



Ermittlung aussagekräftiger Bildgebungsbiomarker: Klinische Anwendungen bei Mamma- und Prostatakarzinomen*

Identification of impactful imaging biomarker: Clinical applications for breast and prostate carcinoma

Autorinnen/Autoren

Tobias Bäuerle¹, Matthias Dietzel¹ , Katja Pinker², David Bonekamp³, Kevin S. Zhang³, Heinz-Peter Schlemmer³, Peter Bannas⁴, Clemens C. Cyran⁵, Michel Eisenblätter⁶, Ingrid Hilger⁷, Caroline Jung⁴, Fritz Schick⁸, Franz Wegner⁹, Fabian Kiessling¹⁰ 

Institute

- 1 Institute of Radiology, University Medical Center Erlangen, Germany
- 2 Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States
- 3 Department of Radiology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
- 4 Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 5 Institute of Radiology, University Medical Center München (LMU), München, Germany
- 6 Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld Campus Klinikum Lippe, 32756 Detmold, Germany
- 7 Experimental Radiology, University Medical Center Jena, Germany
- 8 Experimental Radiology, University Medical Center Tübingen, Germany
- 9 Department of Radiology, University Hospital Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Germany
- 10 Experimental Molecular Imaging, University Medical Center Aachen, Germany

Keywords

quantification, artificial intelligence, imaging, breast cancer, prostate cancer, biomarker

eingereicht 14.04.2023

akzeptiert 19.08.2023

Artikel online veröffentlicht 09.11.2023

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2024; 196: 354–362

DOI 10.1055/a-2175-4446

ISSN 1438-9029

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Herr Prof. Tobias Bäuerle

Institute of Radiology, University Medical Center, Maximiliansplatz 1, 91054 Erlangen, Germany

Tel.: +49/(0)91 31/8 52 33 43

Fax: +49/(0)91 31/8 53 60 68

tobias.baeuerle@uk-erlangen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Bildgebungsbiomarker sind quantitative Parameter aus bildgebenden Modalitäten, welche nicht-invasiv erhoben werden und Aussagen über physiologische und pathophysiologische Abläufe zulassen, wobei diese aus einzelnen (monoparametrisch) oder mehreren Parametern (bi- bzw. multiparametrisch) bestehen können.

Methode Die vorliegende Übersichtsarbeit soll den Stand der Technik zur Quantifizierung von multimodalen und multiparametrischen Bildgebungsbiomarkern vorstellen. Hierbei wird die Nutzung von Biomarkern mittels künstlicher Intelligenz thematisiert und die klinische Anwendung von bildgebenden Biomarkern bei Mamma- und Prostatakarzinomen erläutert. Für die Anfertigung des Übersichtsartikels wurde basierend auf Pubmed, Web of Science und Google Scholar eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich Stimmigkeit und Allgemeingültigkeit ausgewertet und diskutiert.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Die Quantifizierung von unterschiedlichen bildgebenden Biomarkern erfolgt aus der Nutzung komplementärer Bildgebungsmodalitäten (multimodal) radiologischer und nuklearmedizinischer Techniken bzw. von Hybridverfahren. Aus diesen Techniken werden Parameter auf morphologischer (z. B. Größe), funktioneller (z. B. Vaskularisierung oder Diffusion), metabolischer (z. B. Glukosestoffwechsel) und molekularer (z. B. Expression des Prostataspezifischen Membranantigens, PSMA) Ebene bestimmt. Die Integration und Wichtung von bildgebenden Biomarkern erfolgt zunehmend mit der künstlichen Intelligenz, wobei Algorithmen des maschinellen Lernens genutzt werden. Auf diesem Wege nimmt die klinische Anwendung von bildgebenden Biomarkern zu, was anhand der Diagnostik von Mamma- und Prostatakarzinomen erläutert wird.

* Ein Artikel der AG Methodik und Forschung.

Kernaussagen

- Bildgebungsbiomarker sind quantitative Parameter zur Erfassung von physiologischen und pathophysiologischen Abläufen.
- Die Integration von bildgebenden Biomarkern aus der multimodalen und multiparametrischen Bildgebung erfolgt über Algorithmen der künstlichen Intelligenz.
- Quantitative Parameter der Bildgebung sind grundlegender Bestandteil der Diagnostik aller Tumorentitäten, wie beispielsweise für Mamma- und Prostatakarzinome.

Zitierweise

- Bäuerle T, Dietzel M, Pinker K et al. Identification of impactful imaging biomarker: Clinical applications for breast and prostate carcinoma. *Fortschr Röntgenstr* 2024; 196: 354–362

ABSTRACT

Background Imaging biomarkers are quantitative parameters from imaging modalities, which are collected noninvasively, allow conclusions about physiological and pathophysiological processes, and may consist of single (monoparametric) or multiple parameters (bi- or multiparametric).

Method This review aims to present the state of the art for the quantification of multimodal and multiparametric imaging biomarkers. Here, the use of biomarkers using artificial intelligence will be addressed and the clinical application of imaging biomarkers in breast and prostate cancers will be explained. For the preparation of the review article, an extensive literature search was performed based on Pubmed, Web of Science and Google Scholar. The results were evaluated and discussed for consistency and generality.

Results and Conclusion Different imaging biomarkers (multiparametric) are quantified based on the use of complementary imaging modalities (multimodal) from radiology, nuclear medicine, or hybrid imaging. From these techniques, parameters are determined at the morphological (e. g., size), functional (e. g., vascularization or diffusion), metabolic (e. g., glucose metabolism), or molecular (e. g., expression of prostate specific membrane antigen, PSMA) level. The integration and weighting of imaging biomarkers are increasingly being performed with artificial intelligence, using machine learning algorithms. In this way, the clinical application of imaging biomarkers is increasing, as illustrated by the diagnosis of breast and prostate cancers.

1. Einleitung

Biomarker sind messbare Parameter, welche in Blut, Urin oder Gewebe erfasst werden und reguläre biologische Prozesse, aber auch krankhafte Veränderungen aufzeigen. Die Aufgabe von Biomarkern ist es, Krankheiten besser behandelbar zu machen. Dies kann erreicht werden, indem entweder die Krankheitsprozesse besser klassifiziert und Patientensubpopulationen gebildet werden, auf die Therapien zugeschnitten werden können oder indem das Ansprechen von Therapien besser beobachtet und gesteuert werden kann. Gegenüber Biomarkern aus dem Blut, Urin oder Geweben erlauben Bildgebungsbiomarker eine örtliche Zuordnung der Prozesse und haben hierdurch oftmals eine höhere Sensitivität und Spezifität. Generell sollten Biomarker quantifizierbar, reproduzierbar, kostengünstig und mit möglichst geringem Zeitaufwand zu erheben sein. Diesbezüglich haben Bildgebungsbiomarker oftmals einen Nachteil gegenüber z. B. Laborparametern, der jedoch dadurch kompensiert werden kann, dass die Erhebung der Bildgebungsbiomarker in die ohnehin erfolgende Routinebildgebung eingegliedert wird. Gegenüber histologischen Biomarkern ist neben der fehlenden Invasivität, der Möglichkeit multipler longitudinaler Untersuchungen, auch die oftmals höhere Repräsentativität verglichen mit kleinen entnommenen Gewebebiopsien ein Vorteil [1].

Der vorliegende Übersichtsartikel diskutiert die Stärken und Schwächen unterschiedlicher Klassen von Bildgebungsbiomarkern für den Einsatz im Krankheitscreening, in der Therapieplanung und im Therapiemonitoring. Es wird erläutert, wie die computerbasierte Bildauswertung unter Nutzung künstlicher Intelligenz (KI) neue Qualitäten von Bildgebungsbiomarkern schaffen wird und welches die Herausforderungen für deren Imple-

mentierung im klinischen Alltag sind. Für die Anfertigung der vorliegenden Arbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche basierend auf Pubmed, Web of Science und Google Scholar durchgeführt. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich Stimmigkeit und Allgemeingültigkeit ausgewertet und diskutiert.

2. Quantifizierung und Validierung von Biomarkern

Die nicht-invasive Erfassung von Biomarkern der Bildgebung erfolgt primär aus radiologischen und nuklearmedizinischen Datensätzen der Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Ultraschall (US), Positronenemissionstomographie (PET) und Single Photon Computed Tomography (SPECT), wobei letztere nahezu ausschließlich in den Hybridverfahren PET/CT, PET/MRT oder SPECT/CT eingesetzt werden. Ziel ist die standardisierte quantitative Erfassung von Parametern der Bildgebung (quantitative imaging biomarker, QIB), die möglichst unabhängig von dem jeweiligen Zentrum, der Aufnahmetechnik und dem Gerätehersteller sind. Hierzu haben die *Quantitative Imaging Biomarkers Alliance* der Radiological Society of North America (RSNA) und European Society of Radiology (ESR) ein plattformübergreifendes Qualifikationsprofil für Biomarker vorgeschlagen, das eine Standardisierung auf der Akquisitionsebene ermöglicht [1, 2]:

Voraussetzung für den Einsatz quantitativer Biomarker ist eine umfassende Validierung auf technischer und klinischer Ebene. Zunächst wird eine mehrstufige technische Validierung der Biomarker vorgenommen, die die Präzision der Bildgebungsparameter abhängig vom Zentrum der Datenakquise, dem Gerätehersteller, dem Untersuchungsprotokoll und der Patientenvorbereitung

beurteilt. Die Parametergenauigkeit (accuracy) ist dann am Phantom zu prüfen und mit dem aktuellen Referenzstandard zu vergleichen – in den meisten Fällen mit der Histologie nach bioptischer Sicherung [3]. Die abschließende Validierung auf klinischer Ebene beinhaltet die Beurteilung der diagnostischen und therapeutischen Wertigkeit im kurzfristigen Verlauf und die Evaluation der prognostischen Bedeutung in der längerfristigen Beobachtung [1, 2].

Zur quantitativen Erfassung von Biomarkern ist die Definition einer Zielregion (Region of Interest, ROI) oder eines Zielvolumens (Volume of Interest, VOI) von zentraler Bedeutung [4]. Da die Definition der äußeren Grenzen einer Läsion subjektiv ist und insbesondere von der Erfahrung des Befunders abhängt, kann eine automatisierte Segmentierung die Genauigkeit (accuracy) und Reproduzierbarkeit (repeatability) erhöhen. Für die (semi-) automatisierte Segmentierung werden Methoden der Mustererkennung eingesetzt, oftmals unterstützt durch maschinelles Lernen (Machine Learning, ML) bzw. neuronaler Netze [5]. Eine Konsensempfehlung von ESR und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) legte kürzlich folgende Empfehlungen zur standardisierten Segmentierung von Läsionen vor (gekürzt nach [2]):

- Die Segmentierung sollte organspezifischen Richtlinien und Standard-Arbeitsprotokollen folgen und immer dieselben Algorithmen verwenden.
- Direkte Rekonstruktion, iterative Rekonstruktion sowie maschinelle und Deep-Learning-basierte Rekonstruktionen sind bei der Segmentierung zulässig.
- Ein Referenzstandard, der eine manuelle oder automatisierte Segmentierung verwendet, muss mehrere unabhängige Segmentierungen von geschulten Beobachtern enthalten.
- Bei der Segmentierung unscharf berandeter Läsionen sollte die multimodale Bildgebung als Referenz verwendet werden, um die Ausdehnung der Struktur in Zusammenschau von morphologischer und funktioneller bzw. metabolischer Bildgebung zu bestimmen.

Konkrete Beispiele für die Quantifizierung und Validierung von Biomarkern wie Größe, Diffusion und Perfusion von Läsionen der Mamma und Prostata werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 gegeben.

3. Integration von Biomarkern mittels künstlicher Intelligenz

Die Vielzahl quantitativer Biomarker resultierend aus multimodaler (Verwendung komplementärer Bildgebungsmodalitäten) und multiparametrischer (Verwendung mehrerer Kontrastmechanismen) Bildgebung mit variierender Genauigkeit und Relevanz für die jeweilige Krankheitsentität benötigt eine komplexe statistische Auswertung. Beispielsweise werden der Annahme folgend, dass quantitative Merkmale aus radiologischen Bildern (Radiomics) pathophysiologische Prozesse widerspiegeln, mehrere hundert Merkmale aus radiologischen Datensätzen extrahiert und analysiert [6]. Diese bestehen aus mathematischen Deskriptoren von Textur, Heterogenität und Form. Um einen Zusammenhang zwischen der radio-

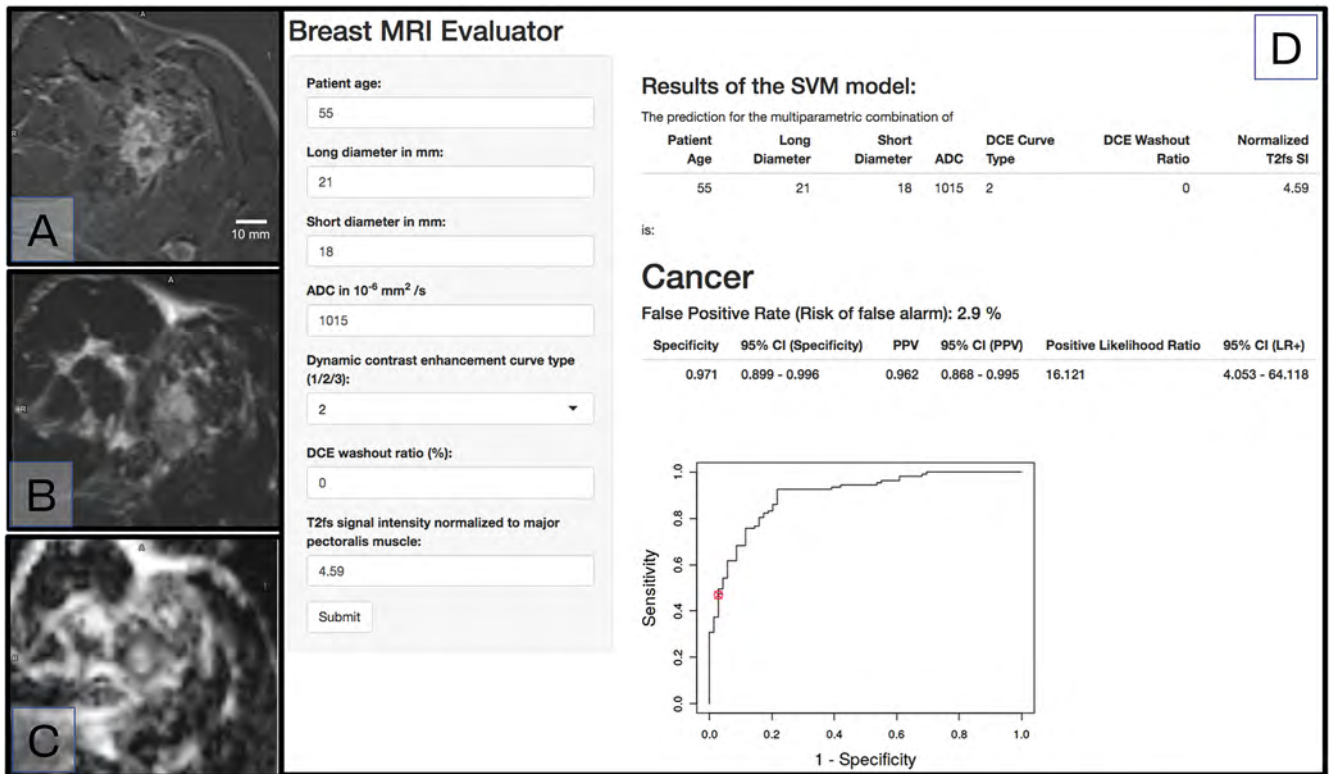
logischen Signatur der Radiomics-Analyse und einem klinischen Zielparameter herzustellen, sind umfangreiche Rechenprozesse notwendig. In den letzten Jahren wurden zu dieser Fragestellung verstärkt Algorithmen der KI eingesetzt, um Biomarker zu integrieren und unterschiedlich zu wichten.

Zur Integration von multiplen Parametern aus der multimodalen Bildgebung durch ML werden häufig künstliche neuronale Netze eingesetzt, die mehrere Parameter kombinieren und prädiktive Klassifizierungsaufgaben mit hoher Genauigkeit durchführen können [7]. Die Funktionsweise eines neuronalen Netzes ähnelt dem menschlichen Gehirn, in welchem Nervenzellen Knotenpunkte darstellen, die miteinander verbunden sind. Spezifische Verbindungen, die Vorteile im Verhalten, in der Körperbewegung, im Gedächtnis oder in der geistigen Aktivität bieten, werden mit der Zeit geübt und gebahnt, was wir als Lernen bezeichnen. Künstliche neuronale Netze sind Kombinationen künstlicher Knoten, die in Schichten organisiert sind, wobei die Vorhersageparameter die unterste Schicht und die Ausgabe die oberste Schicht bilden. Eine zusätzliche Zwischenschicht enthält versteckte neuronale Knoten, die Eingaben von den Prädiktoren erhalten und die Ausgabe bilden. Die Verbindungen zwischen diesen künstlichen neuronalen Knoten sind anfangs zufällig gewichtet, werden aber während des Trainings des Netzes angepasst. Dadurch können trainierte künstliche Netze z. B. Klassifizierungsaufgaben mit hoher Genauigkeit lösen. Ihre Genauigkeit lässt sich weiter steigern, indem die Ausgaben mehrerer Modelle gemittelt werden, was zu Averaged-Model Neural Networks (avNNet) führt. Die zugrundeliegende Überlegung ist, dass der Bias eines solchen Netzensembles unverändert bleibt, während die Fehlervarianz erheblich abnimmt. Neben den klassischen neuronalen Netzen können ferner insbesondere „Generative Gegnerische Netzwerke (Generative Adversarial Networks, GAN)“ und „Latente Raummodelle“ (Latent space models) in Zukunft an Bedeutung gewinnen, die synthetische Daten generieren und neben diagnostischen insbesondere auch prognostische Aussagen treffen können [8]. Beispielsweise gelang mittels ML-Algorithmen eine Integration von QIB aus der multiparametrischen Bildgebung zur Charakterisierung suspekter Läsionen des Mamma- und Prostatakarzinoms, wobei die ML-integrierten Parameter höhere Sensitivitäten und Spezifitäten aufwiesen als die jeweiligen Einzelparameter bezüglich der Dignitätsbestimmung ► **Abb. 1** [9, 10].

4. Klinisch relevante Biomarker

Die klinische Relevanz quantitativer Biomarker ist unbestritten und wird bei nahezu allen mit radiologisch und nuklearmedizinisch fassbaren Krankheitsbildern eingesetzt. Allerdings ist die Verwendung von definitiven Schwellenwerten zur sicheren Unterscheidung von normalem und pathologischem Gewebe auf der Grundlage absoluter quantitativer Messgrößen oft schwer möglich. Insofern werden häufig semi-quantitative Scoringssysteme zur Beurteilung eingesetzt, wie beispielsweise bei der Multiplen Sklerose mit MRT [11], bei Lymphomen mit PET [12] oder mit CT/MRT bei Lebertumoren [13].

Die einfachste quantitative Messung ist die Erfassung der Größe bzw. der Durchmesser, beispielsweise verwendet für Staging



► **Abb. 1** Integration multiparametrischer Daten der multiparametrischen Mamma MRT durch ein KI-Tool zur Vorhersage der Malignitätswahrscheinlichkeit. Gezeigt werden ein klinisches Beispiel und die korrespondierenden Ergebnisse des interaktiven KI-Tools. Klinisches Beispiel einer 55-jährigen Patientin. Diese zeigt in der subtrahierten T1w nach Applikation von Gadolinium (A) eine 21 × 18 mm große Läsion. Es lag eine Typ-2-Kurve vor. Die Analyse der Signalintensität in T2w (B) ergab einen Signalintensitätswert von 4,6. Der apparent diffusion coefficient (C) betrug $1015 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Histopathologie: G3 invasives Mammakarzinom nicht-spezifischer Typ. Benutzeroberfläche des integrativen KI-Tools (D): In der linken Spalte sind die Werte aus dem klinischen Fall bereits eingegeben. Daraus ermittelt das integrative KI-Tool zunächst eine binäre Diagnose (hier: „Cancer“), die mit einer statistischen Maßzahl differenziert wird („false positive rate“). Gleichzeitig wird das diagnostische Fenster des Befundes auf der area under the receiver operating curve gezeigt. Spezifität, positiver prädiktiver wert (PPV) samt korrespondierender Konfidenzintervall (CI) ermöglichen schließlich eine umfassend und interaktive Abschätzung der Malignitätswahrscheinlichkeit [9].

und Verlaufskontrolle von soliden Tumoren in den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [14]. Die Verwendung von Volumina anstelle einer Größenmessung wird derzeit nicht in der klinischen Routine eingesetzt, obwohl mehrere Studien die prognostische Überlegenheit dieser Methode aufzeigten [15]. Für die klinische Implementierung der Volumetrie von Zielstrukturen ist jedoch eine robuste automatisierte Segmentierung nötig. Im Folgenden werden quantitative Biomarker bei Mamma- und Prostatakarzinomen erläutert.

5. Klinische Validierung

5.1 Mammakarzinom

Brustkrebs ist die häufigste Krebsart der Frau und war 2020 für 684 996 Todesfälle global verantwortlich [16]. Die bildgebende Mammadiagnostik ist in der Früherkennung und Behandlung der Erkrankung essenziell [17, 18]. Die digitale Mammographie (einschließlich weiterentwickelter Verfahren wie digitale Tomosynthese und kontrastmittelverstärkte Mammographie), Ultraschall und MRT sind die wichtigsten Methoden der bildgebenden Mammadiagnostik [17, 18]. Sowohl in der klinischen Routine als auch

in der wissenschaftlichen Forschung finden Bildgebungsbiomarker des Mammakarzinoms breite Anwendung [19]. In diesem Abschnitt stellen wir wesentliche bildgebende Biomarker von Brustkrebs vor und erörtern deren zukünftige Entwicklung an ausgewählten Beispielen.

Die Brustdichte ist der wichtigste Bildgebungsbiomarker von Brustkrebs [20]. Gleichzeitig gilt sie als einer der wichtigsten und am besten validierten QIB überhaupt. Die Brustdichte beschreibt das Verhältnis von fibroglandulärem und fettigem Gewebe der Brust. Neben einer eingeschränkten Sensitivität der Mammographie, haben Frauen mit einer höheren Brustdichte ein höheres Risiko, in der Zukunft an Brustkrebs zu erkranken [20]. In der klinischen Praxis wird die Brustdichte in vier Kategorien beurteilt (A bis D) [21]. Mittels einer automatisierten volumetrischen Analyse kann die Brustdichte als QIB gemessen werden. Mittlerweile sind verschiedene Softwaretools verfügbar, um die Brustdichte automatisch zu quantifizieren und finden in der klinischen sowie wissenschaftliche Praxis breite Anwendung.

Das randomisiert kontrollierte DENSE-Trial ist ein Beispiel für die zentrale Bedeutung von QIB in der bildgebenden Mammadiagnostik. Basierend auf dem QIB „extrem dichte Brust“ (automatisiert gemessen), wurde Frauen eine Screening MRT zusätzlich zur

Röntgenmammographie angeboten. Diese Risikostratifizierung ermöglichte es, signifikant mehr Mammakarzinome zu entdecken und gleichzeitig die Rate der Intervallkarzinome zu senken. Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt die European Society of Breast Imaging (EUSOBI) nun, Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren mit extrem dichter Brust alle 2 bis 4 Jahre eine MRT-Untersuchung der Brust anzubieten [22].

Neben dieser quantitativen Beurteilung des Brustgewebes rückt zunehmend die KI-gestützte strukturelle Analyse des Parenchyms in den wissenschaftlichen Fokus [23, 24]. Die verfügbaren Ergebnisse legen nahe, dass hierdurch ein verbessertes Risikoprofil ermöglicht wird [23]. Jedoch sind die aktuellen Daten zu diesem QIB noch als vorläufig zu interpretieren. Eine umfassende klinische Validierung steht noch aus [23, 24].

Aus molekular-bildgebender Sicht ist die Expression von Östrogenrezeptoren (ER), Progesteronrezeptoren (PR) und HER2-Rezeptoren in Brusttumoren ein wichtiger Biomarker bei Brustkrebs. Sie spielen eine besondere Rolle bei Behandlungsentscheidungen und der Prognoseabschätzung dieser Tumorentität [25].

Die Tumervaskularisation ist ein typisches Merkmal des Mammakarzinoms. Muster der Tumervaskularisation gelten als bildgebungsbiomarker des Mammakarzinoms [19]. Zur Analyse der Tumervaskularisation hat sich die dynamische kontrastverstärkte (DCE) MRT etabliert. Die Methode liefert bildgebungsbiomarker sowohl für die Detektion als auch für die Charakterisierung („gutartig oder bösartig?“) von suspekten Befunden [17, 19]. In der klinischen Routine sind semiquantitative und semantische Kriterien der Tumervaskularisation fest etabliert [26, 27]. Im Gegenzug versprechen QIBs eine objektivere Analyse der Tumervaskularisation und sind somit von höchstem Interesse [28]. Trotz der umfangreichen Forschungstätigkeiten in den letzten Jahrzehnten hat noch kein derartiger QIB Eingang in die klinische Routine gefunden. Als größte Hürden hierfür gelten das Sequenzdesign, die längere Scanzeit, die komplexe Nachbearbeitung und die fehlende Standardisierung der verfügbaren Methoden.

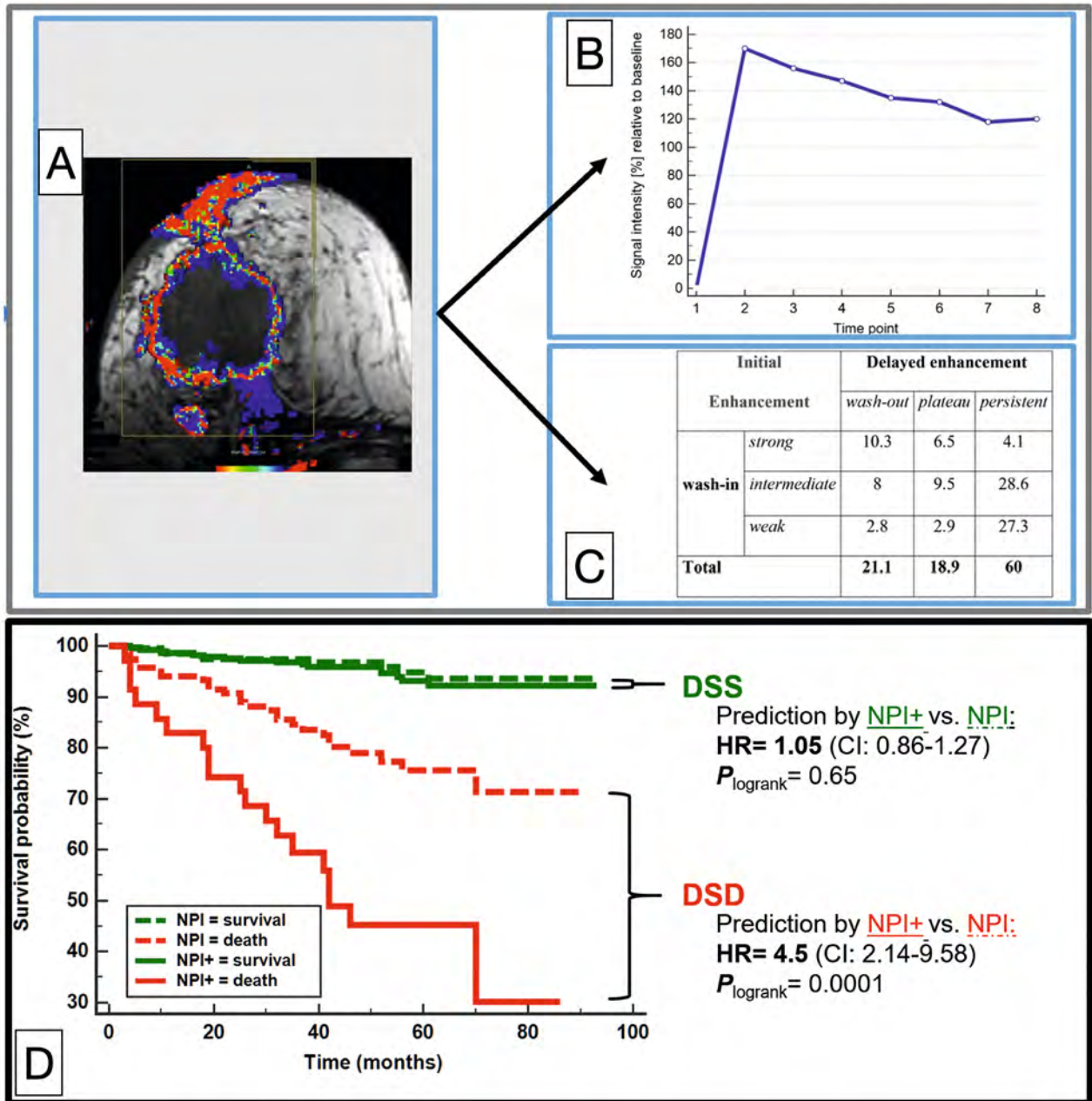
Die Tumorgroße ist ein klassischer QIB des Mammakarzinoms. Größere Tumore sind in der Regel mit einer schlechteren Prognose assoziiert [29]. Zudem ist die Tumorgroße wegweisend bei der Beurteilung des Therapieansprechens [30]. Dies erklärt, warum die nicht-invasive, bildgestützte Quantifizierung der Tumorgroße von entscheidender Bedeutung für das Patientinnen-Management ist. Grundsätzlich sind alle Methoden der bildgebenden Mammadiagnostik zur Beurteilung der Tumorgroße geeignet [17, 18]. Allerdings ermöglicht die MRT eine besonders exakte, dreidimensionale und überlagerungsfreie Quantifizierung der Tumorgroße [17, 30]. Neben der strukturellen Beurteilung der Tumorgroße rückt zunehmend die Bedeutung der funktionellen Tumorgroße in den Vordergrund. Durch die Kombination von Vaskularisation und Volumetrie ist eine funktionelle Analyse der Tumorerogenität möglich. Aktuelle Daten legen nahe, dass eine funktionelle Tumorumetrie diagnostisch wichtige und prognostisch relevante zusätzliche Informationen bereitstellt (► **Abb. 2**) [31]. Die beschriebenen Herausforderungen zur Quantifizierung der Tumervaskularisation gelten jedoch auch für diesen Ansatz. Demnach ist eine breite klinische Anwendung der funktionellen Tumorumetrie zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abzusehen.

Die Morphologie ist ein wesentlicher bildgebender Biomarker in der Brustkrebsdiagnostik. Sowohl die Morphologie des Karzinoms selbst als auch dessen Tumorhabitat liefern wichtige diagnostische und prognostische Informationen [19]. Diese ermöglichen es, Bildgebungsphänotypen zu identifizieren, die sowohl die Charakterisierung („gutartig oder bösartig?“) als auch die Subtypisierung unterstützen („in situ oder invasives Karzinom?“ „aggressives Karzinom?“ etc.). Derartige Phänotypen, die aus der Bildgebung abgeleitet werden, werden durch das Breast Imaging Reporting and Documentation System objektiviert (BI-RADS) [19]. Aus dem BI-RADS MRT-Befund kann der Kaiser-Score ermittelt werden. Eine umfassende validierte und weit verbreitete Methodik, die aus der Bildgebung abgeleitete Phänotypen als einfache Metrik dokumentiert [27, 32]. Unbenommen der genannten Vorzüge, basieren BI-RADS und Kaiser-Score auf einer visuellen Analyse. Daher ist die Entwicklung von QIB für die objektivere morphologische Analyse von Mammakarzinomen vielversprechend. Derzeit kommt die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) diesem Anspruch am nächsten [26]. Die DWI ermittelt den scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC). Dieser QIB ermöglicht eine quantitative Bewertung der Gewebemikrostruktur [26]. Klinisch wird der ADC bereits zur Charakterisierung von Gewebe eingesetzt: Ein hoher ADC-Wert gilt als zuverlässiges Ausschlusskriterium für das Vorliegen von Brustkrebs (Cut-off: $1,5 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [33]. Von entscheidender Bedeutung für das Management des Mammakarzinoms ist die frühzeitige Unterscheidung zwischen invasivem und in-situ-Stadium. Aus diesem Grund sind erste Ergebnisse vielversprechend, die zeigen, dass ADC die Invasivität von Brustkrebs mit hoher Genauigkeit präzisieren kann.

5.2 Prostatakarzinom

Das Prostata-Karzinom ist die zweithäufigste Krebsart des Mannes und besitzt eine Inzidenz von 14 % und eine Mortalität von 7 % [16]. Mehrere Multi-Center-Studien haben die Überlegenheit der MRT-gesteuerten Biopsie gegenüber der standardmäßigen ultraschallgesteuerten Biopsie gezeigt (PRECISION [34], MRI-FIRST [35] und PROMIS [36]), sodass die multiparametrische MRT der Prostata (mpMRT) leitliniengemäß aktuell zumeist vor der Biopsie durchgeführt wird. Patienten mit einem niedriggradigen Prostatakarzinom werden bekanntlich oftmals nicht direkt therapiert, sondern im Rahmen der aktiven Überwachung regelmäßig klinisch, hinsichtlich der Laborwerte und auch mit MRT-Verlaufskontrollen kontrolliert [37]. Der Weichteilkontrast der CT ist nicht ausreichend, um die Gewebeunterschiede innerhalb der Prostata zur hinreichenden Diagnose des Prostatakarzinoms darzustellen [38]. Im Rahmen der Erfassung von biochemischen Rezidiven wird die CT häufig zur molekularen Bildgebung des Prostata Specific Membrane Antigen (PSMA) als Hybridverfahren (PET/CT) eingesetzt. Die beiden geläufigsten Methoden der Prostatabildgebung sind der Ultraschall sowie die mpMRT, wobei derzeit die mpMRT die höchste Sensitivität besitzt.

Der konventionelle Ultraschall ist gut geeignet, die Grenzen der Prostata und das Prostatavolumen darzustellen. Der Binnenkontrast zur Detektion von Tumorgewebe ist jedoch nicht ausreichend [38]. Verschiedene neuere Techniken wie der Super-Resolution Ultraschall, ultraschnelle Doppler-sonographische

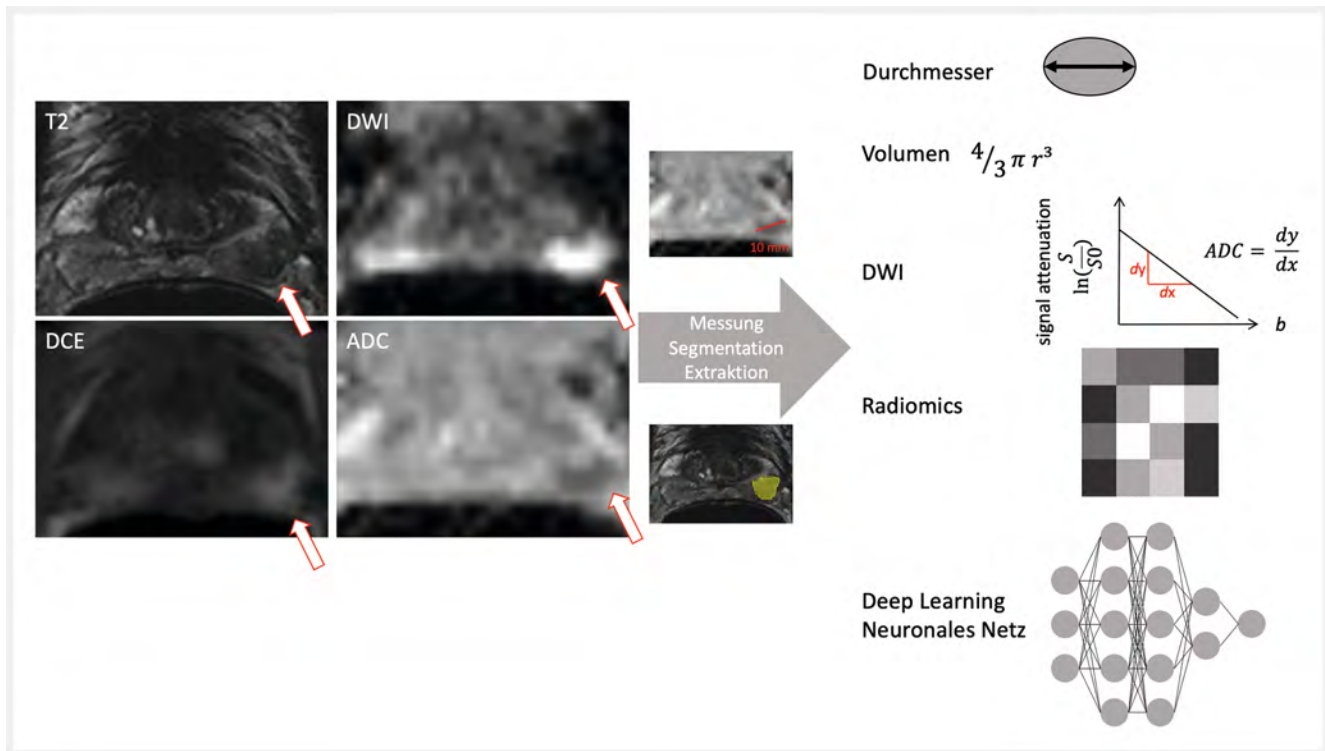


► **Abb. 2** Integration multiparametrischer Daten zur Risikoprofilierung des Mammakarzinoms in einem klinischen Beispiel (A–C). Korrespondierende Kaplan-Meier-Kurven (D) verdeutlichen die Verbesserung der Risikoprofilierung im Vergleich zu einem etablierten prognostischen Index (Nottingham prognostic Index: NPI). Oben (A–C) die volumetrische Analyse des Tumors in einer repräsentativen Schicht, wobei die Zielstruktur durch ein Rechteck definiert ist (A). Die multiparametrische MRT ermöglicht die Analyse der vitalen Anteile des Tumors. Diese sind farblich markiert. Jedes Voxel des Tumors wird dabei mittels einer Signalintensität/Zeit-Kurve weiter charakterisiert (B). Somit ist eine volumetrische Analyse der Vaskularisation des vitalen Tumors möglich (vereinfacht in C). Unten (D) die Verbesserung der Risikoprofilierung durch Integration multiparametrischer MRT-Daten in den NPI. Dieses kombinierte Modell wird NPI+ genannt. Beachte die optimierte Identifikation von Hochrisiko-Patientinnen mittels NPI+, die dem etablierten prognostischen Index signifikant überlegen war (übernommen aus [53]).

Verfahren, die Ultraschall-Elastographie sowie die KM-verstärkte Sonographie (CEUS) und das Histoscanning haben den Begriff des multiparametrischen Ultraschalls (mpUS) geprägt und die Sensitivität angehoben [39]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 306 Patienten konnte jedoch eine Überlegenheit der

mpMRT zeigen [40]. Im Folgenden wird daher primär auf QIB der mpMRT eingegangen:

Nach der Prostate Imaging Reporting & Data System Version 2.1 (PI-RADS)-Klassifikation wird eine Läsionsgröße von 1,5 cm oder größer als Kriterium für die PI-RADS 5-Kategorie verwendet.



► **Abb. 3** Beispiel eines 66 Jahre alten Patienten mit einer radiologischen PI-RADS 4-Läsion der basalen, lateralen peripheren Zone links mit einem Wert des prostata-spezifischen Antigens von 5,7 ng/ml. Ein Karzinom mit einem Gleason Score von 7 wurde bioptisch gesichert. Die Abbildung demonstriert die möglichen Schritte, welche in der Generierung bildgebender Biomarker enthalten sein können und eine kleine Auswahl der im Text erwähnten Biomarker.

Jedoch wird diese Messung abhängig von der Prostatazone in verschiedenen Sequenzen bestimmt, also jeweils auf der primären Sequenz, d. h. T2w für Transitionszone und DWI für periphere Zone [41]. Die Größenmessung ist hierbei ein wichtiges Element der Ausgangs- und der Folgeuntersuchungen. Die Größe einer Tumorkläsion korreliert mit der Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression während der aktiven Überwachung [42], der extraprostatatischen Extension, der Bildung von Lymphknotenmetastasen und letztendlich dem Überleben [43], und ist auch mit einem Schwellwert von 15 mm Bestandteil des PI-RADS System.

Die mpMRT besteht aktuell aus den drei Komponenten T2-gewichtete Bildgebung, Diffusions-gewichtete Bildgebung (DWI) und DCE MRT (► **Abb. 3**). Die DCE MRT liefert Informationen über die Tumor-Neovaskularisation. Während in der PI-RADS Version v1 [44] noch der Kurvenverlauf der DCE MRT semi-quantitativ verwendet wurde, hat die Bedeutung in den folgenden PI-RADS-Versionen abgenommen. Aktuell (PI-RADS v2.1) wird nur noch eine visuelle und qualitative Abschätzung einer frühen KM-Aufnahme im Vergleich zum umliegenden Gewebe berücksichtigt [41]. QIBs, die aus heuristischen quantitativen DCE-Parametern abgeleitet sind, wie z. B. die Time to Peak (TTP), werden in Studien untersucht [45], haben jedoch bisweilen keinen Einzug in die klinische Routine gefunden. Der Nutzen der DCE MRT wird kontrovers diskutiert und ihr wird in einigen Studien ein nur geringer Beitrag zur diagnostischen Aussage zugesprochen [44], wobei sie momentan Bestandteil der mpMRT bleibt. In einer kürzlich veröf-

fentlichten retrospektiven, quantitativen Studie zur mpMRT wurde die Wertigkeit direkt gegenübergestellt und es zeigte sich eine Überlegenheit des ADC gegenüber DCE MRT Parametern [46].

Die MR-Spektroskopie (MRS) war klassisch und auch in PI-RADS v1 Bestandteil der Prostata mpMRT [44], wird aber wegen der hohen erforderlichen Expertise, des Zeitaufwandes und der hohen Frequenz an limitierter Datenqualität inzwischen nicht mehr routinemäßig durchgeführt. Unter den vielen in der Forschung untersuchten weiteren MR-Kontrasten wäre die MRT-Relaxometrie oder das MR-Fingerprinting [47] zu nennen, deren diagnostische Wertigkeit allerdings noch nicht hinreichend untersucht ist.

Aus der aktuellen klinischen und Forschungserfahrung ist der quantitative ADC-Wert als der vermutlich bestuntersuchte QIB der Prostata zu nennen [47], der mit dem histologischen Grad korreliert. Auch Abwandlungen des mathematischen ADC-Modells mit Verwendung weiterer b-Werte wurden beispielsweise im Rahmen der intravoxel incoherent motion- (IVIM-) [48] und Kurtosis-Bildgebung [49] untersucht. Das bekannte Problem bleibt hier die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, da bekanntlich ADC-Werte von verwendetem MRT-Scanner und der MRT-Sequenz abhängen. Der Nutzen von DWI-Bildern mit über den Standard (ca. 1400 s/mm², auch per Extrapolation kalkuliert möglich) hinausgehenden b-Werten wurde in Studien widerlegt [46]. Dies zeigt, dass Kandidaten für neue quantitative Biomarker sorgfältig in Studien auf ihren Beitrag im Vergleich zu den etablierten Kriterien überprüft werden müssen.

Die bereits angesprochene Extraktion und Auswertung von Hunderten quantitativer, festgelegter Parameter im Sinne einer Radiomics-Analyse wurden im Rahmen von Studien ebenfalls bei der Diagnose des Prostata-Karzinoms eingesetzt [50]. Eine schwerwiegende Limitation ist jedoch auch hier die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit dieser grundlegenden Parameter [51]. In den letzten Jahren hat sich der Trend weg von diesen festgelegten Parametern hin zu den neuronalen Netzen entwickelt, welche die Parameter eigenständig „lernen“. Solche AI-Tools für die Prostata existieren bereits und sind teilweise kommerziell mit CE-Kennzeichnung erwerbbar. Eine Website des Radboud University Medical Centers (Niederlande) [AI for Radiology – an implementation guide] listet kommerzielle AI-Software, welche Hilfestellungen bei Befunderstellung, über Segmentierung bis hin zu Tumordetektion geben sollen. Für die gelisteten AI-Tools gibt es derzeit keine hinreichenden klinischen Belege, dass diese vergleichbare Performance zu Radiologen besitzen. Lediglich einzelne Studien zeigen aktuell eine vergleichbare Performance [52]. Größere Validierungsstudien, insbesondere mit Multi-Center-Daten, sind jedoch noch rar und in Zukunft notwendig.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Quantifizierung von multimodalen und multiparametrischen Biomarkern der Bildgebung erlaubt ein standardisiertes Vorgehen, um physiologische und pathophysiologische Vorgänge zu erfassen. Aufgrund der Vielzahl der bildgebenden Biomarker werden zunehmend Methoden der KI zur Entwicklung von ML-Algorithmen eingesetzt, die es erlauben, spezifische diagnostische Aussagen zu treffen.

Die Integration von Parametern auf morphologischer, funktioneller, metabolischer und molekularer Ebene ist von Bedeutung, da somit komplementäre Informationen von Krankheitsprozessen ermittelt werden. Durch die Kombination bildgebender Parameter verschiedener Qualitäten gelingt eine möglichst umfassende Betrachtung von Gewebsveränderungen, wie beispielsweise beim Mamma- und Prostatakarzinom. Bei diesen Tumoren spielen neben Tumorgöße und Ausdehnung (morphologische Ebene), auch zeitlich veränderliche Parameter wie Durchblutung und Diffusion (funktionelle bzw. metabolische Ebene) und letztendlich auch die Expression von krankheitsspezifischen Proteinen wie PSMA (molekulare Ebene) eine wesentliche Rolle.

Aktuell beobachten wir eine stetige Verbesserung von Methoden der Mustererkennung zur (semi-)automatisierten Erfassung von Zielorganen und -regionen. Zukünftig werden diese Fortschritte zu einer breiteren Einbindung bildgebender Biomarker in den klinischen Alltag führen. Dies wiederum wird Akzeptanz und Wertigkeit bildgebender Biomarker in den nächsten Jahren deutlich erhöhen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] European Society of Radiology. ESR Statement on the Validation of Imaging Biomarkers. *Insights Imaging* 2020; 4 (1): 76
- [2] deSouza NM, van der Lugt A, Deroose CM et al. Standardised lesion segmentation for imaging biomarker quantitation: a consensus recommendation from ESR and EORTC. *Insights Imaging* 2022; 13: 159
- [3] Alberich-Bayarri A, Neri E, Martí-Bonmatí L. Imaging biomarkers and imaging biobanks. In: Ranschaert E, Morozov S, Algra P, Hrsg. *Artificial Intelligence in Medical Imaging: Opportunities, Applications and Risks*. Springer Nature; 2019: 119–126. doi:10.1007/978-3-319-94878-2
- [4] Pfähler E, Burggraaff C, Kramer G et al. PET segmentation of bulky tumors: Strategies and workflows to improve inter-observer variability. *PLoS One* 2020; 15 (3): e0230901
- [5] Yip SSF, Parmar C, Blezek D et al. Application of the 3D slicer chest imaging platform segmentation algorithm for large lung nodule delineation. *PLoS One* 2017; 12 (6): e0178944
- [6] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278 (2): 563–577
- [7] Patel JL, Goyal RK. Applications of artificial neural networks in medical science. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2 (3): 217–226
- [8] Han T, Pedersoli KJ, Zimmermann F et al. Image prediction of disease progression for osteoarthritis by style-based manifold extrapolation. *Nat Mach Intell* 2022; 4: 1029–1039
- [9] Ellmann S, Wenkel E, Dietzel M et al. Implementation of machine learning into clinical breast MRI: Potential for objective and accurate decision-making in equivocal breast lesions. *PLoS One* 2020; 15 (1): e0228446
- [10] Ellmann S, Schlicht M, Dietzel M et al. Computer-aided diagnosis in multiparametric MRI of the prostate: An open-access online tool for lesion classification with high accuracy. *Cancers* 2020; 12 (9): E2366
- [11] Molyneux PD, Miller DH, Filippi M et al. Visual analysis of serial T2-weighted MRI in multiple sclerosis: intra- and interobserver reproducibility. *Neuroradiology* 1999; 41 (12): 882–888
- [12] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3048–3058
- [13] Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018; 289 (3): 816–830
- [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228–247
- [15] Jiang Y, You K, Qiu X et al. Tumor volume predicts local recurrence in early rectal cancer treated with radical resection: A retrospective observational study of 270 patients. *Int J Surg* 2018; 49: 68–73
- [16] Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209–249
- [17] Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* 2019; 292 (3): 520–536
- [18] Coffey K, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography in breast cancer screening. *Eur J Radiol* 2022; 156: 110513
- [19] Dietzel M, Trimboli RM, Zanardo M et al. The potential of predictive and prognostic breast MRI (P2-bMRI). *Eur Radiol Exp* 2022; 6 (1): 42
- [20] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (6): 1159–1169
- [21] Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med* 2019; 381 (22): 2091–2102

- [22] Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol* 2022; 32 (6): 4036–4045
- [23] Kontos D, Winham SJ, Oustimov A et al. Radiomic Phenotypes of Mammographic Parenchymal Complexity: Toward Augmenting Breast Density in Breast Cancer Risk Assessment. *Radiology* 2019; 290 (1): 41–49
- [24] Pinto Dos Santos D, Dietzel M, Baessler B. A decade of radiomics research: are images really data or just patterns in the noise? *Eur Radiol* 2021; 31 (1): 1–4
- [25] Gamble P, Jaroensri R, Wang H et al. Determining breast cancer biomarker status and associated morphological features using deep learning. *Commu Med* 2021; 1: 14
- [26] Baltzer P, Mann RM, Lima M et al. Diffusion-weighted imaging of the breast—a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *Eur Radiol* 2020; 30 (3): 1436–1450
- [27] Dietzel M, Baltzer PAT. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2018; 9 (3): 325–335
- [28] Tofts PS, Brix G, Buckley DL et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10 (3): 223–232
- [29] Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2018; 52 (1): 56–73
- [30] Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 662
- [31] Dietzel M, Schulz-Wendtland R, Ellmann S et al. Automated volumetric radiomic analysis of breast cancer vascularization improves survival prediction in primary breast cancer. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 3664
- [32] Baltzer PAT, Krug KB et al. Evidence-Based and Structured Diagnosis in Breast MRI using the Kaiser Score. *Fortschr Röntgenstr* 2022; 194 (11): 1216–1228
- [33] Clauser P, Krug B, Bickel H et al. Diffusion-weighted Imaging Allows for Downgrading MR BI-RADS 4 Lesions in Contrast-enhanced MRI of the Breast to Avoid Unnecessary Biopsy. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (7): 1941–1948
- [34] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1767–1777
- [35] Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 100–109
- [36] Ahmed HU, El-Shater BosailyA, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815–822
- [37] Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3669–3676
- [38] Hegde JV, Mulkern RV, Panych LP et al. Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1035–1054
- [39] Kaneko M, Lenon MSL, Storino Ramacciotti L et al. Multiparametric ultrasound of prostate: role in prostate cancer diagnosis. *Ther Adv Urol* 2022; 14. doi:10.1177/17562872221145625
- [40] Grey ADR, Scott R, Shah B et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 428–438
- [41] Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76: 340–351
- [42] Caglic I, Sushentsev N, Gnanapragasam VJ et al. MRI-derived PRECISE scores for predicting pathologically-confirmed radiological progression in prostate cancer patients on active surveillance. *Eur Radiol* 2021; 31: 2696–2705
- [43] Knoedler JJ, Karnes RJ, Thompson RH et al. The association of tumor volume with mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17: 144–148
- [44] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746–757
- [45] Breit HC, Block TK, Winkel DJ et al. Revisiting DCE-MRI: Classification of Prostate Tissue Using Descriptive Signal Enhancement Features Derived From DCE-MRI Acquisition With High Spatiotemporal Resolution. *Invest Radiol* 2021; 56: 553–562
- [46] Tavakoli AA, Hielscher T, Badura P et al. Contribution of Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion MRI to PI-RADS for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer. *Radiology* 2023; 306: 186–199
- [47] Panda A, O'Connor G, Lo WC et al. Targeted Biopsy Validation of Peripheral Zone Prostate Cancer Characterization With Magnetic Resonance Fingerprinting and Diffusion Mapping. *Invest Radiol* 2019; 54: 485–493
- [48] Pang Y, Turkbey B, Bernardo M et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different b-value combinations. *Magn Reson Med* 2013; 69: 553–562
- [49] Tavakoli AA, Kuder TA, Tichy D et al. Measured Multipoint Ultra-High b-Value Diffusion MRI in the Assessment of MRI-Detected Prostate Lesions. *Invest Radiol* 2021; 56: 94–102
- [50] Bonekamp D, Kohl S, Wiesenfarth M et al. Radiomic Machine Learning for Characterization of Prostate Lesions with MRI: Comparison to ADC Values. *Radiology* 2018; 289: 128–137
- [51] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020; 295: 328–338
- [52] Zhang KS, Schelb P, Netzer N et al. Pseudoprospective Paraclinical Interaction of Radiology Residents With a Deep Learning System for Prostate Cancer Detection: Experience, Performance, and Identification of the Need for Intermittent Recalibration. *Invest Radiol* 2022; 57: 601–612
- [53] Dietzel M, Clauser P, Kapetas P et al. Images Are Data: A Breast Imaging Perspective on a Contemporary Paradigm. *Fortschr Röntgenstr* 2021; 193 (8): 898–908