

Universitätsklinik für diagnostische und interventionelle
Radiologie Tübingen

**Unterschiede zwischen Volumen-Perfusions-CT und
biphasischer kontrastmittelverstärkter CT zur
Erkennung und Charakterisierung des hepatozellulären
Karzinoms:
Mögliche Erklärungen für diskrepante Fälle**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu
Tübingen

vorgelegt von

Portugall, Johannes

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Plentz

Tag der Disputation: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	3
II.	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung	7
1.1	Das Hepatozelluläre Karzinom	7
1.1.1	Epidemiologie.....	7
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.1.3	Pathogenese	10
1.1.4	Diagnostik.....	11
1.1.4.1	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CECT).....	14
1.1.4.2	Volumen-Perfusions-Computertomographie (VPCT)	15
1.1.5	Screening.....	18
1.1.6	Prävention	19
1.1.7	Staging und Therapie	21
1.2	Hintergrund und Zielsetzung der Studie.....	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	27
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
2.2	Bildgebungstechnik der biphasischen kontrastverstärkten Computertomographie	28
2.3	Bildgebungstechnik der Volumen-Perfusions-Computertomographie	29
2.4	Quantitative Messungen mit VPCT	30
2.5	Statistische Analyse	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Tumorlokalisation und -größe.....	37
3.2	Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI	40
3.3	Quantitative Perfusionsparameter BV, BF und Permeabilität (PMB, k-trans)	45
3.4	Anteil der Vorbehandlungen der Läsionen	46
4	Diskussion.....	47
4.1	Tumorlokalisation und -größe.....	50
4.2	Perfusionsparameter.....	51
4.3	Vorbehandlungen	54
4.4	Limitationen	54

5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis.....	I
7	Erklärungen zum Eigenanteil.....	XIV
8	Veröffentlichungen.....	XV

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus modifiziert und ins Deutsche übersetzt aus EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018 (Galle et al., 2018)	12
Abbildung 2: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC) modifiziert und ins Deutsche übersetzt nach Llovet, Kelley et al. 2021 (Llovet, Kelley, et al., 2021)....	21
Abbildung 3: Farbkodierte Karten der Perfusionsparameter BF (Blutfluss, oben mittig), BV (Blutvolumen, oben rechts), ALP (arterielle Leberperfusion, unten links), PVP (portalvenöse Leberperfusion, unten mittig), HPI (hepatischer Perfusionsindex, unten rechts). Zusätzlich oben links: Abbildung der MIP (Maximumintensitätsprojektion). Unten: Angabe der absoluten Werte, der in den Karten als 1 markierten Läsion, typisch für ein HCC. (Beispielbild)	32
Abbildung 4: Ursache der Leberzirrhose in Prozent. Prozentangaben beziehen sich auf die zirrhotischen Läsionen (Gruppe 1: 79 zirrhotische Läsionen; Gruppe 2: 179 zirrhotische Läsionen). Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden.	35
Abbildung 5: Anteil der histologisch gesicherten HCC bezogen auf alle Läsionen.....	35
Abbildung 6: Anteil der histologisch gesicherten HCC innerhalb beider Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden.	36
Abbildung 7: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen in den Lebersegmenten zwischen den beiden Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Verteilung der HCC-Läsionen auf die einzelnen Segmente. B: Verteilung der HCC-Läsionen zwischen Gruppe 1 und 2 in den Lebersegmenten 4 und 5 zusammengefasst.....	38
Abbildung 8: Boxplot kombiniert mit Streudiagramm der berechneten Tumorgröße (links) und des Tumolvolumens (rechts) unterteilt in Gruppe 1 und Gruppe 2. Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden.	39
Abbildung 9 A-C: Quantitative Perfusionsparameter im Vergleich zwischen beiden Gruppen dargestellt als Boxplot kombiniert mit Streudiagramm: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: arterielle Leberperfusion (ALP [ml/100ml/min.]) in den HCC-Läsionen (oben) und im Leberparenchym (unten). B: portalvenöse Perfusion (PVP [ml/100ml/min.]) in den HCC-Läsionen (oben) und im Leberparenchym (unten). C: Leber-Perfusionsindex (HPI in Prozent) in den HCC-Läsionen (oben) und im Leberparenchym (unten).....	41
Abbildung 10: Die Korrelationsanalyse mittels Streudiagramm zeigt eine negative Korrelation zwischen ALP [ml/100ml/min.] und PVP [ml/100ml/min.] in den HCC-Läsionen der Gruppe 1.....	42
Abbildung 11: Boxplots kombiniert mit Streudiagrammen der Verhältnisse der quantitativen Perfusionsparameter der einzelnen Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen,	

die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Verhältnis von PVP [ml/100ml/min.] innerhalb der Läsion zum HPI [%] des Leberparenchyms. B: Verhältnis der ALP [ml/100ml/min.] innerhalb der Läsion zum HPI [%] des Leberparenchyms.....	43
Abbildung 12: Korrelationsanalyse mittels Streudiagramm zeigt die negative Korrelation zwischen PVP [ml/100ml/min.] der Läsion und HPI [%] der Leber für die Werte der Gruppe 1.....	44
Abbildung 13: Boxplots kombiniert mit Streudiagrammen stellen die quantitativen Perfusionsparameter im Vergleich beider Gruppen dar: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Blutvolumen (BV) in ml/100ml. B: Blutfluss (BF) in ml/100ml/min. C: Gefäßpermeabilität (k-trans, PMB) in ml/100ml/min.....	45
Abbildung 14: Darstellung der Vorbehandlungen der Läsionen in Prozent im Vergleich beider Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Anteil der Vorbehandlungen insgesamt im Vergleich beider Gruppen. B: Anteile der verschiedenen Vorbehandlungen im Vergleich beider Gruppen; TACE (transarterielle Chemoembolisation), RFA (Radiofrequenzablation), TACE und RFA, SIRT (Selektive interne Radiotherapie).....	46

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALBI-Score	Albumin-Bilirubin-Score
ALP	Arterielle Leberperfusion
APHE	Arterial Phase Hyperenhancement
AUC	area under the curve
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BF	Blutfluss
bpCECT	biphasische kontrastmittelverstärkte Computertomographie
BV	Blutvolumen
bzw.	beziehungsweise
CECT	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
CEMRI	Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (contrast enhanced ultrasound)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTHA	Arteriohepatische Computertomographie
CTPA	Arterioportale Computertomographie
DEB-TACE	Drug-eluting Bead TACE
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
et al.	und andere
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HPI	Hepatischer Perfusionsindex
HU	Hounsfield Einheiten
IRE	Irreversible Elektroporation
IRF	impulse response function
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermoablation
mAs	Milliamperesekunden
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MWA	Mikrowellenablation
NaCl	Natriumchlorid
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NECT	non contrast enhanced CT (native CT)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PEI	Perkutane Ethanol-Injektion
PMB	Permeabilität
PVP	Portalvenöse Perfusion

RFA	<i>Radiofrequenzablation</i>
RIS	<i>Radiologieinformationssystem</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
ROI	<i>region of interest (relevanter Messbereich)</i>
s	<i>Sekunden</i>
SIRT	<i>Selektive interne Radiotherapie</i>
STIKO	<i>Ständige Impfkommision</i>
TAC	<i>time attenuation curve</i>
TACE	<i>Transarterielle Chemoembolisation</i>
TARE	<i>Transarterielle Radioembolisation</i>
TIPSS	<i>transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt</i>
USA	<i>United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)</i>
vgl.	<i>vergleiche</i>
VPCT	<i>Volumen-Perfusions-Computertomographie</i>

1 Einleitung

1.1 Das Hepatozelluläre Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Leberkrebs ist die fünfthäufigste Krebsart und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit mit 854.000 Neuerkrankungen und 810.000 Todesfällen pro Jahr (Akinyemiju et al., 2017). Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) macht mit etwa 90 % den größten Anteil der primären Leberkrebserkrankungen aus und stellt weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar (Llovet et al., 2016). Die Inzidenz des HCC nimmt in allen Bevölkerungsgruppen mit zunehmendem Alter progressiv zu und erreicht im Alter von 70 Jahren einen Höhepunkt (El-Serag, 2012; White et al., 2017).

Es zeigt sich weltweit ein deutliches geographisches Ungleichgewicht des Auftretens von HCC, wobei insgesamt eine Zunahme der HCC-Fälle weltweit verzeichnet wurde. Zwischen 1990 und 2015 stieg die Zahl neu diagnostizierter HCC-Fälle um 75 %, dies ist vor allem auf die veränderte Altersstruktur und das Bevölkerungswachstum zurückzuführen. Die Inzidenzraten sind in vielen Ländern wie den USA, Kanada, Australien, Neuseeland und den meisten europäischen Ländern gestiegen. Umgekehrt verzeichneten einige Länder mit hohen Inzidenzraten wie China und das östliche Afrika südlich der Sahara einen Rückgang um mehr als 20 % (Akinyemiju et al., 2017; El-Serag, 2012).

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 5710 Menschen an HCC, davon 4520 Männer, somit waren Männer etwa 4-mal häufiger betroffen als Frauen (Bosetti et al., 2008; Schönfeld & Kraywinkel, 2018).

Bosetti et al. zeigten, dass in Europa Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) in den Jahren 1940-60 zu dem derzeitigen Anstieg der HCC-Inzidenz geführt haben. In den USA ließ sich ein Jahrzehnt später eine ähnliche Beobachtung machen (Bosetti et al., 2008; Jemal et al., 2010).

Der Anstieg der Inzidenz ist vor allem auf das Auftreten chronischer Lebererkrankungen zurückzuführen. Hier steht, neben der zunehmenden Inzidenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), besonders die chronische Hepatitis C im Vordergrund, aber auch die Zunahme der Hepatitis-B-Virus (HBV)-bedingten HCC (El-Serag & Kanwal, 2014; Welzel et al., 2013).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Leberzirrhose ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das HCC und kann unter anderem durch eine chronische Virushepatitis, chronischen Alkoholmissbrauch, erworbene und vererbte Stoffwechselkrankheiten sowie genetische Hämochromatose oder in einigen Fällen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel verursacht werden (Marrero et al., 2018). Das Risiko der Tumorbildung ist bei Patienten mit chronischer Virushepatitis und der daraus resultierenden Leberzirrhose erhöht (Akinyemiju et al., 2017). Insgesamt wird ein Drittel der Patienten mit Zirrhose im Laufe des Lebens ein HCC entwickeln (Sangiovanni et al., 2006). Pro Jahr erkranken laut Langzeitstudien circa 4 % der Patienten mit Leberzirrhose an HCC (Ioannou et al., 2007).

Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus

Eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) liegt weltweit in circa 50 % der Fälle für die Entstehung eines HCC zugrunde (Akinyemiju et al., 2017). In mehreren Studien wurden HBV-bezogene Faktoren als wichtige Prädiktoren für die Entwicklung von HCC bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion identifiziert. Dazu zählen unter anderem eine Hepatitis-B-Virus-E-Antigen-Seropositivität (H. I. Yang et al., 2002), eine hohe Viruslast (C. J. Chen et al., 2006), der Genotyp C (M. W. Yu et al., 2005) und eine Koinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) (Puigvehí et al., 2019). Das Risiko für die Entwicklung eines HCC bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion ist jedoch auch ohne das Auftreten einer Leberzirrhose erhöht (Bruix & Sherman, 2011).

Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus

In ähnlicher Weise stellte sich heraus, dass das Risiko der Entwicklung eines HCC bei Patienten mit bestimmten HCV-Genotypen ebenfalls erhöht ist (HCV-Genotyp 1b (Raimondi et al., 2009) oder Genotyp 3 (Kanwal et al., 2014)). Zwar ist das Risiko einer Infektion mit HCV aufgrund besserer antiviraler Therapeutika erheblich zurückgegangen (Kanwal et al., 2017), dennoch besteht bei Patienten mit Zirrhose auch nach der Eradikation von HCV weiterhin ein hohes HCC-Risiko (Llovet et al., 2016).

Nicht-alkoholische Steatohepatitis und Fettlebererkrankung

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bzw. NAFLD, die meist mit dem metabolischen Syndrom bzw. Diabetes mellitus und Adipositas einhergehen, sind die am schnellsten zunehmenden Ursachen des HCC insbesondere in westlichen Ländern (Estes et al., 2018; Schlesinger et al., 2013; Tsilidis et al., 2015).

Außerdem findet sich mit dem metabolischen Syndrom ein additiver Risikoeffekt bei Patienten mit chronischer Virushepatitis (C. L. Chen et al., 2008; M. W. Yu et al., 2017).

Alkohol

Übermäßiger Alkoholkonsum ist ebenfalls ein bedeutender Risikofaktor für alkoholische Lebererkrankungen und damit auch für Leberzirrhose und HCC (Mancebo et al., 2013). Chronischer Alkoholkonsum kann auch das Risiko eines HCC aufgrund anderer Ursachen erhöhen. So zeigen mehrere Studien ein erhöhtes Risiko für HCC bei HBV-Infizierten, die Alkohol konsumieren, im Vergleich zu abstinenten Patienten (C. W. Lin et al., 2013).

Weitere Risikofaktoren

Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Erkrankungen wie die Hämochromatose (Deugnier et al., 1993; Fracanzani, Conte, et al., 2001), Erkrankungen aus dem Formenkreis der Porphyrinen (Andant et al., 2000; Fracanzani, Taioli, et al., 2001), der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Perlmutter, 2006), Infektionskrankheiten wie AIDS (Ioannou et al., 2013), aber auch Tabakkonsum (Schulze et al., 2015) und Aflatoxin-Exposition insbesondere bei HBV-infizierten Personen (Hsu et al., 1991).

Im Allgemeinen korrelieren ebenso die Merkmale des Schweregrads der Lebererkrankung (niedrige Thrombozytenzahl, Vorhandensein von Ösophagusvarizen) sowie höheres Alter und männliches Geschlecht mit der Entwicklung von HCC bei Patienten mit Zirrhose (Lok et al., 2009; Rich et al., 2020).

1.1.3 Pathogenese

Die Entwicklung des HCC ist ein komplexer, mehrstufiger Prozess, der in der Mehrheit der Fälle im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose auftritt und mit der Vielfalt der Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankung zusammenhängt (Llovet et al., 2016). Großen Einfluss auf die Pathogenese des HCC haben die genetische Prädisposition, die Wechselwirkung zwischen viralen und nicht-viralen Risikofaktoren (vgl. 1.1.2), das zelluläre Mikromilieu, verschiedene Immunzellen sowie der Schweregrad der zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung (Llovet, Kelley, et al., 2021).

Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung entsteht in der Leber ein anhaltender Entzündungsprozess mit Fibrose und einer abnormen Regeneration der Hepatozyten. Diese Anomalien können eine Zirrhose verursachen und begünstigen zudem eine Reihe von genetischen und epigenetischen Ereignissen, die zur Bildung gutartiger dysplastischer Knoten, einer präneoplastischen Läsion, führen (Villanueva, 2019). Zusätzliche molekulare Veränderungen verschaffen dysplastischen Zellen proliferative, invasive Überlebensvorteile und führen so zum Übergang zu einem hepatozellulären Karzinom (Torrecilla et al., 2017). Die bösartige Umwandlung in ein HCC kann von verschiedenen Zelltypen ausgehen, darunter reife Hepatozyten und Stamm- oder Vorläuferzellen (Marquardt et al., 2015).

Ein HCC kann auch bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung entstehen, ohne dass eine Zirrhose oder ausgeprägte Entzündung vorliegt (Villanueva, 2019).

1.1.4 Diagnostik

Da sich das HCC im Frühstadium häufig asymptomatisch zeigt, ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung des hepatozellulären Karzinoms umso wichtiger, denn nur 10 % der Patienten erfüllen zum Zeitpunkt der Diagnose die Kriterien für eine kurative Therapie (Arslanoglu et al., 2016).

Die Diagnostik des HCC basiert vor allem auf nicht-invasiven bildgebenden Methoden. Schon in früheren Studien zeigte sich für das typische Diagnosemuster, die auf den Änderungen der Gefäßversorgung, während der Karzinogenese des HCC beruhen, eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für ein HCC bei Leberzirrhose (Bolondi et al., 2001; Forner et al., 2008; Sangiovanni et al., 2010). Allerdings gilt diese Empfehlung nur für Risikopatienten, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose oder chronischer HBV-Infektion (Galle et al., 2018).

Das typische Diagnosemuster kommt nur mit Hilfe von Kontrastmittelverstärkung zum Vorschein und lässt sich im Ultraschall (CEUS), der Computertomographie (CECT) und der Magnetresonanztomographie (CEMRI) beurteilen. Dieses besteht in der Kombination einer Hypervaskularität in der arteriellen Phase der Durchblutung, gemäß der LIRADS-Klassifikation (Liver Imaging Reporting and Data System) definiert als arterielles Hyperenhancement (Arterial Phase Hyperenhancement, APHE) oder Wash-in, und einer schnellen Auswaschung (Wash-out) der portalvenösen bzw. spätvenösen Phase (Osamu Matsui et al., 2011). Dieses Phänomen spiegelt die durch die Karzinogenese bedingte vermehrte arterielle Versorgung des Tumors wider. Eine Meta-Analyse für diese Art der Diagnostik mittels LIRADS für CT und MRT ergab eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 96 % für HCC und wird somit bei Nachweis als ausreichend für die Diagnosestellung ohne histologische Bestätigung gewertet (van der Pol et al., 2019).

Der Ablauf der Diagnostik richtet sich nach dem Algorithmus, der in den EASL-Leitlinien etabliert wurde (vgl. Abbildung 1 nach Galle et al., 2018). Patienten mit einem auffälligen Ergebnis in einer Screening-Untersuchung, also dem Nachweis eines Leberknotens im abdominalen Ultraschall oder erhöhten α -Fetoprotein-Werten (AFP) im Serum, müssen rechtzeitig weiterer Diagnostik zugeführt werden. Läsionen unter

1 cm, die im Ultraschall entdeckt werden, sollten nach 3-4 Monaten kontrolliert werden. Läsionen über 1 cm sollten entweder mittels einer multiphasischen CT oder einer dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT weiter untersucht werden (Marrero et al., 2018).

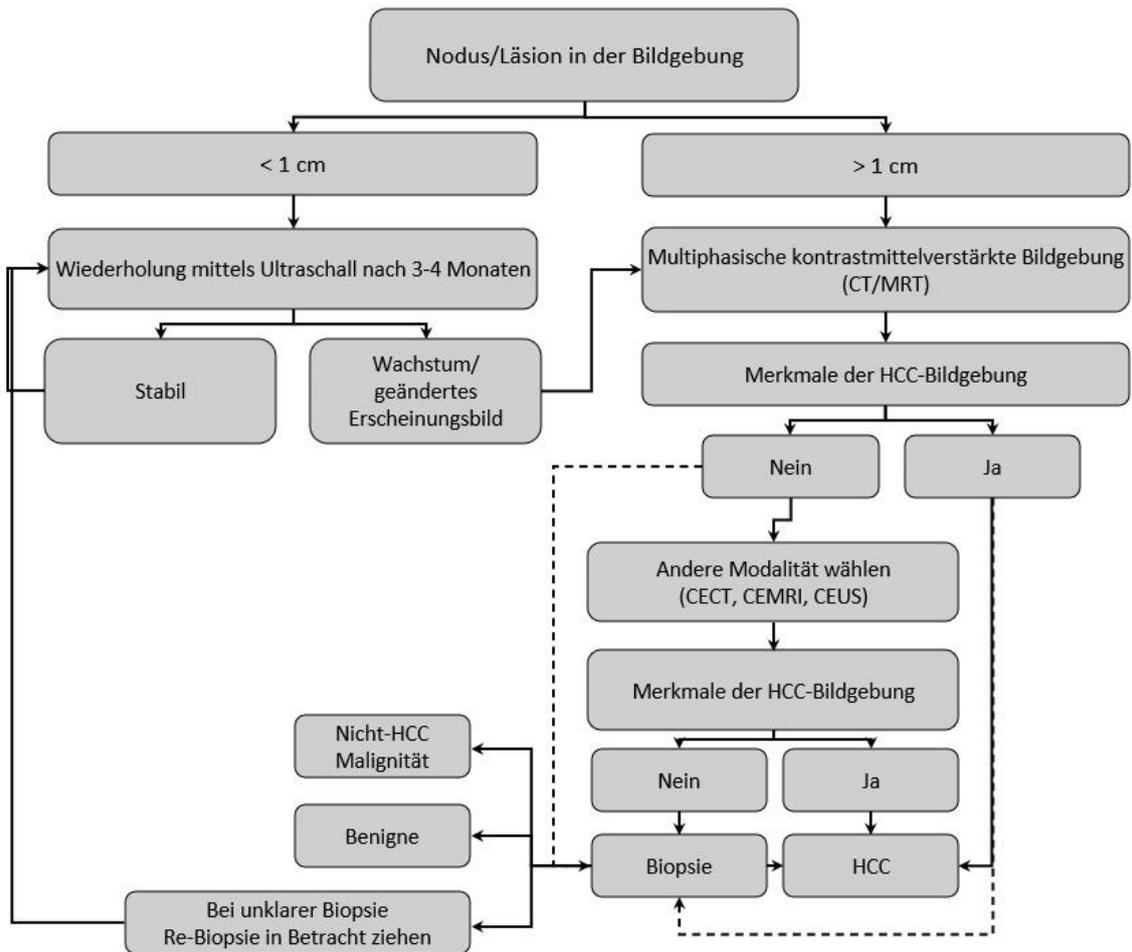


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus modifiziert und ins Deutsche übersetzt aus EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018 (Galle et al., 2018)

Das HCC in nicht-zirrhatischen Lebern zeigt sich bei den Patienten im Frühstadium klinisch unauffällig, da sich hier keine Symptome zeigen und auch die bildgebenden Screening-Untersuchungen fehlen. Zudem ist die hepatische Reserve dieser Patientengruppe deutlich höher als bei Patienten, die bereits an einer chronischen Lebererkrankung leiden (Castán et al., 2017). Bei der Diagnosestellung befindet sich das HCC der nicht-zirrhatischen Leber häufig in fortgeschrittenen Stadien und in 25 % der Fälle bereits extrahepatisch metastasiert (Schütte et al., 2014). Bei nicht-zirrhatischen Lebern reicht die Bildgebung allein nicht aus, sodass zur Diagnosestellung eine histologische Untersuchung erforderlich wird. In einigen Fällen ist auch die Feststellung einer Leberzirrhose als solche erschwert, weshalb die Diagnose eines HCC bei Patienten ohne eindeutige Zirrhose ebenfalls so durchgeführt werden soll, wie bei nicht zirrhatischen Patienten (Galle et al., 2018). Auch bei klinischem Verdacht eines HCC ohne entsprechende Charakteristika in der Bildgebung sollte eine Biopsie oder eine zweite kontrastmittelverstärkte Untersuchung erfolgen (Marrero et al., 2018). Wichtige histologische Merkmale wurden durch die International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia erarbeitet. Die Sensitivität einer Biopsie liegt demnach bei circa 70 % und ist bei Tumoren unter 2 cm sogar noch geringer (Fornier et al., 2008; Kojiro et al., 2009).

1.1.4.1 Kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CECT)

Die Computertomographie (CT), von Godfrey Hounsfield entwickelt, stellte 1971 erstmalig so detailliert die innere Anatomie des Menschen dar. Die zunächst sehr langsame Geschwindigkeit der Bilderfassung und Datenverarbeitung führte in den 1980er Jahren zu einem auf die Forschung beschränkten Nutzen, bis die Entwicklung der Spiral-CT-Systeme in den 1990er Jahren zu einer Verbesserung führte (Miles et al., 1991) und 1993 die erste Messung einer Tumordurchblutung gelang (Miles et al., 1993).

Schon frühere Studien haben den Benefit in der Bildgebung in Verbindung mit Kontrastmittel hervorgehoben (Oliver & Baron, 1996). In der biphasischen kontrastmittelverstärkten Bildgebung der Leber (bpCECT) ist vor allem die Bestimmung des Zeitpunktes der Aufnahme wichtig, da die arterielle Phase der Kontrastmittelanreicherung nur für einen kurzen Moment andauert (circa 20-50 Sekunden nach Gabe) und mit der Geschwindigkeit und Menge des verabreichten Kontrastmittels variiert. Die portalvenöse Phase wird circa 60-100 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion aufgenommen. Beide Phasen zusammen optimieren die Evaluation des Kontrastmittelverhaltens bei Patienten mit oder mit dem Verdacht auf HCC (Baron et al., 1996).

In unserer Arbeit wurde eine native (ohne Kontrastmittel), eine arterielle (30 – 33 s Verzögerung) und eine portalvenöse Phase (70 – 75 s Verzögerung) gefahren. Auch mehrphasische CT-Untersuchungen haben ihren Weg in die Bildgebung gefunden. Hier betrachtet man oftmals eine arterielle, eine portalvenöse und eine späte Phase (Lim et al., 2002).

1.1.4.2 Volumen-Perfusions-Computertomographie (VPCT)

Die VPCT wird zunehmend in der Onkologie eingesetzt, insbesondere als potenzieller Marker der neoplastischen Angiogenese (Bellomi et al., 2010). Zudem eignet sich die VPCT zur Diagnostik von HCC-verdächtigen Läsionen sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Leberzirrhose. Die bei zirrhotischen Patienten erfassten Perfusionsparameter für HCC und nichttumoröse Leber unterschieden sich nicht signifikant von den entsprechenden Werten bei nicht zirrhotischen Patienten (Hatzidakis et al., 2019).

Bei der Volumen-Perfusions-CT handelt es sich um eine funktionelle dynamische Computertomographie mit wiederholten Dichtemessungen vor, während und nach Kontrastmittelgabe. Die Dichte (in Hounsfield Einheiten = HU) ist hierbei direkt proportional zur Kontrastmittelmenge im untersuchten Bereich, also im intra- und extravasalen Raum. Hier wird die Perfusion, gleichbedeutend mit dem Blutfluss durch ein bestimmtes Volumen pro Zeit, auf mikrovaskulärer Ebene untersucht und ist somit abzugrenzen vom Blutfluss größerer Gefäße. Um die verschiedenen Perfusionsparameter berechnen zu können, wird eine ROI (region of interest) in die zuführende Arterie gesetzt und die Dichtekurve über die Zeit verglichen. (Petralia et al., 2010)

Im Falle der hepatischen Bildgebung mittels VPCT besteht aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber durch Leberarterie und Pfortader eine besondere Herausforderung. Aus diesem Grund werden zwei ROIs in Milz und Pfortader gesetzt, da Leber und Milz zeitgleich über entsprechende Arterien versorgt werden. Durch diese Platzierung kann anschließend die arterielle (ALP; arterial liver perfusion) und die portalvenöse Blutversorgung (PVP; portal venous perfusion) getrennt dargestellt werden. Aus diesen beiden Parametern kann dann der hepatische Perfusionsindex (HPI) berechnet werden. Die Quantifizierung erfolgt mit Hilfe eines Maximum-Slope-Modells, indem das Verhältnis der maximalen Steigung, also der Maximalwert der Kontrastmittelanreicherung im Gewebe, zum Maximalwert der Kontrastmittelanreicherung der arteriellen Zufuhr, z.B. der Aorta, gebildet wird (Petralia et al., 2010).

Eine zusätzliche Berechnung weiterer Perfusionsparameter, wie Blutvolumen (BV), Blutfluss (BF) und der Permeabilität (PMB; k-trans), ermöglicht eine genauere Charakterisierung von Leberräumforderungen. Diese werden entweder mittels Patlak-Modells (auch Zwei-Kompartiment-Analyse) oder Dekonvolutionsanalyse berechnet. Mit Hilfe des Patlak-Modells, indem das vaskuläre und das extrazelluläre/zelluläre Kompartiment als unterschiedlich betrachtet werden, kann eine Berechnung des BV auf mikrovaskulärer Ebene und der Permeabilität (k-trans), also eine Quantifizierung des Kontrastmitteldurchtritts von intra- nach extravaskulär, erfolgen (Petralia et al., 2010). Bei der Dekonvolutionsanalyse werden mittels mathematischer Transformation die Zeitdichtekurven verglichen, die aus dem arteriellen Input und dem untersuchten Gewebe gewonnen wurden. Dies dient der Erstellung einer theoretischen Konzentrationskurve (Kontrastmittel im untersuchten Gewebe pro Zeit), die als impulse response function (IRF) bezeichnet wird und den Anteil des Kontrastmittels beschreibt, der nach dem Übertritt aus der versorgenden Arterie im Gewebe verbleibt. Auf diese Weise können BF, BV und Gefäßpermeabilität (k-trans) berechnet werden (Petralia et al., 2010).

Differenzierte HCC werden vermehrt arteriell versorgt, weisen demnach eine erhöhte ALP und eine erniedrigte PVP auf, und zeigen in der CT ein typisches Wash-In und Wash-Out, also eine in der arteriellen Phase vermehrte Durchblutung und ein schnelleres „Auswaschen“ des Kontrastmittels in der portalvenösen Phase vor dem Hintergrund des Leberparenchyms (Bota et al., 2012). HCC, die nicht über dieses typische Kontrastmittelverhalten verfügen (Lim et al., 2002), stellen in der Bildgebung eine besondere Herausforderung dar und benötigen deshalb ggf. eine weitere diagnostische Abklärung.

Kaufmann et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass der HPI, also der Grad der Arterialisierung, gut mit dem Grad der Tumordifferenzierung korreliert und ein $HPI \geq 60\%$ bei den meisten Patienten ein zuverlässiger Cut-off-Wert zwischen Tumor- und Leberparenchym ist. Ausnahmen bilden unter anderem akute Pfortaderthrombosen, Patienten nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) oder sehr selten Patienten bei fortgeschrittener Hypertonie. Auch ein hohes Blutvolumen (BV) und ein erhöhter Blutfluss (BF), die ebenfalls mittels der VPCT

berechnet werden können, tragen zur Erkennung von HCCs bei (Kaufmann et al., 2015a).

Die Messung der Perfusionsparameter ermöglicht ebenso eine bessere Unterscheidung im Hinblick auf verdächtige Befunde, die oftmals in der konventionellen Computertomographie wie ein HCC imponieren können (z.B. arterioportale Shunts). Bei diesen sogenannten Pseudoläsionen zeigt sich in der VPCT eine erhaltene PVP und gelten somit nicht mehr als suspekt (Fischer et al., 2017).

1.1.5 Screening

Die meisten Fälle von HCC treten in einem Patientenkollektiv auf, in dem viele Patienten unter einer chronischen Erkrankung, wie Leberzirrhose oder chronische Hepatitiden, leiden und werden dadurch oftmals durch Screening-Untersuchungen diagnostiziert (Singal et al., 2020).

Eine Studie aus China, die ihrerseits durchaus kritisiert wurde (Bruix et al., 2016), kam zu dem Ergebnis, dass durch Kontrollen des AFP-Spiegels und Ultraschalluntersuchungen die Sterblichkeit um 37 % sank (B.-H. Zhang et al., 2004). Auch andere Studien sprechen für die Überwachung von Risikogruppen, da hier die Sterblichkeit gegenüber Kontrollgruppe und Allgemeinbevölkerung reduziert war (Yeh et al., 2014). Einer Schätzung zufolge beträgt der Anteil an Zufallsdiagnosen weltweit bei Auftreten von Symptomen einer Leberfunktionsstörung im Rahmen eines fortgeschrittenen HCC etwa 50 % aufgrund unzureichender Screening-Maßnahmen (Llovet et al., 2016).

In den meisten Leitlinien wird das Screening auf HCC halbjährlich empfohlen, da dieses Intervall im Gegensatz zu jährlichen Untersuchungen eine bessere Überlebensrate und im Vergleich zu einem Intervall von drei Monaten keine Verschlechterung zeigte (Trinchet et al., 2011). Eine Herausforderung bildet die Modalität der Überwachung. Die häufigste empfohlene Screening-Untersuchung, die Abdomen-Sonographie, ist abhängig vom Untersucher und von der Patientenverfassung. Unter anderem bei Adipositas zeigen sich schlechtere Ergebnisse (Atiq et al., 2017). In Verbindung mit AFP-Spiegeln im Blut lässt sich laut Tzartzeva et al. eine erhöhte Sensitivität, jedoch auch aufgrund falsch-positiver Werte, eine verminderte Spezifität erreichen (Tzartzeva et al., 2018). In der gleichen Studie lässt sich ebenfalls eine höhere Sensitivität für eine Schnittbildgebung, wie CT oder MRT, erahnen. Diese steht jedoch der Strahlenbelastung und den Kosten gegenüber, sodass die halbjährliche Ultraschalluntersuchung weiterhin in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird (Galle et al., 2018; Marrero et al., 2018).

1.1.6 Prävention

In Anbetracht der weltweit steigenden Inzidenz von HCC ist die Prävention ein wichtiges Thema für die öffentliche Gesundheit. Wie Akinyemiju et al. im Jahr 2017 beschrieb, sind die Ursachen von Leberkrebs in den meisten Fällen durch Präventionsmaßnahmen, im Sinne von Impfungen, antiviraler Therapie, sicheren Bluttransfusionen und sicherem Umgehen mit Injektionsbesteck, vermeidbar. Auch Maßnahmen, exzessiven Alkoholkonsum einzuschränken, können helfen, Inzidenzen zu senken (Akinyemiju et al., 2017).

Die Primärprävention von HCC richtet sich an gesunde Personen und dient der Vorbeugung der Erkrankung. Zurzeit besteht ein wirksamer Ansatz in der Impfung gegen HBV. Der Großteil aller HBV-Erkrankungen weltweit wird durch intrauterine oder perinatale Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind verursacht (Poon et al., 2009). Die allgemeine Impfung von Kindern hat die Rate HBV-bedingter HCC-Erkrankungen in Ländern verringert, in denen das Virus endemisch vorkommt (Chang et al., 2016; Chang et al., 2009). In Deutschland wurde die Impfung 1995 durch die ständige Impfkommission (STIKO) eingeführt (Kralj et al., 1998).

Bei der Sekundärprävention handelt es sich um die Früherkennung und um die Verhinderung bzw. Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung. In der aktuellen S3-Leitlinie des HCC wird eine Behandlung der Ursachen einer chronischen Lebererkrankung empfohlen, um eine Entwicklung oder eine Progression des HCC zu verhindern. Auch die Behandlung chronischer Virushepatitiden soll gemäß den aktuellen Leitlinien betreut und antiviral behandelt werden (Arends et al., 2015; Galle et al., 2018).

Die Therapie von HCV-Infektionen spielt ebenfalls eine große Rolle in der Prävention des HCC. So führt die Behandlung von Hepatitis C z. B. mittels interferonbasierter Therapie (Morgan et al., 2013) oder direkt wirkenden antiviralen Medikamenten (DAA) (Kanwal et al., 2017) zu einem Rückgang der HCC-Inzidenz (Lok et al., 2009).

Einige Medikamente scheinen in bestimmten Risikogruppen ebenfalls zur Senkung des HCC-Risikos beizutragen, insbesondere Statine (Bosch & Forns, 2015) und Metformin (H. Zhang et al., 2013). Hier hat sich ein positiver Effekt im Rahmen einer Reduktion der HCC-Inzidenz bei Patienten mit Diabetes mellitus unter Metformin-Therapie

gezeigt (Cunha et al., 2020; Tseng, 2018). Auch wenn diese Patienten zusätzlich eine Leberzirrhose vorweisen, ist dies kein alleiniger Grund, eine Therapie mit Metformin zu beenden. Im Gegenteil profitiert diese Kohorte von der Therapie und zeigt mitunter sogar eine Verdopplung der Überlebenszeit (X. Zhang et al., 2014).

Es gilt als erwiesen, dass die Beendigung des Alkoholkonsums zu jedem Zeitpunkt des natürlichen Krankheitsverlaufs, das Risiko des Fortschreitens der Krankheit und des Auftretens von Zirrhose-Komplikationen senken kann (Masson et al., 2014). Auch die Leitlinien der EASL zeigen, dass das Verzichten auf Alkohol bei einer chronischen Lebererkrankung den Verlauf der Krankheit und das Überleben verbessern kann (Thursz et al., 2018).

Was für eine Rolle die Ernährung spielt ist noch nicht eindeutig geklärt, es gibt aber Studien, die eine präventive Wirkung von Kaffee bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zeigen (Bravi et al., 2013; Saab et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Prävention von HCC zu einem großen Teil von der Prävention und Behandlung der zugrunde liegenden Lebererkrankung abhängt (Llovet et al., 2016).

1.1.7 Staging und Therapie

Die Behandlung des HCC hat sich in den letzten Jahren erheblich verbessert, obwohl die Möglichkeiten aufgrund des überwiegenden Auftretens bei Patienten mit Zirrhose und des reduzierten Allgemeinzustandes oft begrenzt sind (Llovet, Kelley, et al., 2021). Bei HCC-Patienten, die kurativ behandelt werden, liegt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (overall survival; OS) bei ungefähr 50-70 % (J. D. Yang et al., 2019). Die Prognose hängt maßgeblich vom Tumorstadium ab. Bei symptomatischen Fällen im fortgeschrittenen Stadium unter systemischer Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa 1 - 1,5 Jahren (Llovet et al., 2016; Villanueva, 2019).

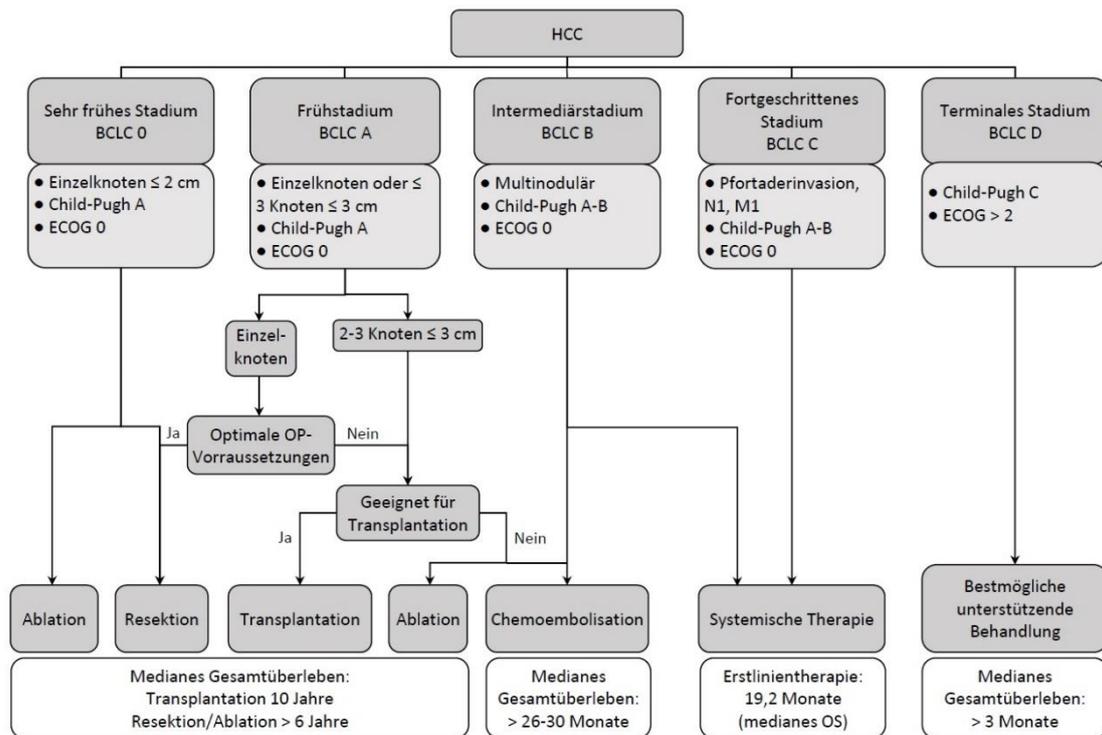


Abbildung 2: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC) modifiziert und ins Deutsche übersetzt nach Llovet, Kelley et al. 2021 (Llovet, Kelley, et al., 2021).

Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System

Das BCLC-Staging-System wird für die Stadieneinteilung und Behandlung des HCC weltweit verwendet (Arslanoglu et al., 2016; Bruix & Sherman, 2011). Hier erfolgt die Einteilung in fünf Stadien, die den funktionellen Status der Leber, die Tumoreigenschaften und den Zustand des Patienten berücksichtigen (Llovet, Brú, et al., 1999). Ein Flussdiagramm ist zur besseren Übersicht in Abbildung 2 nach Llovet, Brú und Kelley et al. dargestellt (Llovet, Brú, et al., 1999; Llovet, Kelley, et al., 2021).

Gemäß des von Llovet et al. entwickelten BCLC-Staging Systems und dessen Aktualisierungen und Änderungen sollten asymptomatische Patienten mit geringer Tumorlast und guter Leberfunktion (Stadium BCLC 0 oder A) lokal im kurativen Sinne behandelt werden. Im Frühstadium bei einer solitären HCC-Läsion bei Patienten mit normaler Leberfunktion bildet die Resektion die Erstlinientherapie. Lässt der Zustand der Patienten eine Tumorresektion nicht zu, wird eine Lebertransplantation notwendig. Für einzelne HCC-Läsionen unter 2 cm, die für einen operativen Eingriff nicht infrage kommen, werden lokale Therapieansätze, wie die Radiofrequenzablation (RFA), empfohlen. Im Stadium B, bei großen multinodulären asymptomatischen Tumoren ohne vaskuläre Infiltration oder extrahepatische Metastasierung ist die Chemoembolisation (TACE) die Therapie der Wahl. Die systemische Standardtherapie für multinoduläre HCC mit Pfortaderinfiltration oder extrahepatischer Metastasierung (Stadium C) ist der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib. Im terminalen Stadium D der Erkrankung wird eine palliative Therapie im Sinne von „best supportive care“ empfohlen. (Ayuso et al., 2018; Bruix et al., 2016; Bruix & Sherman, 2011; Llovet, Brú, et al., 1999; Llovet, Kelley, et al., 2021).

Chirurgische Therapien

Die chirurgische Behandlung mittels Leberresektion und Lebertransplantation erzielt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 70-80 % die besten Ergebnisse (Galle et al., 2018).

Die Leberresektion ist vor allem als Behandlung bei Patienten ohne Zirrhose empfohlen, da diese ein geringes Risiko für eine postoperative hepatische Dekompensation aufweisen (Shrager et al., 2012). Handelt es sich bei Patienten mit Zirrhose um eine einzelne Läsion, wird die Resektion nach den Leitlinien auch für diese

Patientengruppe empfohlen, vorausgesetzt die Leberfunktion und der Leistungsstatus des Patienten im Sinne des ECOG-Score (Score der Eastern Cooperative Oncology Group) sind erhalten (Llovet, Kelley, et al., 2021). Zur Beurteilung der Leberfunktion vor der Resektion wurde bisher der Child-Pugh-Score verwendet. Mittlerweile haben mehrere Studien den Albumin-Bilirubin-Score (ALBI-Score), der auf zusätzliche subjektive Einschätzungen wie Aszites und Enzephalopathie verzichten kann, als geeignetes Mittel validiert (Johnson et al., 2015; Pinato et al., 2017).

Nach einer Leberresektion stellen die hohen Rezidivraten von bis zu 70 % nach 5 Jahren ein großes Problem dar (Roayaie et al., 2013). Die Gründe hierfür sind noch nicht abschließend geklärt und Therapiemodifikationen im Sinne einer erweiterten nicht-anatomischen Resektion und neoadjuvanter Behandlung mit Embolisation zeigten keine eindeutigen Verbesserungen (Samuel et al., 2009; Shi et al., 2007). In einer größeren Meta-Analyse zeigte sich hingegen eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit nach DAA-Therapie bei Patienten mit HCV bedingter Zirrhose und nach behandeltem HCC (Singal et al., 2019). Auch der Einsatz antiviraler Mittel gegen HBV nach Resektion zeigte einen Rückgang der Spätrezidive (Yin et al., 2013). Aktuell wird eine präventive Lebertransplantation für Patienten mit hohem Rezidivrisiko bei mikrovaskulärer Invasion vorgeschlagen (Ferrer-Fàbrega et al., 2016).

Für eine Lebertransplantation werden Patienten mit Zirrhose und einer begrenzten Tumorlast ohne Gefäßinvasion in Betracht gezogen (Mazzaferro et al., 1996). Die Langzeitergebnisse der Lebertransplantation sind mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70 %, einer 10-Jahres-Überlebensrate von 50 % und einer Rezidivrate von 10 – 15 % nach 5 Jahren deutlich besser als die der Resektion (Franssen et al., 2014; Tabrizian et al., 2019). Die langen Wartezeiten und der Mangel an Spenderorganen führt jedoch zu erhöhten Abbruchraten, sodass Patienten aufgrund von Tumorprogresses nicht mehr für eine Transplantation geeignet sind (Llovet, Fuster, et al., 1999). Ein Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie in Form einer TACE oder Ablation kann das Risiko für das Ausscheiden aus der Warteliste und auch das Risiko eines Rezidivs nach Transplantation senken. Diese werden als Überbrückungstherapien vor einer Transplantation empfohlen, insbesondere wenn die Wartezeit mehr als 6 Monate beträgt (Galle et al., 2018; Kulik et al., 2018).

Ablationsverfahren

Die radiologisch gesteuerte Ablation ist als potenziell kurative Therapie für kleine HCC-Tumoren unter 2 cm in sehr frühem Stadium oder als Alternative zur Operation bei Tumoren von bis zu 4 cm bzw. 2-3 Läsionen \leq 3 cm empfohlen. (Galle et al., 2018). Sie kann chemisch mittels perkutaner Ethanol-Injektion (PEI) oder thermisch mittels Radiofrequenz- (RFA), Mikrowellen- (MWA), Kryo- oder laserinduzierter interstitieller Thermoablation (LITT) oder nicht-thermisch mit Hilfe der irreversiblen Elektroporation (IRE) erfolgen.

Die RFA ist eine der häufigsten eingesetzten Techniken zur lokalen Ablation und nutzt Hochfrequenzstrom, um eine Hitzenekrose im Gewebe zu erzeugen (Llovet, De Baere, et al., 2021). Sie ist die primär empfohlene Therapie in den Leitlinien für Einzeltumore unter 2 cm und Alternative zur Operation bei Einzelläsionen im Frühstadium von 3 – 4 cm bzw. bis zu 3 Läsionen unter 3 cm, da sie sich in mehreren Studien gegenüber der PEI durchsetzen konnte (S. M. Lin et al., 2004; Shiina et al., 2005). Die RFA zeigt als Erstlinientherapie im Frühstadium ein signifikant besseres Gesamtüberleben und ein medianes Gesamtüberleben von etwa 60 Monaten sowie eine 5-Jahres-Rezidivrate von 50 – 70 % (Breen & Lencioni, 2015; Sala et al., 2004). Die PEI gilt nach wie vor für Tumore unter 2 cm als eine Standardtherapie, insbesondere wenn sie in der Nähe großer Gefäße oder Gallengänge liegen (Llovet, Kelley, et al., 2021).

Die übrigen Ablationsmethoden bis auf die MWA sind bislang nur in begrenztem Umfang untersucht worden und bisher noch nicht in der konventionellen Praxis empfohlen (Llovet, De Baere, et al., 2021).

Transarterielle Therapien

Transarterielle Therapien beinhalten zum einen die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die DEB-TACE und die selektive interne Radiotherapie (SIRT, gleichbedeutend mit transarterieller Radioembolisation/TARE).

Die TACE wird weltweit für Patienten mit HCC im mittleren Stadium B nach BCLC als Standardbehandlung empfohlen und bewirkt über einen arteriellen Katheter mittels einer Kombination aus Gabe eines Zytostatikum und anschließender Embolisation eine Tumornekrose (Llovet, De Baere, et al., 2021). Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt im Durchschnitt bei etwa 30 Monaten (Llovet, De Baere, et al., 2021). Eine in den

letzten Jahren neu eingeführte Methode, die DEB-TACE, setzt mit Zytostatika versetzte Mikropartikel ein, gefolgt von der anschließenden Embolisation und sorgt so für eine kontinuierliche Abgabe des Medikaments (Llovet, De Baere, et al., 2021). Diese Methode erzielt ähnlich gute Ergebnisse wie die konventionelle TACE, wird jedoch mit weniger medikamentenbedingten Nebenwirkungen und einer medianen Überlebenszeit von über 45 Monaten in Verbindung gebracht (Burrel et al., 2012; Lammer et al., 2010). Im Rahmen einer SIRT wird ein Radionuklid (Yttrium-90) mittels Mikrosphären intraarteriell verabreicht und sorgt so für eine lokale Zerstörung von Tumorgewebe durch β -Strahlung und schließlich für eine Embolisation der zuführenden Arterie (Llovet, De Baere, et al., 2021). Für die Behandlung mit dieser Methode wurden ähnliche und für die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung sogar bessere Ergebnisse erzielt (Hilgard et al., 2010; Salem et al., 2016; Salem et al., 2010).

Systemische Therapie

Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium C) mit Pfortaderthrombose oder extrahepatischen Metastasen sollten nach BCLC und den aktuellen Leitlinien systemisch behandelt werden (Galle et al., 2018).

Der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib war lange Zeit die einzig verfügbare Standardtherapie bei fortgeschrittenem HCC und zeigte vor allem bei HCV-assoziiertem und nicht-metastasiertem HCC eine große Wirksamkeit (Bruix et al., 2017; Llovet, Kelley, et al., 2021). Eine Alternative zu Sorafenib bietet Lenvatinib, welches ein verbessertes medianes Gesamtüberleben gegenüber Sorafenib zeigt (Kudo et al., 2018). Beide Medikamente haben ein breites Nebenwirkungsprofil und bei etwa 50 % der behandelten Patienten treten höhergradige unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, was zu Abbruchquoten von etwa 15 % führt (Llovet, Kelley, et al., 2021).

Infolge positiver Ergebnisse konnte eine weitere vielversprechende kombinierte Erstlinientherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab etabliert werden. Diese zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie eine bessere Verträglichkeit und eine längere Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität als bestehende Therapiekonzepte (Finn et al., 2021; Llovet, Kelley, et al., 2021).

1.2 Hintergrund und Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Studie war der Vergleich des diagnostischen Wertes der Volumen-Perfusions-Computertomographie (VPCT) und der biphasischen kontrastmittelverstärkten Computertomographie (bpCECT) bei der Erkennung und Charakterisierung des hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Dabei stellte die Problematik der erschwerten Detektion von HCC-Läsionen mittels bpCECT einen besonderen Fokus dieser Arbeit dar.

Da nur wenige Patienten mit HCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Voraussetzungen für eine kurative Therapie erfüllen (Arslanoglu et al., 2016), ist es besonders wichtig kleine und schwer zu diagnostizierende HCC-Läsionen auch als solche zu identifizieren, um möglichst früh eine entsprechende Therapie zu beginnen und damit die Überlebenschancen betroffener Patienten zu erhöhen .

Um den diagnostischen Nutzen beider Methoden einzuschätzen, wurde eine retrospektive Analyse bereits vorhandener Daten mit folgenden Abschnitten durchgeführt:

- Erfassung der Patientendaten und durchgeführten Untersuchungen mit anschließender Befundung durch einen fachkundigen Radiologen.
- Einteilung der Ergebnisse in zwei Gruppen (Gruppe 1: nur durch VPCT erkannt; Gruppe 2: durch VPCT und bpCECT erkannt).
- Vergleichen von Perfusionsparametern, Tumoreigenschaften und klinischen Merkmalen der Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Studie, bei der es sich um eine retrospektive Analyse bereits vorhandener Behandlungsdaten von Patienten handelt, wurde in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Vor Beginn der Durchführung erfolgte die Zustimmung durch die Ethik-Kommission der Universität Tübingen (Projektnummer 687/2019BO2).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv im Zeitraum April 2010 bis Januar 2019 insgesamt 267 Läsionen von 80 Patienten (68 Männer, 12 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 64,5 Jahren (Altersspanne 37-82 Jahre) ausgewertet. Die Abfrage der Daten erfolgte über das Informationssystem der Abteilung für Radiologie (RIS). Eine Follow-up-Bildgebung erfolgte mittels CT oder MRT zur Bestätigung der Leberläsionen als Referenzstandard.

Etwa die Hälfte der Läsionen (49,8 % (n = 133)) wurden zuvor therapeutisch behandelt, wobei 30,7 % eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), 6,0 % eine Radiofrequenzablation (RFA) und 1,9 % eine selektive interne Radio-Therapie (SIRT) erhielten. Bei 11,2 % der Läsionen wurde eine Behandlung mittels TACE und RFA kombiniert (vgl. Abbildung 14).

Bei 94,9% der Patienten (75 von 79 Patienten) lag eine Zirrhose vor. Der Anteil der Läsionen in zirrhotischen Lebern lag bei 96,6 % (258 von 267 untersuchten Läsionen insgesamt). Die jeweiligen Ursachen der Leberzirrhose waren Alkoholabusus (39,1%), eine Infektion mit dem Hepatitis-C- (HCV; 21,3%) oder Hepatitis-B-Virus (HBV; 7,4 %). In einigen Fällen gab es Kombinationen zwischen viraler Hepatitis und Alkoholabusus (3,5 %) oder einer chronischen Infektion mit HBV und HCV (0,4 %). 7,4 % der Läsionen basierten auf einer Zirrhose durch eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), 2,3 % durch eine Hämochromatose und bei 18,6 % handelte es sich um eine kryptogene Leberzirrhose (vgl. Abbildung 4).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die entweder ein mittels Biopsie nachgewiesenes HCC (n = 46) aufwiesen und/oder eine leitliniengerechte Bildgebung der Leber erhielten, die auf ein HCC, einschließlich Intervallwachstum, alternativem Intervallwachstum und neu aufgetretenen HCC-verdächtigen Leberläsionen, hinwies.

Um eine ausreichende Datenlage zu dieser retrospektiven Studie zu erheben, betrug der Zeitraum zwischen durchgeführter VPCT und bpCECT nicht mehr als 14 Tage. Patienten, die keine bpCECT innerhalb von 14 Tagen aufweisen konnten, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden nur technisch vergleichbare VPCT- und bpCECT-Studien mit einer Schichtdicke von unter 1 mm und gleichem Kontrastmittelvolumen (100 ml), Kontrastmittelfluss (3 ml/s) und Kontrastmittelkonzentration (350 – 370 mg Iod/ml)] analysiert.

2.2 Bildgebungstechnik der biphasischen kontrastverstärkten Computertomographie

Die biphasischen kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchungen (bpCECT) wurden mit Hilfe verschiedener Multi-Detektor-Computertomographen, dem Somatom Definition Flash, Force oder Definition AS Plus der Firma Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland, im Single-Energy-Modus mit 120 kV und 200-250 mAs durchgeführt. 100 ml des intravenösen Kontrastmittels (Ultravist® 370, Bayer Healthcare), gefolgt von 50 ml 0,9 % NaCl-Lösung, wurden mit einer Flussrate von 3 ml/s den Patienten intravenös appliziert. Das Protokoll bestand aus einer nativen Phase ohne Kontrastmittel, einer arteriellen mit 30 – 33 s Verzögerung und einer portalvenösen Phase mit 70 – 75 s Verzögerung. Mit Hilfe des PACS (Picture Archiving and Communication System, Syngo Imaging, VB36A, Siemens, Erlangen, Deutschland) führte ein Facharzt der Radiologie, mit mindestens 3 Jahren Berufserfahrung in abdominaler Bildgebung, die Befunderhebung an hochauflösenden Befundungsmonitoren durch.

2.3 Bildgebungstechnik der Volumen-Perfusions-Computertomographie

Alle Perfusions-CT-Untersuchungen wurden mit 128-Zeilen-CT-Scannern, Somatom Definition Flash oder Force, der Firma Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland durchgeführt. Zunächst wurde die Leberpforte mittels eines low-dose-CT ohne Kontrastmittel (NECT) identifiziert, um in einem nächsten Schritt eine Scan-Reichweite zwischen 11,4 und 17,6 cm Z-Achsen-Abdeckung über der Leber zu planen. Anschließend folgte die Perfusions-CT mittels eines adaptiven Spiralabtastverfahrens mit 80 kV und 100 mAs (bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 85 kg waren es 120 mAs). Mit einer Kollimation von 64 x 0,6 mm mit zur Z-Achse liegendem Brennpunkt wurden 26 wiederholte CT-Scans von insgesamt 40 s Dauer und einer zeitlichen Auflösung von 1,5 s durchgeführt. Die effektive Dosis der PCT belief sich auf 9 – 14 mSv. Die Patienten wurden für die gesamte Dauer der Untersuchung angehalten, die Atmung flach und ruhig zu halten.

Als Kontrastmittel wurden 50 ml Ultravist® 370 der Firma Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland oder 50 ml Imeron® 350 der Firma Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, mit einer Flussrate von 5 ml/s, gefolgt von 50 ml NaCl 0,9 %, in eine Vene des Unterarms injiziert. Die Startverzögerung der eigentlichen Kontrastmittelgabe wurde mit einem Testbolus von 7 ml vor Beginn ermittelt.

2.4 Quantitative Messungen mit VPCT

Die Rohdaten der VPCT wurden mit Hilfe der Bearbeitungssoftware Syngo Volume Perfusion CT Body der Firma Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland analysiert. Zunächst wurden die Daten einer Bewegungskorrektur (motion correction) und einer Rauschreduzierung (noise reduction) unterzogen. Anschließend wurden mittels vorher festgelegter Grenzwerte die Signale von Knochen, Fett und Luft herausgerechnet.

Im Bereich des maximalen Läsionsumrisses innerhalb der Leber wurde nun eine ROI (region-of-interest) gesetzt. Eine zweite größere ROI wurde im Anschluss abseits der Läsionen in das nicht beteiligte Leberparenchym gelegt. Zusätzlich wurden weitere ROI im Lumen der Pfortader und im Bereich des Milzparenchyms gesetzt, um den Trennpunkt zwischen arterieller und portalvenöser Phase durch das maximale Kontrastmittel-Enhancement zu ermitteln.

Die Berechnung der Perfusionsparameter durch die Software basiert auf dem Modell der maximalen Steigung unter Verwendung der Zeitabschwächungskurve (time attenuation curve, TAC). Dem zugrunde liegt die Annahme, dass Leber und Milz über die entsprechenden Arterien zeitgleich versorgt werden.

Die ALP (arterielle Leberperfusion in ml/100ml/min) wurde bestimmt, indem die maximale Steigung der hepatischen TAC vor dem Maximalwert der Kontrastmittelanreicherung in der Milz (arteriell-dominante Phase) durch den Maximalwert der Kontrastmittelanreicherung der Aorta geteilt wurde (vgl. Formel 1). Die PVP (portalvenöse Perfusion in ml/100ml/min) wurde berechnet, indem die maximale Steigung der hepatischen TAC nach dem Maximalwert der Milzanreicherung (portal-dominante Phase) durch den Maximalwert der Pfortaderanreicherung geteilt wurde (vgl. Formel 2). Der HPI (hepatic perfusion index bzw. Leber-Perfusions-Index in %) wurde anschließend mit Hilfe von ALP und PVP berechnet (vgl. Formel 3).

$$ALP = \frac{\text{max. Steigung TAC (arterielle Phase)}}{\text{max. Anreicherung in der Aorta}}$$

Formel 1: Berechnung der arteriellen Leberperfusion (ALP)

$$PVP = \frac{\text{max. Steigung TAC (portalvenöse Phase)}}{\text{max. Anreicherung in der Pfortader}}$$

Formel 2: Berechnung der portalvenösen Perfusion

$$HPI = \frac{ALP}{ALP + PVP} \times 100$$

Formel 3: Berechnung des hepatischen Perfusionsindex

BF (Blutfluss in ml/100ml/min) wurde ebenfalls nach dem Modell der maximalen Steigung berechnet (maximum slope model). BV (Blutvolumen in ml/100ml/min) und k-trans (Volumen-Transfer-Koeffizient bezogen auf die Gefäßpermeabilität in ml/100ml/min) wurden anhand des Dekonvolutionsmodell berechnet (vgl. Kapitel 1.1.4.2).

Anschließend wurden die Perfusionsparameter mit Hilfe der Bearbeitungssoftware Syngo Volume Perfusion CT Body der Firma Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland, in farbkodierten Karten graphisch dargestellt (Abbildung 3)

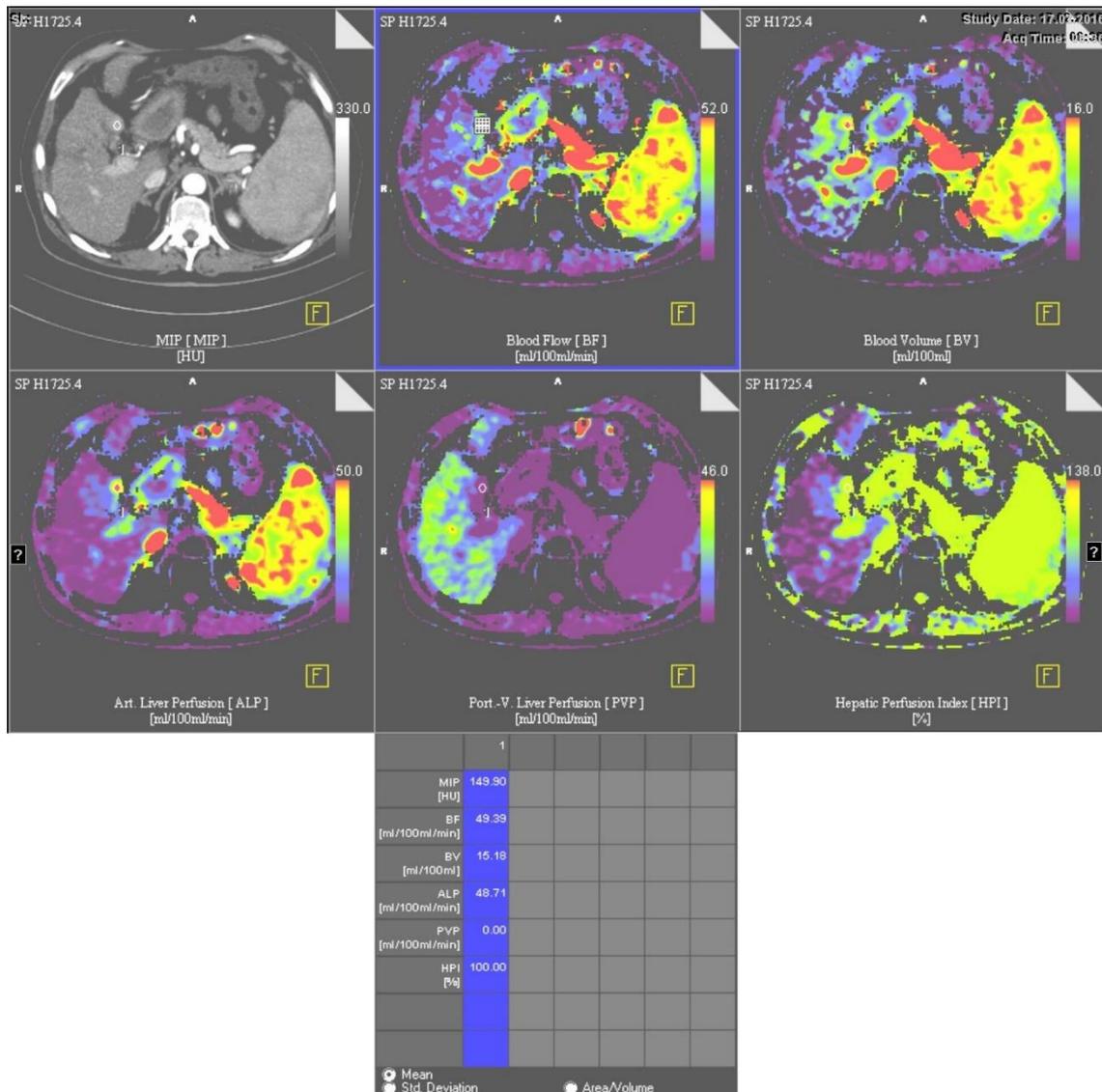


Abbildung 3: Farbkodierte Karten der Perfusionsparameter BF (Blutfluss, oben mittig), BV (Blutvolumen, oben rechts), ALP (arterielle Leberperfusion, unten links), PVP (portalvenöse Leberperfusion, unten mittig), HPI (hepatischer Perfusionsindex, unten rechts). Zusätzlich oben links: Abbildung der MIP (Maximumintensitätsprojektion). Unten: Angabe der absoluten Werte, der in den Karten als 1 markierten Läsion, typisch für ein HCC. (Beispielbild)

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der Daten wurden die Ergebnisse in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 bestand aus Läsionen, die nur mit Hilfe der VPCT und nicht mittels bpCECT erkannt wurden. In Gruppe 2 wurden die Läsionen zusammengefasst, die von beiden Bildgebungstechniken (VPCT und bpCECT) erkannt wurden.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Studentische t-Verteilung und der Mann-Whitney-U Test genutzt. Chi-Quadrat und exakter Test nach Fischer (exakter Chi-Quadrat-Test) wurden für kategoriale Variablen eingesetzt.

Die diskrepanten Ergebnisse beider bildgebender Verfahren wurden mittels Berechnung der AUC (area under the curve) der ROC-Kurve (receiver-operating characteristic) mit einem Konfidenzintervall von 95 % untersucht. Alle Tests galten als statistisch signifikant, wenn p unter 0,05 lag.

Die statistischen Analysen wurden mittels SigmaStat, Version 21 (SPSS) und GraphPad Prism (Version 8.1.0 und 9.2.0) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen der Publikation „Differences Between CT-Perfusion and Biphasic Contrast-enhanced CT for Detection and Characterization of Hepatocellular Carcinoma: Potential Explanations for Discrepant Cases“, Perl et al. 2021 in Anticancer Research, bereits teilweise veröffentlicht (Perl et al., 2021).

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 80 Patienten (12 Frauen, 68 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 64,5 Jahren (Altersspanne 37 – 82 Jahre). Insgesamt wurden 267 Läsionen von 80 Patienten mittels der VPCT entdeckt, die mit der Diagnose eines HCC vereinbar waren. Mit der bpCECT wurden insgesamt 184 der 267 Läsionen diagnostiziert. Zusätzlich wurden mit Hilfe der VPCT allein 83 Läsionen diagnostiziert. Der Gruppe 1 wurden die Läsionen zugeordnet, die nur durch VPCT erkannt wurden. Gruppe 2 beinhaltete die Läsionen, die mit beiden Methoden detektiert wurden.

75 Patienten (94,9 %) hatten eine Leberzirrhose. 96,6 % aller untersuchten Läsionen zeigten sich vor dem Hintergrund einer zirrhotischen Leber. Der Anteil dieser zirrhotischen Läsionen betrug in beiden Gruppen über 95 % (Gruppe 1: 95,2 %; Gruppe 2: 97,3 %). Zu den Ursachen der Zirrhose, wie in Abbildung 4 veranschaulicht, zählten die ASH (Gruppe 1: 35,4 %; Gruppe 2: 40,8 %), ASH in Verbindung mit HBV- oder HCV-Infektion (Gruppe 1: 5,1 %; Gruppe 2: 2,8 %), HCV (Gruppe 1: 16,5 %; Gruppe 2: 23,5 %), HBV (Gruppe 1: 8,9 %; Gruppe 2: 6,7 %), NASH (Gruppe 1: 11,4 %; Gruppe 2: 5,6 %) und Hämochromatose (Gruppe 1: 3,8 %; Gruppe 2: 1,7 %). In einigen Fällen war die Ursache der Zirrhose unklar (Gruppe 1: 19,0 %; Gruppe 2: 18,4 %).

Ursache der Leberzirrhose

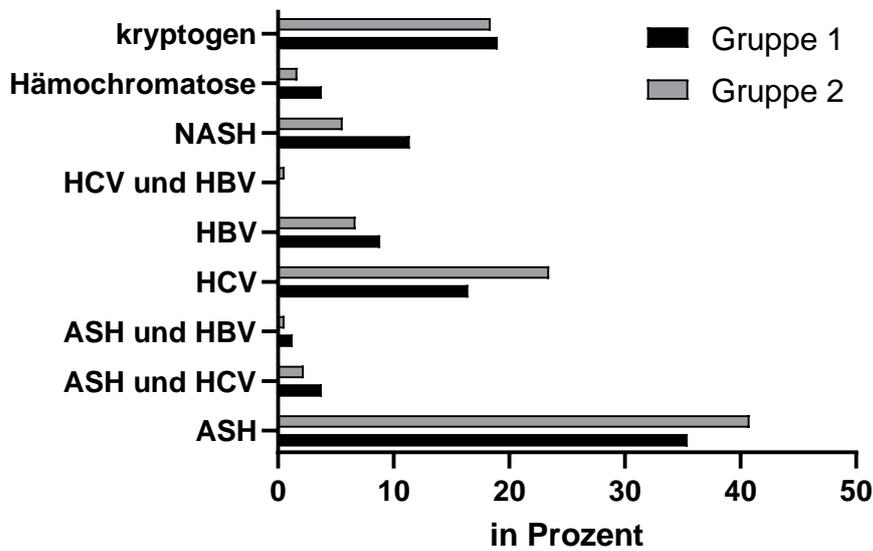


Abbildung 4: Ursache der Leberzirrhose in Prozent. Prozentangaben beziehen sich auf die zirrhotischen Läsionen (Gruppe 1: 79 zirrhotische Läsionen; Gruppe 2: 179 zirrhotische Läsionen). Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden.

132 der 267 Läsionen (49,4 %) waren im Vorfeld histologisch auf HCC untersucht worden, daraus ergaben sich für die erste Gruppe 33 (39,8 %) und für die zweite Gruppe 99 (53,8 %) histologisch gesicherte HCC-Läsionen (Abbildung 5, Abbildung 6).

Histologische Sicherung insgesamt



Abbildung 5: Anteil der histologisch gesicherten HCC bezogen auf alle Läsionen.

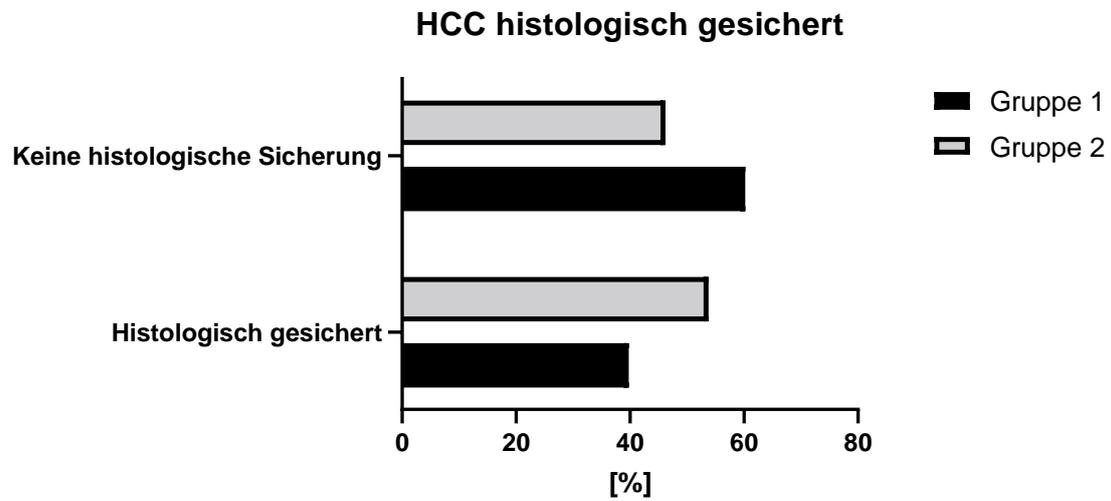


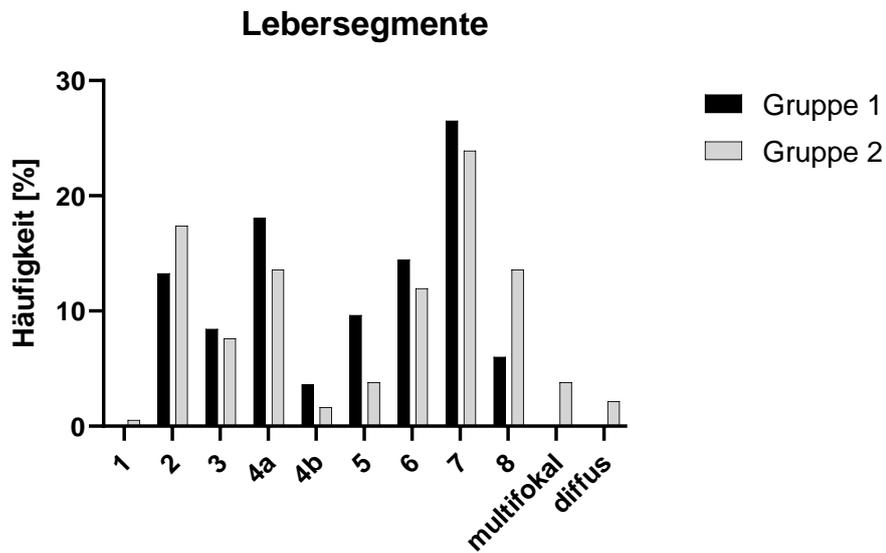
Abbildung 6: Anteil der histologisch gesicherten HCC innerhalb beider Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden.

3.1 Tumorlokalisierung und -größe

In einem ersten Schritt wurde die Gruppe, in der nur ein bildgebendes Verfahren, in diesem Fall die VPCT, in der Lage war HCC-Läsionen zu erkennen, mit der zweiten Gruppe, die Fälle, die mit beiden bildgebenden Methoden diagnostiziert wurden, hinsichtlich der Tumorlokalisierung verglichen.

Wie man in Abbildung 7 erkennen kann, waren in der Gruppe 1 Läsionen in den Segmenten 4 (4a und 4b) und 5 deutlich häufiger anzutreffen. In den übrigen Segmenten (2, 3, 6 und 7) zeigte sich die HCC-Diagnostik in etwa gleichwertig. Eine Ausnahme bildeten hierbei das Segment 8 und multifokale bzw. diffuse HCC-Herde.

A



B

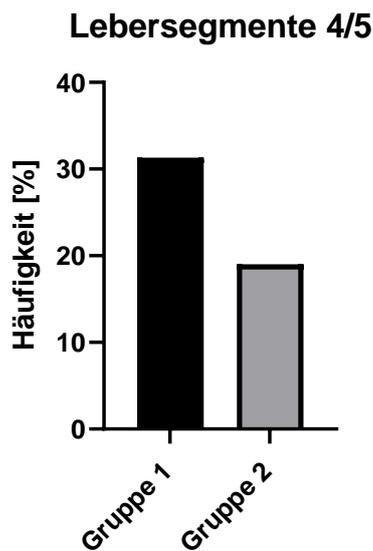


Abbildung 7: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen in den Lebersegmenten zwischen den beiden Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Verteilung der HCC-Läsionen auf die einzelnen Segmente. B: Verteilung der HCC-Läsionen zwischen Gruppe 1 und 2 in den Lebersegmenten 4 und 5 zusammengefasst.

Hinsichtlich der Tumorgröße (vgl. Abbildung 8) waren HCC-Läsionen, die nur durch VPCT erkannt werden konnten (Gruppe 1), signifikant kleiner im Vergleich zu denen, die mit beiden Methoden nachgewiesen wurden (Gruppe 2).

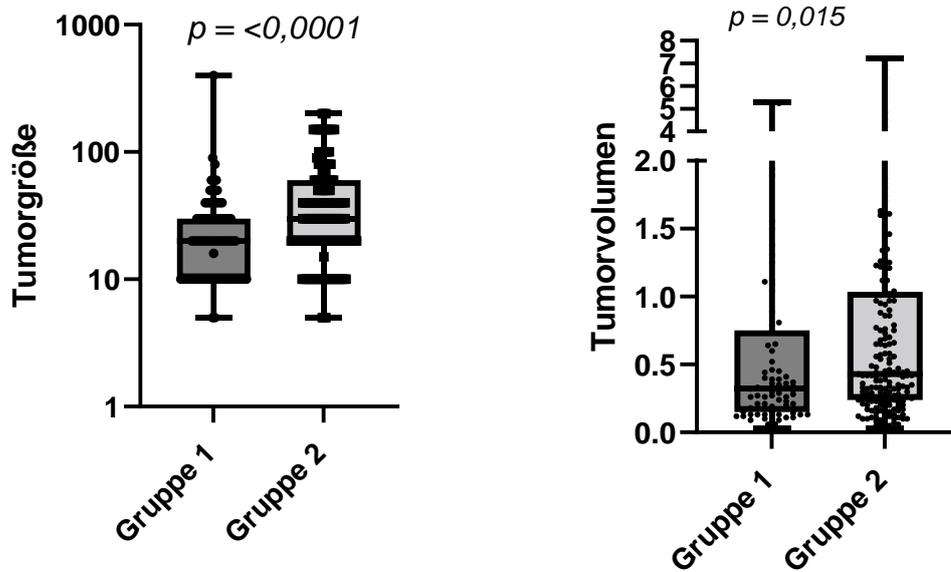


Abbildung 8: Boxplot kombiniert mit Streudiagramm der berechneten Tumorgröße (links) und des Tumolvolumens (rechts) unterteilt in Gruppe 1 und Gruppe 2. Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden.

3.2 Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI

In einem weiteren Schritt wurden die Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI der Läsionen ausgewertet und verglichen. Wie in Abbildung 9 dargestellt, wiesen die Läsionen aus Gruppe 2, die mit Hilfe beider Bildgebungen diagnostiziert werden konnten, eine signifikant höhere mittlere ALP ($p = 0,0125$) und einen höheren mittleren HPI ($p = 0,006$) auf. Die mittlere PVP der Läsionen in Gruppe 2 zeigte sich im Vergleich zu Gruppe 1 erniedrigt ($p = 0,006$). Zusammenfassend hatten die Läsionen, die nur mit Hilfe der PCT erkannt wurden, eine signifikant niedrigere arterielle Perfusion (ALP) und einen signifikant niedrigeren Perfusionsindex (HPI) als die Läsionen, die mit beiden Methoden diagnostiziert wurden. Zusätzlich war die portalvenöse Versorgung (PVP) in diesen Läsionen in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 (vgl. Abbildung 9).

Wie erwartet, unterschieden sich die Perfusionsparameter im nicht betroffenen Leberparenchym im Vergleich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Abbildung 9)

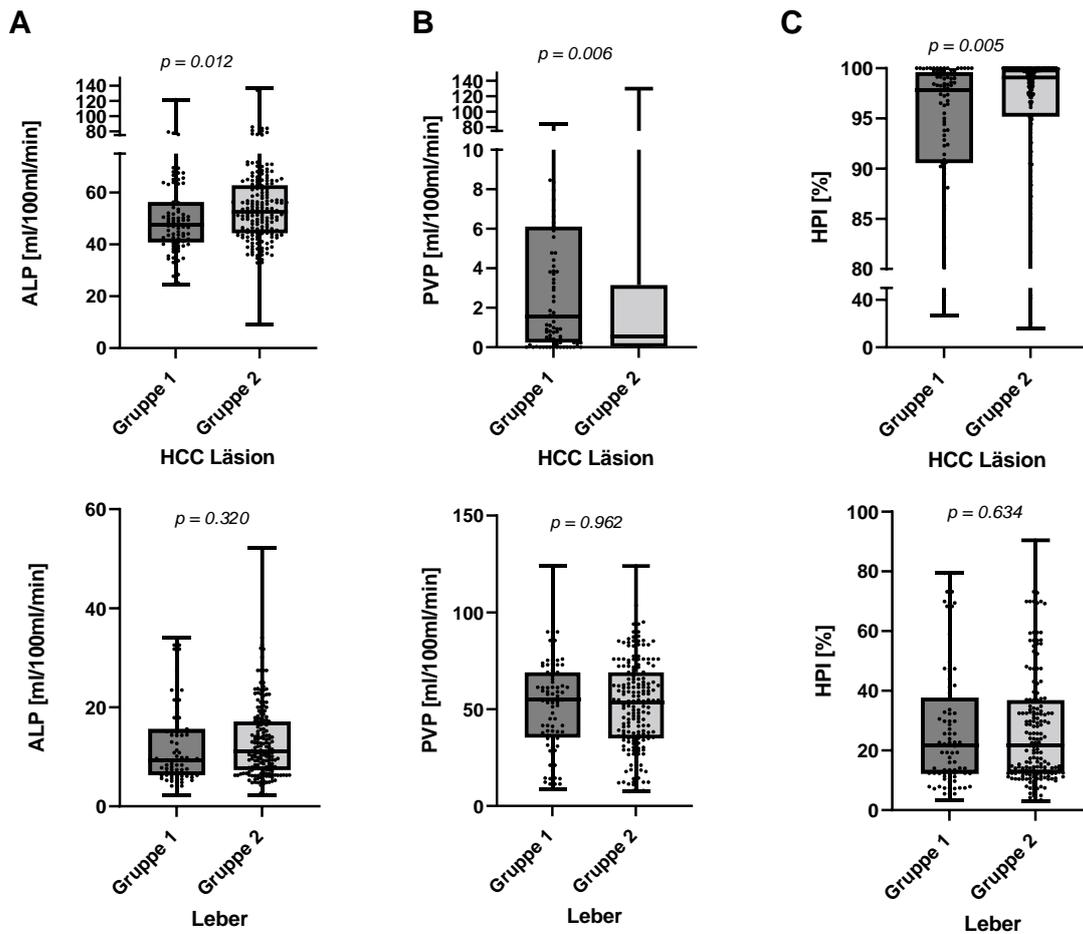


Abbildung 9 A-C: Quantitative Perfusionsparameter im Vergleich zwischen beiden Gruppen dargestellt als Boxplot kombiniert mit Streudiagramm: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: arterielle Leberperfusion (ALP [ml/100ml/min.]) in den HCC-Läsionen (oben) und im Leberparenchym (unten). B: portalvenöse Perfusion (PVP [ml/100ml/min.]) in den HCC-Läsionen (oben) und im Leberparenchym (unten). C: Leber-Perfusionsindex (HPI in Prozent) in den HCC-Läsionen (oben) und im Leberparenchym (unten).

Zusätzlich ließ sich, wie in Abbildung 10 zu erkennen, innerhalb der nur durch VPCT erkannten Läsionen eine negative Korrelation zwischen der ALP und der PVP feststellen.

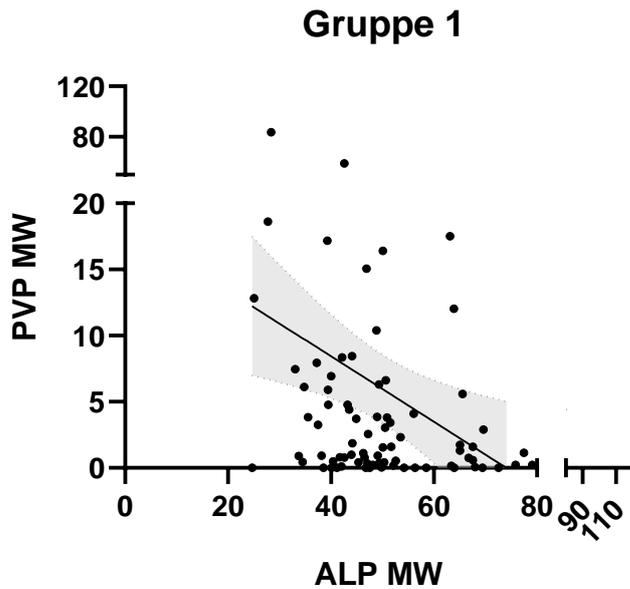


Abbildung 10: Die Korrelationsanalyse mittels Streudiagramm zeigt eine negative Korrelation zwischen ALP [ml/100ml/min.] und PVP [ml/100ml/min.] in den HCC-Läsionen der Gruppe 1.

Das Verhältnis von PVP innerhalb der Läsion zu HPI des Leberparenchyms, wie in Abbildung 11 zu sehen, zeigte sich in der Gruppe 1 signifikant erhöht. Einen signifikanten Unterschied des Verhältnisses zwischen ALP der Läsion und HPI des Leberparenchyms zeigte sich im Vergleich beider Gruppen jedoch nicht (vgl. Abbildung 11).

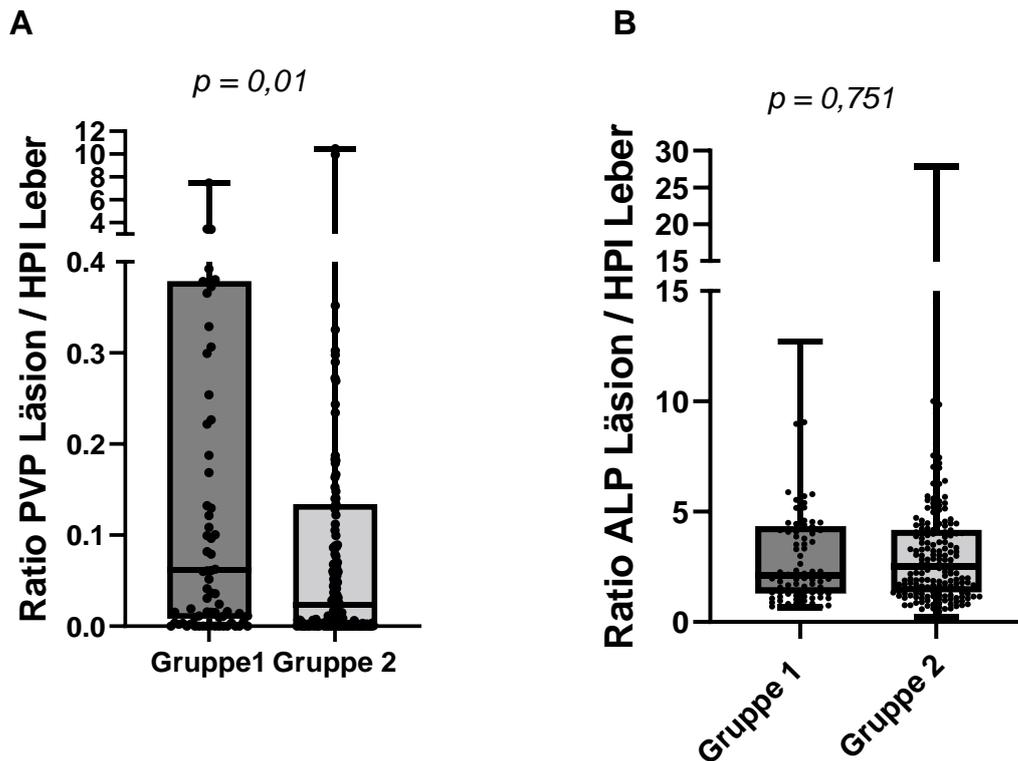


Abbildung 11: Boxplots kombiniert mit Streudiagrammen der Verhältnisse der quantitativen Perfusionsparameter der einzelnen Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Verhältnis von PVP [ml/100ml/min.] innerhalb der Läsion zum HPI [%] des Leberparenchyms. B: Verhältnis der ALP [ml/100ml/min.] innerhalb der Läsion zum HPI [%] des Leberparenchyms.

Eine Korrelationsanalyse mittels Streudiagramm zeigte eine negative Korrelation zwischen dem HPI des Leberparenchyms und PVP der Läsion in Gruppe 1 (vgl. Abbildung 12).

Gruppe 1 Korrelation PVP Läsion und HPI Leber

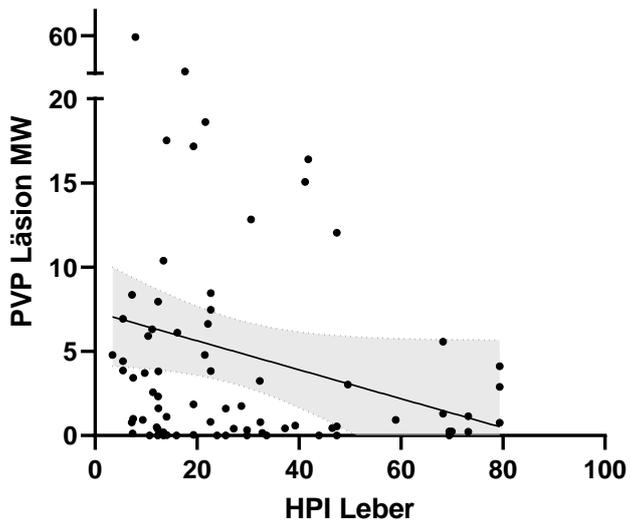


Abbildung 12: Korrelationsanalyse mittels Streudiagramm zeigt die negative Korrelation zwischen PVP [ml/100ml/min.] der Läsion und HPI [%] der Leber für die Werte der Gruppe 1.

3.3 Quantitative Perfusionsparameter BV, BF und Permeabilität (PMB, k-trans)

Zusätzlich zu den oben genannten Perfusionsparametern ALP, PVP und HPI wurden die Perfusionsparameter BV, BF und PMB innerhalb aller Läsionen bestimmt. Hier zeigte sich in der Analyse zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied der Blutvolumina (BV). Die Werte für BV innerhalb der Läsionen in Gruppe 1 waren signifikant niedriger als die Werte der Gruppe 2 (vgl. Abbildung 13). Für BF und PMB (k-trans) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

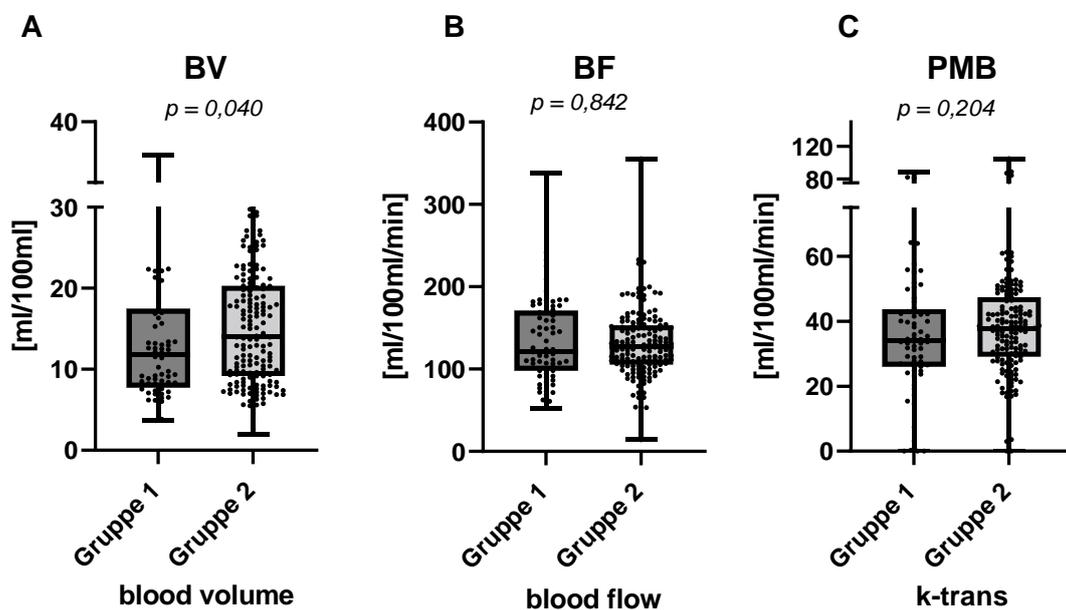


Abbildung 13: Boxplots kombiniert mit Streudiagrammen stellen die quantitativen Perfusionsparameter im Vergleich beider Gruppen dar: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Blutvolumen (BV) in ml/100ml. B: Blutfluss (BF) in ml/100ml/min. C: Gefäßpermeabilität (k-trans, PMB) in ml/100ml/min.

3.4 Anteil der Vorbehandlungen der Läsionen

Insgesamt wurden 133 der 267 (49,8 %) untersuchten Läsionen vor dieser vergleichenden Studie interventionell behandelt. Wie in Abbildung 14 A zu sehen, erhielten die Läsionen, die mit beiden Methoden diagnostiziert wurden (Gruppe 2), häufiger einer Vorbehandlung als die Läsionen, die nur mit Hilfe der PCT erkannt wurden (Gruppe 1). Weiterhin wurde zwischen transarterieller Chemo-Embolisation (TACE), Radiofrequenzablation und selektiver interner Radio-Therapie (SIRT) unterschieden. Hier ergaben die Vergleichsanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (vgl. Abbildung 14 B).

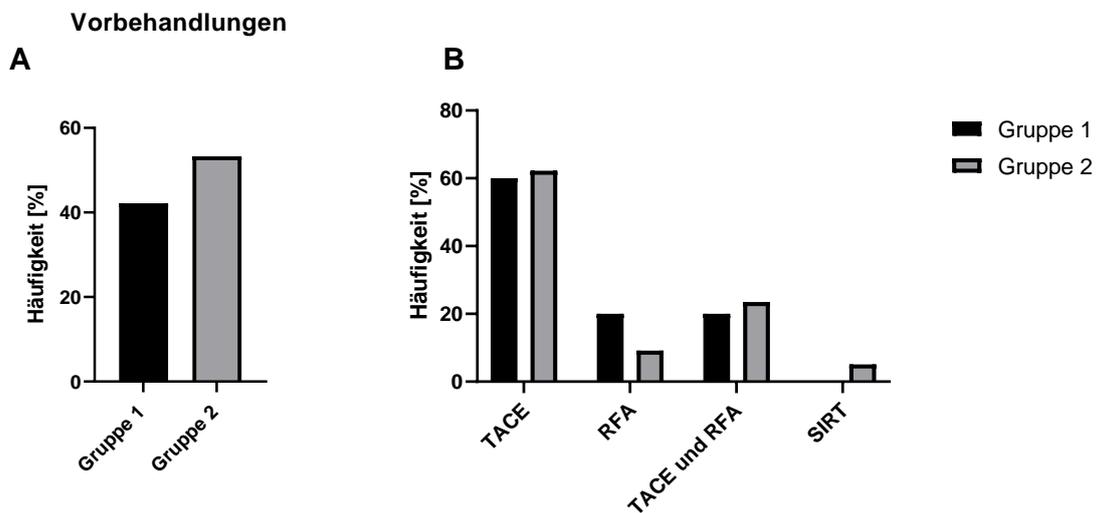


Abbildung 14: Darstellung der Vorbehandlungen der Läsionen in Prozent im Vergleich beider Gruppen: Gruppe 1 zeigt die Läsionen, die nur mittels PCT erkannt wurden, Gruppe 2 zeigt die Läsionen, die mit PCT und bpCECT diagnostiziert wurden. A: Anteil der Vorbehandlungen insgesamt im Vergleich beider Gruppen. B: Anteile der verschiedenen Vorbehandlungen im Vergleich beider Gruppen; TACE (transarterielle Chemoembolisation), RFA (Radiofrequenzablation), TACE und RFA, SIRT (Selektive interne Radiotherapie)

4 Diskussion

Teile der Ergebnisse und der Diskussion wurden bereits im Rahmen der Publikation „Differences Between CT-Perfusion and Biphasic Contrast-enhanced CT for Detection and Characterization of Hepatocellular Carcinoma: Potential Explanations for Discrepant Cases“, Perl et al., erschienen 2021 in *Anticancer Research*, veröffentlicht (Perl et al., 2021).

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit mit 854.000 Neuerkrankungen und 810.000 Todesfällen pro Jahr (Akinyemiju et al., 2017). Aufgrund der hohen und zunehmenden Inzidenz und Mortalität ist eine sichere Diagnostik des HCC wünschenswert. Diese erfolgt nach den Leitlinien der EASL und anderen Leitlinien bei Patienten mit Leberzirrhose vor allem nicht invasiv mittels Bildgebung und Nachweis der typischen Wash-in- und Wash-out-Kinetik (vgl. 1.1.4) (Galle et al., 2018; T. H. Kim et al., 2019).

Daraus resultiert, dass eine bioptische Sicherung nicht immer zwingend erforderlich ist und zudem mögliche Komplikationen beinhaltet, wie die Perforation der Gallenblase, Hämatothorax, Pneumothorax und schwere Blutungen bzw. Spätblutungen (Di Tommaso et al., 2019; Gilmore et al., 1995; Reichert et al., 1983).

Darüber hinaus kann das Einführen einer Nadel zur Probengewinnung in eine neoplastische Läsion die onkologische Prognose des Patienten verändern, da entlang des Nadelwegs neoplastische Zellen im Rahmen einer Stichkanalmetastasierung freigesetzt werden können (Di Tommaso et al., 2019; Mulier et al., 2002; J. Yu et al., 2012).

Nicht alle HCC zeigen jedoch das oben beschriebene typische radiologische Erscheinungsbild (Lim et al., 2002). In früheren Studien wurde gezeigt, dass viele in der Frühphase befindliche HCC und dysplastische Knoten in der dynamischen CT und anderen kontrastmittelverstärkten Bildgebungen, wie MRT oder CEUS, ein anderes Kontrastmittelverhalten aufzeigen als fortgeschrittene HCC (Inoue et al., 2012; Krinsky, 2004; Kudo, 1999; Takayasu et al., 1995).

So beschrieben Takayasu et al. in ihrer Studie, dass sich lediglich 5 % der frühen HCC hyperdens in der dynamischen CT zeigten und 44 % aufgrund der Isodensität nicht erkannt werden konnten (Takayasu et al., 2007).

Um die Hämodynamik hepatozellulärer Läsionen besser zu beurteilen, wurden in der Vergangenheit invasive CT-Diagnostiken, wie arteriohepatische CT (CTHA) und arteriportale CT (CTPA) durchgeführt (O. Matsui, 2004). Die Ergebnisse dieser Arbeiten verbesserten die Erkennung von HCC und deren Charakterisierung (Honda et al., 2000; Y. K. Kim et al., 2007).

Der invasiven und kostenintensiven Diagnostik mittels CTPA und CTHA steht die nicht-invasive und leicht durchführbare VPCT gegenüber, die ein großes Potenzial im Hinblick auf die Charakterisierung hepatischer Tumoren bietet (Kaufmann et al., 2015a).

Eine weitere Herausforderung in der Diagnostik besteht vor allem in der Erkennung kleiner HCC-Läsionen, da hier die typischen radiologischen Merkmale des HCC nur bei einer Minderheit von Patienten mit Tumoren unter 2 cm auftreten (Bolondi et al., 2005). Doch gerade bei dieser Tumorgröße führt die verzögerte Diagnosestellung oftmals zu mehr Behandlungsfehlern oder Rezidiven, unabhängig davon, ob die Läsion abgetragen oder reseziert wird, da die Entwicklung von Satelliten-Läsionen und die mikroskopische Gefäßinvasion ≥ 2 cm exponentiell zunimmt (Cucchetti et al., 2013; Roskams, 2011). Dies zeigt, wie wichtig eine sichere Erkennung auch kleiner HCC-Läsionen ist, um einen möglichst frühzeitigen Therapiestart anzustreben.

Ziel dieser Studie war ein Vergleich des diagnostischen Wertes der Volumen-Perfusions-Computertomographie (VPCT) und der biphasischen kontrastmittelverstärkten Computertomographie (bpCECT) bei der Erkennung und Charakterisierung des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Dies geschah vor allem im Hinblick auf die Frage, warum einige HCC-Läsionen bei der Diagnostik mittels bpCECT nicht als solche bewertet wurden, andere hingegen schon.

Das Patientenkollektiv bestand aus 80 Patienten und insgesamt 267 Läsionen. 15 % der Patienten waren weiblich, was dem überwiegend männlichen Anteil der betroffenen

Patienten mit HCC entspricht ("Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," 2016).

96,6 % der Läsionen basierten auf einer Leberzirrhose, die Verteilung in beiden Gruppen belief sich dabei auf über 95%. Da circa ein Drittel der Patienten mit Zirrhose im Laufe ihres Lebens ein HCC entwickeln, ist es besonders wichtig dieses Patientenkollektiv zu untersuchen und die Erkennung von HCC gerade vor dem Hintergrund einer Leberzirrhose zuverlässig zu erkennen (Sangiovanni et al., 2006).

Schaut man sich die gesamte Anzahl der detektierten Läsionen an, fällt auf, dass mehr Läsionen mit Hilfe beider Methoden als HCC eingestuft wurden, als mit der biphasischen Computertomographie (bpCECT) allein. Um den Wert beider Methoden einzuschätzen, wurde eine retrospektive Analyse bereits vorhandener Daten mit den unter Punkt 3 aufgeführten Ergebnissen durchgeführt.

4.1 Tumorlokalisierung und -größe

Als erster Schritt wurden die Tumoreigenschaften wie Größe und Lokalisation betrachtet und zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Hinsichtlich der Lokalisation wird, wie in Abbildung 7 veranschaulicht, dass vor allem in den Segmenten 4a, 4b und 5 deutlich mehr HCC-Läsionen mittels VPCT detektiert wurden, die in den biphasischen CT-Untersuchungen unerkannt blieben.

Obwohl sich eine eindeutige Ursache für diesen Umstand noch nicht hervorgehoben hat, lautet eine Erklärung, dass die in den Segmenten 4 und 5 weniger vorherrschende homogene optische Dichte die Detektion mittels bpCECT erschwert. In diesem Bereich der Leber verlaufen bekannterweise große Fissuren und Gefäße. Zudem liegt die Gallenblase in direkter Nachbarschaft, weshalb sich verdächtige Läsionen in der biphasischen CT weniger auffällig darstellen könnten (Perl et al., 2021). Hinzu kommt, dass die Detektion einer Leberläsion stark abhängig vom Grad der arteriellen Perfusion bzw. der Ausprägung der Perfusionsmerkmale ist, auf die weiter unten noch einmal genauer eingegangen wird.

Auffällig ist im Hinblick auf die Größe der Läsionen, dass diese signifikant kleiner waren, die nur mit Hilfe der VPCT detektiert wurden (Gruppe 1). Ein Grund für die bessere Diagnostik von kleineren Läsionen mittels VPCT gegenüber der bpCECT könnte der höhere Kontrast zwischen den Läsionen und dem Leberparenchym auf den computergenerierten farbkodierten Karten sein (vgl. Abbildung 3), die die Perfusionsparameter darstellen (Perl et al., 2021).

4.2 Perfusionsparameter

Die Perfusionsmerkmale bzw. der Grad der Arterialisierung spielen bei der Detektion von HCC-verdächtigen Läsionen eine große Rolle. Die Herausforderung besteht darin, die Läsionen vor dem Hintergrund eines höher arterialisierten Leberparenchyms bei chronischen Lebererkrankungen, wie z.B. der Leberzirrhose, sicher zu identifizieren. Die zunehmende portale Hypertension und die damit einhergehende zunehmende arterielle Versorgung des normalerweise vorwiegend portalvenös versorgten Leberparenchyms kann die Diagnostik erschweren (Kaufmann et al., 2015b). Wie schon vormals beschrieben ist bei der Diagnostik das Wash-in/Wash-out-Phänomen typisch für HCC-Läsionen. Das bedeutet nach EASL-Guidelines eine Hypervaskularisation („Wash-in“) in der arteriell-dominanten Phase und ein Auswaschphänomen („Wash-out“) in der darauffolgenden portalvenösen bis parenchymatösen Phase. (Galle et al., 2018; Osamu Matsui et al., 2011).

Verhalten der Perfusionsparameter innerhalb der Läsionen

Betrachtet man nun die in dieser Studie erhobenen Werte für die Perfusionsparameter, wird deutlich, dass die Läsionen, die mit beiden Methoden diagnostiziert wurden (Gruppe 2) signifikant höhere ALP- und HPI-Werte und entsprechend niedrigere PVP-Werte aufzeigen (vgl. Abbildung 9). Daraus lässt sich schließen, dass die biphasische CT durchaus Schwächen in der Diagnostik von jenen HCC aufweist, die nicht über das typische Kontrastmittelverhalten verfügen. Die VPCT bietet die Möglichkeit auch HCC als solche zu differenzieren, wenn sie über niedrigere ALP- und HPI-Werte verfügen (Perl et al., 2021).

Auch bei einer verschlossenen Portalvene können andere Kriterien des Tumors, wie zum Beispiel BF oder BV, zu Rate gezogen werden und ebenfalls auf farbkodierten Karten zur besseren Beschreibung und Differenzierung beitragen, was wiederum ein Vorteil gegenüber der biphasischen CT darstellt (vgl. Abbildung 3). In dieser Studie zeigte sich lediglich für das Blutvolumen (vgl. Abbildung 13) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was am ehesten mit dem homogenen Patientenkollektiv hinsichtlich des zirrhotisch umgebauten Leberparenchyms zusammenhängt. Dennoch zeigt sich hier ein weiterer hilfreicher Parameter der VPCT

in der Diagnostik des HCC. Hayano et al. zeigten in ihrer Studie, dass sich BV in der Diagnostik als nützlicher Marker eignet, um HCC von hypervaskularisierten Metastasen anderer Entitäten zu unterscheiden (Hayano et al., 2013).

Van Beers et al. berechneten den Anteil der arteriellen Perfusion des Leberparenchyms bei chronischen Lebererkrankungen auf etwa 41 %, wohingegen der Anteil der arteriellen Versorgung eines HCC eher 80 % bis 100 % beträgt (Kaufmann et al., 2015b; Van Beers et al., 2001). Frühere Studien zeigten bereits auf, dass die Erkennung vor allem kleinerer Leberläsionen durch multiphasische CT vor dem Hintergrund einer chronischen Lebererkrankung eine diagnostische Herausforderung bedeutet. Bis zu 30 % der Leberläsionen mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm zeigten sich sowohl in der arteriellen als auch in der portalvenösen Phase im Vergleich zum Leberparenchym isodens (S. H. Yoon et al., 2009).

Vor allem hinsichtlich der HCC-Läsionen unter 1 cm Durchmesser wurde in früheren Studien gezeigt, dass lediglich 52 % in der arteriellen Phase hyperattenuiert und in der portalvenösen Phase hypoattenuiert waren, also ein für das HCC typische Wash-in/Wash-out-Phänomen zeigten (Choi et al., 2018; Hwang et al., 1997; Shindoh et al., 2020; J. H. Yoon et al., 2019; S. H. Yoon et al., 2009).

Dabei ist die Identifizierung von kleinen HCC äußerst bedeutsam aufgrund des zunehmenden Risikos einer Gefäßinvasion bei Tumoren, die einen Durchmesser von 2 cm überschreiten (Esnaola et al., 2002; Jang et al., 2015; Shindoh et al., 2020). Hier stellt sich ebenfalls ein Vorteil der VPCT für die Diagnostik kleinerer Läsionen dar.

Herausfordernd für die klassische biphasische CT-Bildgebung ist zudem das enge Zeitfenster für die korrekte Darstellung der Einschwemm- und Auswaschkontrastdynamik. Hier wurden in einigen Studien Optimierungen der Untersuchungsprotokolle, vor allem mit dem Fokus auf die Verzögerungszeit, dem Maximum der Tumor- und Leberanreicherung, Kontrastmittelkonzentration und Kontrastmittelvolumen etc. angestrebt (Ma et al., 2008; Yanaga et al., 2007). Die VPCT bietet hier einen weiteren Vorteil in der Handhabung während des Untersuchungsvorgang und ebenso bei geringer Compliance der Patienten. Dem Patienten wird es durch die nach der Messung durchgeführten Bewegungskorrekturen

und Rauschfilter während der Untersuchung ermöglicht, frei zu atmen (Spira et al., 2012). Durch die je nach Protokoll über 20 arteriellen Messungen können auch bei nur wenigen Sekunden andauernder Kontrastmittel-Anflutung kleinste Läsionen aufgezeigt werden (Spogis et al., 2019).

Verhalten der Perfusionsparameter im nicht befallenen Leberparenchym

Die Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI des nicht befallenen Leberparenchyms zeigten in unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und trugen deshalb keinen signifikanten Beitrag zum Erkennen von Läsionen bei (vgl. Abbildung 9). Dies ist jedoch wahrscheinlich dem homogenen Patientenkollektiv, vor allem in Bezug auf den Anteil des zirrhotisch veränderten Leberparenchyms, zuzuschreiben. So zeigte sich in beiden Gruppen bei über 95 % der Läsionen eine Leberzirrhose.

Setzt man jedoch die PVP der Läsion und den entsprechenden HPI des nicht betroffenen Leberparenchyms in Verbindung, unterscheidet sich zwischen den zwei Gruppen das Verhältnis der oben genannten Perfusionsparameter signifikant (vgl. Abbildung 11). Dieses Verhältnis spiegelt den Kontrast zwischen Leberparenchym und Läsion wider und spricht in diesem Falle dafür, dass die VPCT gegenüber der bpCECT besser geeignet ist, HCC in Lebern mit geringerem Kontrast zwischen Läsion und Leberparenchym (aufgrund einer erhöhten PVP) zu detektieren (vgl. Abbildung 9). Diesen Umstand unterstreicht auch die negative Korrelation zwischen der PVP innerhalb der Läsion und dem HPI der nicht befallenen Leber der Gruppe 1 in Abbildung 12.

4.3 Vorbehandlungen

Die VPCT ermöglichte auch eine bessere Detektion von zuvor behandelten (TACE, RFA; SIRT) HCC im Vergleich zur alleinigen Diagnostik via bpCECT. Wie schon Schneeweiß et al. beschreiben, herrscht nach diesen lokalen Tumorbehandlungen ein Ungleichgewicht zwischen arterieller und portalvenöser Versorgung, welches zu der sogenannten hepatischen arteriellen Pufferreaktion (hepatic arterial buffer response, HABR) und somit auch zu heterogenen ALP-Werten führt. Darin besteht wiederum eine Herausforderung für die bildgebende Diagnostik von HCC (Schneeweiß et al., 2015).

4.4 Limitationen

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Zunächst bestand zum Zeitpunkt der Datenakquirierung lediglich bei 49,4 % aller Läsionen auch ein gesicherter histologischer Nachweis (vgl. Abbildung 5). In Gruppe 1, in denen die Läsionen nur mit Hilfe der VPCT detektiert wurden, beträgt der Anteil 39,8 % (Abbildung 6). Diese Studie sollte jedoch auch zeigen, warum mit Hilfe der VPCT die Leberläsionen unabhängig von ihrer Histologie auf dem Boden einer bestehenden chronischen Lebererkrankung besser erkannt werden können. Zumal eine Biopsie aufgrund des peri- und postinterventionellen Risikos bei vielen Patienten zu überdenken ist (Di Tommaso et al., 2019).

Eine weitere Einschränkung besteht in der Nutzung verschiedener CT-Scanner-Generationen, obwohl die Untersuchungsprotokolle der bpCECT standardisiert waren und nur vergleichbare Untersuchungen ausgewertet wurden. Dies liegt an der großen Anzahl an Untersuchungen, die für diese Arbeit ausgewertet wurden.

Catalano et al. verwendeten in ihrer Studie zur Erkennung von kleinen HCC-Läsionen sowohl bi- als auch triphasische CT-Protokolle und fanden keinen wesentlichen Unterschied in der Erkennung der Läsionen zwischen diesen beiden Protokollen (Catalano et al., 1999). Unter anderem wurde aus diesem Grund auch bei der

vorliegenden Studie CT-Untersuchungen mit biphasische Protokollen ausgewählt. Lim et al. zeigten jedoch, dass die zusätzliche Durchführung einer dritten (späten) Phase im Sinne einer triphasischen CT durchaus eine Verbesserung der Sensitivität (bei gleichbleibender Spezifität) in der Detektion von HCC bietet (Lim et al., 2002). Die Akquisition der Untersuchungen im System der Universitätsklinik Tübingen machte deutlich, dass nicht genug triphasische CT-Untersuchungen als Vergleichsuntersuchung der VPCT zur Verfügung standen, da eines der Einschlusskriterien die Zeitdauer von unter 14 Tagen zwischen den Untersuchungen war und diese Studie vor allem den Nutzen der VPCT gegenüber der biphasischen CT zeigen sollte.

Die Aussage zur Erkennung von HCC in nicht-zirrhotischen Lebern ist begrenzt, da in diesem Patientenkollektiv überwiegend zirrhotische Läsionen vorkamen. Die Diagnosestellung in nicht-zirrhotischen Lebern ist äußerst wichtig und erfolgt häufig in fortgeschrittenen Stadien (Schütte et al., 2014). Doch hier spielt vor allem die bioptische Sicherung eine große Rolle, die ebenfalls nicht Gegenstand dieser Arbeit war. Abschließend bleibt die Leberzirrhose einer der wichtigsten Risikofaktoren für HCC (Marrero et al., 2018), weshalb die vorliegende Studie den Fokus vor allem auf zirrhotische HCC-Läsionen gelegt hat.

5 Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom macht mit etwa 90 % den größten Anteil der primären Leberkreberkrankungen aus und stellt als eine der häufigsten Krebsarten und krebsbedingte Todesursache ein großes weltweites Gesundheitsproblem dar. Die zunehmende Inzidenz macht eine frühzeitige und sichere Diagnose der Erkrankung umso wichtiger. Betroffene Patienten zeigen sich oft erst in einem späteren Stadium symptomatisch und nur wenige erfüllen zum Zeitpunkt der Diagnose die Voraussetzungen für eine kurative Therapie.

Ein wichtiger Teil der Diagnostik ist die radiologische Bildgebung, da das HCC in der Regel über ein typisches Kontrastmittelverhalten verfügt und so gut in mehrphasigen CT- oder MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden kann. Da jedoch ein Teil der HCC, vor allem kleinere Läsionen und Tumoren im Frühstadium, nicht über dieses klassische Verhalten verfügen, ist es entscheidend auch diese zu erkennen, frühzeitig zu behandeln und so die Überlebenschancen zu verbessern.

Deshalb war das Ziel dieser Arbeit der Vergleich des diagnostischen Wertes der Volumen-Perfusions-CT und der klassischen biphasischen kontrastmittelverstärkten CT bei der Erkennung und Charakterisierung des HCC, um vor allem der Fragestellung nachzugehen, warum einige HCC-Läsionen mittels bpCECT nicht als solche erkannt werden.

Untersucht wurden 267 Läsionen von 80 Patienten, davon 68 Männer und 12 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 64,5 Jahren. Der überwiegende Teil (96,6 %) der Läsionen zeigte sich in zirrhotischen Lebern. Eine histologische Sicherung der Diagnose HCC wiesen 49,4 % der Läsionen auf. 49,8 % der untersuchten Läsionen waren zuvor interventionell mittels TACE, RFA oder SIRT behandelt worden. Die Daten der schon bestehenden Untersuchungen wurden aus dem Zeitraum April 2010 bis Januar 2019 entnommen.

Die Ergebnisse der VPCT und bpCECT wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 stellte die Läsionen dar, die nur mittels VPCT diagnostiziert wurden. Zur Gruppe 2 zählten die Läsionen, die mit beiden Methoden erkannt wurden. Es erfolgte eine statistische Auswertung, in der zunächst deutlich wurde, dass mit Hilfe beider

Methoden insgesamt mehr Läsionen erkannt wurden als mit bpCECT allein. Zudem zeigte sich, dass die Läsionen in Gruppe 1 signifikant kleiner waren und häufiger in den Segmenten 4 und 5 lokalisiert waren.

In einem nächsten Schritt wurden die mittels VPCT errechneten Perfusionsparameter verglichen. Hier wurde deutlich, dass ALP und HPI in Gruppe 2 signifikant höher und die PVP signifikant niedriger war als in Gruppe 1. Auch das Verhältnis zwischen der PVP innerhalb der Läsion und dem HPI des Leberparenchyms unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. Zudem zeigte sich für Gruppe 1 eine negative Korrelation zwischen ALP und PVP innerhalb der Läsionen sowie eine negative Korrelation zwischen dem HPI des Leberparenchyms und der PVP innerhalb der Läsionen.

Die Perfusionsparameter ALP, PVP und PMB, gemessen im Leberparenchym, sowie die Perfusionsparameter BF und PMB, gemessen in den Läsionen, unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Werte für BV waren in Gruppe 1 signifikant niedriger als in Gruppe 2.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen. Zunächst waren die Läsionen, die nur mittels VPCT detektiert wurden, signifikant kleiner. Ein möglicher Grund ist der bessere Kontrast auf den farbkodierten Karten, die im Rahmen der Berechnung der VPCT, die Perfusionsparameter zeigen (vgl. Abbildung 3). Des Weiteren waren mehr Läsionen, die nicht mittels bpCECT identifiziert wurden, in den Segmenten 4 und 5 lokalisiert. Diese Lebersegmente sind weniger homogen in ihrer Dichte, am ehesten aufgrund großer Fissuren und Gefäße sowie der Gallenblase, die in direkter Nachbarschaft liegen. Auch hier helfen die durch die VPCT errechneten Perfusionsparameter und die farbkodierten Karten bei der Differenzierung.

Aufgrund der portalen Hypertension und der konsekutiv erhöhten arteriellen Versorgung des Leberparenchyms im Rahmen einer Leberzirrhose, vor deren Hintergrund der größte Anteil der HCC entsteht, kann sich der Kontrast zwischen überwiegend arteriell versorgter HCC-Läsion und zirrhotischen Leberparenchym vor allem in der biphasischen CT-Bildgebung verringern. Dies wird erkennbar an den signifikant höheren ALP- und HPI- bzw. niedrigeren PVP-Werten der Läsionen in Gruppe 2 und dem signifikanten Unterschied des Verhältnisses zwischen PVP der

Läsion und HPI des Leberparenchyms, welches den geringeren Kontrast zwischen Läsion und Leber für die Läsionen in Gruppe 1 aufzeigt. Ein Drittel der Leberläsionen mit einem Durchmesser von unter 3 cm zeigen sich sowohl in der arteriellen als auch in der portalvenösen Phase isodens. Daraus entsteht eine Herausforderung für die bpCECT kleinere und weniger arterialisierte Läsionen bzw. solche Läsionen zu erkennen, die nicht über die typischen radiologischen Merkmale verfügen. Hierin zeigt sich ein Vorteil der VPCT gegenüber der bpCECT, da auch hier die Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI eine erleichterte Differenzierung ermöglichen.

Auch die anderen Perfusionsparameter BF und BV haben sich in der Vergangenheit als nützlich in der Abgrenzung von HCC-Läsionen erwiesen. In dieser Arbeit war BV signifikant geringer in Gruppe 1 und eignet sich deshalb ebenfalls als nützlicher Marker, um HCC besser zu identifizieren.

Die Ergebnisse beider Modalitäten zeigten insgesamt eine bessere Diagnostik von vorbehandelten HCC. Nach einer Behandlung mittels Ablation (RFA) oder Embolisation (TACE, SIRT/TARE) kann es zu einer ausgeprägten Heterogenität der ALP aufgrund der Imbalance zwischen portalvenöser und arterieller Versorgung kommen und somit zu einer Aktivierung des hepatischen Puffersystems, was wiederum eine Herausforderung für die Bildgebung bedeutet.

Diese Arbeit hat einige Einschränkungen. So waren lediglich 49,4 % der HCC-Läsionen histologisch gesichert. Die vorliegende Studie sollte aber zeigen, warum die VPCT die Läsionen detektiert, die mittels bpCECT übersehen wurden, unabhängig ihrer Histologie.

Des Weiteren wurden aufgrund des großen Zeitraums der Datenakquirierung verschiedene CT-Scanner-Generationen verwendet, dennoch waren die Untersuchungsprotokolle stets standardisiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die VPCT einen Vorteil in der Erkennung kleinerer HCC-Läsionen, Läsionen in den Lebersegmenten 4 und 5 und Läsionen mit niedrigeren ALP- und HPI- bzw. höheren PVP-Werten sowie Läsionen vor dem Hintergrund eines geringeren Leber-Läsions-Kontrast bietet.

6 Literaturverzeichnis

- Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., Alam, N., Alemayohu, M. A., Allen, C., . . . Fitzmaurice, C. (2017). The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*, *3*(12), 1683-1691. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055
- Andant, C., Puy, H., Bogard, C., Faivre, J., Soulé, J. C., Nordmann, Y., & Deybach, J. C. (2000). Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*, *32*(6), 933-939. doi:10.1016/s0168-8278(00)80097-5
- Arends, P., Sonneveld, M. J., Zoutendijk, R., Carey, I., Brown, A., Fasano, M., . . . Janssen, H. L. (2015). Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*, *64*(8), 1289-1295. doi:10.1136/gutjnl-2014-307023
- Arslanoglu, A., Seyal, A. R., Sodagari, F., Sahin, A., Miller, F. H., Salem, R., & Yaghmai, V. (2016). Current Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Review. *AJR Am J Roentgenol*, *207*(5), W88-W98. doi:10.2214/AJR.15.15490
- Atiq, O., Tiro, J., Yopp, A. C., Muffler, A., Marrero, J. A., Parikh, N. D., . . . Singal, A. G. (2017). An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology*, *65*(4), 1196-1205. doi:10.1002/hep.28895
- Ayuso, C., Rimola, J., Vilana, R., Burrel, M., Darnell, A., García-Criado, Á., . . . Brú, C. (2018). Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol*, *101*, 72-81. doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.025
- Baron, R. L., Oliver, J. H., 3rd, Dodd, G. D., 3rd, Nalesnik, M., Holbert, B. L., & Carr, B. (1996). Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology*, *199*(2), 505-511. doi:10.1148/radiology.199.2.8668803
- Bellomi, M., Viotti, S., Preda, L., D'Andrea, G., Bonello, L., & Petralia, G. (2010). Perfusion CT in solid body-tumours. Part II: Clinical applications and future development. *Radiol Med*, *115*(6), 858-874. doi:10.1007/s11547-010-0545-9
- Bolondi, L., Gaiani, S., Celli, N., Golfieri, R., Grigioni, W. F., Leoni, S., . . . Piscaglia, F. (2005). Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *42*(1), 27-34. doi:10.1002/hep.20728
- Bolondi, L., Sofia, S., Siringo, S., Gaiani, S., Casali, A., Zironi, G., . . . Sherman, M. (2001). Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*, *48*(2), 251-259. doi:10.1136/gut.48.2.251

- Bosch, J., & Forn, X. (2015). Therapy. Statins and liver disease: from concern to 'wonder' drugs? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(6), 320-321. doi:10.1038/nrgastro.2015.78
- Bosetti, C., Levi, F., Boffetta, P., Lucchini, F., Negri, E., & La Vecchia, C. (2008). Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*, 48(1), 137-145. doi:10.1002/hep.22312
- Bota, S., Piscaglia, F., Marinelli, S., Pecorelli, A., Terzi, E., & Bolondi, L. (2012). Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 1(3-4), 190-200. doi:10.1159/000343833
- Bravi, F., Bosetti, C., Tavani, A., Gallus, S., & La Vecchia, C. (2013). Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(11), 1413-1421.e1411. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.039
- Breen, D. J., & Lencioni, R. (2015). Image-guided ablation of primary liver and renal tumours. *Nat Rev Clin Oncol*, 12(3), 175-186. doi:10.1038/nrclinonc.2014.237
- Bruix, J., Cheng, A. L., Meinhardt, G., Nakajima, K., De Sanctis, Y., & Llovet, J. (2017). Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*, 67(5), 999-1008. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.026
- Bruix, J., Reig, M., & Sherman, M. (2016). Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150(4), 835-853. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041
- Bruix, J., & Sherman, M. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3), 1020-1022. doi:10.1002/hep.24199
- Burrel, M., Reig, M., Forner, A., Barrufet, M., de Lope, C. R., Tremosini, S., . . . Bruix, J. (2012). Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, 56(6), 1330-1335. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.008
- Castán, A., Navarro, Y., Sarría, L., Larrosa, R., Serradilla, M., & Serrablo, A. (2017). Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Hepatoma Research*, 3, 1-17.
- Catalano, O., Cusati, B., Sandomenico, F., Nunziata, A., Lobianco, R., & Siani, A. (1999). [Multiple-phase spiral computerized tomography of small hepatocellular carcinoma: technique optimization and diagnostic yield]. *Radiol Med*, 98(1-2), 53-64.
- Chang, M. H., You, S. L., Chen, C. J., Liu, C. J., Lai, M. W., Wu, T. C., . . . Chen, D. S. (2016). Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*, 151(3), 472-480.e471. doi:10.1053/j.gastro.2016.05.048
- Chang, M. H., You, S. L., Chen, C. J., Liu, C. J., Lee, C. M., Lin, S. M., . . . Chen, D. S. (2009). Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 101(19), 1348-1355. doi:10.1093/jnci/djp288
- Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J., Jen, C. L., You, S. L., Lu, S. N., . . . Iloeje, U. H. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of

- serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*, 295(1), 65-73. doi:10.1001/jama.295.1.65
- Chen, C. L., Yang, H. I., Yang, W. S., Liu, C. J., Chen, P. J., You, S. L., . . . Chen, C. J. (2008). Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*, 135(1), 111-121. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.073
- Choi, Y. R., Chung, J. W., Yu, M. H., Lee, M., & Kim, J. H. (2018). Diagnostic accuracy of contrast-enhanced dynamic CT for small hypervascular hepatocellular carcinoma and assessment of dynamic enhancement patterns: Results of two-year follow-up using cone-beam CT hepatic arteriography. *PLoS One*, 13(9), e0203940. doi:10.1371/journal.pone.0203940
- Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., Colecchia, A., Ercolani, G., Bolondi, L., & Pinna, A. D. (2013). Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 59(2), 300-307. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.009
- Cunha, V., Cotrim, H. P., Rocha, R., Carvalho, K., & Lins-Kusterer, L. (2020). Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A systematic review. *Ann Hepatol*, 19(3), 232-237. doi:10.1016/j.aohep.2019.10.005
- Deugnier, Y. M., Guyader, D., Crantock, L., Lopez, J. M., Turlin, B., Yaouanq, J., . . . et al. (1993). Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*, 104(1), 228-234. doi:10.1016/0016-5085(93)90856-8
- Di Tommaso, L., Spadaccini, M., Donadon, M., Personeni, N., Elamin, A., Aghemo, A., & Lleo, A. (2019). Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 25(40), 6041-6052. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6041
- El-Serag, H. B. (2012). Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 142(6), 1264-1273.e1261. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061
- El-Serag, H. B., & Kanwal, F. (2014). Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*, 60(5), 1767-1775. doi:10.1002/hep.27222
- Esnaola, N. F., Lauwers, G. Y., Mirza, N. Q., Nagorney, D. M., Doherty, D., Ikai, I., . . . Vauthey, J. N. (2002). Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg*, 6(2), 224-232; discussion 232. doi:10.1016/s1091-255x(01)00015-4
- Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., & Sanyal, A. J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 67(1), 123-133. doi:10.1002/hep.29466
- Ferrer-Fàbrega, J., Forner, A., Llicioni, A., Miquel, R., Molina, V., Navasa, M., . . . Fuster, J. (2016). Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*, 63(3), 839-849. doi:10.1002/hep.28339

- Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T.-Y., . . . Cheng, A.-L. (2021). IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, 39(3_suppl), 267-267. doi:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267
- Fischer, M. A., Marquez, H. P., Gordic, S., Leidner, B., Klotz, E., Aspelin, P., . . . Brismar, T. B. (2017). Arterio-portal shunts in the cirrhotic liver: perfusion computed tomography for distinction of arterialized pseudolesions from hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*, 27(3), 1074-1080. doi:10.1007/s00330-016-4432-1
- Forner, A., Vilana, R., Ayuso, C., Bianchi, L., Solé, M., Ayuso, J. R., . . . Bruix, J. (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 47(1), 97-104. doi:10.1002/hep.21966
- Fracanzani, A. L., Conte, D., Fraquelli, M., Taioli, E., Mattioli, M., Losco, A., & Fargion, S. (2001). Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*, 33(3), 647-651. doi:10.1053/jhep.2001.22506
- Fracanzani, A. L., Taioli, E., Sampietro, M., Fatta, E., Bertelli, C., Fiorelli, G., & Fargion, S. (2001). Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol*, 35(4), 498-503. doi:10.1016/s0168-8278(01)00160-x
- Franssen, B., Jibara, G., Tabrizian, P., Schwartz, M. E., & Roayaie, S. (2014). Actual 10-year survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*, 16(9), 830-835. doi:10.1111/hpb.12206
- Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J. L., . . . Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69(1), 182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
- Gilmore, I. T., Burroughs, A., Murray-Lyon, I. M., Williams, R., Jenkins, D., & Hopkins, A. (1995). Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*, 36(3), 437-441. doi:10.1136/gut.36.3.437
- Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. (2016). *Lancet*, 388(10053), 1459-1544. doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1
- Hatzidakis, A., Perisinakis, K., Kalarakis, G., Papadakis, A., Savva, E., Ippolito, D., & Karantanias, A. (2019). Perfusion-CT analysis for assessment of hepatocellular carcinoma lesions: diagnostic value of different perfusion maps. *Acta Radiol*, 60(5), 561-568. doi:10.1177/0284185118791200
- Hayano, K., Desai, G. S., Kambadakone, A. R., Fuentes, J. M., Tanabe, K. K., & Sahani, D. V. (2013). Quantitative characterization of hepatocellular

- carcinoma and metastatic liver tumor by CT perfusion. *Cancer Imaging*, 13(4), 512-519. doi:10.1102/1470-7330.2013.0040
- Hilgard, P., Hamami, M., Fouly, A. E., Scherag, A., Müller, S., Ertle, J., . . . Antoch, G. (2010). Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*, 52(5), 1741-1749. doi:10.1002/hep.23944
- Honda, H., Tajima, T., Taguchi, K., Kuroiwa, T., Yoshimitsu, K., Irie, H., . . . Masuda, K. (2000). Recent developments in imaging diagnostics for HCC: CT arteriography and CT arteriportography evaluation of vascular changes in premalignant and malignant hepatic nodules. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 7(3), 245-251. doi:10.1007/s005340070044
- Hsu, I. C., Metcalf, R. A., Sun, T., Welsh, J. A., Wang, N. J., & Harris, C. C. (1991). Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*, 350(6317), 427-428. doi:10.1038/350427a0
- Hwang, G. J., Kim, M. J., Yoo, H. S., & Lee, J. T. (1997). Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial-, portal-, and delayed-phase images at spiral CT. *Radiology*, 202(2), 383-388. doi:10.1148/radiology.202.2.9015062
- Inoue, T., Kudo, M., Komuta, M., Hayaishi, S., Ueda, T., Takita, M., . . . Murakami, T. (2012). Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and dysplastic nodules and comparison of detection sensitivity versus MDCT. *Journal of Gastroenterology*, 47(9), 1036-1047. doi:10.1007/s00535-012-0571-6
- Ioannou, G. N., Bryson, C. L., Weiss, N. S., Miller, R., Scott, J. D., & Boyko, E. J. (2013). The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*, 57(1), 249-257. doi:10.1002/hep.25800
- Ioannou, G. N., Splan, M. F., Weiss, N. S., McDonald, G. B., Beretta, L., & Lee, S. P. (2007). Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(8), 938-945, 945.e931-934. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.039
- Jang, K. M., Kim, S. H., Kim, Y. K., & Choi, D. (2015). Imaging features of subcentimeter hypointense nodules on gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging that progress to hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Acta Radiol*, 56(5), 526-535. doi:10.1177/0284185114534652
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 60(5), 277-300. doi:10.3322/caac.20073
- Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H. L., . . . Toyoda, H. (2015). Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*, 33(6), 550-558. doi:10.1200/jco.2014.57.9151
- Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996-1005.e1001. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.012
- Kanwal, F., Kramer, J. R., Ilyas, J., Duan, Z., & El-Serag, H. B. (2014). HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and

- hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*, 60(1), 98-105. doi:10.1002/hep.27095
- Kaufmann, S., Horger, T., Oelker, A., Kloth, C., Nikolaou, K., Schulze, M., & Horger, M. (2015a). Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) lesions using a novel CT-based volume perfusion (VPCT) technique. *Eur J Radiol*, 84(6), 1029-1035. doi:10.1016/j.ejrad.2015.02.020
- Kaufmann, S., Horger, T., Oelker, A., Kloth, C., Nikolaou, K., Schulze, M., & Horger, M. (2015b). Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) lesions using a novel CT-based volume perfusion (VPCT) technique. *European Journal of Radiology*, 84(6), 1029-1035. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.020
- Kim, T. H., Kim, S. Y., Tang, A., & Lee, J. M. (2019). Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol*, 25(3), 245-263. doi:10.3350/cmh.2018.0090
- Kim, Y. K., Kwak, H. S., Han, Y. M., & Kim, C. S. (2007). Usefulness of combining sequentially acquired gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging and resovist-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: comparison with computed tomography hepatic arteriography and computed tomography arteriography using 16-slice multidetector computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 31(5), 702-711. doi:10.1097/RCT.0b013e31802d0b6b
- Kojiro, M., Wanless, I. R., Alves, V., Badve, S., Balabaud, C., Bedossa, P., . . . Tiniakos, D. (2009). Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*, 49(2), 658-664. doi:10.1002/hep.22709
- Kralj, N., Hofmann, F., Michaelis, M., & Berthold, H. (1998). [Current hepatitis B epidemiology in Germany]. *Gesundheitswesen*, 60(7), 450-455.
- Krinsky, G. (2004). Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirolgy*, 47(3-5), 191-198. doi:10.1159/000078472
- Kudo, M. (1999). Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. *Semin Liver Dis*, 19(3), 297-309. doi:10.1055/s-2007-1007119
- Kudo, M., Finn, R. S., Qin, S., Han, K. H., Ikeda, K., Piscaglia, F., . . . Cheng, A. L. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 391(10126), 1163-1173. doi:10.1016/s0140-6736(18)30207-1
- Kulik, L., Heimbach, J. K., Zaiem, F., Almasri, J., Prokop, L. J., Wang, Z., . . . Mohammed, K. (2018). Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 67(1), 381-400. doi:10.1002/hep.29485
- Lammer, J., Malagari, K., Vogl, T., Pilleul, F., Denys, A., Watkinson, A., . . . Lencioni, R. (2010). Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma:

- results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33(1), 41-52. doi:10.1007/s00270-009-9711-7
- Lim, J. H., Choi, D., Kim, S. H., Lee, S. J., Lee, W. J., Lim, H. K., & Kim, S. (2002). Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*, 179(1), 67-73. doi:10.2214/ajr.179.1.1790067
- Lin, C. W., Lin, C. C., Mo, L. R., Chang, C. Y., Perng, D. S., Hsu, C. C., . . . Yang, S. S. (2013). Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol*, 58(4), 730-735. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.045
- Lin, S. M., Lin, C. J., Lin, C. C., Hsu, C. W., & Chen, Y. C. (2004). Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology*, 127(6), 1714-1723. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.003
- Llovet, J. M., Brú, C., & Bruix, J. (1999). Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19(3), 329-338. doi:10.1055/s-2007-1007122
- Llovet, J. M., De Baere, T., Kulik, L., Haber, P. K., Greten, T. F., Meyer, T., & Lencioni, R. (2021). Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(5), 293-313. doi:10.1038/s41575-020-00395-0
- Llovet, J. M., Fuster, J., & Bruix, J. (1999). Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*, 30(6), 1434-1440. doi:10.1002/hep.510300629
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., . . . Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3
- Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M., Sherman, M., & Gores, G. (2016). Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16018. doi:10.1038/nrdp.2016.18
- Lok, A. S., Seeff, L. B., Morgan, T. R., di Bisceglie, A. M., Sterling, R. K., Curto, T. M., . . . Goodman, Z. D. (2009). Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136(1), 138-148. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.014
- Ma, X., Samir, A. E., Holalkere, N. S., & Sahani, D. V. (2008). Optimal arterial phase imaging for detection of hypervascular hepatocellular carcinoma determined by continuous image capture on 16-MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 191(3), 772-777. doi:10.2214/ajr.07.3452
- Mancebo, A., González-Diéguez, M. L., Cadahía, V., Varela, M., Pérez, R., Navascués, C. A., . . . Rodríguez, M. (2013). Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(1), 95-101. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.007
- Marquardt, J. U., Andersen, J. B., & Thorgeirsson, S. S. (2015). Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nat Rev Cancer*, 15(11), 653-667. doi:10.1038/nrc4017

- Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., . . . Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *68*(2), 723-750. doi:10.1002/hep.29913
- Masson, S., Emmerson, I., Henderson, E., Fletcher, E. H., Burt, A. D., Day, C. P., & Stewart, S. F. (2014). Clinical but not histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver disease. *Liver Int*, *34*(2), 235-242. doi:10.1111/liv.12242
- Matsui, O. (2004). Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection. *Intervirolgy*, *47*(3-5), 271-276. doi:10.1159/000078478
- Matsui, O., Kobayashi, S., Sanada, J., Kouda, W., Ryu, Y., Kozaka, K., . . . Gabata, T. (2011). Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdominal Imaging*, *36*(3), 264-272. doi:10.1007/s00261-011-9685-1
- Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., . . . Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, *334*(11), 693-699. doi:10.1056/nejm199603143341104
- Miles, K. A., Hayball, M., & Dixon, A. K. (1991). Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet*, *337*(8742), 643-645. doi:10.1016/0140-6736(91)92455-b
- Miles, K. A., Hayball, M. P., & Dixon, A. K. (1993). Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology*, *188*(2), 405-411. doi:10.1148/radiology.188.2.8327686
- Morgan, R. L., Baack, B., Smith, B. D., Yartel, A., Pitasi, M., & Falck-Ytter, Y. (2013). Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*, *158*(5 Pt 1), 329-337. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005
- Mulier, S., Mulier, P., Ni, Y., Miao, Y., Dupas, B., Marchal, G., . . . Michel, L. (2002). Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*, *89*(10), 1206-1222. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02168.x
- Oliver, J. H., 3rd, & Baron, R. L. (1996). Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology*, *201*(1), 1-14. doi:10.1148/radiology.201.1.8816509
- Perl, R. M., Portugall, J., Hinterleitner, C., Hinterleitner, M., Kloth, C., Walter, S. S., . . . Horger, M. S. (2021). Differences Between CT-Perfusion and Biphasic Contrast-enhanced CT for Detection and Characterization of Hepatocellular Carcinoma: Potential Explanations for Discrepant Cases. *Anticancer Res*, *41*(3), 1451-1458. doi:10.21873/anticancer.14903
- Perlmutter, D. H. (2006). Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res*, *60*(2), 233-238. doi:10.1203/01.pdr.0000228350.61496.90

- Petralia, G., Preda, L., D'Andrea, G., Viotti, S., Bonello, L., De Filippi, R., & Bellomi, M. (2010). CT perfusion in solid-body tumours. Part I: Technical issues. *Radiol Med*, *115*(6), 843-857. doi:10.1007/s11547-010-0519-y
- Pinato, D. J., Sharma, R., Allara, E., Yen, C., Arizumi, T., Kubota, K., . . . Carr, B. I. (2017). The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, *66*(2), 338-346. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.008
- Poon, D., Anderson, B. O., Chen, L. T., Tanaka, K., Lau, W. Y., Van Cutsem, E., . . . Koo, W. H. (2009). Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol*, *10*(11), 1111-1118. doi:10.1016/s1470-2045(09)70241-4
- Puigvehí, M., Moctezuma-Velázquez, C., Villanueva, A., & Llovet, J. M. (2019). The oncogenic role of hepatitis delta virus in hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*, *1*(2), 120-130. doi:10.1016/j.jhepr.2019.05.001
- Raimondi, S., Bruno, S., Mondelli, M. U., & Maisonneuve, P. (2009). Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol*, *50*(6), 1142-1154. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.019
- Reichert, C. M., Weisenthal, L. M., & Klein, H. G. (1983). Delayed hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *J Clin Gastroenterol*, *5*(3), 263-266. doi:10.1097/00004836-198306000-00014
- Rich, N. E., Yopp, A. C., Singal, A. G., & Murphy, C. C. (2020). Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*, *18*(1), 242-248.e245. doi:10.1016/j.cgh.2019.04.043
- Roayaie, S., Obeidat, K., Sposito, C., Mariani, L., Bhoori, S., Pellegrinelli, A., . . . Mazzaferro, V. (2013). Resection of hepatocellular cancer ≤2 cm: results from two Western centers. *Hepatology*, *57*(4), 1426-1435. doi:10.1002/hep.25832
- Roskams, T. (2011). Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis*, *15*(2), 245-259, vii-x. doi:10.1016/j.cld.2011.03.004
- Saab, S., Mallam, D., Cox, G. A., 2nd, & Tong, M. J. (2014). Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int*, *34*(4), 495-504. doi:10.1111/liv.12304
- Sala, M., Llovet, J. M., Vilana, R., Bianchi, L., Solé, M., Ayuso, C., . . . Bruix, J. (2004). Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *40*(6), 1352-1360. doi:10.1002/hep.20465
- Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., . . . Lewandowski, R. J. (2016). Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *151*(6), 1155-1163.e1152. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.029
- Salem, R., Lewandowski, R. J., Mulcahy, M. F., Riaz, A., Ryu, R. K., Ibrahim, S., . . . Kulik, L. (2010). Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term

- outcomes. *Gastroenterology*, 138(1), 52-64. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.006
- Samuel, M., Chow, P. K., Chan Shih-Yen, E., Machin, D., & Soo, K. C. (2009). Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1), Cd001199. doi:10.1002/14651858.CD001199.pub2
- Sangiovanni, A., Manini, M. A., Iavarone, M., Romeo, R., Forzenigo, L. V., Fraquelli, M., . . . Colombo, M. (2010). The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*, 59(5), 638-644. doi:10.1136/gut.2009.187286
- Sangiovanni, A., Prati, G. M., Fasani, P., Ronchi, G., Romeo, R., Manini, M., . . . Colombo, M. (2006). The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 43(6), 1303-1310. doi:10.1002/hep.21176
- Schlesinger, S., Aleksandrova, K., Pischon, T., Jenab, M., Fedirko, V., Trepo, E., . . . Nöthlings, U. (2013). Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol*, 24(9), 2449-2455. doi:10.1093/annonc/mdt204
- Schneeweiß, S., Horger, M., Ketelsen, D., & Ioanoviciu, S. D. (2015). [Complications after TACE in HCC]. *Rofo*, 36(2), 79-82. doi:10.1055/s-0034-1369532
- Schöfeld, I., & Kraywinkel, K. (2018). Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24(9), 653-658. doi:10.1007/s00761-018-0438-4
- Schulze, K., Imbeaud, S., Letouzé, E., Alexandrov, L. B., Calderaro, J., Rebouissou, S., . . . Zucman-Rossi, J. (2015). Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet*, 47(5), 505-511. doi:10.1038/ng.3252
- Schütte, K., Schulz, C., Poranzke, J., Antweiler, K., Bornschein, J., Bretschneider, T., . . . Malfertheiner, P. (2014). Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol*, 14, 117. doi:10.1186/1471-230x-14-117
- Shi, M., Guo, R. P., Lin, X. J., Zhang, Y. Q., Chen, M. S., Zhang, C. Q., . . . Li, J. Q. (2007). Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*, 245(1), 36-43. doi:10.1097/01.sla.0000231758.07868.71
- Shiina, S., Teratani, T., Obi, S., Sato, S., Tateishi, R., Fujishima, T., . . . Omata, M. (2005). A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 129(1), 122-130. doi:10.1053/j.gastro.2005.04.009
- Shindoh, J., Kobayashi, Y., Kawamura, Y., Akuta, N., Kobayashi, M., Suzuki, Y., . . . Hashimoto, M. (2020). Microvascular Invasion and a Size Cutoff Value of 2 cm Predict Long-Term Oncological Outcome in Multiple Hepatocellular Carcinoma: Reappraisal of the American Joint Committee

- on Cancer Staging System and Validation Using the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Database. *Liver Cancer*, 9(2), 156-166. doi:10.1159/000504193
- Shrager, B., Jibara, G., Schwartz, M., & Roayaie, S. (2012). Resection of hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Ann Surg*, 255(6), 1135-1143. doi:10.1097/SLA.0b013e31823e70a3
- Singal, A. G., Lampertico, P., & Nahon, P. (2020). Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*, 72(2), 250-261. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.025
- Singal, A. G., Rich, N. E., Mehta, N., Branch, A. D., Pillai, A., Hoteit, M., . . . Murphy, C. C. (2019). Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Survival in Patients With a History of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 157(5), 1253-1263.e1252. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.040
- Spira, D., Schulze, M., Sauter, A., Brodoefel, H., Brechtel, K., Claussen, C., & Horger, M. (2012). Volume perfusion-CT of the liver: insights and applications. *Eur J Radiol*, 81(7), 1471-1478. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.010
- Spogis, J., Bitzer, M., & Horger, M. (2019). [Volume perfusion computed tomography: Applications in the liver]. *Rofo*, 191(8), 691-701. doi:10.1055/a-0881-3346
- Tabrizian, P., Holzner, M., Halazun, K., Agopian, V. G., Busuttill, R. W., Yao, F., . . . Emond, J. C. (2019). A US multicenter analysis of 2529 HCC patients undergoing liver transplantation: 10-year outcome assessing the role of down-staging to within Milan criteria. Paper presented at the Hepatology.
- Takayasu, K., Muramatsu, Y., Furukawa, H., Wakao, F., Moriyama, N., Takayama, T., . . . Hirohashi, S. (1995). Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation. *Radiology*, 194(1), 101-105. doi:10.1148/radiology.194.1.7997534
- Takayasu, K., Muramatsu, Y., Mizuguchi, Y., & Ojima, H. (2007). CT Imaging of early hepatocellular carcinoma and the natural outcome of hypoattenuating nodular lesions in chronic liver disease. *Oncology*, 72 Suppl 1, 83-91. doi:10.1159/000111712
- Thursz, M., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Moreno, C., Spahr, L., . . . Cortez-Pinto, H. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 69(1), 154-181. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.018
- Torrecilla, S., Sia, D., Harrington, A. N., Zhang, Z., Cabellos, L., Cornella, H., . . . Llovet, J. M. (2017). Trunk mutational events present minimal intra- and inter-tumoral heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 67(6), 1222-1231. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.013
- Trinchet, J. C., Chaffaut, C., Bourcier, V., Degos, F., Henrion, J., Fontaine, H., . . . Chevret, S. (2011). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*, 54(6), 1987-1997. doi:10.1002/hep.24545
- Tseng, C. H. (2018). Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*, 38(11), 2018-2027. doi:10.1111/liv.13872

- Tsilidis, K. K., Kasimis, J. C., Lopez, D. S., Ntzani, E. E., & Ioannidis, J. P. (2015). Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Bmj*, *350*, g7607. doi:10.1136/bmj.g7607
- Tzartzeva, K., Obi, J., Rich, N. E., Parikh, N. D., Marrero, J. A., Yopp, A., . . . Singal, A. G. (2018). Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, *154*(6), 1706-1718.e1701. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.064
- Van Beers, B. E., Leconte, I., Materne, R., Smith, A. M., Jamart, J., & Horsmans, Y. (2001). Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol*, *176*(3), 667-673. doi:10.2214/ajr.176.3.1760667
- van der Pol, C. B., Lim, C. S., Sirlin, C. B., McGrath, T. A., Salameh, J. P., Bashir, M. R., . . . McInnes, M. D. F. (2019). Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology*, *156*(4), 976-986. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.020
- Villanueva, A. (2019). Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, *380*(15), 1450-1462. doi:10.1056/NEJMra1713263
- Welzel, T. M., Graubard, B. I., Quraishi, S., Zeuzem, S., Davila, J. A., El-Serag, H. B., & McGlynn, K. A. (2013). Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*, *108*(8), 1314-1321. doi:10.1038/ajg.2013.160
- White, D. L., Thrift, A. P., Kanwal, F., Davila, J., & El-Serag, H. B. (2017). Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology*, *152*(4), 812-820.e815. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.020
- Yanaga, Y., Awai, K., Nakayama, Y., Nakaura, T., Tamura, Y., Funama, Y., . . . Yamashita, Y. (2007). Optimal dose and injection duration (injection rate) of contrast material for depiction of hypervascular hepatocellular carcinomas by multidetector CT. *Radiat Med*, *25*(6), 278-288. doi:10.1007/s11604-007-0138-2
- Yang, H. I., Lu, S. N., Liaw, Y. F., You, S. L., Sun, C. A., Wang, L. Y., . . . Chen, C. J. (2002). Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, *347*(3), 168-174. doi:10.1056/NEJMoa013215
- Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *16*(10), 589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y
- Yeh, Y. P., Hu, T. H., Cho, P. Y., Chen, H. H., Yen, A. M., Chen, S. L., . . . Liao, C. S. (2014). Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology*, *59*(5), 1840-1849. doi:10.1002/hep.26703
- Yin, J., Li, N., Han, Y., Xue, J., Deng, Y., Shi, J., . . . Cao, G. (2013). Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-

- stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol*, 31(29), 3647-3655. doi:10.1200/jco.2012.48.5896
- Yoon, J. H., Lee, J. M., Lee, Y. J., Lee, K. B., & Han, J. K. (2019). Added Value of sequentially performed gadoteric acid-enhanced liver MRI for the diagnosis of small (10-19 mm) or atypical hepatic observations at contrast-enhanced CT: A prospective comparison. *J Magn Reson Imaging*, 49(2), 574-587. doi:10.1002/jmri.26199
- Yoon, S. H., Lee, J. M., So, Y. H., Hong, S. H., Kim, S. J., Han, J. K., & Choi, B. I. (2009). Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. *AJR Am J Roentgenol*, 193(6), W482-489. doi:10.2214/ajr.08.1818
- Yu, J., Liang, P., Yu, X. L., Cheng, Z. G., Han, Z. Y., & Dong, B. W. (2012). Needle track seeding after percutaneous microwave ablation of malignant liver tumors under ultrasound guidance: analysis of 14-year experience with 1462 patients at a single center. *Eur J Radiol*, 81(10), 2495-2499. doi:10.1016/j.ejrad.2011.10.019
- Yu, M. W., Lin, C. L., Liu, C. J., Yang, S. H., Tseng, Y. L., & Wu, C. F. (2017). Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*, 153(4), 1006-1017.e1005. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.001
- Yu, M. W., Yeh, S. H., Chen, P. J., Liaw, Y. F., Lin, C. L., Liu, C. J., . . . Chen, C. J. (2005). Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*, 97(4), 265-272. doi:10.1093/jnci/dji043
- Zhang, B.-H., Yang, B.-H., & Tang, Z.-Y. (2004). Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 130(7), 417-422. Retrieved from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00432-004-0552-0.pdf>
- Zhang, H., Gao, C., Fang, L., Zhao, H. C., & Yao, S. K. (2013). Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 48(1), 78-87. doi:10.3109/00365521.2012.719926
- Zhang, X., Harmsen, W. S., Mettler, T. A., Kim, W. R., Roberts, R. O., Therneau, T. M., . . . Chaiteerakij, R. (2014). Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*, 60(6), 2008-2016. doi:10.1002/hep.27199

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger. Die Datenerhebung und die Abfrage des Radiologischen Informationssystems erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Marius Horger, Dr. med. Regine Perl und durch mich.

Die Befundung der CT und VPCT erfolgte durch Dr. med. Regine Perl und Prof. Dr. med. Marius Horger.

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte unter Anleitung von Prof. Dr. med. Marius Horger durch Dr. med. Clemens Hinterleitner und durch mich. Die Auswertung der Daten der unten genannten Veröffentlichung erfolgte durch Dr. med. Clemens Hinterleitner.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marius Horger verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der Ergebnisse und Diskussion der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Perl RM, Portugall J, Hinterleitner C, Hinterleitner M, Kloth C, Walter SS, Bitzer M, Horger MS. Differences Between CT-Perfusion and Biphasic Contrast-enhanced CT for Detection and Characterization of Hepatocellular Carcinoma: Potential Explanations for Discrepant Cases. *Anticancer Res.* 2021 Mar;41(3):1451-1458. doi: 10.21873/anticancerres.14903. PMID: 33788737.

Tübingen, den

Johannes Portugall

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Perl RM, Portugall J, Hinterleitner C, Hinterleitner M, Kloth C, Walter SS, Bitzer M, Horger MS. Differences Between CT-Perfusion and Biphasic Contrast-enhanced CT for Detection and Characterization of Hepatocellular Carcinoma: Potential Explanations for Discrepant Cases. *Anticancer Res.* 2021 Mar;41(3):1451-1458. doi: 10.21873/anticancerres.14903. PMID: 33788737.