

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Die Kontrastmittelsonographie in der hepatozellulären

Karzinomdiagnostik

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wiebke Völckers

aus Düsseldorf

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Rübenthaler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Enrico De Toni
Prof. Dr. Werner Hartwig

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2023

Widmung

Meiner Großmutter Eva Konstanze Völckers
und meinen Eltern Heike und Wolfram Völckers

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	III
1.. Einleitung.....	1
1.1 Das hepatozelluläre Karzinom	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	3
1.4 Stadieneinteilung des HCCs.....	4
1.5 Leitliniengerechte Therapie	5
1.5.1 Lebertransplantation und Resektion	5
1.5.2 Ablative Verfahren: Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation	6
1.5.3 Transarterielle Chemoembolisation	7
1.5.4 Strahlentherapie	8
1.5.5 Systemtherapie	8
1.6 Leitliniengerechte Diagnostik	9
1.6.1 Bildgebende Diagnostik.....	10
1.6.1.1. Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS).....	11
1.6.2 Pathologie.....	16
1.6.3 Laborchemische Diagnostik	16
2.. Fragestellung	17
3.. Material und Methoden.....	18
3.1 Studienrahmen.....	18
3.2 Prinzip der Kontrastmittelsonographie	19
3.3 Datenerfassung	21
3.4 Patientenkollektiv.....	23
4.. Statistische Auswertung	25
4.1 Vergleich von CEUS und Pathologie.....	26
4.2 Vergleich von CEUS und CE-MRT.....	28
4.3 Vergleich von CEUS und CE-CT	30
5.. Ergebnisse.....	33
6.. Diskussion	34

II

6.1 Stellenwert des CEUS im klinischen Alltag.....	34
6.2 Vergleich zwischen CEUS/ CE-CT/ CE-MRT	35
6.3 Limitationen dieser retrospektiven Arbeit.....	37
7.. Zusammenfassung	38
8.. Literaturverzeichnis	V
9.. Abbildungsverzeichnis.....	VII
10 Tabellenverzeichnis	VIII
11 Anhang IX	
11.1 Danksagung.....	IX
11.2 Publikationsliste	X
11.3 Eidestattliche Versicherung.....	XI

Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

AASLD-Leitlinie	American Association for the Study of the Liver Diseases
ACR	American College of Radiology
AFP	Alpha-Fetoprotein
APHE	Arterielle Phasen-Hyperenhancement
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft e.V.
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEUS	Kontrastverstärkte Ultraschall-Untersuchung
CE-CT	Kontrastverstärkte Computertomographie
CE-MRT	Kontrastverstärkte Magnettomographie
CT	Computertomographie
DAA	directly acting antiviral agents
DCP	<i>Des-gamma-carboxy prothrombin</i>
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	Eastern Co-operative of Oncology Group
eGR	errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
et al.	et alia
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
iCCA	Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
MAP	<i>Mitogene Activated Protein-Kinase</i>
MI	Mechanischer Index
mSV	Millisievert
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NAFL	Nichtalkoholische Fettleber
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NPV	Negativer prädiktiver Wert
SBRT	<i>Stereotactic Body Radiotherapy</i>
SIRT	Selektive interne Bestrahlung
SVR	<i>Sustained Virological Response</i>
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation
PD-L1	Programmierten Zelltod-Liganden 1
PEI	Perkutanen Ethanolinjektion
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PST	<i>Performance Status</i>
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RFA	Radiofrequenzablation
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Das hepatozelluläre Karzinom

1.2 Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) oder primäre Leberzellkarzinom zeigt eine steigende Inzidenz in Europa und den USA [1]. Es ist die fünfthäufigste Tumorerkrankung der Welt, mit einer Inzidenz von 4,7 % (siehe Abbildung 1); 80 % der Erkrankten leben in Südostasien [2]. In Deutschland liegt die Inzidenzrate 2020 bei ca. 4,3/100.000 Einwohnern, mit einem Erkrankungsgipfel im 5. -6. Lebensjahrzent [1- [3].

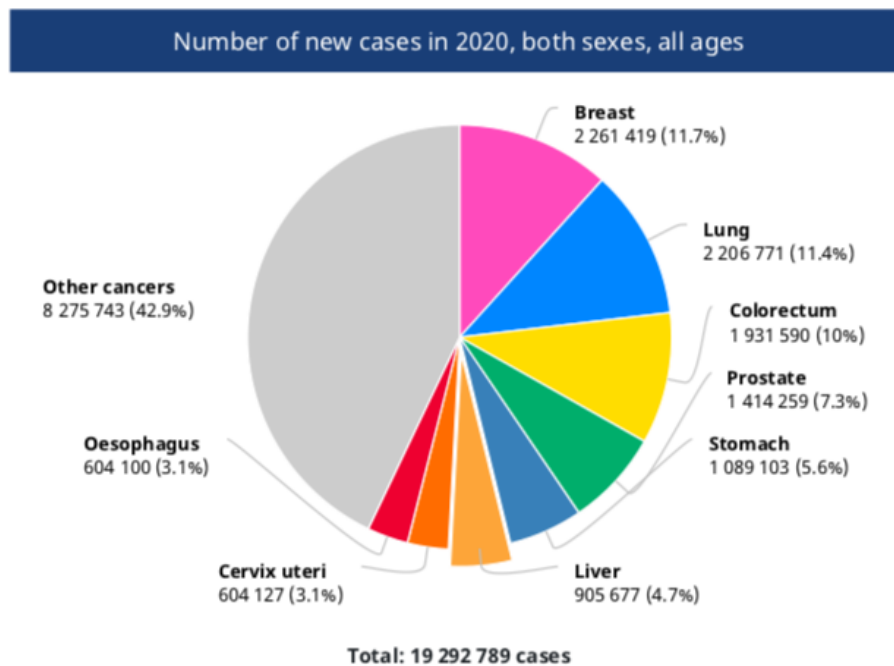


Abbildung 1: Weltweite Inzidenz leberbezogener Krebserkrankungen 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3]

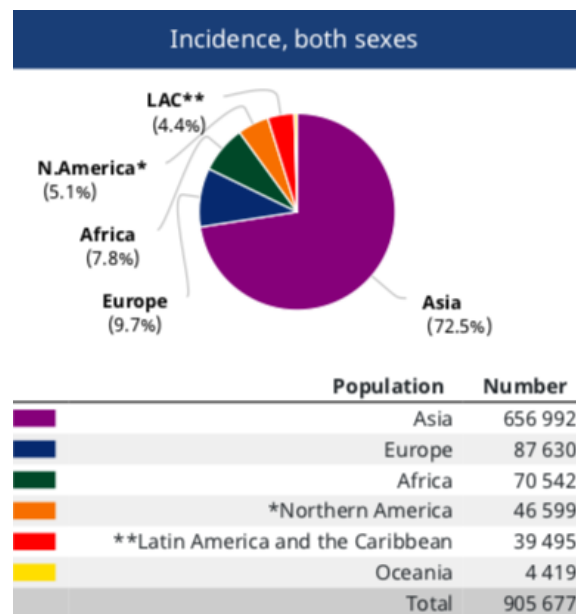


Abbildung 2: Inzidenz leberbezogener Krebserkrankungen; 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3]

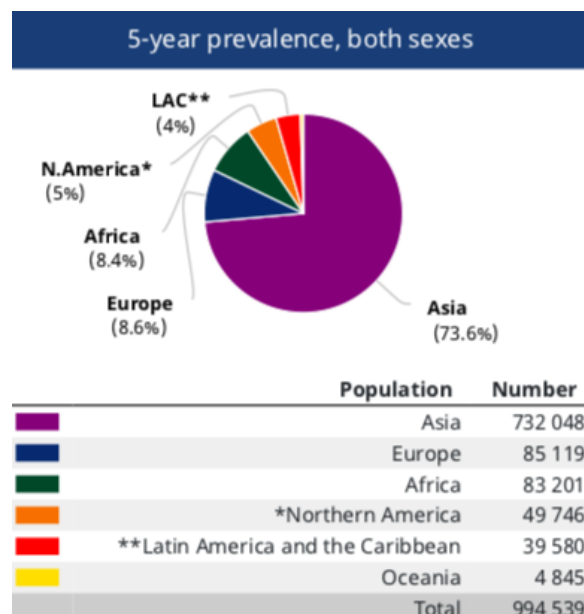


Abbildung 3: 5-Jahres Prävalenz leberbezogener Krebserkrankungen; 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3]

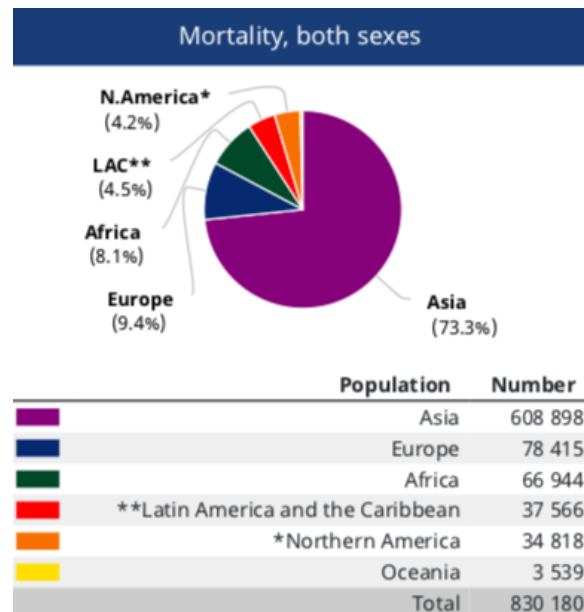


Abbildung 4: Mortalität leberbezogener Krebserkrankungen; 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3]

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

90 % der HCCs entwickeln sich primär auf dem Boden einer Leberzirrhose, davon sind 50 % durch eine chronische Hepatitis B verursacht und 25 % der Patienten leiden an einer chronischen Hepatitis C. Die Subtypen der Hepatitis Viren B und C gelten als karzinogen. Eine chronische Hepatitis B kann auch ohne eine zuvor verursachte Zirrhose ein HCC bedingen. [1] Dabei stellen eine erhöhte Viruslast, sowie erhöhte Transaminasenwerte ein steigendes Risiko für eine HCC-Entwicklung dar [2, 4, 5]. Andere Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs sind zum einen weitere Ursachen einer Leberzirrhose, wie Alkoholkonsum, Hämochromatose, aber auch die nichtalkoholische Steatohepatitis oder Aflatoxin [1].

In Deutschland gilt die Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion sowie der Alkoholkonsum als Hauptursache eines HCCs. Gleichzeitig steigt im Rahmen der zunehmenden Inzidenz des metabolischen Syndroms und das Risiko an einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) bzw. nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) zu erkranken. Diese können wie zuvor genannt, ebenfalls ursächlich für ein primäres Leberzellkarzinom sein. [2, 6]

Tabelle 1: Regionale Häufigkeit von Risikofaktoren der HCC-Entstehung, angelehnt an Malek et al. [7]

	HCV	HBV	Alkohol	andere
Europa	60-70	10-15	20	10
Nordamerika	50-60	20	20	10 (NASH)
Asien und Afrika	20	70	10	10 (Aflatoxin)
Japan	70	10-20	10	10
weltweit	31	54	15	-

1.4 Stadieneinteilung des HCCs

Wie die meisten Karzinome in Deutschland wird das HCC nach der *Tumour-Node-Metastasis*-Klassifikation (TNM-Klassifikation) eingeteilt. Dabei werden pathologische Kriterien wie Tumorgröße und Gefäßinvasion beachtet. [8]

Tabelle 2: angelehnt an die TNM-Klassifikation (UICC, 2010) [1]

T1	Solitärer Primärtumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Primärtumor mit Gefäßinvasion, oder multiple Primärtumore < 5 cm
T3a	Multiple Primärtumore > 5 cm
T3b	Invasion größerer Äste der V. porta oder Vv. hepaticae
T4	Tumor mit direkter Infiltration von umliegenden Organen, mit Ausnahme der Gallenblase oder Perforation des viszeralen Peritoneums
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M1	Fernmetastasen

In der klinischen Anwendung hat das *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System* (BCLC) eine größere Bedeutung [9]. Es berücksichtigt sowohl die *TNM*-Klassifikation als auch die Leberfunktion, sowie den klinischen Zustand der Patienten [8]. So können prognostische Aussagen getroffen und Therapiekonzepte entwickelt werden. Die Leberfunktion wird anhand der *Child-Pugh*-Klassifikation beurteilt [5]. Der *Performance Status* (PST) der *Eastern Co-operative of Oncology Group* (ECOG) beschreibt den physi-

schen Zustand der Patienten. Anhand dieser Kriterien erfolgt die Stadieneinteilung in die folgenden fünf Gruppen [5]:

- Sehr frühes Stadium (BCLC Stadium 0)
- Frühes Stadium (BCLC Stadium A)
- Intermediäres Stadium (BCLC Stadium B)
- Fortgeschrittenes Stadium (BCLC Stadium C)
- Endstadium (BCLC Stadium D) [5]

(Siehe Abbildung 3)

1.5 Leitliniengerechte Therapie

Die europäische Arbeitsgemeinschaft „European Association for the Study of the Liver“ (EASL) sowie die „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.“ (AWMF) geben in regelmäßigen Abständen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie leberbezogener Erkrankungen heraus, die den aktuellen Stand der Forschung abbilden [5]. Während der Erstellung dieser Arbeit erschien im Juni 2021 eine aktualisierte Version der S3-Leitlinie "*Diagnostik und Therapie des HCC und der biliären Karzinome Version 2.0*". Diese umfasst nun im Gegensatz zu der Version 1.0 aus dem Jahr 2013 zwei Tumorentitäten. [9] Im Folgenden sind die Grundzüge der Therapie und Diagnostik des HCCs anhand der aktuellen Leitlinie abgebildet.

1.5.1 Lebertransplantation und Resektion

Ein passendes Therapiekonzept sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden [2, 9].

Prinzipiell werden dabei operative, interventionelle und systemische Therapieansätze unterschieden.

Die Lebertransplantation ist nicht nur die Therapie des primären Leberzellkarzinoms, sondern auch der zumeist zugrundeliegenden Leberzirrhose. Anhand der Mailand-Kriterien (eine Läsion < 5 cm, max. drei Läsionen < 3 cm, entsprechend dem BCLC Stadium A) wird die Indikation zur Transplantation gestellt [2].

Zu den absoluten Ausschlusskriterien für die Transplantation zählen die extrahepatische Tumorausdehnung, die makrovaskuläre Infiltration und die Fernmetastasierung [2, 6]. Durch diese Selektion der Patienten wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 70 % nach Lebertransplantation erreicht [2].

Zur Einhaltung der Mailand-Kriterien während der Wartezeit auf ein Spenderorgan oder zum Erreichen der Mailand-Kriterien, kommen Bridging- oder Downstagingverfahren zum Einsatz. Dabei wird z.B. mittels Resektion die Tumormasse verringert oder durch lokoregionäre Ablations- oder transarterielle Verfahren der Tumor verkleinert. [9]

Als weiteres operatives Vorgehen kommt die Leberresektion zur Anwendung. Entsprechend der neuen S3-Leitlinie soll eine Resektion erfolgen, sofern eine vollständige Resektion möglich ist und keine Zirrhose vorliegt. Falls eine Zirrhose der Leber besteht, soll eine Resektion erfolgen, wenn entweder eine einzelne HCC-Läsion >3 cm vorliegt und eine funktionelle Resektion möglich ist oder multiple HCC-Läsionen innerhalb der Mailand-Kriterien vorliegen. [9] Die Resektabilität hängt nicht nur von der Tumorgöße oder der portalen Hypertension ab, sondern auch von der extrahepatischen Tumormanifestation, der Komorbidität sowie der Lagebeziehung zu den Gefäßen [2]. Die Leberresektion kann laparoskopisch oder per Laparotomie erfolgen [9].

1.5.2 Ablative Verfahren: Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation

Es gibt eine Vielzahl an leberbezogenen, interventionellen, ablativen Therapieverfahren. Entsprechend der aktuellen Studienlage sollen thermoablative Verfahren nach Möglichkeit vorgezogen werden [9].

Das Prinzip aller thermoablativen Verfahren beruht auf der Applikation von Wärme, die auf verschiedene Arten induziert wird, entweder durch hochfrequenten Wechselstrom (RFA) oder durch Einbringen von Mikrowellen (MWA). Es sollten Temperaturen zwischen $50-100^{\circ}\text{C}$ erzielt werden, wodurch es zur Denaturierung und Koagulationsnekrose des Tumorgewebes kommt [10]. Bezüglich des bestgeeigneten ablativen Verfahren gibt es zahlreiche Studien, die bisher jedoch keine hohe Evidenz zu einer expliziten Empfehlung bieten. Die Arbeit von Shibata et al. verglich beispielsweise die RFA mit der MWA; hier ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden Verfahren hinsichtlich des therapeutischen Effekts und Nebenwirkungsprofils [11].

Die Tumorresektion steht der RFA gleichwertig gegenüber [12]. Beide Methoden können bei kleinen HCC-suspekten Läsionen unter 5 cm und vorliegender Zirrhose therapeutisch angewendet werden [2]. Ob eine RFA oder Resektion durchgeführt wird, sollte vom Ausmaß der portalen Hypertension und Komorbidität abhängig gemacht werden [2]. Da die RFA ein besseres Nebenwirkungsprofil vorweist, sollte bei einer erhöhten Komorbidität eine RFA einer Resektion vorgezogen werden [2]. Die RFA kann perkutan, laparoskopisch oder offen durchgeführt werden. Die perkutane Durchführung gilt als nebenwirkungsärmer, ist jedoch fallweise durch schwer zugängliche Leberläsionen oder durch die intraoperative Leberinspektion limitiert [2].

1.5.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die sogenannte transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein Verfahren, bei dem intraarteriell Cytostatika und Embolisate appliziert werden, um das Tumorgewebe zu devaskularisieren [2]. Embolisate, z.B. Gelfoam-Partikel oder Polyvenyl-Alkohol-Partikel, sollten gleichzeitig mit Zytostatika, wie z.B. Antrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin), appliziert werden [2].

Die Indikation zur TACE soll im BCLC Stadium B gestellt werden, sofern keine kurativen Therapieansätze möglich sind und die Leberfunktion erhalten ist [9]. Die Chemoembolisation kann mehrmals wiederholt werden, um eine komplette Tumornekrose zu erreichen. Weiterhin ist die TACE ein etabliertes Verfahren zum Überbrücken der Wartezeit bis zur Transplantation, um ein Ausscheiden innerhalb der Mailand-Kriterien zu verhindern. [2]

1.5.4 Strahlentherapie

Bezüglich der Strahlentherapie werden intrakorporale und extrakorporale Verfahren unterschieden.

Zu der intrakorporalen Strahlentherapie zählt zum einen die selektive interne Bestrahlung (SIRT) und zum anderen die bildgesteuerte interstitielle Brachytherapie. Beide Methoden sind neuere Therapieansätze, die noch in der Erprobung sind [10].

Die selektive interne Strahlentherapie kombiniert die arterielle Mikroembolisation mit einer interstitiellen Hochdosisstrahlentherapie. Hierbei werden mit Yttrium-90 beladene Partikel über die Leberarterie appliziert [10]. Über den Blutfluss gelangen diese radioaktiven Mikrosphären in die kleinen Blutgefäße des Tumorbetts und geben dort die Strahlendosis gezielt ab, sodass das umliegende Lebergewebe geschont wird [13]. Bei der interstitiellen Brachytherapie erfolgt die bildgesteuerte Einlage eines Therapiekatheters in das Tumorgewebe. Über diesen wird eine Strahlenquelle, z.B eine Iridium-92-Quelle, für eine einzeitige Bestrahlung positioniert und mittels einer Computertomographie (CT) anschließend die Behandlungsregion festgelegt [10].

Zu den extrakorporalen Verfahren zählt die Hochpräzisionsradiotherapie, die sogenannte *Stereotactic Body Radiotherapy* (SBRT). Hierbei wird ohne einen invasiven Eingriff radioaktive Strahlung bildgesteuert präzise appliziert. Sie kann dann indiziert werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht möglich sind [9].

1.5.5 Systemtherapie

Hinsichtlich der Systemtherapie des HCCs ergibt sich aufgrund des Fortschritts in der Immuntherapie eine stetige Neuerung der Empfehlungen.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt als Erstlinientherapie die Kombination aus zwei Antikörpern. Zum einen Atezolizumab, einem Antikörper der direkt an den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) bindet und zum anderen Bevacizumab, einen Angiogenesehemmer, der sich gegen den Gefäßwachstumsfaktor *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) richtet [9].

Die Systemtherapie soll erst im fortgeschrittenen Stadium BCLC B oder C, mit Fernmetastasierung oder bei Tumoren in früheren Stadien, die durch leberbezogene Verfahren nicht therapiert werden können, erfolgen. Als Voraussetzung zur Durchführung ei-

ner Systemtherapie ist eine erhaltene Leberfunktion obligat (*Child-Pugh-Stadium A*) [9].

Bei Versagen der Antikörpertherapie oder bestehender Kontraindikation sollen als Zweitlinientherapie Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Lenvatinib zum Einsatz kommen [9]. Sorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der das Tumorwachstum und die Angiogenese hemmt, indem er sowohl auf den *Mitogene Activated Protein-Kinase* (MAP)-Signalweg, als auch auf den Rezeptor-Tyrosinkinasen abzielt [14]. Bei Nichtansprechen der Therapie bestehen weitere Therapieoptionen mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren z.B. Regorafenib und Cabozantinib oder mit einem VEGFR2-Antikörper Ramucirumab [9].

Weitere systemische Maßnahmen, die sich zudem präventiv auf die HCC-Entstehung auswirken, sind zum einen die Hepatitis-B-Impfung und zum anderen die Therapie der Hepatitis C mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) wie Sofosbuvir. Dies bewirkt eine Reduktion der Viruslast und senkt somit das Risiko für die Entstehung eines HCCs [2].

1.6 Leitliniengerechte Diagnostik

Entsprechend der S3-Leitlinie sollten allen Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B und C oder Fettleberhepatitis eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden [9]. Im Rahmen der Früherkennung soll eine Ultraschalldiagnostik halbjährlich erfolgen und ggf. eine AFP-Bestimmung ergänzend durchgeführt werden [9].

Patienten mit unklaren Leberherden < 1 cm sollten nach drei Monaten mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Verfahrens kontrolliert werden [9].

Bei klinischem Verdacht auf ein HCC soll dieses mittels seiner typischen Kontrastmitteldynamik in der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (CE-MRT) nachgewiesen werden. Sofern der MRT-Befund ein unklares Kontrastmittelverhalten aufweist, soll im Falle eines kurativen Ansatzes eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie (CE-CT) oder kontrastmittelverstärkter Sonographie (CEUS) durchgeführt werden [9].

Als Staging-Diagnostik sollte ein CE-CT von Thorax und Abdomen erfolgen, sofern nicht bereits die durchgeführte MRT das gesamte Abdomen abdeckt. In diesem Fall ist ergänzend eine native CT-Thorax ausreichend. [9]

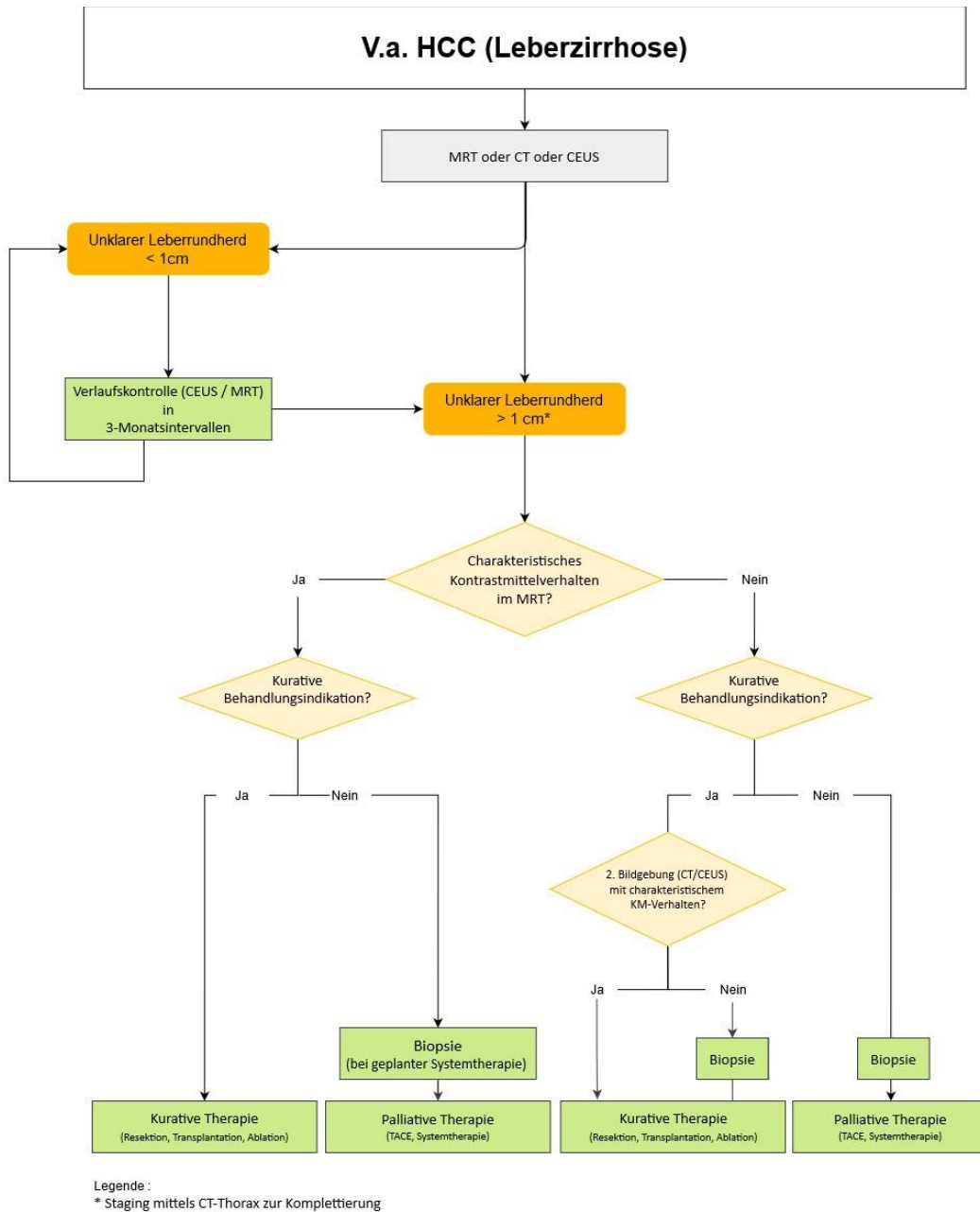


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberndherden [9]

1.6.1 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebenden kontrastmittelverstärkten Verfahren CE-MRT, CE-CT und CEUS machen sich das typische Perfusionsverhalten der Leber zunutze. Durch die doppelte Blutversorgung der Leber, zum einen durch die Äste der Arteria hepatica und zum anderen durch das Pfortadersystem, ist es möglich, drei Kontrastmittelphasen zu unterscheiden [15].

-
- Circa 16-30 Sekunden nach intravenöser Injektion des Kontrastmittels tritt die arterielle Phase ein. Dabei werden die Äste der Arteria hepatica komplett mit Kontrastmittel gefüllt [16].
 - Circa 30 bis maximal 120 Sekunden nach intravenöser Injektion tritt die portalvenöse Phase ein, in der es zu einer kontinuierlich fortschreitenden und später kompletten Kontrastierung des Leberparenchyms kommt [16].
 - Circa 120 bis 180 Sekunden nach intravenöser Injektion stellt sich die Spätphase bzw. parenchymatöse Phase ein, in der die Kontrastierung des Leberparenchyms abnimmt [16].

Aufgrund der Arterialisierung, sowie der arterioportalen und arteriovenösen Shunts des HCC-Gewebes, kommt es zu einer charakteristischen arteriellen Hypervaskularisierung bzw. *Hyperenhancement* (APHE). Darauf folgt ein progressives Kontrastmittelauswaschen, das sogenannte *Washout*, bis hin zur Kontrastmittelumkehr in der portalvenösen Phase. Dies gilt nach der S3-Leitlinie als sicherer Nachweis eines HCCs [9, 15, 16].

1.6.1.1. Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS)

Zur Beurteilung und Standardisierung der radiologischen Befunde wurde durch das „*American College of Radiology*“ das „*Liver Imaging Reporting and Data System*“ (LIRADS) etabliert [17].

Schelhaas et al hat jüngst gezeigt, dass der neu entwickelte CEUS-basierte Diagnosealgorithmus eine hohe diagnostische Treffsicherheit für HCCs bei Hochrisikopatienten aufweist [18].

Im Folgenden werden die Kriterien zur Auswertung kontrastmittelverstärkter Aufnahmen erläutert.

Das APHE, welches unter anderem für die Diagnose eines HCCs ausschlaggebend ist, erscheint im Bild echoreicher als das restliche Leberparenchym und weist keinen Randsaum oder periphere, diskontinuierliche kugelförmige Morphologie auf. Es kann entweder im gesamten Knoten oder nur in einem Teil des Knotens nachgewiesen werden. Die Hypervaskularisierung sollte während der arteriellen Phase, in der Regel etwa 10-20 s bzw. 30-45 s nach Injektion des Kontrastmittels, ausgewertet werden [19]. Das Auftreten eines APHEs in der CE-CT oder CE-MRT kann bei einer Vielzahl von sowohl gut-

artigen als auch bösartigen fokalen Leberbefunden, sowie bei arterioportalen Shunts registriert werden. Arterioportale Shunts werden häufig sowohl auf CE-CT- als auch CE-MRT-Aufnahmen als APHE dargestellt, zeigen jedoch keine Auswaschung auf späteren Phasenbildern. Dieses Erscheinungsbild ist daher in der CE-CT und CE-MRT nicht spezifisch für ein HCC, sodass Folgeuntersuchungen erforderlich sein können. Der CEUS zeigt im Vergleich hierzu kein APHE in Gegenwart von bekannten arterioportalen Shunts. Daher hat das Auftreten eines APHEs im CEUS eine größere Signifikanz als die Beobachtung in der CE-CT oder CE-MRT. Aufgrund dessen sollte eine Leberläsion, die im CEUS ein typisches APHE-Muster aufzeigt, als kontrollbedürftig bzw. HCC-verdächtig charakterisiert werden (CEUS LR-3, LR-4 oder LR-5) [19].

Ein weiterer Vorteil des CEUS für die Beurteilung von Leberknoten ist die präzise Darstellung der Arterien in den verdächtigen Läsionen zum Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion in der frühen arteriellen Phase. Dysmorphe Gefäßverläufe und zentripetale Füllung eines Knötchens sind beide mit einem HCC assoziiert [19].

Das schon zuvor genannte *Washout* gilt als weiteres bildgebendes Kriterium für eine HCC-Läsion. Es beschreibt die Verringerung der Kontrastmittelanreicherung in einem Knoten, ganz oder teilweise, im Bezug zum restlichen Leberparenchym. In der CE-CT oder CE-MRT ist das Auftreten eines *Washouts* eines der Hauptmerkmale für ein HCC (LR-5). Im CEUS haben allerdings alle malignen Läsionen, einschließlich HCC, intrahepatischer cholangiozellulärer Karzinome (iCCA) und Metastasen, die Tendenz ein *Washout* hervorzurufen. Der Unterschied im CEUS zwischen typischen hepatozellulären Läsionen (CEUS LR-3, LR-4 und LR-5) und malignen Tumoren mit Anreicherungsmerkmalen, die nicht spezifisch für ein HCC sind (CEUS LR-M), beruht auf dem Beginn und dem Grad des Auswaschens [19].

Wenn der Beginn des *Washouts* innerhalb von 60 Sekunden nach der Kontrastmittelinjektion detektiert wird, bezeichnet man dies als "*early onset*". Wenn der Beginn des *Washouts* nach 60 Sekunden erkannt wird, spricht man von einem "*late onset*". Der Grad der Auswaschung eines Knotens wird im Verhältnis zum umgebenden Lebergewebe beurteilt. Eine ausgeprägte Auswaschung wird beschrieben, wenn der Leberknoten innerhalb von zwei Minuten nach der Kontrastmittelinjektion praktisch kontrastmittelfrei ist ("*punched out*"). Ein ausgeprägter Auswaschungseffekt deutet auf eine maligne, aber nicht HCC spezifische, Läsion hin (LR-M). Ein leichter Auswaschungseffekt wird diagnostiziert, wenn der Leberknoten weniger kontrastverstärkt ist als das umge-

bende Leberparenchym, aber immer noch ein gewisses Maß an Kontrastmittelverstärkung aufweist. Tritt dies nach zwei Minuten auf, wird dies immer noch als leichter Auswaschungseffekt kategorisiert. HCCs weisen typischerweise einen Auswaschungseffekt mit spätem Beginn (> 60 s) und leichtem Ausmaß auf (LR-5), während nicht hepatozelluläre Läsionen, einschließlich iCCA, ein frühes *Washout* aufzeigen [19].

1.6.1.1.1 CEUS-LI-RADS®

Entsprechend dem unten abgebildeten CEUS-LI-RADS® v2017 (siehe Abbildung 6) beschreibt die Kategorie LR-NC die Qualität des Scans und die Bedingungen, um eine valide Einschätzung treffen zu können. Unzulänglichkeiten der Technik oder Hindernisse im Zusammenhang mit dem Körperhabitus der Patienten oder der Beobachtungsgröße können alle zu einem technischen Versagen des CEUS führen. Als Konsequenz wird in diesen Fällen meist eine CE-CT oder CE-MRT empfohlen [19].

CEUS LR-TIV beschreibt das Vorliegen eines Thrombus in der Pfortader- und/oder der Lebervene. Die Identifizierung einer Weichteilmasse innerhalb des Venenlumens in Verbindung mit einem APHE und anschließenden *Washout* ist diagnostisch wegweisend für einen Tumorthrombus. Die meisten CEUS LR-TIV sind HCC-assoziiert, aber einige können ebenso mit einem iCCA, Hepatocholangiokarzinom oder anderen nicht HCC-verdächtigen malignen Läsionen in Verbindung stehen [19].

CEUS LR-1 definiert alle Läsionen, die definitiv gutartig sind, darunter z.B. Zysten, Fettablagerung und Hämangiome. In diesen Fällen wird eine Verlaufskontrolle in sechs Monaten empfohlen [19].

CEUS LR-2 schließt zum einen Läsionen < 10 mm mit isoechogener Kontrastmittelanreicherung ein und zum anderen zählen isoechogene Läsionen jeglicher Größe dazu, die nicht typisch hepatischen Fettablagerungen entsprechen. Außerdem werden LR-3-Knoten mit Größenstabilität seit > 2 Jahren dazugezählt. Die Läsionen, die typischerweise hierunter fallen, sind Regeneratknoten. Auch hier wird eine Verlaufskontrolle in 6 Monaten empfohlen [19].

Die Läsionen der Kategorie CEUS LR-M gelten als wahrscheinlich oder definitiv maligne Knoten, die nicht notwendigerweise HCC assoziiert sind. Diese Läsionen zeigen einen hauptsächlich soliden Knoten, mit insgesamt geringer Anreicherung in der arteriellen Phase. Ein „*early onset*“ *Washout* oder ein ausgeprägtes *Washout* innerhalb von

zwei Minuten nach der Kontrastmittelinjektion, welches zum sog. „punch out“ führt, sind charakteristisch. ICCAs, Hepato-Cholangiokarzinome und Metastasen machen die Mehrheit der als CEUS LR-M charakterisierten Tumore aus. Einige schwach differenzierte HCCs können ebenfalls ein solches Verteilungsmuster, insbesondere hinsichtlich der schnellen Auswaschung, aufzeigen. Bei unklarer Dignität ist häufig eine Biopsie erforderlich [19].

CEUS LR-3-Läsionen haben eine mittlere Malignitätswahrscheinlichkeit. Sie umfassen Knoten unabhängig von der Größe mit oder ohne APHE sowie mit oder ohne spätem und mildem *Washout*. Diese Läsionen sollten in einem Tumorboard gelistet sein, da engmaschigere Verlaufskontrollen oder Biopsien nötig sein können [19].

CEUS LR-4 Läsionen sind hochgradig verdächtig für ein HCC, erfüllen jedoch nicht die genauen Kriterien für diese Diagnose. Hierzu gehören Knoten mit APHE, aber ohne *Washout* und einer Größe von > 10 mm und solche Läsionen mit APHE und spätem *Washout*, leichtem Grad der Auswaschung, aber einer Größe von < 10 mm. Knoten > 20 mm ohne APHE, aber mit spätem *Washout* und leichtem Ausschwemmungsgrad können auch als CEUS LR-4 charakterisiert werden. In diesen Fällen wird meist zu einer Biopsie geraten [19].

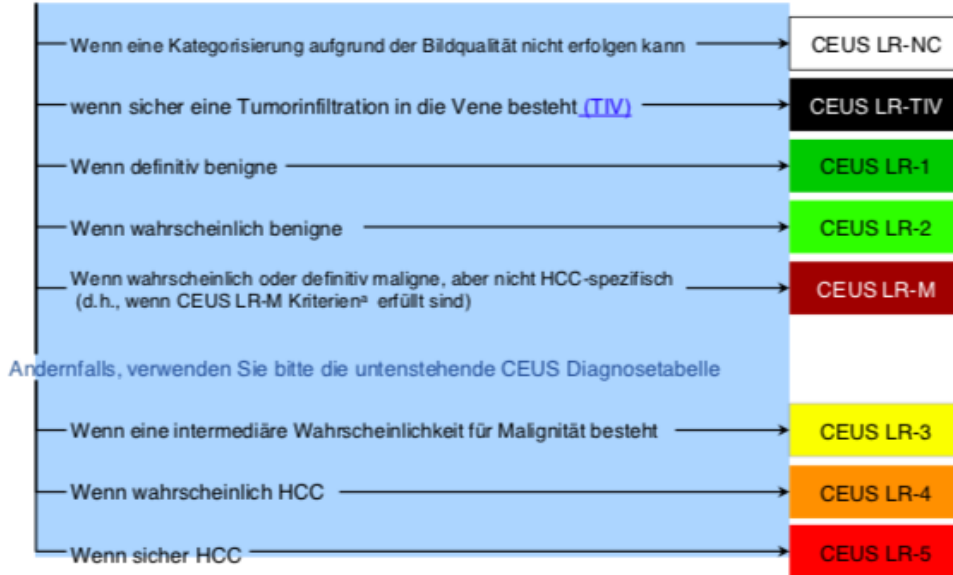
CEUS LR-5 diagnostiziert mit nahezu 100%iger Wahrscheinlichkeit ein HCC, so dass eine Abklärung mittels Biopsie vor einer Behandlung als nicht notwendig erachtet wird. Es gibt drei wesentliche Kriterien, die für die Diagnosestellung erfüllt sein müssen. Zum einen muss die Läsion größer als 10 mm sein, sowie ein typisches APHE und ein spätes und mildes *Washout* aufweisen [19].



CEUS LI-RADS® v2017 CORE

(bei Verwendung von CEUS mit reinem Blutpoolagens)

Unbehandelte, histologisch nicht gesicherte Observation, die bereits ohne CEUS bei Patienten mit einem hohem HCC-Risiko sichtbar ist.



CEUS – Diagnostabelle

Arteriell Hyperenhancement (APHE)	Kein APHE		APHE (nicht randständig ^b , nicht peripher unregelmäßig knotig ^c)	
	< 20	≥ 20	< 10	≥ 10
Kein Auswaschen	CEUS LR-3	CEUS LR-3	CEUS LR-3	CEUS LR-4
Spätes und mildes Auswaschen	CEUS LR-3	CEUS LR-4	CEUS LR-4	CEUS LR-5

a. CEUS LR-M Kriterien – eines der Folgenden Kriterien:

- randständiges APHE **ODER**
- frühes (< 60 s) Auswaschen **ODER**
- kräftiges Auswaschen

b. Randständiges APHE spricht für CEUS LR-M

c. Peripher diskontinuierlich und knotig spricht für Hämangiom (CEUS LR-1)

*Bei Unsicherheit hinsichtlich des Vorhandenseins eines Hauptmerkmals:
Charakterisieren Sie das Merkmal als "nicht vorhanden"*

Abbildung 6: CEUS LI-RADS® v2017[17]

1.6.2 Pathologie

Im Falle einer Leberläsion ≥ 1 cm mit einem untypischen Kontrastmittelverhalten, in einer palliativen Situation, aber mit Indikation für eine tumorgerichtete Therapie, soll eine Biopsie erfolgen [9].

Nach Gewebebegewinnung, entweder im Rahmen einer Biopsie, einer Leberteileresektion oder einer Lebertransplantation, soll die Typisierung nach der World Health Organisation (WHO)-Klassifikation erfolgen. Dabei sind mäßig und gering differenzierte HCCs von soliden intrahepatischen Cholangiokarzinomen und Metastasen abzugrenzen. Außerdem sollte das HCC von dem mischdifferenzierten Cholangiokarzinom oder von nicht malignen Befunden wie Regeneratknoten, fokale noduläre Hyperplasie (FNH), dysplastischen Knoten oder Adenomen unterschieden werden. Hierzu können immunhistologische Verfahren, molekularpathologische Untersuchungen und Spezialfärbungen notwendig sein [2].

Weiterhin soll im Rahmen der Befundung eines Leberteileresektats oder Explantats das Ausmaß des Tumors gemäß der TNM-Klassifikation im Sinne des Stagings beschrieben werden (siehe Tabelle 2). Außerdem wird der Differenzierungsgrad (Grading) und die Residualtumorsituation bestimmt [2, 9].

1.6.3 Laborchemische Diagnostik

Es gibt aktuell nur einen etablierten Biomarker, das Alpha Fetoprotein (AFP), welcher in der HCC-Diagnostik eingesetzt wird [2, 4, 5]. Dieser „Tumormaker“ kann unter anderem im Rahmen einer HCC-Erkrankung exprimiert werden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass das AFP bei chronischen Lebererkrankungen oder nicht-hepatozellulären Karzinomen und Metastasen ebenfalls exprimiert werden kann und infolgedessen die Spezifität für ein HCC gering ist. Daher wird es insbesondere zur Verlaufsbeurteilung, d.h. zur Einschätzung von Behandlungserfolgen oder Rezidiven, eingesetzt. Optional kann es auch additiv zur Ultraschalldiagnostik, im Rahmen der halbjährig empfohlenen Früherkennung bei Risikogruppen, angewendet werden [9]. Weitere Serummarker, wie z.B. Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), eine Vorstufe des Prothrombins, welche sich bei vorliegendem HCC im Serum anreichern kann, sind bei fehlenden prospektiven Daten in Europa aktuell nicht etabliert [9].

2 Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation soll die diagnostische Genauigkeit des CEUS im Vergleich zur CE-MRT und CE-CT untersucht werden. Auf den folgenden Seiten soll diese Fragestellung anhand der berechneten Testgüteparameter wie Sensitivität, Spezifität, dem positiven prädiktiven Vorhersagewert und dem negativen prädiktiven Vorhersagewert in Bezug auf die CEUS-Diagnostik untersucht werden.

Trotz des retrospektiven Charakters dieser Studie zeichnet sich diese Arbeit durch die hohe Anzahl der erfassten CEUS-Untersuchungen an einem spezialisierten Zentrum aus.

3 Material und Methoden

3.1 Studienrahmen

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, bei der die klinisch etablierten diagnostischen Verfahren, namentlich CE-MRT, CE-CT und Pathologie, mit der Aussagekraft des CEUS in der HCC- Diagnostik verglichen werden sollen.

Die Daten wurden in dem Zeitraum von 2004 bis 2018 am LMU-Klinikum am Campus Großhadern akquiriert. Zu den Einschlusskriterien zählen eine erfolgte Kontrastmittel-sonographie der Leber mit der Fragestellung nach HCC und mindestens ein weiteres bildgebendes Verfahren im maximalen Zeitabstand von 365 Tagen, oder eine durchgeführte pathologische Untersuchung.

Alle Untersuchungen der Kontrastmittelsonographie wurden durch denselben Experten durchgeführt. Es wurde zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchungen ein aktuelles High-End-Ultraschallgerät verwendet (Sequoia/S2000/S3000, Siemens Healthineers; HDI 5000/iU22/EPIQ 7/Affiniti, Philips Ultrasound; LOGIQ E9, GE Healthcare) mit einem Multihertz-Konvexschallkopf (C6-1 HD, C5-1, C4-1 and V4-1).

Zunächst wurde die standardmäßige Untersuchung im nativen B-Bild und in der farb-kodierten Duplexsonografie durchgeführt. Anschließend erfolgte die intravenöse Applikation des seit 2001 zugelassenen Kontrastmittels der zweiten Generation, SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien). Die Einzelinjektionsdosis betrug je nach Ultraschallsystem und Patientenhabitus zwischen 1,0 – 2,4 ml. Nach der Gabe des Ultraschallkontrastmittels wurden im Bolus 10 ml 0,9%-ige Kochsalzlösung injiziert. Eine einzelne Injektion konzentrierte sich in der Regel auf eine Läsion, wobei der Schallkopf während der arteriellen Phase und oft während des gesamten Scans in einer festen Position gehalten wurde. Wiederholte Injektionen konnten zur Beurteilung weiterer Läsionen durchgeführt werden. Die ausführliche Aufklärung der Patienten über die Risiken der kontrastmittelverstärkten Sonografie fand im Vorfeld statt. Die Untersuchungen wurden als dynamische Bildsequenz aufgenommen und digital archiviert („*cine mode*“).

3.2 Prinzip der Kontrastmittelsonographie

Die Eigenschaft des Ultraschallkontrastmittels besteht darin, viele kleine Grenzflächen zu schaffen und dadurch Impedanzdifferenzen zu erzeugen, welche wiederum als gesteigerte Echogenität vom Ultraschallsystem detektiert werden können [20].

Das Kontrastmittel besteht hierbei aus Mikrobläschen, welche mit den ausgesandten Schallwellen des Ultraschallkopfes in spezifischer Art und Weise interagieren. Die applizierten Mikrobläschen des üblicherweise verwendeten Ultraschallkontrastmittels in Europa bestehen aus einem Kern aus Schwefelhexafluorid (SF₆), einem chemisch inerten Gas, welches von einer stabilisierenden und gleichzeitig flexiblen Phospholipid-Membranschicht umhüllt ist (Shell) [21]. Der Gasanteil des Mikrobläschens wird überwiegend respiratorisch eliminiert und die Anteile der Phospholipidhülle werden endogen über die Leber metabolisiert [20].

Der durchschnittliche Durchmesser eines Mikrobläschens beträgt ca. 2,5 µm mit einer Größenvariation von ca. 1 -10 µm, dies entspricht ungefähr der Größe eines Erythrozyten [21]. Das Ultraschallkontrastmittel tritt aufgrund des Durchmessers im Gegensatz zu den herkömmlichen CT- oder MRT-Kontrastmitteln nicht ins Interstitium über, sondern verbleibt in der Blutbahn. Es agiert intraluminal als sogenanntes *Bloodpool*-Kontrastmittel und ist hierbei uneingeschränkt kapillargängig [21]. Da das Kontrastmittelverhalten als äquivalent zur Durchblutung angesehen wird, kann durch diese Eigenschaft die Gewebesperfusion besser beurteilt werden. So kann das dynamische Kontrastmittelverhalten in der arteriellen Phase, der portalen Phase und der Spätphase mittels Sonographie beurteilt und dokumentiert werden.

Moderne Ultraschallsysteme arbeiten mit speziellen kontrastmittelspezifischen Techniken mit niedriger Sendeintensität (Mechanischer-Index) [MI < 0,16]. Diese basieren auf der nichtlinearen akustischen Interaktion zwischen Ultraschallwellen und stabilisierten Mikrobläschen, welche die Destruktion der Bläschen minimiert und somit die Untersuchung in Echtzeit ermöglicht [21]. Im Gegensatz zum B-Bild wird durch die nichtlineare Oszillation der Mikrobläschen ein von der lokalen Durchblutung abhängiger, zusätzlicher Kontrast ermöglicht [21].

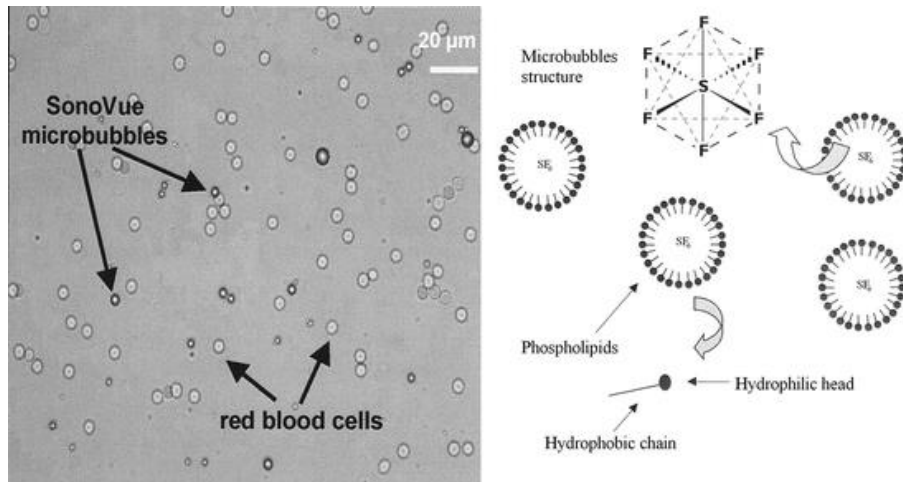


Abbildung 7: Mikroskopie und schematische Darstellung eines SonoVue Mikrobläschens [26]

3.3 Datenerfassung

Die Daten wurden retrospektiv aus Bildgebungsbefunden, Arztbriefen und Pathologieberichten erhoben, im Rahmen dieser Arbeit anonymisiert und zur weiteren statistischen Auswertung direkt in eine Excel-Datei (Microsoft[®] Excel für Mac /Version 16.22) eingetragen.

Folgende Daten wurden hierbei erhoben bzw. abgeleitet:

- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der CEUS-Untersuchung
- Geschlecht
- Datum der CEUS-Untersuchung
- Befundergebnis CEUS mit der Fragestellung: HCC ja oder nein
- Größe der Läsion (wenn angegeben)
- Datum der CT-Untersuchung
- Befundergebnis CT mit der Fragestellung: HCC ja oder nein
- Datum der MRT-Untersuchung
- Befundergebnis MRT mit der Fragestellung: HCC ja oder nein
- Datum der Pathologie
- Befundergebnis Pathologie mit der Fragestellung: HCC ja oder nein
- Methode der Pathologie: Biopsie, Teilresektion und Transplantation

Tabelle 3: Deskriptive Auswertung der erhobenen Daten

	CEUS	Pathologie	MRT	CT
Anzahl Untersuchungen	385	124	308	234
Anzahl Untersuchungen(%)	100	32,2	80	60,8
Ja	250	88	193	159
Ja (%)	64,9	71	62,7	67,9
Nein	135	36	115	75
Nein (%)	35,1	29	37,3	32,1
Zeitraum max. (d)		1001	361	266
Zeitraum min. (d)		0	0	0
Zeitraummittelwert (d)		108	39	24
Anzahl der Patienten	348	114	277	214
Männlich	249	79	200	158
Männlich (%)	71,6	69,3	72,1	73,8
Weiblich	99	35	77	56
Weiblich (%)	28,4	30,7	27,8	26,2
Alter Mittelwert	62	62	61	63
Alter Minimum	20	20	20	20
Alter Maximum	89	88	87	89
Biopsie				56
Biopsie (%)				56,6
Teilresektion				17
Teilresektion (%)				17,2
Transplantation				26
Transplantation (%)				26,3

Tabelle 4: Größenangabe der detektierten Läsionen

	CEUS	MRT	CT
Anzahl der dokumentierten Größenangaben	104	76	53
minimale und maximale Größe in cm	0,7-16	0,7-19,2	0,7-11

3.4 Patientenkollektiv

Es konnten insgesamt 352 Patienten identifiziert werden, die für diese Studie potentiell in Frage kamen. Vier Patienten (Nr. 196, 264, 266, 268) erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien im Nachhinein nicht vollständig, da die Referenzbildgebung zur Kontrastmittelsonographie in einem Zeitabstand von mehr als 365 Tagen erfolgte, so dass sie von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen wurden. Somit handelt es sich um eine Kohorte von 348 Patienten, bei denen 385 kontrastmittelverstärkte Sonographien und mindestens eine weitere Bildgebung durchgeführt wurden, d.h. 27 Patienten haben ein weiteres *Follow-up* mittels der Kontrastmittelsonographie erhalten, drei Patienten erhielten insgesamt drei CEUS-Untersuchungen und bei einem Patienten wurden innerhalb der 15 Jahre fünf *Follow-ups* mittels CEUS durchgeführt. Die Pathologieuntersuchungen sind häufig erst nach einem längeren Zeitabstand erfolgt, sodass der maximale Zeitabstand zum CEUS 1001 Tage betrug. Unter den untersuchten Probanden waren 249 (72 %) Männer und 99 (28 %) Frauen (siehe Abbildung 8), mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. Der jüngste Patient war 20 und der älteste 89 Jahre alt. Es wurden insgesamt 308 (80 %) MRT-Untersuchungen durchgeführt, 234 (61 %) CTs und in 124 (32 %) Fällen eine Pathologie veranlasst (siehe Abbildung 9). Die kleinste beschriebene Leberläsion betrug dabei 0,7 cm und die größte 19,2 cm. Insgesamt wurden drei Arten der histologischen Diagnosesicherung unterschieden: So wurden in 57 % der pathologischen Untersuchungen Biopsien durchgeführt, in 17 % der Fälle erfolgte eine Leberteileresektion und zu 26 % fand eine Lebertransplantation und damit die Untersuchung der gesamten Leber statt (siehe Abbildung 10).

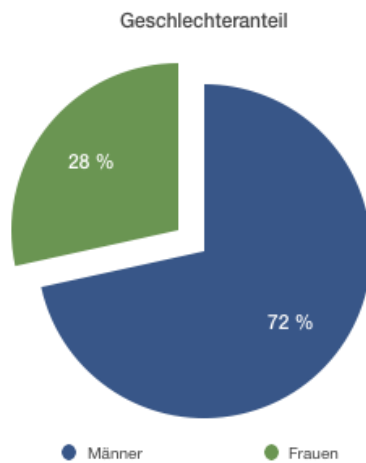


Abbildung 8: Männer- und Frauenanteil der Studienkohorte in %

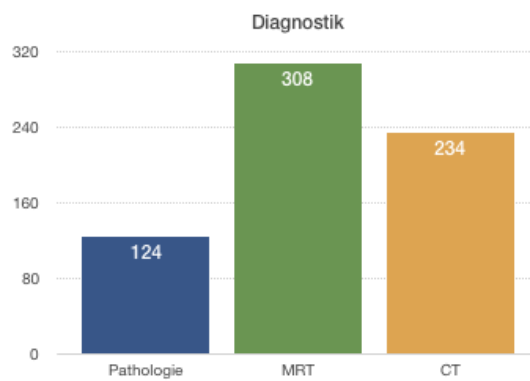


Abbildung 9: Anzahl der verwendeten Untersuchungsmethoden (Pathologie, MRT, CT)

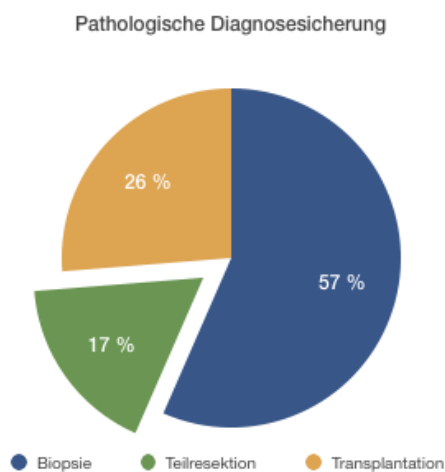


Abbildung 10: Art der histologischen Sicherung

4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „*IBM Statistical Package for the Social Science Version 21*“ (SPSS). Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für stetige Variablen wurden Mittelwerte, Minimum und Maximum berechnet. Zur Untersuchung der Wertigkeit des CEUS wurde die Sensitivität, Spezifität, sowie der positive und negative prädiktive Wert im Vergleich zu den jeweiligen bildgebenden Verfahren CT, MRT und zum Referenzstandard Pathologie berechnet. Hierzu wurden verschiedene Vierfeldertafeln erstellt. Aus diesen kann die Sensitivität entnommen werden, welche die Prozentzahl an HCC erkrankter Personen angibt, die tatsächlich durch CEUS erkannt wurden. Sie ist definiert als Quotient aller positiv getesteter Patienten durch die Anzahl aller tatsächlich an einem HCC erkrankten Personen. Ebenso ist die Spezifität zu entnehmen. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher der CEUS eine gesunde Person auch als gesund erkennt. Sie wird als Quotient aus der Anzahl negativ getesteter Patienten durch die Anzahl aller tatsächlich gesunden Patienten berechnet. Weiterhin wurde der positive Vorhersagewert (PPV) berechnet. Dieser dient als Parameter zur Einschätzung, wie viel Personen, bei denen ein HCC im CEUS festgestellt wurde, auch tatsächlich an einem solchen erkrankt sind. Den Vierfeldertafeln ebenfalls zu entnehmen ist der negative prädiktive Wert (NPV), welcher angibt, wie viele Personen durch den CEUS als gesund eingestuft wurden und auch tatsächlich nicht an einem HCC erkrankt sind [22].

Durch die teils großen Zeitintervalle zu pathologischen Referenzuntersuchungen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Selektion der Untersuchungen, die in einem Zeitabstand von bis zu 90 Tagen zur CEUS-Untersuchung stattfanden, durchgeführt. Außerdem wurden anschließend, um die Sensitivität und Spezifität des CEUS bestmöglich zu bestimmen, alle Fälle, die den gleichen Befund in CT, MRT und der Pathologie ergaben, selektiert. Mit dieser Selektion wurden erneut die Sensitivität und Spezifität des CEUS berechnet.

4.1 Vergleich von CEUS und Pathologie

Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität des CEUS; Pathologie als Referenz

	Pathologie Ja	Pathologie Nein	Gesamt
CEUS Ja	85	13	98
CEUS Ja (%)	96,6	36,1	79
CEUS Nein	3	23	26
CEUS Nein (%)	3,4	63,9	21
Gesamt	88	36	124
Gesamt (%)	100	100	100

Die erste Berechnung vergleicht die beiden diagnostischen Verfahren CEUS und Pathologie bezüglich der HCC-Diagnostik. Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurde eine Kreuztabelle berechnet (Tabelle 5). Die Ergebnisse zeigen eine Sensitivität des CEUS zur Erkennung eines HCCs von 97 % ($p < 0,001$) und eine Spezifität von 64 % ($p < 0,001$). Beide Ergebnisse sind höchst signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 ‰.

Tabelle 6: PPV und NPV des CEUS; Pathologie als Referenz

	Pathologie Ja	Pathologie Nein	Gesamt
CEUS Ja	85	13	98
CEUS Ja (%)	86,7	13,3	100
CEUS Nein	3	23	26
CEUS Nein (%)	11,5	88,5	100
Gesamt	88	36	124
Gesamt (%)	71	29	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 6) ist der positive und negative prädiktive Wert zu entnehmen. Die Berechnung dieser Parameter bezieht sich auch hier auf die Annahme, dass der Pathologiebefund dem tatsächlichen Gesundheitsstatus entspricht. Demzufolge liegt der positive Vorhersagewert bei ca. 87 % ($p < 0,001$) und der negative Vorhersagewert

bei 89 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass in 89 % der Fälle der CEUS ein HCC erkennt und der Patient auch tatsächlich an einem HCC erkrankt ist. In 87 % der Fälle erkennt der CEUS auch einen tatsächlich gesunden Patienten.

Tabelle 7: Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss von 34 CEUS-Untersuchungen mit einem Zeitabstand von > 90 Tagen zur histologischen Untersuchung

	Pathologie Ja	Pathologie Nein	Gesamt
CEUS Ja	61	9	70
CEUS Ja (%)	95,3	34,6	77,8
CEUS Nein	3	17	20
CEUS Nein (%)	4,7	65,4	22,2
Gesamt	64	26	90
Gesamt (%)	100	100	100

Da theoretisch von einer, aufgrund des großen Zeitabstandes zwischen CEUS und histologischer Untersuchung, möglichen Verfälschung der Ergebnisse ausgegangen werden kann, wurden 34 pathologische Untersuchungen, die in einem Zeitabstand von mehr als 90 Tagen zu einer CEUS-Untersuchung stattfanden, ausgeschlossen. Entsprechend des selektierten Kollektivs wurde erneut die Sensitivität und Spezifität des CEUS berechnet. Demnach liegt die Sensitivität danach bei 95 % ($p < 0,001$) und die Spezifität bei 65 % ($p < 0,001$) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von < 1 ‰ (siehe Tabelle 7).

Tabelle 8: Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss von 56 CEUS-Untersuchungen, mit lediglich durchgeführter Biopsie

	Pathologie Ja	Pathologie Nein	Gesamt
CEUS Ja	44	7	51
CEUS Ja (%)	93,6	33,3	75
CEUS Nein	3	14	17
CEUS Nein (%)	6,4	66,7	25
Gesamt	47	21	68
Gesamt (%)	100	100	100

Ein weiteres Argument für eine erneute Sensitivitätsanalyse ist die unterschiedliche Probengewinnung zur histologischen Sicherung. Dabei ist davon auszugehen, dass aufgrund der größeren Menge an Gewebegewinnung bei einer Leberteilresektion oder Lebertransplantation genauer ist als eine punktuelle Biopsie. Daher wurde auch hier nach Ausschluss aller 56 Biopsien die Sensitivität und Spezifität berechnet. Danach ergab sich eine Sensitivität von 94 % ($p < 0,001$) und eine Spezifität von 67 % ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 8).

4.2 Vergleich von CEUS und CE-MRT

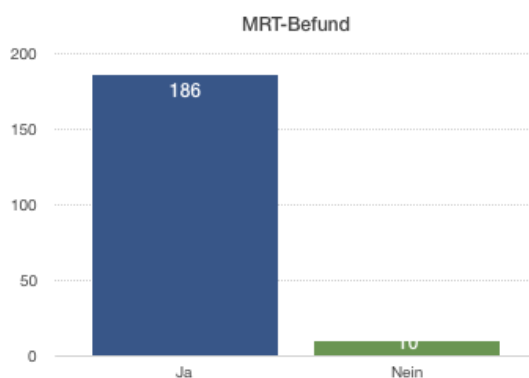


Abbildung 11: positive (Ja) bzw. negative (Nein) HCC-Diagnose anhand des MRT-Befundes

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität des CEUS; MRT als Referenz

	MRT Ja	MRT Nein	Gesamt
CEUS Ja	186	10	196
CEUS Ja (%)	96,4	8,7	63,6
CEUS Nein	7	105	112
CEUS Nein (%)	3,6	91,3	36,4
Gesamt	193	115	308
Gesamt (%)	100	100	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 9) ist die Sensitivität und Spezifität des CEUS unter der Annahme zu entnehmen, dass der MRT-Befund dem tatsächlichen Gesundheitsstatus

der Patienten entspricht. Demzufolge liegt die Sensitivität bei 96 % und die Spezifität bei 91 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass 96 % der Patienten an einem HCC erkrankt sind und auch durch den CEUS als erkrankt eingestuft wurden. In 91 % der Fälle wurde mittels des CEUS eine gesunde Person auch als gesund erkannt. Beide Ergebnisse sind ebenfalls höchst signifikant.

Tabelle 10: PPV und NPV des CEUS; MRT als Referenz

	MRT Ja	MRT Nein	Gesamt
CEUS Ja	186	10	196
CEUS Ja (%)	94,9	5,1	100
CEUS Nein	7	105	112
CEUS Nein (%)	6,3	93,8	100
Gesamt	193	115	308
Gesamt (%)	62,7	37,3	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 10) ist der positive und negative prädiktive Wert zu entnehmen. Die Berechnung dieser Parameter bezieht sich auch hier auf die Annahme, dass der MRT-Befund dem tatsächlichen Gesundheitsstatus entspricht. Demzufolge liegt der positive Vorhersagewert bei ca. 95 % ($p < 0,001$) und der negative Vorhersagewert bei 94 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass in 95 % der Fälle der CEUS ein HCC detektiert hat und der Patient auch tatsächlich an einem HCC erkrankt ist. In 94 % der Fälle wird mittels des CEUS ein tatsächlich gesunder Patient erkannt. Auch hier sind die Ergebnisse höchst signifikant.

4.3 Vergleich von CEUS und CE-CT

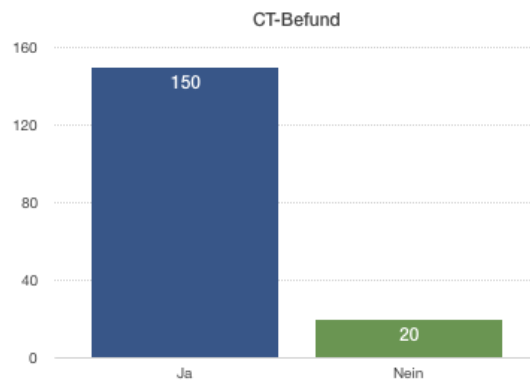


Abbildung 12: positive (Ja) bzw. negative (Nein) HCC-Diagnose anhand des CT-Befundes

Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität des CEUS; CT als Referenz

	CT Ja	CT Nein	Gesamt
CEUS Ja	150	20	170
CEUS Ja (%)	94,3	26,7	72,6
CEUS Nein	9	55	64
CEUS Nein (%)	5,7	73,3	27,4
Gesamt	159	75	234
Gesamt (%)	100	100	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 11) ist die Sensitivität und Spezifität des CEUS unter der Annahme zu entnehmen, dass der CT-Befund dem tatsächlichen Gesundheitsstatus entspricht. Demzufolge liegt die Sensitivität bei 94 % und die Spezifität bei 73 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass 94 % der Patienten an einem HCC erkrankt sind und vom CEUS als erkrankt eingestuft wurden und in 73 % erkannte der CEUS eine gesunde Person auch als gesund. Auch hier sind alle Ergebnisse höchst signifikant.

Tabelle 12: PPV und NPV des CEUS; CT als Referenz

	CT Ja	CT Nein	Gesamt
CEUS Ja	150	20	170
CEUS Ja (%)	88,2	11,8	100
CEUS Nein	9	55	64
CEUS Nein (%)	14,1	85,9	100
Gesamt	159	75	234
Gesamt (%)	67,9	32,1	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 12) ist der positive und negative prädiktive Wert zu entnehmen. Die Berechnung dieser Parameter bezieht sich auch hier auf die Annahme, dass der MRT-Befund dem tatsächlichen Gesundheitsstatus entspricht. Demzufolge liegt der positive Vorhersagewert bei ca. 88 % ($p < 0,001$) und der negative Vorhersagewert bei 86 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass in 88 % der Fälle der CEUS ein HCC erkannt hat und der Patient auch tatsächlich an einem HCC erkrankt ist und in 86 % der Fälle der CEUS auch einen tatsächlich gesunden Patienten erkennt. Die Ergebnisse sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 höchst signifikant.

Tabelle 13: Sensitivitätsanalyse des CEUS; nach Selektion aller Fälle mit dem gleichen Befund (CT=MRT=Patho)

	(CT=MRT=Patho) Ja	(CT=MRT=Patho) Nein	Gesamt
CEUS Ja	43	1	44
CEUS Ja (%)	100	12,5	86,3
CEUS Nein	0	7	7
CEUS Nein (%)	0	87,5	13,7
Gesamt	43	8	51
Gesamt (%)	100	100	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 13) ist die Sensitivität und Spezifität des CEUS zu entnehmen unter der Annahme, dass der vergleichbare Befund, nach Selektion aller Unter-

suchungen die in der MRT, CT und in der Pathologie zu unterschiedlichen Ergebnissen führten, nun den tatsächlichen Gesundheitsstatus des Patienten beschreibt. Demzufolge liegt die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 88 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass 100 % der Patienten an einem HCC erkrankt sind und von dem CEUS als erkrankt eingestuft wurden und in 88 % der Fälle erkannte der CEUS eine gesunde Person auch als gesund.

Tabelle 14: PPV und NPV des CEUS; nach Selektion aller Fälle mit dem gleichen Befund (CT=MRT=Patho)

	(CT=MRT=Patho) Ja	(CT=MRT=Patho) Nein	Gesamt
CEUS Ja	43	1	44
CEUS Ja (%)	97,7	2,3	100
CEUS Nein	0	7	7
CEUS Nein (%)	0	100	100
Gesamt	43	8	51
Gesamt (%)	84,3	15,7	100

Aus der Kreuztabelle (Tabelle 14) ist der positive und negative prädiktive Wert der CEUS-Untersuchung zu entnehmen. Die Berechnung dieser Parameter bezieht sich auch hier auf die Annahme, dass der tatsächlichen Gesundheitsstatus durch die Selektion der kongruenten Befunde von CT, MRT und Pathologie beschrieben wird. Demzufolge liegt der positive Vorhersagewert bei ca. 98 % ($p < 0,001$) und der negative Vorhersagewert bei 100 % ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass in 98 % der Fälle der CEUS ein HCC erkannt hat und die Person auch tatsächlich an einem HCC erkrankt ist und in 100 % der Fälle der CEUS auch einen tatsächlich gesunden Patienten detektiert.

5 Ergebnisse

In dieser retrospektiven monozentrischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass in der HCC-Diagnostik eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit durch die kontrastmittelverstärkte Sonographie erzielt werden kann. Der CEUS erkennt mit einer Sensitivität von 94 - 100% und einer Spezifität von 64 -91 % eine HCC-Läsion. Der positive Vorhersagewert liegt bei 87 - 98% und der negative Vorhersagewert zwischen 94 und 100%. Alle Ergebnisse sind höchst signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 %.

Der CEUS detektiert mit einer Wahrscheinlichkeit von 96 % eine HCC-Läsion, angenommen die MRT-Befunde treffen zu. Mit einer Spezifität von 91 % erkennt der CEUS von 100 Patienten 9 Patienten als fälschlicherweise positiv, angenommen die MRT-Untersuchung als Referenzstandard entspricht dem tatsächlichen Befund. Der positive Vorhersagewert liegt hier bei 95 % und der negative Vorhersagewert bei 94 %.

Die Sensitivität des CEUS beträgt 94 %, vorausgesetzt die CT-Befunde treffen zu. Mit einer Spezifität von 73 % diagnostiziert der CEUS von 100 Patienten 27 Patienten als fälschlicherweise positiv, auch hier unter der Annahme der zutreffenden CT-Ergebnisse. Der positive Vorhersagewert liegt hier bei 88 % und der negative Vorhersagewert bei 86 %.

Die Sensitivität des CEUS liegt bei 97 % und die Spezifität bei 64 %, angenommen das Ergebnis der histopathologischen Begutachtung als Referenzstandard trifft zu. Der positive Vorhersagewert beträgt 87 % und der negative Vorhersagewert 89 %. Auch nach der Sensitivitätsanalyse, nach Ausschluss aller pathologischen Befunde mit einem Zeitabstand von mehr als 90 Tagen, ergibt sich keine höhere Sensitivität (95 %) und nur eine unwesentlich höhere Spezifität von 65 %. Zur Prüfung der Aussagekraft der ex-vivo histopathologischen Befunde wurden 56 Untersuchungen ausgeschlossen, bei denen die Diagnose eines HCCs lediglich durch eine Biopsie gesichert werden konnte. Anschließend wurde eine erneute Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse durchgeführt, die alle Patienten einschloss, deren histopathologische Begutachtung auf Grundlage eines Präparates einer Teilresektion oder Transplantation beruhten, da davon ausgegangen werden muss, dass eine Leberteilresektion bzw. eine Untersuchung des gesamten Leberparenchyms einen präziseren Befund ergibt, als es im Falle einer Biopsie möglich

ist. Es ergab sich jedoch auch hier keine höhere Sensitivität (94 %) und eine um nur 3 % Punkte höhere Spezifität von 67 %.

6 Diskussion

6.1 Stellenwert des CEUS im klinischen Alltag

Wie bereits zu Beginn erwähnt, besteht in der Literatur bereits ein breites Fundament hinsichtlich der Validität des CEUS in der HCC-Diagnostik. Die im Rahmen dieser Studie aufgezeigten Ergebnisse reihen sich in die bereits vorhandenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu diesem Thema ein und dienen hierbei gleichzeitig als Indikator der Qualität des untersuchten Zentrums.

Der CEUS ist ökonomisch effizienter als die etablierten bildgebenden Verfahren [23]. Zudem weist die Sonographie im Zusammenspiel mit der Kontrastmittelgabe ein besseres Nebenwirkungsprofil als CE-MRT und CE-CT auf. Allerdings unterliegt die Treffsicherheit des CEUS immer einer Variabilität und einem Qualitätsunterschied, welche abhängig von der Untersucherexpertise und der Ausrüstung des Zentrums sind. Die Sicherheit der Ultraschallkontrastmittel ist in der klinischen Praxis ausreichend geprüft und stellt keine wesentlichen Risiken für kardiale, hepatische oder renale Toxizität, sowie Schädigung der Schilddrüse, dar [20].

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen treten in ähnlicher Inzidenz wie bei MRT-Kontrastmitteln auf, aber seltener als bei CT-Kontrastmitteln [20]. Die Rate der lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen betrug in einer retrospektiven Studie von Piscaglia, Fabio et al., welche eine Kohorte von 23.188 Patienten umfasste, 0,001 %, ohne Todesfälle [24]. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei 0,014 % der Patienten, die eine CEUS-Untersuchung erhielten, beschrieben. Dies entspricht einer geringeren Inzidenz als bei CT-Kontrastmitteln (0,035 – 0,095 %) und ist vergleichbar mit der Inzidenz von MRT-Kontrastmitteln (0,001 – 0,01 %) [20].

Die „Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.“ (DEGUM) hat bereits 2010 eine Auswertung der Kostenaufstellung von kontrastmittelgestützten bildgebenden Verfahren veröffentlicht. Diese zeigte, dass bei gleicher diagnostischer Treffsicherheit, die kontrastmittelverstärkte Sonographie das kostengünstigere Verfahren darstellt und

im Durchschnitt 118 Euro pro Patient eingespart werden können sofern sie als primäre Diagnostik angewendet wird [25].

Dennoch ist eine CE-CT oder CE-MRT Schnittbildgebung häufig besser reproduzierbar, besonders im Hinblick auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere wenn eine anschließende Intervention, z.B. eine Operation oder ein Ablationsverfahren, geplant ist [2]. Die anatomischen Bedingungen der Patienten, z.B. bei Adipositas oder tief liegende Tumore, zeigen die Grenzen des CEUS [2].

6.2 Vergleich zwischen CEUS/ CE-CT/ CE-MRT

Die Vorteile der CE-CT gegenüber dem CEUS bestehen vor allem in der flächendeckenden Verfügbarkeit, der leichten Durchführbarkeit und der guten Standardisierbarkeit, sowie Rekonstruktion der anatomischen Lagebeziehungen zur Therapieplanung [2]. Die Nachteile liegen insbesondere im potentiellen Nebenwirkungsprofil der CT-Kontrastmittel im Gegensatz zum CEUS-Kontrastmittel. Besonders durch die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel besteht die Gefahr einer thyreotoxischen Krise oder allergischen Reaktionen [26]. Durch die renale Elimination besteht eine relative Kontraindikation bei einer eGFR von unter 30 ml/min/1,73 m². In diesen Fällen bestehen potentielle Risiken für ein akutes Nierenversagen oder eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie [27]. Bei gleichzeitiger Einnahme von Metformin besteht zudem das Risiko einer Laktatazidose, durch eine mögliche Akkumulation [28].

Während diese Risiken nur sehr selten auftreten, ist die Anwendung ionisierender Strahlung unumstritten. Insbesondere im Hinblick auf regelmäßige Verlaufskontrollen oder Screeningprogramme in Abständen von 3-6 Monaten, ist die Wahl des bildgebenden Verfahrens ein entscheidender Faktor. Bei einer CE-CT-Abdomenuntersuchung beträgt die Strahlenbelastung je nach Gerät und Untersuchungsprotokoll etwa 10 mSv, bei einer multiphasischen CE-CT-Untersuchung erfolgt die Applikation der Röntgenstrahlen im Durchschnitt drei- bis viermal [29]. Im Vergleich betrug die effektive Strahlendosis einer nicht evakuierten Person in Fukushima nach der Nuklerkatastrophe 2011 nach einem Jahr ca. 4-7 mSv [30]. In den vergangenen Jahren hat die Anzahl an CE-CT-Untersuchungen rapide zugenommen und in dem Zusammenhang gehen einige Forscher davon aus, dass in Folge dessen das Risiko an Leukämien und soliden Tumoren zu erkranken ebenfalls ansteigt [31]. Shao et al. zeigte in einer Fall-Kontroll-Studie, die

3.387.703 Patienten einschloss, dass das Risiko an Schilddrüsenkrebs, Leukämie oder einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken, im Zusammenhang mit in den Jahren zuvor durchgeführten CE-CT-Scans steht. Demnach hatten Patienten, die zuvor einer Strahlenexposition durch eine CE-CT-Untersuchung ausgesetzt waren, ein 2,5-fach erhöhtes Risiko an einem Schilddrüsenkrebs zu erkranken und ein um etwa die Hälfte erhöhtes Risiko für eine Leukämie. Das Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom war nur für Patienten im Alter von unter 35 Jahren und in der Altersgruppe von 36 bis 45 Jahren erhöht, nicht jedoch für ältere Patienten. Zudem wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt [32].

Die Vorteile der MRT bestehen vor allem in der hohen diagnostischen Genauigkeit durch die besondere Gewebecharakterisierung, dem hohen Weichteilkontrast und der potentiellen Verfügbarkeit von hepatozytenspezifischem Kontrastmittel in der Diagnostik [2]. Auch hier zeigt die Verwendung von Kontrastmittel einen deutlichen diagnostischen Zugewinn, sodass extrazelluläre gadoliniumhaltige und hepatozytenspezifische, gadoliniumhaltige Kontrastmittel regelmäßig intravenös appliziert werden [2]. Hepatozytenspezifische Kontrastmittel scheinen den Differenzierungsgrad eines HCCs mit einer höheren diagnostischen Genauigkeit evaluieren zu können [2]. Bei der CE-MRT ist durch die Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel das Nebenwirkungsprofil potentiell folgenschwerer als bei Durchführung eines CEUS.

Laut der „*European Medicines Agency*“ (EMA) ist gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, abhängig von seiner Zusammensetzung, mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose assoziiert. 2008 waren 215 Fälle weltweit sicher dokumentiert [33]. Eine Kontraindikation für alle gadoliniumhaltigen Kontrastmittel besteht auch hier bei einer eGFR von unter $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. [33]

Zudem kommen lineare Gadoliniumchelate, mit Ausnahme der hepatobiliären Anwendung, nicht mehr zum Einsatz, da die Verabreichung trotz normaler Nierenfunktion zu einer dauerhaften Ablagerung in Haut, Knochen, Leber und im Gehirn mit einer fokalen Verteilung insbesondere im Nucleus Dentatus führt [34]. Die Ablagerung im Knochen ist ein potenzielles Reservoir und führt zur späteren Freisetzung. Inzwischen ist bekannt, dass makrozyklische Wirkstoffe, aufgrund ihrer besseren Stabilität, eine schnellere Restexkretion aus dem Körper erfahren als lineare Wirkstoffe [35].

Weitere Einschränkungen bestehen bei Metallimplantation durch die Gefahr der Erhitzung oder Verletzung von intrakorporalen Metallimplantaten wie z.B. ferromagneti-

schen Aneurysmaclips oder der Induktion von Fehlfunktionen implantierter Herzschrittmacher [36]. Ein weiterer negativer Aspekt ist die erschwerte Durchführung bei Patienten mit bestehender Klaustrophobie.

6.3 Limitationen dieser retrospektiven Arbeit

In der vorliegenden Arbeit stand die Frage der diagnostischen Genauigkeit der kontrastmittelverstärkten Sonographie im Vergleich zur CE-MRT und CE-CT im Vordergrund. An dieser Stelle soll nochmals betont werden, dass in allen Berechnungen und vorgestellten Ergebnissen keine absolute Verifikation des tatsächlichen Krankheitsstatus möglich war und die Sonographie lediglich in Bezug zu einem anderen Diagnoseverfahren gestellt werden konnte. In einigen Fällen waren die bildgebenden Verfahren nicht mit den pathologischen Befunden übereinstimmend, dabei war es unabhängig davon, ob eine CE-CT, CE-MRT oder CEUS durchgeführt wurde. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass durch vorherige Interventionen z.B. eine Radiofrequenzablation, das Gewebe nicht mehr eindeutig untersucht werden konnte. Weiterhin stellten gut-differenzierte HCCs, insbesondere kleine Läsionen sowie Frühstadien, eine Herausforderung in der pathologischen Diagnostik dar [37].

Retrospektiv wurde versucht anhand der Arztbriefe und durchgeführten Therapien einen Befund abzuleiten. Dabei ist zum einen die retrospektive Datenanalyse eindeutig eine Schwachstelle dieser Arbeit, da die Befunde nach einigen Jahren nicht mehr in ihrer vollen Kausalität erfassbar waren und zum anderen limitierten lange und teilweise unterschiedliche Zeitabstände zwischen den verschiedenen Untersuchungen die Vergleichbarkeit dieser.

Zudem muss bedacht werden, dass sich über den Zeitraum von 15 Jahren der Datenerfassung die Diagnostik durch die Weiterentwicklung der Diagnosealgorithmen z.B. im Sinne des LIRADS-Systems oder der immer wieder optimierten Bildgebungstechniken oder immunhistochemischen Untersuchungen, präzisiert und damit verändert hat.

Weiterhin wurde die Sonographie im Gegensatz zu den anderen Diagnoseverfahren durch denselben Experten über die Jahre durchgeführt und beurteilt. Dabei kann es, im Gegensatz zu den CEUS-Untersuchungen, zu Unterschieden der Validität einzelner CE-MRT-, CE-CT- oder Pathologiebefunde gekommen sein.

7 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird dargelegt, dass die kontrastmittelverstärkte Sonographie der CE-CT- und CE-MRT-Untersuchungen spezifisch für die HCC-Diagnostik gleichwertig gegenübersteht. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 385 CEUS-Untersuchungen von 348 Patienten ausgewertet. Die Validierung der diagnostischen Testgüteparameter des CEUS erfolgte durch die Berechnung der Sensitivität und Spezifität, NPV und PPV im Vergleich zur CE-CT, CE-MRT und der Pathologie. Die Sensitivität des CEUS liegt, unter der Annahme der Richtigkeit der MRT-Befunde, bei 96 % und die Spezifität bei 91 %. Beide Ergebnisse sind höchst signifikant.

Im Vergleich hierzu liegt die Sensitivität des CEUS bei 94 % ($p < 0,001$) und die Spezifität bei 73 % ($p < 0,001$), sofern die CE-CT als Referenzstandard bewertet wird.

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie eignet sich zur Charakterisierung und weiteren Abklärung von auffälligen Leberläsionen und kann potentiell überflüssige weitere Bildgebungen bzw. Interventionen im Falle benigner Läsionen verhindern [19]. Der CEUS ist bezüglich des Nebenwirkungsprofils, insbesondere der Nephrotoxizität, sowie in Bezug auf die schnelle Verfügbarkeit und Echtzeitdarstellung des Perfusionsverhaltens den anderen Bildgebungen überlegen. Zu den Einschränkungen des CEUS gehört die mangelnde Eignung für notwendige Staging-Untersuchungen. Darüber hinaus können die Unzugänglichkeit von subdiaphragmatischen oder tiefen Läsionen, die begrenzte Penetration bei adipösen Patienten und die Signalabschwächung bei Patienten mit schwerer Lebersteatose den Erfolg des CEUS einschränken. Zudem ist das Verfahren stärker von der Untersucherexpertise abhängig als die anderen Schnittbildverfahren.

Zur Verbesserung der Datenlage im Hinblick für eine weitere Etablierung des CEUS wird eine prospektive Studie empfohlen, in der die bildgebenden Verfahren im gleichen Zeitrahmen wie die CEUS-Untersuchung stattfinden.

8 Literaturverzeichnis

1. Herold, G., *Innere Medizin*. 2018. Online-Ressource.
2. Greten, T.F., et al., [*Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma*]. *Z Gastroenterol*, 2013. **51**(11): p. 1269-326.
3. WHO, I.A.f.R.o.C. [cited 2020; Available from: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization.
4. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2018. **68**(2): p. 723-750.
5. European Association for the Study of the L., R. European Organisation for, and C. Treatment of, *EASL&2013;EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *Journal of Hepatology*, 2012. **56**(4): p. 908-943.
6. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 358-380.
7. Malek, N.P., et al., *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(7): p. 101-6.
8. Kee, K.-M., et al., *Validation of clinical AJCC/UICC TNM staging system for hepatocellular carcinoma: Analysis of 5,613 cases from a medical center in southern Taiwan*. *International Journal of Cancer*, 2007. **120**(12): p. 2650-2655.
9. Malek, P.D.N.P., et al., *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*. 2021.
10. Mahnken, A.H., A Bruners, Philipp, A Günther, Rolf W., *Techniken der interventionellen Tumorthherapie*. *Dtsch Arztebl International*, 2008. **105**: p. 646-53.
11. Kamal, A., et al., *Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for management of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial*. *J Gastrointest Oncol*, 2019. **10**(3): p. 562-571.
12. Izumi, N., et al., *A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. **37**(15suppl): p. 4002-4002.
13. Vilgrain, V., et al., *Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials*, 2014. **15**: p. 474-474.
14. Abdelgalil, A.A., H.M. Alkahtani, and F.I. Al-Jenoobi, *Chapter Four - Sorafenib*, in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, H.G. Brittain, Editor. 2019, Academic Press. p. 239-266.
15. Müller-Peltzer K., R.J., Reiser M., Clevert D. A., *Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS) der Leber, Kritische Bewertung des Einsatzes in der Routinediagnostik*. *Der Radiologe*, 2017.
16. Strobel, D.B., Thomas, *Diagnostik bei fokalen Leberläsionen: Stellenwert der Kontrastmittelsonographie*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2006.
17. Kielar, A.Z., et al., *LI-RADS version 2018: What is new and what does this mean to my radiology reports?* *Abdominal Radiology*, 2019. **44**(1): p. 41-42.
18. Schellhaas, B., et al., *Vorschlag für eine standardisierte Klassifikation HCC-suspekter Leberraumforderungen bei Risikopatienten im kontrastverstärkten Ultraschall (LI-RADS-CEUS)*. *Z Gastroenterol*, 2017. **55**(05): p. K22.
19. Wilson, S., et al., *CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI*. *Abdominal Radiology*, 2018. **43**.
20. Rafailidis, V., et al., *General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography*. *Ultrasonography*, 2020. **39**(1): p. 22-42.
21. Rubenthaler, J., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification*. *Ultraschall Med*, 2016. **37**(3): p. 234-51.
22. Weiß, P.D.D.-M.C., ed. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2013. 353 Seiten.

23. Westwood, M., et al., *Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis*. Health Technol Assess, 2013. **17**(16): p. 1-243.
24. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The safety of Sonovue® in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations*. Ultrasound in Medicine and Biology, 2006. **32**(9): p. 1369-1375.
25. Schuler, A., et al., *Kosteneffektivität in der Leberherddiagnostik: was lernen wir aus der DEGUM Charakterisierungsstudie?* Ultraschall in Med, 2010. **31**(S 01): p. V8_03.
26. Rosado Ingelmo, A., et al., *Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016. **26**(3): p. 144-55; quiz 2 p following 155.
27. G. Leissner, G.L., ed. *Röntgen- und MRT-Kontrastmittel: Nebenwirkungen und Kontraindikationen*. © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. 2010: Radiopraxis 2010; 3(3).
28. Baerlocher, M.O., M. Asch, and A. Myers, *Five things to know about...metformin and intravenous contrast*. Cmaj, 2013. **185**(1): p. E78.
29. Lin, E.C., *Radiation risk from medical imaging*. Mayo Clin Proc, 2010. **85**(12): p. 1142-6; quiz 1146.
30. UNSCEAR. *Developments since the 2013 UNSCEAR Report on the levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident following the great east-Japan earthquake and tsunami*. 2015.
31. Walsh, L., et al., *Risks from CT scans—what do recent studies tell us?* Journal of Radiological Protection, 2014. **34**(1): p. E1.
32. Shao, Y.-H., et al., *Exposure to Tomographic Scans and Cancer Risks*. JNCI Cancer Spectrum, 2020. **4**(1).
33. Georg Bongartz, D.W., Michael Mayrc, *Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)*. Schweiz med Forum, 2008.
34. Robert, P., et al., *Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats*. Invest Radiol, 2016. **51**(2): p. 73-82.
35. Runge, V.M., *Dechelation (Transmetalation): Consequences and Safety Concerns With the Linear Gadolinium-Based Contrast Agents, In View of Recent Health Care Rulings by the EMA (Europe), FDA (United States), and PMDA (Japan)*. Investigative Radiology, 2018. **53**(10): p. 571-578.
36. *9 Komplikationen bei der bildgebenden Diagnostik*, in *Komplikationen in Orthopädie und Unfallchirurgie*, C.J. Wirth, et al., Editors. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
37. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 97-104.
38. Schwarze, V., et al., *Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center evaluation of 234 patients*. J Int Med Res, 2020. **48**(6): p. 300060520930151.
39. Marschner, C., et al., *The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing hepatocellular carcinoma compared to histopathology; a retrospective single-center analysis of 119 patients*. Clinical hemorheology and microcirculation, 2020. **76**.
40. Schwarze, V., et al., *The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for evaluating hepatocellular carcinoma (HCC) juxtaposed to MRI findings; a retrospective single-center analysis of 292 patients*. Clin Hemorheol Microcirc, 2020. **76**(2): p. 155-160.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite Inzidenz leberbezogener Krebserkrankungen 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3]	1
Abbildung 2: Inzidenz leberbezogener Krebserkrankungen; 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3].....	2
Abbildung 3: 5-Jahres Prävalenz leberbezogener Krebserkrankungen; 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3]	2
Abbildung 4: Mortalität leberbezogener Krebserkrankungen; 2020. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2020 [3].....	3
Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberumherden [9]	10
Abbildung 6: CEUS LI-RADS® v2017[17]	15
Abbildung 7: Mikroskopie und schematische Darstellung eines SonoVue Mikrobläschens [26]	20
Abbildung 8: Männer- und Frauenanteil der Studienkohorte in %	24
Abbildung 9: Anzahl der verwendeten Untersuchungsmethoden (Pathologie, MRT, CT)	24
Abbildung 10: Art der histologischen Sicherung	24
Abbildung 11: positive (Ja) bzw. negative (Nein) HCC-Diagnose anhand des MRT-Befundes	28
Abbildung 12: positive (Ja) bzw. negative (Nein) HCC-Diagnose anhand des CT-Befundes	30

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Regionale Häufigkeit von Risikofaktoren der HCC-Entstehung, angelehnt an Malek et al. [7].....	4
Tabelle 2: angelehnt an die TNM-Klassifikation (UICC, 2010) [1]	4
Tabelle 3: Deskriptive Auswertung der erhobenen Daten.....	22
Tabelle 4: Größenangabe der detektierten Läsionen	23
Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität des CEUS; Pathologie als Referenz	26
Tabelle 6: PPV und NPV des CEUS; Pathologie als Referenz	26
Tabelle 7: Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss von 34 CEUS-Untersuchungen mit einem Zeitabstand von > 90 Tagen zur histologischen Untersuchung.....	27
Tabelle 8: Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss von 56 CEUS-Untersuchungen, mit lediglich durchgeführter Biopsie	27
Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität des CEUS; MRT als Referenz	28
Tabelle 10: PPV und NPV des CEUS; MRT als Referenz.....	29
Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität des CEUS; CT als Referenz	30
Tabelle 12: PPV und NPV des CEUS; CT als Referenz	31
Tabelle 13: Sensitivitätsanalyse des CEUS; nach Selektion aller Fälle mit dem gleichen Befund (CT=MRT=Patho)	31
Tabelle 14: PPV und NPV des CEUS; nach Selektion aller Fälle mit dem gleichen Befund (CT=MRT=Patho)	32

11 Anhang

11.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben und ohne welche diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuallererst gebührt mein außerordentlicher Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU. Ich bedanke mich herzlich für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, die enge Zusammenarbeit, wertvolle Unterstützung, mühevollen Geduld und fachkundigen Ratschläge.

Bei Frau Prof. Dr. med. Christine Meisinger MPH und Herrn Dr. rer. biol. hum. Dennis Freuer M.Sc. möchte ich mich für die hervorragende Beratung bezüglich der statistischen Auswertung bedanken.

Mein außerordentlicher Dank gilt Franziska Lindner für Ihre Empfehlung an Prof. Dr. med. Rübenthaler, ohne Sie wäre womöglich diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Weiterhin danke ich Peter Marquardt, der mich auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift geduldig begleitet und motiviert hat. Insbesondere danke ich meinen liebsten Freunden und Kollegen, besonders Sebastian Günther, sowie Katharina Rüssel, für den moralischen Beistand und ihre hoch geschätzte Unterstützung.

Der größte Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Heike und Wolfram Völckers, Beate, Ingrid und Thomas Vieth, sowie meinen Großeltern, die mich auf außergewöhnliche Art und Weise während dieser Arbeit und meines gesamten Werdegangs und Lebens bedingungslos unterstützt haben.

11.2 Publikationsliste

Die Daten dieser Dissertation wurden zum Teil im Rahmen der nachstehenden Veröffentlichungen von mir als Co-Autor bereits verwendet:

- „Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center evaluation of 234 patients“ [38]
- „The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing hepatocellular carcinoma compared to histopathology; a retrospective single-center analysis of 119 patients“ [39]
- „The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for evaluating hepatocellular carcinoma (HCC) juxtaposed to MRI findings; a retrospective single-center analysis of 292 patients“ [40]

11.3 Eidestattliche Versicherung

Wiebke, Völckers

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Die Kontrastmittelsonographie in der Hepatozellulären Karzinomdiagnostik“

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Düsseldorf, 22.09.2022

Ort, Datum

Wiebke Völckers

Unterschrift