

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Interdisziplinäre Anwendungen des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls
(CEUS) im diagnostischen Algorithmus selektierter Fragestellungen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Experimentelle Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Vincent Schwarze

aus Hamburg

2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitende Zusammenfassung.....	3
2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten	7
2.1. Fusionsbildgebung (CEUS-CT/MRT) bei fokalen hepatischen und renalen Läsionen	7
2.2. Follow-Up von Bosniak 2F Läsionen mittels CEUS	9
2.3. Limitierter Nutzen des CEUS zur Beurteilung renaler Onkozytome	11
2.4. Quantitative Perfusionsanalyse des Glomus-caroticum-Paraganglioms mittels CEUS	13
2.5. Multiparametrische sonographische Analyse von Hodentumoren	14
2.6. Die Anwendung des CEUS zur Beurteilung von Leberläsionen während der Schwangerschaft	17
2.7. CEUS im diagnostischen Algorithmus abdomineller Fragestellungen während der Schwangerschaft	20
2.8. Diagnostische Performanz des CEUS zur Beurteilung des HCC.....	21
3. Abkürzungsverzeichnis	23
4. Literaturverzeichnis	24

1. Einleitende Zusammenfassung

In dieser kumulativen Habilitation steht die Anwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls (englisch = contrast-enhanced ultrasound, CEUS) bei selektierten Fragestellungen im Fokus. Der CEUS findet im klinischen Alltag im diagnostischen Algorithmus bei einer Vielzahl unterschiedlicher Indikationen sowie in Zusammenarbeit mit vielen Fachdisziplinen eine breite Verwendung. Die Erkenntnisse aus den einzelnen Teilprojekten betonen die z.T. entscheidende Bedeutung des CEUS im interdisziplinären Dialog mit dem Ziel, dem Patienten eine präzise Diagnostik und ein adäquates Therapiemanagement zu ermöglichen.

Seit den ersten frühen Arbeiten mit Kontrastmittel der ersten Generation zur kontrastverstärkten Ultraschallbildgebung fand der CEUS zunehmende Bekanntheit und Anwendung in der klinischen Routine [50]. Der Durchbruch in Europa konnte mit der Einführung des rein intravaskulären Kontrastmittels *SonoVue®* (Bracco Suisse SA, Genf, Schweiz) erreicht werden. Es besteht aus etwa 2,5 µm großen Mikrobläschen, welche aus Schwefelhexafluorid und einer Palmitinsäurehülle aufgebaut sind. Nach deren intravenöser Applikation erzeugen diese Oszillationen im Ultraschallfeld bei hierfür geeigneten modernen Ultraschallgeräten und können zur Visualisierung von Gefäßen und Mikroperfusion in Geweben verwendet werden. Nach wenigen Minuten dissoziieren die Mikrobläschen, das inerte Gas Schwefelhexafluorid wird über die Lunge abgeatmet, die Phospholipidhülle wird in der Leber endogen metabolisiert [35].

Die ersten Guidelines der *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)* zum Einsatz des CEUS erschienen 2004 [1]. Das exzellente Sicherheitsprofil des CEUS konnte bereits zwei Jahre später anhand von 23188 CEUS-Untersuchungen beschrieben werden [32]. Der diagnostische Nutzen des CEUS wurde in den vergangenen Jahren in vielen klinischen Studien gezeigt. Insbesondere konnte dem CEUS eine der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) äquivalente diagnostische Genauigkeit zur Dignitätsbeurteilung von Leberläsionen zugeschrieben werden [6, 49, 54]. Trotzdem blieb eine flächendeckende Versorgung mit dem CEUS bisher aus [50]. Ein weiterer Meilenstein stellte zuletzt die Zulassung des CEUS zur Leberbildgebung bei

Erwachsenen und Kindern 2016 durch die U.S. Food and Drug Administration dar. Neben dem Sicherheitsaspekt sind insbesondere die problemlose Wiederholbarkeit, der Verzicht auf ionisierende Strahlung, die bedenkenlose Anwendbarkeit bei Beeinträchtigungen der Schilddrüse und Niere, die Durchführbarkeit unmittelbar am Patientenbett sowie die Kosten-Effektivität des CEUS hervorzuheben.

Teilprojekt 1 beschäftigte sich mit der Anwendung der Fusionsbildgebung (CEUS-CT/MRT) zur Beurteilung fokaler hepatischer bzw. renaler Läsionen. Die Fusionsbildgebung stellt eine innovative Technik dar, mittels derer vorab akquirierte CT- bzw. MRT-Daten in Echtzeit mit CEUS-Bildern kombiniert und fusioniert werden können [16]. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch u.a. die Dignität initial unklarer Leber- bzw. Nierenläsionen geklärt werden konnte und zudem eine präzisere Klassifikation und Differenzierung zwischen Benignität und Malignität der Läsionen ermöglicht wurde.

Gegenstand des **Teilprojekts 2** war die Verlaufsbeurteilung von Bosniak 2F Nierenläsionen anhand des CEUS. Da Bosniak 2F („F – Follow-up“) Läsionen potentiell in bis etwa 5% der Fälle malignisieren können, ist deren Überwachung von Relevanz. Diese Studie umfasste die bislang größte Kohorte an Bosniak 2F Läsionen (n=112), die mittels CEUS verlaufskontrolliert wurden. Es konnte u.a. eine Progressionsrate von 7,1% der eingeschlossenen Bosniak 2F Läsionen zu Bosniak 3 bzw. 4 detektiert werden. Die Resultate dieses Teilprojekts verdeutlichen den hohen Stellenwert des CEUS im interdisziplinären Dialog zwischen Radiologie und Urologie.

Im Rahmen des **Teilprojekts 3** wurde der Nutzen des CEUS zur Evaluation von renalen Onkozytomen untersucht. Renale Onkozytome stellen eine überwiegend benigne Tumorentität dar. Aufgrund bildmorphologischer Überlappungen ist eine Differenzierung zwischen Nierenzellkarzinomen und Onkozytomen mittels CT und MRT bislang schwierig. Die Resultate dieser Studie zeigten eine breite Heterogenität der sonomorphologischen Eigenschaften der untersuchten Onkozytome. Im Vergleich mit klarzelligen, papillären und chromophoben Nierenzellkarzinomen ließen sich keine Onkozytom-spezifischen sonomorphologischen Charakteristika finden. Weitere Studien sind erforderlich, um bildgebende und laborchemische Biomarker zu finden, die eine zuverlässige Unterscheidung erlauben.

Die Analyse des Glomus-caroticum-Paraganglioms mittels CEUS wurde im **Teilprojekt 4** betrachtet. Es konnte gezeigt werden, dass der CEUS ein geeignetes Instrument zur Detektion des Glomus-caroticum-Paraganglioms ist und eine hochauflösende Visualisierung dessen intratumoraler Mikroperfusion ermöglicht. Ferner wurde eine quantitative Perfusionsanalyse der Paragangliome durchgeführt, deren Ergebnisse Ausgang für zukünftige Therapiemonitorings sein könnte. Das Teilprojekt 4 mündete in der ersten zu diesem Thema publizierten Studie.

Die multiparametrische sonographische Analyse von Hodentumoren wurde im **Teilprojekt 5** behandelt. Die umfassende Ultraschalldiagnostik der analysierten Hodentumoren umfasste B-Bild Sonographie, Dopplersonographie, Elastographie sowie CEUS. Die Auswertung der Untersuchungen lieferte morphologische Charakteristika, die signifikant häufiger bei malignen Hodentumoren detektiert wurden. Die Erkenntnisse dieses Teilprojekts verdeutlichen die entscheidende Bedeutung der versierten Ultraschalldiagnostik in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Urologie, um den Patienten die optimale Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Im **Teilprojekt 6** ging es inhaltlich um die off-label Anwendung des CEUS zur Beurteilung von Leberläsionen während der Schwangerschaft. In der Schwangerschaft werden MRT-Untersuchungen gewöhnlich in Nativtechnik durchgeführt, da die verwendeten Kontrastmittel die Blut-Plazenta-Schranke passieren und es zu in der Literatur berichteten Gadolinium-Ablagerungen im Zentralnervensystem der Mutter und des Feten kommen kann [19]. Eventuelle klinische Langzeiteffekte dieser Ablagerungen sind bislang nicht abschließend untersucht. Auf CT-Untersuchungen wird aufgrund der ionisierenden Strahlung und der damit assoziierten kanzerogenen und teratogenen Effekte in der Regel nur bei vitalitätsgefährdenden Indikationen zurückgegriffen. Mit dem CEUS kann diese diagnostische Lücke gefüllt werden. Die Anwendung des CEUS im Rahmen dieser Studie ermöglichte die Visualisierung der Mikroperfusion der jeweils untersuchten Leberläsionen und konnte dadurch entscheidend zur klinischen Entscheidungsfindung beigetragen. Es stellte die bis dato einzige Arbeit dar, die sich mit der Anwendung des CEUS zur Analyse von Leberläsionen in der Schwangerschaft beschäftigt hat. Weder fetale noch maternale CEUS-assoziierte

Komplikationen traten auf. In keinem der untersuchten Feten ließen sich bildgebend Mikrobläschen nachweisen, was impliziert, dass diese die Blut-Plazenta-Schranke nicht passieren. Letzteres deckt sich mit Erkenntnissen aus vorherigen Tierstudien. Die Bedeutung und Implikationen dieser Arbeit spiegeln sich in der Referenz dieser in nachfolgenden Veröffentlichungen wider.

Anknüpfend wurde im **Teilprojekt 7** die Verwendung des CEUS zur Klärung weiterer abdomineller Fragestellungen während der Schwangerschaft untersucht. Auch in dieser Studie bewies sich der Einsatz des CEUS als entscheidend für den jeweiligen weiteren Schwangerschaftsverlauf. Bislang hat der CEUS keinen weitreichenden Einzug in die Gynäkologie und Geburtsmedizin gefunden. Die enorme positive Resonanz auf die Arbeiten aus Teilprojekt 6 und 7 lässt hoffen, dass die Aufmerksamkeit weiter steigt und dass der CEUS im diagnostischen Work-up verschiedenster Fragestellungen in der Schwangerschaft klinisch und wissenschaftlich mehr Verwendung findet.

Im abschließenden **Teilprojekt 8** wurde die diagnostische Performanz des CEUS im Vergleich zur CT hinsichtlich Detektion des hepatozellulären Karzinoms (HCC) analysiert. Es konnte hier eine hohe diagnostische Genauigkeit des CEUS gezeigt werden. Dieses steht in Einklang mit dem aktuellen Kenntnisstand der wissenschaftlichen Literatur. Bislang gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur Anwendung des CEUS zur Überwachung von Patienten mit erhöhtem HCC-Risiko.

2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

2.1. Fusionsbildgebung (CEUS-CT/MRT) bei fokalen hepatischen und renalen Läsionen

Teilprojekt 1: Schwarze V, Rübenthaler J, Marschner C, Fabritius MP, Rueckel J, Fink N, Pühr-Westerheide D, Gresser E, Froelich MF, Schnitzer ML, Große Hokamp N, Afat S, Staehler M, Geyer T, Clevert DA. Advanced Fusion Imaging and Contrast-Enhanced Imaging (CT/MRI-CEUS) in Oncology. *Cancers*. 2020 Sep 30;12(10):2821. DOI: 10.3390/cancers12102821.

Journal Impact Factor: 6,1

Die Fusionsbildgebung („Fusion Imaging“) stellt eine innovative Technik dar, mittels derer Bilddatensätze von vorher durchgeführten CT- oder MRT-Untersuchungen in hierfür geeignete moderne Ultraschallsystem integriert, prozessiert und während der Ultraschalluntersuchung in Echtzeit dem Untersucher simultan und ergänzend zu den Sonographiebildern angezeigt werden können [16]. Die Fusionsbildgebung kann mit der nativen B-Bild Sonographie, der Dopplersonographie sowie der kontrastmittelverstärkten Sonographie überlagert durchgeführt werden. Hierdurch können die Vorteile der schnittbildgebenden Verfahren, CT und MRT, wie u.a. umfassender Untersuchungsbereich („field of view“) und hohe Kontrastauflösung, mit denen des CEUS, insbesondere die hohe örtliche und zeitliche Auflösung, sowie die Möglichkeit der Untersuchung unmittelbar am Patienten, kombiniert werden [25]. Limitierungen der Sonographie, wie u.a. begrenztes Schallfenster, können durch die Fusionsbildgebung kompensiert werden. Insbesondere lässt sich die Mikroperfusion im Parenchym sowie im Tumorgewebe mittels CEUS-Fusionsbildgebung präzise analysieren, wodurch die Entscheidungsfindung des Untersuchers unterstützt wird. Darüber hinaus ist die sonographische Untersuchung mithilfe der Fusionsbildgebung weniger abhängig von der Fähigkeit des Untersuchers zur „kognitiven Fusion“, d.h. Vorbefunde aus der CT-bzw. MRT-Bildgebung mit dem Sonographiebefund in Echtzeit mental zu kombinieren. Zuvor konnte der Nutzen der Fusionsbildgebung u.a. bereits zur Überprüfung des Therapieansprechens nach Radiofrequenzablation (RFA) von HCC-Läsionen beschrieben werden [7, 63].

In dieser Arbeit wurde die Rolle der CEUS-CT/MRT-Fusionsbildgebung zur genaueren Beurteilung fokaler hepatischer sowie renaler Läsionen untersucht. Insgesamt wurden 32 Patienten mit fokalen Leberläsionen und 60 Patienten mit

fokalen Nierenläsionen in die retrospektive Auswertung eingeschlossen. Die Fusionsbildgebung konnte bei 11 der in der CT bzw. MRT initial als unklar beschriebenen Leberläsionen die Dignität bestimmen: 4/11 (36%) unkomplizierte Leberzysten, 3/11 (27%) Hämangiome, 2/11 (18%) fokale noduläre Hyperplasie (FNH), 1/11 (9%) hämorrhagische Leberzyste und 1/11 (9%) vaskuläre Pseudoläsion. Bei 5/14 (36%) der initial als maligne beschriebenen Leberläsionen konnte die Dignität durch die Fusionsbildgebung bestätigt werden. In den verbliebenen 8/14 (57%) zunächst als maligne eingestuften Leberläsionen konnte die Fusionsbildgebung die Dignität klären: 4/14 (29%) Hämangiome, 2/14 (14%) FNH (7%), 1/14 (7%) unkomplizierte Leberzyste, 1/14 (7%) ohne Malignität. In 1/14 (7%) der Leberläsionen konnte keine spezifische Korrelation zwischen dem Befund aus der Schnittbildgebung und des CEUS erreicht werden. Darüber hinaus konnten 6/32 (19%) der fokalen Leberläsionen nur mittels CEUS korreliert werden, eine Korrelation mittels nativer B-Bild Sonographie sowie Dopplersonographie gelang hier zuvor nicht. In 4/6 (67%) dieser Fälle lag eine ausgeprägte Steatosis hepatis vor.

Bezüglich fokaler Nierenläsionen konnte die Fusionsbildgebung initial in der CT bzw. MRT als maligne bewertete Läsionen genauer beschreiben: 4/30 (13%) Bosniak 1 Zysten, 2/30 (7%) Bosniak 2 Zysten, 3/30 (10%) Bosniak 2F Zysten, 6/30 (20%) Bosniak 3 Zysten, 13/30 (43%) Bosniak 4 Zysten, 1/30 (3%) renales Angiomyolipom. Nur eine der 30 (3%) initial als maligne eingestuften Nierenläsionen konnte nicht sicher in der Fusionsbildgebung korreliert werden. 5/6 (83%) der Patienten mit als Bosniak 3 klassifizierten Läsionen erhielten eine (partielle) Nephrektomie; histopathologisch konnte in 2/5 (40%) Fällen ein zugrundeliegendes renales Onkozytom, in jeweils 1/5 (20%) Fällen ein papilläres, chromophobes bzw. klarzelliges Nierenzellkarzinom (RCC) identifiziert werden. 10/12 (83%) der Patienten mit als Bosniak 4 eingestuften Läsionen erhielten im Folgenden eine (partielle) Nephrektomie. Histopathologisch ergab sich: 7/10 (70%) klarzelliges NCC, 2/10 (20%) papilläres NCC und 1/10 (10%) chromophobes NCC. In 20/60 (33%) der initial in der Schnittbildgebung als unklar beschriebenen Nierenläsionen konnte die Fusionsbildgebung die Läsionen näher klassifizieren: 8/20 (40%) Bosniak 2F Zysten, 6/20 (30%) Bosniak 1 Zysten, 1/20 (5%) als Bosniak 3 Zyste, 1/20 (5%) als Bosniak 2 Zyste, 1/20 (5%) als renales Angiomyolipom, 1/20 (5%) als Niereninfarkt, 1/20 (5%) als postentzündliche Nierenparenchymveränderung nach Pyelonephritis, 1/20 (5%)

als benigne Läsion. Letztere konnte histopathologisch als Angiomyolipom klassifiziert werden. Bei einer der eingeschlossenen Patientinnen wurde in der 26. Schwangerschaftswoche in der nativen MRT eine Nierenläsion mit 1,4 cm Durchmesser als Angiomyolipom bewertet. Die anschließende Fusionsbildgebung zeigte eine frühe arterielle Kontrastmittelaufnahme und ein schnelles Auswaschen (wash-out) des Kontrastmittels, so dass die Dignität hier nicht abschließend festgelegt werden konnte. Es erfolgte eine ultraschallgesteuerte Biopsie, histopathologisch konnte das Angiomyolipom schließlich bestätigt werden.

Die Resultate diese Arbeit demonstrieren den Nutzen der Fusionsbildgebung zur genaueren Beurteilung von fokalen Leber- und Nierenläsionen. Der letzte geschilderte Patientenfall zeigt auch die vorteilhafte Anwendbarkeit des CEUS bzw. der Fusionsbildgebung während der Schwangerschaft zur Beurteilung unklarer Parenchymläsionen.

2.2. Follow-Up von Bosniak 2F Läsionen mittels CEUS

Teilprojekt 2: Rübenhalter J, Čečatka S, Froelich MF, Stechele M, Marschner C, Sabel BO, Bogner F, Schnitzer ML, Overhoff D, Große Hokamp N, Staehler M, **Schwarze V***, Clevert DA* (***geteilte Letztautorenschaft**). Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions-A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center.

Cancers. 2020 Aug 4;12(8):2170. DOI: 10.3390/cancers12082170.

Journal Impact Factor: 6,1

Die Einführung des Klassifikationssystem von M.A. Bosniak 1986 hat die Einteilung der Nierenläsionen sowie die Aussagekraft bezüglich Wahrscheinlichkeit der zugrundeliegenden Benignität bzw. Malignität anhand von CT-morphologischen Kriterien bedeutend vereinfacht [8]. Das Bosniak Klassifikationssystem umfasste zunächst vier Subtypen (Bosniak 1 – 4), welche später um den Subtyp 2F („F – Follow-up“) ergänzt wurde [9, 10]. Bosniak 1 und 2 Läsionen zeigen eine etwa 0% Wahrscheinlichkeit der Malignität. Bosniak 3 und 4 Läsionen zeigen in bis zu 50% bzw. 100% Malignität. Bosniak 2F Läsionen haben in bis zu 5% der Fälle ein malignes Potential, so dass diese Läsionen im diagnostischen Work-up und therapeutischen Management bis heute eine Herausforderung darstellen und Verlaufskontrollen empfohlen werden. Nach dem *American College of Radiology*

(ACR) beispielsweise werden inzidentell detektierte Bosniak 2F Läsionen im Rahmen von Verlaufskontrollen nach 6 und 12 Monaten mittels CT oder MRT, und schließlich alle 12 Monate für 5 Jahre überwacht [5]. Der CEUS wird in den jeweiligen Guidelines der radiologischen bzw. urologischen Gesellschaften teilweise als additives bildgebendes Verfahren zur CT und MRT aufgeführt [36]. Die hohe diagnostische Bedeutung des CEUS in der Beurteilung von Nierenläsionen konnte bereits in vorigen Arbeiten gezeigt werden [38, 41]. Ziel dieser Arbeit war es, Verlaufskontrollen von Bosniak 2F Läsionen mittels CEUS durchzuführen und insbesondere deren Progressionsrate zu analysieren.

Insgesamt wurden 112 Patienten mit Bosniak 2F Läsionen zwischen 2008 – 2020 in diese retrospektive Studie eingeschlossen, die alle im Rahmen von Follow-Up-Untersuchungen überwacht wurden. Es wurden insgesamt 260 Follow-Up-Untersuchungen mittels CEUS durchgeführt. Im Durchschnitt erfolgte nach 12,2 Monaten (SD \pm 2,6 Monate) die erste Verlaufskontrolle. In 104/112 (92,9%) Patienten zeigt sich ein stabiler Befund der Bosniak 2F Läsionen in den Verlaufskontrollen. Gemäß der Bosniak-Klassifikation konnte in 8/112 Patienten (7,1%) eine Progression der Bosniak 2F Läsionen mittels CEUS registriert werden. Das durchschnittliche Zeitintervall von initialer CEUS-Untersuchung zur Progression betrug 12,9 Monate (SD \pm 12,7 Monate). Im Rahmen der ersten Follow-Up-Untersuchung konnte in 6/8 (75%) der Fälle ein Progress der Bosniak 2F Läsionen detektiert werden. Die verbliebenen 2/8 (25%) Bosniak 2F Läsionen zeigten im Rahmen der zweiten Follow-Up-Untersuchung ein Progress. Gemäß der Bosniak-Klassifikation erfolgte in 7/8 (88%) der Bosniak 2F Läsionen eine Hochskalierung zum Bosniak 3 Subtyp. In einem Patienten (13%) konnte eine Progression von Bosniak 2F zu Bosniak 4 registriert werden. Insgesamt erfolgte schließlich eine (partielle) Nephrektomie in-domo bei 6/8 (75%) Patienten mit Progress der initialen Bosniak 2F Läsionen. In der histopathologischen Auswertung zeigte sich ein klarzelliges NCC in 5/6 (83%) und in 1/6 (17%) ein Leiomyom.

In 3/112 (3%) der eingeschlossenen Patienten konnte eine Regression vom initialen Subtyp Bosniak 2F zu Bosniak 2 (n=2) und Bosniak 1 (n=1) im Rahmen der Verlaufskontrollen beobachtet werden.

Eine unmittelbare bioptische Sicherung bzw. urologische Resektion von Bosniak 2F Läsionen erfolgte im Anschluss an die erste CEUS-Untersuchung ohne Follow-Up bei 12 Patienten. In 4/12 (33%) Fällen konnten Nierentumoren histopathologisch bestätigt werden: 2/4 (50%) klarzelliges NCC und 2/4 (50%) papilläres NCC. In den verbliebenen 8/12 (67%) Patienten ergab sich histopathologisch kein Anhalt für Malignität.

Die Ergebnisse dieser Arbeit demonstrieren den Nutzen des CEUS im Follow-Up von Bosniak 2F Läsionen. Insbesondere sind hier die hohe örtliche und zeitliche Auflösung, das exzellente Sicherheitsprofil und die Kosten-Effektivität als Vorteile des CEUS zu nennen. Der CEUS nimmt somit als bildgebendes Verfahren zur Verlaufsbeurteilung von Bosniak 2F Läsionen einen bedeutenden Stellenwert in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen der Radiologie und der Urologie ein.

2.3. Limitierter Nutzen des CEUS zur Beurteilung renaler Onkozytome

Teilprojekt 3: Schwarze V, Marschner C, Negrão de Figueiredo G, Knösel T, Rübenthaler J, Clevert DA. Single-center study: the diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing renal oncocytoma. *Scandinavian Journal of Urology*. 2020 Apr;54(2):135-140. Epub 2020 Mar 12. DOI: 10.1080/21681805.2020.1736621.

Journal Impact Factor: 1,4

Renale Onkozytome stellen eine überwiegend benigne Tumorentität dar. Etwa 4-7% der Nierentumoren sind Onkozytome, die gewöhnlich einseitig und zwischen der 5. – 8. Lebensdekade auftreten [31]. Die histologische Begutachtung stellt bis heute eine Herausforderung für Pathologen dar [61]. In vereinzelt Fallbeispielen wurden metastasierende Verläufe von Onkozytomen beschrieben, so dass der benigne Charakter nach wie vor diskutiert wird [58]. Renale Onkozytome lassen sich mittels der CT sowie der MRT bis heute morphologisch nicht sicher vom NCC abgrenzen [13, 37].

In dieser Arbeit wurde die Rolle des CEUS zur diagnostischen Beurteilung von histopathologisch gesicherten Onkozytomen evaluiert. Es galt insbesondere zu evaluieren, ob sich für das Onkozytom spezifische sonomorphologische Charakteristika detektieren ließen. In dieser Studie wurden insgesamt 13 Patienten eingeschlossen, bei denen eine partielle Nephrektomie durchgeführt wurde und die

histopathologische Auswertung ein renales Onkozytom identifizieren konnte. Alle Patienten erhielten vorab eine CEUS-Untersuchung. Die Kontrollgruppe umfasste 26 Patienten mit histopathologisch bestätigtem NCC, hierunter klarzelliges NCC (n=9), papilläres NCC (n=10) sowie chromophobes NCC (n=7). Die untersuchten renalen Onkozytome zeigten ein heterogenes sonomorphologisches Verhalten. In der nativen B-Bild Sonographie präsentierten sich die Onkozytome wie folgt: 6/13 (46%) echoarm, 3/13 (23%) echoreich, 1/13 (8%) echogleich bis echoreich und 1/13 (8%) echogleich. Eine leichte Hyperperfusion mittels Dopplersonographie konnte in 3/13 (23%) der Onkozytome detektiert werden. 2/13 (15%) der Onkozytome stellten sich in der konventionellen Sonographie nicht sicher dar, erst mithilfe des CEUS demarkierten sich diese. Eine rasche Kontrastmittelaufnahme im Rahmen der CEUS-Untersuchung zeigten 11/13 (85%) der Onkozytome. Ein anschließendes venöses Auswaschen (wash-out) des Kontrastmittels konnte in 5/11 (45%) der kontrastmittelaufnehmenden Onkozytome beobachtet werden. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe konnten keine Onkozytom-spezifischen sonomorphologischen Charakteristika gezeigt werden. Unsere Ergebnisse sind konform mit vorigen publizierten Arbeiten und demonstrieren den limitierten Nutzen des CEUS zur Differenzierung von renalen Onkozytomen [18, 60]. Eine valide Differenzierung zwischen renalem Onkozytom und NCC ist bis heute durch kein bildgebendes Verfahren möglich. Nieren(teil-)resektionen werden weiterhin an einer relevanten Zahl von Patienten durchgeführt, bei denen sich histopathologisch nach dem chirurgischen Eingriff ein Onkozytom bestätigt. Trotz der vereinzelt beschriebenen metastasierenden Verläufe, die nur sehr selten auftreten, bedarf es weiterer bildgebender sowie laborchemischer Biomarker, um NCCs von renalen Onkozytomen nicht-invasiv verlässlich differenzieren zu können. Die Daten wurden auf dem *50th Annual Congress of Korean Society of Ultrasound in Medicine, Coex, Seoul, Korea im Mai 2019* präsentiert.

2.4. Quantitative Perfusionsanalyse des Glomus-caroticum-Paraganglioms mittels CEUS

Teilprojekt 4: Schwarze V, Marschner C, Negro De Figueiredo G, Ingrisch M, Rübenthaler J, Clevert DA. Single-center study: dynamic contrast-enhanced ultrasound in the diagnostic assessment of carotid body tumors. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020 Sep;10(9):1739-1747. DOI: 10.21037/qims-19-920.

Journal Impact Factor: 3,2

Das Glomus-caroticum-Paragangliom (engl.: Carotid body tumor – CBT) ist das häufigste Paragangliom im Kopf-Hals-Bereich und entsteht aus autonomen Ganglien. Die Mehrzahl der CBTs sind benigne, in bis zu 15% der Fälle können jedoch metastasierende Verläufe auftreten, mit u.a. hepatischer, lymphonodulärer und pulmonaler Filialisierung [24]. Katecholamin-sezernierende Paragangliome, sogenannte funktionelle Paragangliome, können Symptome wie z.B. Palpitationen oder Kopfschmerzen induzieren [62]. Glomus-caroticum-Paragangliome können insbesondere durch die konventionelle Sonographie, CT, MRT sowie durch die digitale Substraktionsangiographie (DSA) dargestellt werden. Gemäß der *Endocrine Society* sind die CT sowie die MRT als primäre bildgebende Verfahren zu nennen [27]. Typischerweise zeigen CBTs eine kräftige Kontrastmittelaufnahme bedingt durch die Hypervaskularisation; CBTs können jedoch auch nekrotische sowie hämorrhagische Anteile mit entsprechender Kontrastmittelaussparung aufweisen. In der MRT stellen sich CBTs gewöhnlich T2w-hyperintens mit einem charakteristischen Pfeffer-Salz-Muster und T1w-hypo-/isointens dar [26]. In der digitalen Substraktionsangiographie lässt sich die Hypervaskularisation, gewöhnlich zuführende (feeding) und drainierende Gefäße, darstellen; charakteristisch ist zudem ein „tumor blush“ [20]. In einem vorigen Fallbeispiel konnte bereits gezeigt werden, dass mittels CEUS die intratumorale Mikroperfusion sowie das Ausmaß der Devaskularisation und somit Monitoring nach therapeutischer Embolisierung eines CBT präzise visualisiert werden konnte [40]. Das Ziel dieser Studie lag in der sonomorphologischen Evaluation von CBTs sowie insbesondere in der quantitativen Perfusionsauswertung mittels CEUS. Insgesamt wurden zehn Patienten, die eine CEUS-Untersuchung zwischen 2007-2018 erhielten, in diese retrospektive Studie eingeschlossen. In allen Fällen konnte mittels CEUS bei hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung das Paragangliom visualisiert werden. Die Perfusionsquantifizierung

erfolgte mittels der Software *VueBox®* (Bracco Suisse SA-Software Applications, Genf, Schweiz). Im Vergleich mit der jeweiligen proximalen Arteria carotis communis (CCA) ergab die quantitative Perfusionsauswertung für die CBTs signifikant reduzierte Werte für Peak-Enhancement (PE) und Wash-in Perfusion Index (WiPI) bei signifikant gesteigerter Time to Peak (TTP). Der Vergleich der Rise Time (RT), Wash-in Rate (WiR) sowie der Wash-in Area Under the Curve (WiAUC) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen CBT und CCA. Die Resultate dieser Studie demonstrieren die hohe diagnostische Genauigkeit des CEUS zur Beurteilung der Mikroperfusion von CBTs. Als Vorteile des CEUS seien hier insbesondere die hohe örtliche und zeitliche Auflösung sowie die risikoarme Wiederholbarkeit der dynamischen CEUS-Untersuchung zu nennen. Zukünftige, prospektive Studien sind erforderlich, um mögliche Referenzwerte der Perfusionsquantifizierung von CBTs zu erheben, anhand derer Verlaufskontrollen sowie ein Therapiemonitoring erfolgen kann.

2.5. Multiparametrische sonographische Analyse von Hodentumoren

Teilprojekt 5: Schwarze V, Marschner C, Sabel B, de Figueiredo GN, Marcon J, Ingrisch M, Knösel T, Rübenthaler J, Clevert DA. Multiparametric ultrasonographic analysis of testicular tumors: a single-center experience in a collective of 49 patients. *Scandinavian Journal of Urology*. 2020 Jun;54(3):241-247. Epub 2020 May 25 DOI: 10.1080/21681805.2020.1765863.

Journal Impact Factor: 1,4

Maligne Hodentumoren sind für 1% der malignen Tumoren bei Männern verantwortlich [11]. Keimzelltumoren umfassen bis 90% der Hodentumoren und werden in seminomatöse und nicht-seminomatöse Subtypen eingeteilt, von denen erstere die häufigsten histologischen Subtypen darstellen [57]. Eine möglichst präzise nicht-invasive Diagnostik ist maßgeblich für ein frühzeitiges und adäquates Therapiemanagement. Aufgrund der hohen örtlichen und zeitlichen Auflösung bei unmittelbarer anatomischer Zugänglichkeit der Hoden hat sich die konventionelle Sonographie als wegweisend zur Beurteilung von testikulären Pathologien etabliert. So konnten die hohe diagnostische Genauigkeit der konventionellen Sonographie zur Detektion von Hodenpathologien bereits beschrieben werden [15]. Bezüglich der Differenzierung zwischen benignen und malignen testikulären Veränderungen weist

die konventionelle Sonographie jedoch Limitierungen auf. Frühere Arbeiten konnten den Nutzen der Echtzeit-Elastographie (RTE – Real-Time Elastography) zur Beurteilung von malignen Hodentumoren aufzeigen, welches auf der erhöhten intratumoralen Zelldichte in Hodentumoren gegenüber gesundem Hodenparenchym basiert [46]. Mithilfe des CEUS lässt sich darüber hinaus die intratumorale versus parenchymatöse Mikroperfusion visualisieren und erlaubt somit eine weiterführende Charakterisierung von benignen und malignen Hodentumoren [28]. Gemäß Empfehlung der *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) kann der CEUS zur Unterscheidung zwischen vaskularisierten und nicht-vaskularisierten fokalen Hodenläsionen angewendet werden [52]. Nichtsdestotrotz sind bisher keine validen sonomorphologischen Charakteristika definiert, die eine sichere Differenzierung zwischen benigner und maligner Tumorentität erlauben. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollte die diagnostische Genauigkeit der multiparametrischen Sonographie von Hodenläsionen analysiert werden. Ferner galt es, mögliche Sonomorphologika von benignen und malignen Hodentumoren zu identifizieren. Von insgesamt 288 Patienten, die zwischen 2011-2018 eine CEUS-Untersuchung der Hoden erhielten, wurden 49 Patienten eingeschlossen, bei denen hier Hodentumoren identifiziert werden konnten. Abgesehen von einem einzelnen Patienten erhielten alle übrigen Patienten eine (partielle) Orchiectomie; die sonomorphologischen Korrelate wurden mit dem histopathologischen Befund verglichen. Es wurden insgesamt 36 maligne versus 13 benigne Hodentumoren untersucht. Die malignen Hodentumoren umfassten folgende Entitäten: Seminom (n=21), gemischter Tumor (n=4), embryonales Karzinom (n=3), hematologische Manifestation (n=3), Teratom (n=2), Metastase (n=2), Dottersacktumor (n=1). Unter den benignen Tumoren: Leydig-Zell-Tumor (n=7), Sertoli-Zell-Tumor (n=2), Zyste (n=1), Adenomatoidtumor (n=1), fibröser Pseudotumor (n=1), Epidermoidzyste (n=1). Eine signifikant erhöhte Prävalenz von Mikrolithiasis ließ in malignen gegenüber benignen Tumoren zeigen. In der Dopplersonographie zeigten maligne Hodentumoren eine tendenziell erhöhte Hyperperfusion gegenüber benignen Tumoren. Im Rahmen der CEUS-Untersuchung war eine frühe läsionale Kontrastmittelaufnahme (wash-in) signifikant häufiger in malignen testikulären Läsionen zu finden; zudem konnte in nur zwei malignen Hodentumoren ein Kontrastmittelauswaschen (wash-out) im CEUS registriert werden. Die Perfusionsquantifizierung mittels CEUS ergab signifikant erhöhte Werte

für Peak-Enhancement (PE), Wash-in Perfusion Index (WiPI) und Wash-in Rate (WiR) in malignen verglichen mit benignen Hodentumoren. In Relation zum gesunden Hodenparenchym zeigten maligne Hodentumoren signifikant erhöhte Werte für PE, Wash-in Area Under the Curve (WiAUC), WiPI, Time to Peak (TTP), Wash-out Area Under the Curve (WoAUC), Wash-in Wash-out Area Under the Curve (WiWoAUC) und Wash-out Rate (WoR) gegenüber benignen Hodentumoren relativ zum gesunden Hodenparenchym. Mittels Scherwellenelastographie (SWE) konnten signifikant erhöhte Werte für SWV (Shear Wave Velocity) von malignen Hodentumoren in Relation zum gesunden Hodenparenchym detektiert werden. In benignen Hodentumoren ließen sich keine signifikant gesteigerten SWV-Werte gegenüber dem normalen Hodenparenchym beobachten. Im Vergleich untereinander wiesen maligne versus benigne Hodentumoren ebenfalls signifikant erhöhte SWV-Werte auf. Seminomatöse Hodentumoren zeigten signifikant erhöhte SWV-Werte im Vergleich zu benignen Hodentumoren, aber auch im Vergleich zum gesunden Hodenparenchym. Hodentumore mit begleitender Mikrolithiasis wiesen signifikant erhöhte SWV-Werte auf im Vergleich mit Hodentumoren ohne Mikrolithiasis.

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit vorigen publizierten Arbeiten und unterstreichen den Nutzen einer versierten multiparametrischen Ultraschalldiagnostik zur Evaluation von Hodentumoren. Anstelle der radikalen Orchiectomie lassen sich anhand der Befunde aus der multiparametrischen Ultraschalluntersuchung engmaschige Verlaufskontrollen oder auch parenchymsparende Resektionen rechtfertigen [30]. Das exzellente Sicherheitsprofil der multiparametrischen Ultraschalldiagnostik, inklusive CEUS, ist insbesondere auch zur Abklärung von Hodentumoren im Kindes- und Adoleszentenalter von Vorteil [22]. Die Ergebnisse und Implikationen dieser Studie verdeutlichen den immensen Stellenwert einer interdisziplinären, radiologisch-urologischen Zusammenarbeit, um den Patienten mit Hodentumoren eine möglichst umfassende Diagnostik und ein hieran anschließendes optimales Behandlungskonzept anbieten zu können.

2.6. Die Anwendung des CEUS zur Beurteilung von Leberläsionen während der Schwangerschaft

Teilprojekt 6: Schwarze V, Marschner C, Negrão de Figueiredo G, Rübenthaler J, Clevert DA. Single-Center Study: Evaluating the Diagnostic Performance and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Pregnant Women to Assess Hepatic Lesions. *Ultraschall in der Medizin*. 2020 Feb;41(1):29-35. DOI: 10.1055/a-0973-8517.
Journal Impact Factor: 5,0

Teilprojekt 6: Schwarze V, Marschner C, Negrão de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Neumann J, Rübenthaler J, Clevert DA. SonoVue® Does Not Appear to Cross the Placenta as Observed During an Examination Aimed at Confirming a Diagnosis of Liver Echinococcosis in a Pregnant Woman. *Ultraschall in der Medizin*. 2020 Apr;41(2):146-147. DOI: 10.1055/a-0837-0791. Epub 2019 Feb 7.
Journal Impact Factor: 5,0

Der Ultraschall ist ein unabdingbares bildgebendes Verfahren in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin, um den gesundheitlichen Zustand von Fötus sowie Mutter zu beurteilen. Das *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) nennt Vorteile der Sonographie in der Geburtsmedizin, u.a. Bestimmung von Gestationsalter, Anzahl der Feten, fetalen Abnormalitäten, Plazentalage sowie fetaler Wachstumsretardierung [2]. Unter Berücksichtigung der Sicherheitsinstruktionen sowie der medizinischen Indikation ist die Anwendung der Sonographie für Fötus und Mutter in der Schwangerschaft sicher.

Aktuell ist die Datenlage zum Einsatz des CEUS während der Schwangerschaft nur sehr begrenzt. Empfehlungen seitens der gängigen Gesellschaften (Geburtsmedizin und Sonographie) zur Anwendung des CEUS während der Schwangerschaft gibt es bislang keine. Der Einsatz des CEUS in der Schwangerschaft ist aktuell noch „off-label“. Das Ziel dieser retrospektiven Studie lag zum einen in der Beurteilung der sicheren Anwendbarkeit des CEUS bei schwangeren Patientinnen, sowie in der diagnostischen Genauigkeit des CEUS zur Evaluation unklarer Leberläsionen.

Insgesamt wurden sechs Patientinnen für diese Studie eingeschlossen, die alle zum Zeitpunkt der CEUS-Untersuchung schwanger waren (Durchschnittsalter: 32 Jahre, durchschnittliche Schwangerschaftswoche: 28).

Vor Beginn der CEUS-Untersuchung wurden alle Patientinnen ausführlich über mögliche, bis dato unbekannte fetale sowie auch mögliche maternale Risiken und Komplikationen aufgeklärt. Alle Patientinnen erhielten vorab der CEUS-Untersuchung eine MRT-Untersuchung in Nativtechnik zur Einordnung der noch

unklaren Leberläsionen. Bei keiner der CEUS-Untersuchungen wurde ein fetales oder maternales unerwünschtes Ereignis beobachtet. Die fetale Aktivität wurde vor, während und nach der CEUS-Untersuchung überprüft, hier konnten keine Abnormalitäten registriert werden.

In Zusammenschau der anamnestischen und klinischen Angaben, der Befunde aus der Vor-MRT sowie der gewonnenen Erkenntnisse aus der CEUS-Untersuchung konnten folgende Entitäten der Leberläsionen bestimmt werden: Lebermetastase bei Rektumkarzinom, Lebermetastase bei Azinuszellkarzinom des Pankreas, atypisches Leberhämangiom, FNH, hepatische zystische Echinokokkose, hepatische arteriovenöse Malformation. Die mittels CEUS-Untersuchung erhobenen zusätzlichen Erkenntnisse trugen bei zwei Patientinnen - Lebermetastasen bei Azinuszellkarzinom des Pankreas bzw. bei Rektumkarzinom - zur unmittelbaren Therapieeinleitung bei.

Die Anwendung von Kontrastmittel, sowohl im Rahmen von CT- als auch MRT-Untersuchungen, bedarf sorgfältiger und kritischer Evaluation generell, aber insbesondere während der Schwangerschaft. Aufgrund der ionisierenden Strahlung und hierdurch bedingten potentiellen karzinogenen und teratogenen Effekten bei der CT-Diagnostik, findet diese meist nur bei vitalitätsgefährdenden Indikationen in der Schwangerschaft Anwendung, z.B. zum Ausschluss einer Lungenarterienembolie oder nach einem Hochrasanztrauma. Auch MRT-Untersuchungen während der Schwangerschaft müssen vorab gründlich durchdacht und geplant werden. Erst kürzlich publizierte Studien berichteten über die Ablagerung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel im Zentralnervensystem (ZNS), insbesondere in den Basalganglien [19, 34]. Es ist bekannt, dass Gadolinium-haltige Kontrastmittel die Blut-Plazenta-Schranke passieren und in die Blutzirkulation des Feten gelangen [33]. Bislang gibt es jedoch keine Evidenz, dass die Gadolinium-Ablagerungen im ZNS zu späteren klinischen Manifestationen führen. Daher wird die Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel während der Schwangerschaft weiterhin debattiert. Nach Empfehlung des *American College of Radiology* (ACR) ist die Applikation von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel dann angebracht, wenn ein potentieller Nutzen mögliche assoziierte Risiken rechtfertigt.

Zuvor wurden im Rahmen eines Letter to the Editor in *Ultraschall in der Medizin* beschrieben, dass im Rahmen der CEUS-Beurteilung der hepatischen zystischen Echinokokkose-Läsion bei einer schwangeren Patientin kein Nachweis von Mikrobläschen im Feten erfolgte. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Mikrobläschen (SonoVue®), die im Rahmen der CEUS-Untersuchung verwendet werden, nicht die Blut-Plazenta-Schranke passieren. Letzteres steht im Einklang mit zuvor publizierten präklinischen Studien anhand von Tiermodellen [3, 21].

Die Resultate und Implikationen dieser Arbeit waren bis zur Veröffentlichung in *Ultraschall in der Medizin* (2020) einzigartig. Es gab bislang keine vergleichbaren Studien, die die sichere und valide Anwendbarkeit des CEUS zur Beurteilung von Leberläsionen in der Schwangerschaft untersuchten. Trotz der hier geringen untersuchten Patientenzahl, war die Arbeit das Fundament eines Editorials in *Ultraschall in der Medizin* (2020) mit dem Titel: *Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Pregnancy: Is this the last frontier for microbubbles?* [53]. Im Rahmen eines White Papers der *Society of Radiologists in Ultrasound* wurde diese Arbeit bereits zitiert [4]. Zudem wurde die Arbeit in einem Empfehlungsschreiben der *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology* (WFUMB) aufgeführt [14]. Ferner wurden die Daten auf dem *50th Annual Congress of Korean Society of Ultrasound in Medicine, Coex, Seoul, Korea im Mai 2019* sowie auf dem *43. Dreiländertreffen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (SGUM) und Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM) in Leipzig im Oktober 2019* jeweils im Rahmen eines Vortrags vorgestellt.

2.7. CEUS im diagnostischen Algorithmus abdomineller Fragestellungen während der Schwangerschaft

Teilprojekt 7: Schwarze V, Froelich MF, Marschner C, Knösel T, Rübenthaler J, Clevert DA. Safe and pivotal approaches using contrast-enhanced ultrasound for the diagnostic workup of non-obstetric conditions during pregnancy, a single-center experience. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. 2020 Aug 6. DOI: 10.1007/s00404-020-05735-8. Journal Impact Factor: 2,3

Aufbauend auf den obigen Arbeiten unter Punkt 2.6 (Teilprojekt 6) [44, 45] wurde der off-label Einsatz des CEUS zur Klärung weiterer abdomineller Fragestellungen während der Schwangerschaft untersucht. Insgesamt wurden hierzu 5 schwangere Patientinnen eingeschlossen (Durchschnittsalter: 31 Jahre, durchschnittliche Schwangerschaftswoche: 18). Die Patientinnen wurden vorab intensiv über den off-label Einsatz des CEUS in der Schwangerschaft sowie insbesondere über bis dato unbekannte fetale als auch maternale Komplikationen aufgeklärt. Auch in dieser Studie konnten keine fetalen sowie maternalen unerwünschten Ereignisse registriert werden. In keiner der CEUS-Untersuchung ließen sich Mikrobläschen innerhalb der Feten nachweisen. Drei Patientinnen erhielten vorab eine MRT-Untersuchung in Nativtechnik. Zusammenfassend konnte der CEUS im diagnostischen Work-up folgender abdomineller Veränderungen entscheidend beitragen: Darstellung sowie biopsische Sicherung eines Desmoidtumors der Bauchwand, hepatisches Hämangiom, hepatischer Amöbenabszess, Hämatomdarstellung im Retroperitoneum sowie im Becken unter Ausschluss einer aktiven Blutung, unkomplizierte Bosniak 1 Nierenläsion sowie postentzündliche Nierenparenchymveränderungen.

Der Einsatz des CEUS hat bei allen 5 eingeschlossenen Patientinnen entscheidend zum weiteren Patientenmanagement und Schwangerschaftsverlauf beigetragen. Zusammen mit den Studien aus Punkt 2.6 (Teilprojekt 6) verdeutlicht diese Arbeit die Bedeutung des CEUS während der Schwangerschaft. Bis heute hat der CEUS keinen weitverbreiteten Einsatz in der Gynäkologie und Geburtsmedizin gefunden. Die enorme positive Resonanz zu den präsentierten Arbeiten (Teilprojekt 6 und 7) lässt hoffen, dass die Aufmerksamkeit weiter steigt und dass der CEUS im diagnostischen Work-up verschiedenster Fragestellungen in der Schwangerschaft zukünftig mehr Verwendung findet.

2.8. Diagnostische Performanz des CEUS zur Beurteilung des HCC

Teilprojekt 8: Schwarze V, Marschner C, Völckers W, Grosu S, Negrão de Figueiredo G, Rübenthaler J, Clevert DA. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center evaluation of 234 patients. *Journal of International Medical Research*. 2020 Jun;48(6):300060520930151. DOI: 10.1177/0300060520930151
Journal Impact Factor: 1,3

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Leberkrebs sowie die sechsthäufigste Tumorentität mit der zweithöchsten Letalität [17, 59]. Mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind chronische virale Hepatitiden, Hepatitis B und C, alkoholische Lebererkrankung, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung sowie hereditäre Erkrankungen wie die Hämochromatose oder der Morbus Wilson. Kontinuierliche Überwachungen von HCC-Risikopatienten sind von höchster Bedeutung. Nach Empfehlung der meisten hepatologischen Gesellschaften werden halbjährliche Verlaufskontrollen empfohlen [29, 51]. Das bildgebende Verfahren der ersten Wahl zum Monitoring von Risikopatienten stellt die Sonographie dar. Zusätzlich wird die Bestimmung des Tumormarkers alpha-Fetoprotein (AFP) im Serum empfohlen. Aufgrund des typischen Vaskularisationsmuster des HCC, nämlich verstärkt via Tumorarterien, ist bei kontrastmittelgestützten Untersuchungen, wie der CT und MRT, typischerweise eine früharterielle Kontrastmittelaufnahme (wash-in) gefolgt von einem vorzeitigen Kontrastmittelauswaschen (wash-out) in Relation zum umliegenden Leberparenchym nachzuweisen. Dies kann man sich auch im Rahmen der CEUS-Untersuchung zu Nutze machen. Frühere Arbeiten konnten bereits den Nutzen des CEUS zur Beurteilung fokaler Leberläsionen demonstrieren [49, 55]. Anhand von CT-, MRT- sowie CEUS-morphologischen Kriterien lassen sich Leberläsionen gemäß des Klassifikationssystem *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) in fünf LI-RADS-Subtypen (1-5) und damit nach Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Malignität einteilen [12].

Das Ziel dieser Arbeit lag in der Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit des CEUS verglichen zur CT als diagnostische Referenz bezüglich HCC-Läsionen. Insgesamt wurden 234 Patienten zwischen 2004 - 2018 mit einem HCC eingeschlossen, die alle neben einer CEUS- auch eine CT-Untersuchung erhielten.

Der CEUS zeigte eine hohe diagnostische Performanz zur Beurteilung von HCC-Läsionen im Vergleich mit der CT: 94% Sensitivität, 70% Spezifität, 93% positiver prädiktiver Wert sowie 72% negativer prädiktiver Wert. In der Subgruppen-Analyse von HCC-Läsionen der Größen < 1,0 cm, 1,0 – 3,0 cm, 3,1 – 5,0 cm sowie > 5,0 cm ergaben sich für die Sensitivitäten 80%, 92%, 98% und 98%, für die Spezifitäten 75%, 57%, 40% und 67%, für die positiven prädiktiven Werte 80%, 84%, 93% sowie 98%, für die negativen prädiktiven Werte 75%, 57%, 67% und 67%.

Die Erkenntnisse dieser Studie stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur. Die Kosten-Effektivität des CEUS zur Beurteilung von HCC-Läsionen konnte bereits im Rahmen der Monitorisierung von Patienten mit Leberzirrhose gezeigt werden [56]. Trotz der diagnostischen Überlegenheit des CEUS gegenüber der konventionellen Sonographie zur Detektion von HCC-Läsionen gibt es bislang keine Empfehlungen zur Anwendung des CEUS zur Überwachung von Hochrisikopatienten. An dieser Stelle sei insbesondere der mit der hohen örtlichen Auflösung verbundene Vorteil des CEUS zur Beurteilung von kleinen HCC-Läsionen auch erwähnt [23]. Zudem sei hier das exzellente Sicherheitsprofil des CEUS zu betonen, welches dazu geführt hat, dass der CEUS zur Leberbildgebung bei Erwachsenen sowie Kindern 2016 von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen wurde [50].

3. Abkürzungsverzeichnis

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AFP	Alpha-Fetoprotein
CBT	Carotid Body Tumor / Glomus-caroticum-Paragangliom
CCA	Arteria carotis communis
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CT	Computertomographie
DEGUM	<i>Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin</i>
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
FDA	<i>U.S. Federal and Drug Administration</i>
FNA	Fokale noduläre Hyperplasie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Nierenzellkarzinom
ÖGUM	<i>Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin</i>
PE	Peak-Enhancement
RFA	Radiofrequenzablation
RTE	Real-Time Elastography
SGUM	<i>Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin</i>
SWE	Scherwellenelastographie
SWV	Shear Wave Velocity
TTP	Time to Peak
WiAUC	Wash-in Area Under the Curve
WiPI	Wash-in Perfusion Index
WiR	Wash-in Rate
WiWoAUC	Wash-in Wash-out Area Under the Curve
WoAUC	Wash-out Area Under the Curve
WoR	Wash-out Rate
ZNS	Zentralnervensystem

4. Literaturverzeichnis

1. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med.* 2004;25(4):249-56.
2. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):451-61.
3. Arthuis CJ, Novell A, Escoffre JM, Patat F, Bouakaz A, Perrotin F. New insights into uteroplacental perfusion: quantitative analysis using Doppler and contrast-enhanced ultrasound imaging. *Placenta.* 2013;34(5):424-31.
4. Barr RG, Wilson SR, Lyshchik A, McCarville B, Darge K, Grant E, et al. Contrast-enhanced Ultrasound-State of the Art in North America: Society of Radiologists in Ultrasound White Paper. *Ultrasound Q.* 2020.
5. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010;7(10):754-73.
6. Bernatik T, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, Strobel D. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography--lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. *Ultraschall Med.* 2010;31(6):577-81.
7. Bo XW, Xu HX, Wang D, Guo LH, Sun LP, Li XL, et al. Fusion imaging of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT or MRI before radiofrequency ablation for liver cancers. *Br J Radiol.* 2016;89(1067):20160379.
8. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158(1):1-10.
9. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am.* 1993;20(2):217-30.
10. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol.* 1997;157(5):1852-3.
11. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29.
12. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology.* 2018;289(3):816-30.
13. Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, McCarthy WF, Davis CJ, Jr. Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology.* 1993;186(3):693-6.
14. Dietrich CF, Nolsoe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)

- in the Liver - Update 2020 - WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall Med.* 2020;41(5):562-85.
15. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. *Radiology.* 2003;227(1):18-36.
 16. European Society of R. Abdominal applications of ultrasound fusion imaging technique: liver, kidney, and pancreas. *Insights Imaging.* 2019;10(1):6.
 17. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301-14.
 18. Gerst S, Hann LE, Li D, Gonen M, Tickoo S, Sohn MJ, et al. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):897-906.
 19. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in M. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564-70.
 20. Hesselink JR, Davis KR, Taveras JM. Selective arteriography of glomus tympanicum and jugulare tumors: techniques, normal and pathologic arterial anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1981;2(4):289-97.
 21. Hua X, Zhu LP, Li R, Zhong H, Xue YF, Chen ZH. Effects of diagnostic contrast-enhanced ultrasound on permeability of placental barrier: a primary study. *Placenta.* 2009;30(9):780-4.
 22. Huang DY, Pesapane F, Rafailidis V, Deganello A, Sellars ME, Sidhu PS. The role of multiparametric ultrasound in the diagnosis of paediatric scrotal pathology. *Br J Radiol.* 2020;93(1110):20200063.
 23. Huang JY, Li JW, Lu Q, Luo Y, Lin L, Shi YJ, et al. Diagnostic Accuracy of CEUS LI-RADS for the Characterization of Liver Nodules 20 mm or Smaller in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2020;294(2):329-39.
 24. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr Oncol Rep.* 2013;15(4):356-71.
 25. Kloth C, Kratzer W, Schmidberger J, Beer M, Clevert DA, Graeter T. *Ultrasound 2020 - Diagnostics & Therapy: On the Way to Multimodal Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), Microvascular Doppler Techniques, Fusion Imaging, Sonoelastography, Interventional Sonography.* *Rofo.* 2020.
 26. Lee KY, Oh YW, Noh HJ, Lee YJ, Yong HS, Kang EY, et al. Extraadrenal paragangliomas of the body: imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):492-504.
 27. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.

28. Lock G, Schmidt C, Helmich F, Stolle E, Dieckmann KP. Early experience with contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of testicular masses: a feasibility study. *Urology*. 2011;77(5):1049-53.
29. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
30. Passman C, Urban D, Klemm K, Lockhart M, Kenney P, Kolettis P. Testicular lesions other than germ cell tumours: feasibility of testis-sparing surgery. *BJU Int*. 2009;103(4):488-91.
31. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(8):871-83.
32. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in M, Biology Study Group on Ultrasound Contrast A. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(9):1369-75.
33. Prola-Netto J, Woods M, Roberts VHJ, Sullivan EL, Miller CA, Frias AE, et al. Gadolinium Chelate Safety in Pregnancy: Barely Detectable Gadolinium Levels in the Juvenile Nonhuman Primate after in Utero Exposure. *Radiology*. 2018;286(1):122-8.
34. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015;275(3):783-91.
35. Rafailidis V, Huang DY, Yusuf GT, Sidhu PS. General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography*. 2020;39(1):22-42.
36. Richard PO, Violette PD, Jewett MA, Pouliot F, Leveridge M, So A, et al. CUA guideline on the management of cystic renal lesions. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(3-4):E66-E73.
37. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(6):W421-7.
38. Rubenthaler J, Bogner F, Reiser M, Clevert DA. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification. *Ultraschall Med*. 2016;37(3):234-51.
39. Rubenthaler J, Cecatka S, Froelich MF, Stechele M, Marschner C, Sabel BO, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions-A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8).
40. Rubenthaler J, Lutz J, Reiser M, Clevert DA. [Title Page - Paraganglioma of the Head and Neck: Follow-Up of Interventional Procedures with CEUS]. *Ultraschall Med*. 2015;36(6):541-3.

41. Rubenthaler J, Negrao de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Clevert DA. Evaluation of renal lesions using contrast-enhanced ultrasound (CEUS); a 10-year retrospective European single-centre analysis. *Eur Radiol.* 2018.
42. Schwarze V, Froelich MF, Marschner C, Knosel T, Rubenthaler J, Clevert DA. Safe and pivotal approaches using contrast-enhanced ultrasound for the diagnostic workup of non-obstetric conditions during pregnancy, a single-center experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2020.
43. Schwarze V, Marschner C, Negrao De Figueiredo G, Ingrisich M, Rubenthaler J, Clevert DA. Single-center study: dynamic contrast-enhanced ultrasound in the diagnostic assessment of carotid body tumors. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(9):1739-47.
44. Schwarze V, Marschner C, Negrao de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Neumann J, Rubenthaler J, et al. SonoVue(R) Does Not Appear to Cross the Placenta as Observed During an Examination Aimed at Confirming a Diagnosis of Liver Echinococcosis in a Pregnant Woman. *Ultraschall Med.* 2020;41(2):146-7.
45. Schwarze V, Marschner C, Negrao de Figueiredo G, Rubenthaler J, Clevert DA. Single-Center Study: Evaluating the Diagnostic Performance and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Pregnant Women to Assess Hepatic Lesions. *Ultraschall Med.* 2020;41(1):29-35.
46. Schwarze V, Marschner C, Rubenthaler J, Negrao de Figueiredo G, Clevert DA. Overview of ultrasound applications for assessing scrotal disorders. *J Ultrasound Med.* 2019.
47. Schwarze V, Marschner C, Sabel B, de Figueiredo GN, Marcon J, Ingrisich M, et al. Multiparametric ultrasonographic analysis of testicular tumors: a single-center experience in a collective of 49 patients. *Scand J Urol.* 2020;54(3):241-7.
48. Schwarze V, Rubenthaler J, Marschner C, Fabritius MP, Rueckel J, Fink N, et al. Advanced Fusion Imaging and Contrast-Enhanced Imaging (CT/MRI-CEUS) in Oncology. *Cancers (Basel).* 2020;12(10).
49. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med.* 2010;31(5):492-9.
50. Seitz K, Strobel D. A Milestone: Approval of CEUS for Diagnostic Liver Imaging in Adults and Children in the USA. *Ultraschall Med.* 2016;37(3):229-32.
51. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(5):783-93.
52. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2018;39(2):e2-e44.

53. Sidhu PS, Huang DY, Fang C. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Pregnancy: Is this the last frontier for microbubbles? *Ultraschall Med.* 2020;41(1):8-11.
54. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med.* 2008;29(5):499-505.
55. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A, et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med.* 2009;30(4):376-82.
56. Tanaka H, Iijima H, Nouse K, Aoki N, Iwai T, Takashima T, et al. Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res.* 2012;42(4):376-84.
57. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology.* 2015;3(1):4-12.
58. Van der Kwast T, Perez-Ordóñez B. Renal oncocytoma, yet another tumour that does not fit in the dualistic benign/malignant paradigm? *J Clin Pathol.* 2007;60(6):585-6.
59. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-62.
60. Villanueva LAA, Knust M, Quintella L, Suassuna JHR, Araujo NC. Renal oncocytoma in a kidney transplant patient: the imaging features on contrast-enhanced ultrasonography (CEUS): a case report. *J Bras Nefrol.* 2018;40(1):86-90.
61. Wobker SE, Williamson SR. Modern Pathologic Diagnosis of Renal Oncocytoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(4):1-12.
62. Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol.* 2005;17(1):13-8.
63. Zhong-Zhen S, Kai L, Rong-Qin Z, Er-Jiao X, Ting Z, Ao-Hua Z, et al. A feasibility study for determining ablative margin with 3D-CEUS-CT/MR image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med.* 2012;33(7):E250-E5.