Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? World Journal of Urology. 2012;30(6):827-31.

46. Baltaci S, Resorlu B, Yagci C, Turkolmez K, Gogus C, Beduk Y. Computerized Tomography for Detecting Perivesical Infiltration and Lymph Node Metastasis in Invasive Bladder Carcinoma. *Urologia Internationalis*. 2008;81(4):399-402.
47. Lobo N, Mount C, Omar K, Nair R, Thurairaja R, Khan MS. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(9):565-74.
48. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical Cystectomy for Bladder Cancer Today—A Homogeneous Series Without Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(4):690-6.
49. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder Without Neoadjuvant or Adjuvant Therapy: Long-Term Results in 1100 Patients. *European Urology*. 2012;61(5):1039-47.
50. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-8.
51. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016;21(6):708-15.
52. Stein JP, Skinner DG. Surgical atlas. Radical cystectomy. *BJU Int*. 2004;94(1):197-221.
53. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS, Urologic Diseases in America P. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. 2009;115(5):988-96.
54. Shariat Shahrokh F, Karakiewicz Pierre I, Palapattu Ganesh S, Lotan Y, Rogers Craig G, Amiel Gilad E, et al. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *Journal of Urology*. 2006;176(6):2414-22.
55. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol*. 2010;183(6):2165-70.
56. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical Factors Influence Bladder Cancer Outcomes: A Cooperative Group Report. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2781-9.
57. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, et al. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int*. 2013;111(2):249-55.
58. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU International*. 2014;113(1):11-23.
59. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed Mohamed A, Abdel-Latif M, Ghoneim Mohamed A. LYMPH NODE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER TREATED WITH RADICAL CYSTECTOMY: A PATHO-ANATOMICAL STUDY—A SINGLE CENTER EXPERIENCE. *Journal of Urology*. 2004;172(5):1818-21.
60. Bruins HM, Veskima E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 2014;66(6):1065-77.
61. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, Jeldres C, et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int*. 2012;109(8):1147-54.
62. Larcher A, Sun M, Schiffmann J, Tian Z, Shariat SF, McCormack M, et al. Differential effect on survival of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015;41(3):353-60.
63. Hurler R, Naspro R. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: A review of the literature. *Surgical Oncology*. 2010;19(4):208-20.
64. Herr H, Lee C, Chang SAM, Lerner S, null n. Standardization of Radical Cystectomy and Pelvic Lymph Node Dissection for Bladder Cancer: A Collaborative Group Report. *Journal of Urology*. 2004;171(5):1823-8.
65. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006;107(10):2368-74.
66. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*. 2008;112(11):2401-8.

67. May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R, et al. Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):2018-25.
68. Morgan TM, Barocas DA, Penson DF, Chang SS, Ni S, Clark PE, et al. Lymph Node Yield at Radical Cystectomy Predicts Mortality in Node-negative and not Node-positive Patients. *Urology*. 2012;80(3):632-40.
69. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*. 2014;113(5b):E39-48.
70. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol*. 2008;179(3):873-8; discussion 8.
71. Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int*. 2004;93(1):64-6.
72. Sung HH, Lerner SP. Utility of lymphadenectomy in bladder cancer: where do we stand? *Current Opinion in Urology*. 2020;30(3).
73. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *European Urology*. 2019;75(4):604-11.
74. Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, Munsell MF, Spiess PE, Brown GA, et al. Lymph Node Density Is Superior to TNM Nodal Status in Predicting Disease-Specific Survival After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Analysis of Pooled Data From MDACC and MSKCC. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(1):121-6.
75. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303-22.
76. Lohmann P, Bousabarah K, Hoevels M, Treuer H. Radiomics in radiation oncology—basics, methods, and limitations. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2020;196(10):848-55.
77. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2015;278(2):563-77.
78. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications*. 2014;5(1):4006.
79. Nougaret S, Tibermacine H, Tardieu M, Sala E. Radiomics: an Introductory Guide to What It May Foretell. *Current Oncology Reports*. 2019;21(8):70.
80. Ingris M, Schneider MJ, Nörenberg D, Negro de Figueiredo G, Maier-Hein K, Suchorska B, et al. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Investigative Radiology*. 2017;52(6).
81. Wu W, Parmar C, Grossmann P, Quackenbush J, Lambin P, Bussink J, et al. Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front Oncol*. 2016;6:71.
82. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Huang E, Drukker K, Hoadley KA, et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *npj Breast Cancer*. 2016;2(1):16012.
83. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*. 2017;38:122-39.
84. Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzl A, Filss CP, Stegmayr C, et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods*. 2021;188:112-21.
85. Robnik-Šikonja M, Kononenko I. Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF. *Machine Learning*. 2003;53(1):23-69.
86. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001;45(1):5-32.
87. Wu S, Zheng J, Li Y, Yu H, Shi S, Xie W, et al. A Radiomics Nomogram for the Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Bladder Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(22):6904.
88. Wu S, Zheng J, Li Y, Wu Z, Shi S, Huang M, et al. Development and Validation of an MRI-Based Radiomics Signature for the Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Bladder Cancer. *EBioMedicine*. 2018;34:76-84.
89. Park KJ, Lee J-L, Yoon S-K, Heo C, Park BW, Kim JK. Radiomics-based prediction model for outcomes of PD-1/PD-L1 immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *European Radiology*. 2020;30(10):5392-403.

90. Lin P, Wen D-y, Chen L, Li X, Li S-h, Yan H-b, et al. A radiogenomics signature for predicting the clinical outcome of bladder urothelial carcinoma. *European Radiology*. 2020;30(1):547-57.
91. Cha KH, Hadjiiski L, Chan H-P, Weizer AZ, Alva A, Cohan RH, et al. Bladder Cancer Treatment Response Assessment in CT using Radiomics with Deep-Learning. *Scientific Reports*. 2017;7(1):8738.
92. Cha KH, Hadjiiski LM, Cohan RH, Chan H-P, Caoili EM, Davenport MS, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Prediction of Bladder Cancer Treatment Response with and without Computerized Decision Support. *Acad Radiol*. 2019;26(9):1137-45.
93. Garapati SS, Hadjiiski L, Cha KH, Chan H-P, Caoili EM, Cohan RH, et al. Urinary bladder cancer staging in CT urography using machine learning. *Med Phys*. 2017;44(11):5814-23.
94. Xu S, Yao Q, Liu G, Jin D, Chen H, Xu J, et al. Combining DWI radiomics features with transurethral resection promotes the differentiation between muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer. *European Radiology*. 2020;30(3):1804-12.
95. Zheng J, Kong J, Wu S, Li Y, Cai J, Yu H, et al. Development of a noninvasive tool to preoperatively evaluate the muscular invasiveness of bladder cancer using a radiomics approach. *Cancer*. 2019;125(24):4388-98.
96. Wang H, Hu D, Yao H, Chen M, Li S, Chen H, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for the preoperative evaluation of pathological grade in bladder cancer tumors. *European Radiology*. 2019;29(11):6182-90.
97. Zhang G, Xu L, Zhao L, Mao L, Li X, Jin Z, et al. CT-based radiomics to predict the pathological grade of bladder cancer. *European Radiology*. 2020;30(12):6749-56.
98. Zhang G, Wu Z, Zhang X, Xu L, Mao L, Li X, et al. CT-based radiomics to predict muscle invasion in bladder cancer. *European Radiology*. 2022;32(5):3260-8.
99. Kozikowski M, Suarez-Ibarrola R, Osiecki R, Bilski K, Gratzke C, Shariat SF, et al. Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021.
100. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 2020;295(2):328-38.
101. Wolf I, Vetter M, Wegner I, Böttger T, Nolden M, Schöbinger M, et al. The Medical Imaging Interaction Toolkit. *Medical Image Analysis*. 2005;9(6):594-604.
102. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature Methods*. 2021;18(2):203-11.
103. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights into Imaging*. 2020;11(1):91.
104. Attenberger UI, Langs G. Wie geht Radiomics eigentlich? – Review. *RöFo*. 2021;193(06):652-7.
105. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*. 2017;77(21):e104-e7.
106. Team GL. A Complete understanding of LASSO Regression Great Learning2021 [Available from: <https://www.mygreatlearning.com/blog/understanding-of-lasso-regression/#introduction>].
107. Kursu MB, Rudnicki WR. Feature Selection with the Boruta Package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36(11):1 - 13.
108. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):14-.
109. Saeed M. A Gentle Introduction To Sigmoid Function 2021 [Available from: <https://machinelearningmastery.com/a-gentle-introduction-to-sigmoid-function/#:~:text=The%20sigmoid%20function%20is%20the,learning%20in%20deep%20learning%20architectures>].
110. Thomas DA. An introduction to neural networks for beginners2020 31.08.2022:[40 p.]. Available from: <https://www.adventuresinmachinelearning.com/wp-content/uploads/2020/02/A-beginners-introduction-to-neural-networks-V3.pdf>.
111. Verma Y. A complete understanding of Dense Layers in Neural Networks: Developers Corner; 2021 [19.09.2021]. Available from: <https://analyticsindiamag.com/a-complete-understanding-of-dense-layers-in-neural-networks/>.
112. Lagetests. In: Weiß C, editor. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 205-25.
113. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatrica*. 2007;96(5):644-7.

114. Handels H. Segmentierung medizinischer Bilddaten. In: Handels H, editor. Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie. Wiesbaden: Vieweg+Teubner; 2009. p. 95-156.
115. Tiu E. Metrics to Evaluate your Semantic Segmentation Model: Towards Data Science; 2019 [Available from: <https://towardsdatascience.com/metrics-to-evaluate-your-semantic-segmentation-model-6bcb99639aa2>].
116. Hilgers RD, Heussen N, Stanzel S. AUC. In: Gressner AM, Arndt T, editors. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 230-.
117. Li Y, Diao F, Shi S, Li K, Zhu W, Wu S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of pelvic lymph node metastasis in bladder cancer. 2018(1944-446X (Electronic)).
118. Hitier-Berthault M, Ansquer C Fau - Branchereau J, Branchereau J Fau - Renaudin K, Renaudin K Fau - Bodere F, Bodere F Fau - Bouchot O, Bouchot O Fau - Rigaud J, et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for preoperative lymph node staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a prospective study. International Journal of Urology. 2013(1442-2042 (Electronic)).
119. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Lymph Node Metastasis in Bladder and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. American Journal of Roentgenology. 2018;210(3):W95-W109.
120. Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic Accuracy of F-18 FDG PET/CT for Preoperative Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Bladder Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncology. 2018(1423-0232 (Electronic)).
121. Zhou H, Vallières M, Bai HX, Su C, Tang H, Oldridge D, et al. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. Neuro Oncol. 2017;19(6):862-70.
122. Ammari SA-O, Sallé de Chou R, Assi T, Touat MA-O, Chouzenoux EA-O, Quillent AA-O, et al. Machine-Learning-Based Radiomics MRI Model for Survival Prediction of Recurrent Glioblastomas Treated with Bevacizumab. LID - 10.3390/diagnostics11071263 [doi] LID - 1263. Diagnostics. 2021;11(2075-4418 (Print)).
123. Jethanandani A, Lin TA, Volpe S, Elhalawani H, Mohamed ASR, Yang P, et al. Exploring Applications of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging of Head and Neck Cancer: A Systematic Review. Front Oncol. 2018(2234-943X (Print)).
124. Zhang B, Tian J, Dong D, Gu D, Dong Y, Zhang L, et al. Radiomics Features of Multiparametric MRI as Novel Prognostic Factors in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Clinical Cancer Research. 2017;23(1557-3265 (Electronic)).
125. Guo Y, Hu Y, Qiao M, Wang Y, Yu J, Li J, et al. Radiomics Analysis on Ultrasound for Prediction of Biologic Behavior in Breast Invasive Ductal Carcinoma. Clinical Breast Cancer. 2018;18(1938-0666 (Electronic)).
126. Avanzo M, Stancanella J, Pirrone G, Sartor G. Radiomics and deep learning in lung cancer. Strahlentherapie und Onkologie. 2020;196(10):879-87.
127. Ibrahim A, Primakov S, Beuque M, Woodruff HC, Halilaj I, Wu G, et al. Radiomics for precision medicine: Current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework. Methods. 2021;188:20-9.
128. Zhao B. Understanding Sources of Variation to Improve the Reproducibility of Radiomics. Front Oncol. 2021(2234-943X (Print)).
129. Winsberg F, Elkin M, Macy J, Bordaz V, Weymouth W. Detection of Radiographic Abnormalities in Mammograms by Means of Optical Scanning and Computer Analysis. Radiology. 1967;89(2):211-5.
130. Fazal MI, Patel ME, Tye J, Gupta Y. The past, present and future role of artificial intelligence in imaging. European Journal of Radiology. 2018;105:246-50.

## Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen, die mich während meiner Promotionszeit unterstützt und begleitet haben bedanken.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Gerald Schulz, meinem Doktorvater und Betreuer, der mir vom Beginn bis zum Abschluss meiner Promotion stets mit einem offenen Ohr zur Seite stand. Danke für die außerordentliche Betreuung, die Unterstützung durch deine fachliche Expertise, die ständige Hilfsbereitschaft nicht nur in fachlichen, sondern auch in organisatorischen, wissenschaftlichen, und technischen Fragestellungen und für die engagierte Begleitung und Geduld im Schreibprozess.

Ich möchte mich auch bei Dr. Eva Gresser für die tatkräftige Unterstützung in den radiologischen Aspekten der Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Piotr Woznicki, der abgesehen von der Segmentierung die Analysen zur Radiomics-Modell-Generierung durchführte.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Hedwig Meßmer und Dr. Manfred Meßmer und bei meinem Bruder Jonas bedanken, die mir stets voller Vertrauen Beistand leisteten, für die liebevolle Unterstützung, die Geduld und motivierenden Worte. Ebenso danke ich meinem Freund Marcel, der mich während meiner Promotionszeit einfühlsam und verständnisvoll begleitete.

# Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Eidesstattliche Versicherung

Meßmer, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Innovatives Staging des Harnblasenkarzinoms durch Anwendung von Radiomics**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Königsbrunn, 27.02.2025

Ort, Datum

Katharina Meßmer

Unterschrift Katharina Meßmer