

Diplomarbeit

**Spezielle funktionelle und morphologische Methoden in
der Bildgebung der Leber**

eingereicht von

Martin Harling

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Michael Janisch

Univ-Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast, MBA

Graz, am 06.09.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.09.2022

Martin Harling eh.

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Dr.med.univ. Michael Janisch bedanken. Er war mir stets eine wertvolle Stütze während des gesamten Arbeitsprozesses und hat mich bezüglich des Aufbaus der Arbeit sowie mit seinen wissenschaftlichen und fachlichen Anregungen sehr unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ-Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast, MBA, welcher meine Diplomarbeit stets durch seine kompetenten Ratschläge und fachlichen Verbesserungsvorschläge unterstützt hat. Dadurch konnte ich mein Interesse an der Radiologie weiter ausbauen.

Weiters bin ich meiner Schwester und Kollegin Lena sehr dankbar für die Inspiration und Unterstützung während meiner bisherigen Laufbahn. Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei meinen Eltern Sabine und Ewald herzlich bedanken, welche mich zeitlebens bei meinen Vorhaben unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xii
Zusammenfassung	xiii
Abstract	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie der Leber	1
1.2 Benigne Leberläsionen	1
1.2.1 Zyste	2
1.2.2 Hämangiom	2
1.2.3 Fokal noduläre Hyperplasie	2
1.2.4 Leberzelladenom	3
1.3 Maligne Leberläsionen	3
1.3.1 Metastasen	3
1.3.2 Hepatozelluläres Karzinom	4
1.3.3 Fibrolamelläres Karzinom.....	5
1.3.4 Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom.....	5
1.4 Etablierte Läsionscharakterisierung	6
1.4.1 Zyste	6
1.4.2 Fokal noduläre Hyperplasie	6
1.4.3 Leberzelladenom	6
1.4.4 Hämangiom	7
1.4.5 Metastase	8
1.4.6 Hepatozelluläres Karzinom	9
1.4.7 Fibrolamelläres Karzinom.....	9
1.4.8 Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom.....	9
1.5 Spezielle funktionelle Verfahren	10
1.5.1 Leberspezifische MR-Kontrastmittel	10
1.5.2 Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung	12
1.5.3 CT-/MR-Perfusionsbildgebung.....	15

1.5.4	MR-Spektroskopie	18
1.6	Spezielle morphologische Verfahren.....	20
1.6.1	Texturanalyse	20
2	Methodik	22
2.1	Methodik zur Diagnostik des HCC bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose ...	23
2.2	Methodik zur Differenzierung zwischen HCA und FNH in der nicht-zirrhatischen Leber	24
2.3	Methodik zum Therapieansprechen von HCC unter systemischer Therapie	25
3	Wertigkeit der Verfahren in der Charakterisierung von Läsionen in der zirrhatischen Leber	27
3.1	Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel.....	27
3.1.1	Ergebnisse zur HCC-Diagnose.....	27
3.1.2	Charakterisierung von HCC-Vorstufen.....	30
3.2	Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT)	33
3.2.1	Ergebnisse zur HCC-Diagnose.....	34
3.2.2	Charakterisierung von HCC-Vorstufen.....	36
3.3	CT-Perfusion	37
3.3.1	Ergebnisse zur HCC-Diagnose.....	37
3.3.2	Charakterisierung von HCC-Vorstufen.....	40
3.4	MR-Perfusion	41
3.4.1	Ergebnisse zur HCC-Diagnose.....	41
3.4.2	Charakterisierung von HCC-Vorstufen.....	42
3.5	MR-Spektroskopie.....	43
3.5.1	Ergebnisse zur HCC Diagnose.....	43
3.6	Texturanalyse.....	44
3.6.1	Ergebnisse zur HCC-Detektion.....	45
3.6.2	Charakterisierung der HCC-Pathologie	46
4	Wertigkeit der Verfahren zur Differenzierung zwischen HCA und FNH in der nicht-zirrhatischen Leber	48
4.1	Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel.....	48
4.2	Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT).....	53
4.3	Texturanalyse.....	54

5 Wertigkeit der Verfahren zur Beurteilung des HCC-Therapieansprechens bei systemischer Therapie.....	57
5.1 HCC	59
5.1.1 Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel	60
5.1.2 Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT).....	60
5.1.3 CT-Perfusion	62
5.1.4 MR-Spektroskopie	64
5.1.5 Texturanalyse	64
6 Diskussion	67
7 Literaturverzeichnis.....	71

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
AFP	<i>Alpha-Fetoprotein</i>
AP	<i>arterielle Perfusion</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
AUROC	<i>Area under the receiver operating characteristic</i>
BF	<i>Blutfluss</i>
BV	<i>Blutvolumen</i>
CCC	<i>Cholangiozelluläres Karzinom</i>
CD8	<i>Cluster of differentiation 8</i>
CH ₂	<i>Methylengruppe</i>
CH ₃	<i>Methylgruppe</i>
Cho	<i>Cholin</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
D	<i>reiner molekularer Diffusionskoeffizient</i>
D*	<i>perforationsbezogener Diffusionskoeffizient</i>
DCE-CT	<i>Dynamische Kontrastmittel-verstärkte Computertomographie</i>
DCE-MRT	<i>Dynamische Kontrastmittel-verstärkte Magnetresonanztomographie</i>
DEN	<i>Diethylnitrosamin</i>
DN	<i>Dysplastischer Knoten</i>
DV	<i>Distribution-Volume</i>
DWI	<i>diffusionsgewichtete Bildgebung</i>
DW-MRT	<i>Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the liver</i>
f	<i>Perforationsfraktion</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FGF	<i>Fibroblast-Growth-Factor</i>
FLC	<i>fibrolamelläres Karzinom</i>
FNH	<i>Fokal noduläre Hyperplasie</i>
Gd-BOPTA	<i>Dimeglumin-Gadobenat</i>
Gd-EOB-DTPA	<i>Dinatrium-Gadoxetat</i>
GI	<i>gastrointestinal</i>

GIST	<i>Gastrointestinaler Stromatumor</i>
GLCM	<i>Grey level co-occurrence matrix</i>
GLN	<i>Graustufen Non-Uniformität</i>
GLRL	<i>Grey level run length</i>
HAF	<i>hepatische arterielle Fraktion, hepatisch-arterieller Fluss</i>
HAPI	<i>hepatisch-arterieller Perfusionsindex, HPI</i>
HBP	<i>Hepatobiliäre Phase</i>
HCA	<i>Hepatozelluläres Adenom</i>
HCC	<i>Hepatozelluläres Karzinom</i>
HGDN	<i>"high-grade"-Dysplastischer Knoten</i>
HNF1 α	<i>Hepatozytärer nukleärer Faktor 1 alpha</i>
HP	<i>hepatische Perfusion</i>
HPI	<i>hepatischer Perfusionsindex</i>
HU	<i>Hounsfield-Units</i>
ICGHN	<i>International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia</i>
IRF	<i>Impulsrestfunktion</i>
IRF-T0	<i>Impulse-residue-function</i>
IVIM	<i>Intravoxel Incoherent Motion</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
LGDN	<i>"low-grade"-Dysplastischer Knoten</i>
Lip	<i>Lipid</i>
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
MDCT	<i>Multidetektor-Computertomographie</i>
mpp	<i>mean of positive pixel</i>
mRECIST	<i>modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
MRP	<i>multiresistentes assoziiertes Protein</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSI	<i>Maximum-Slope-of-Increase</i>
MTT	<i>mittlere Transitzeit</i>
MVI	<i>mikrovaskuläre Invasion</i>
NET	<i>Neuroendokriner Tumor</i>
OATP	<i>organisches anionisches Transportpolypeptid</i>
PD1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PDL1	<i>Programmed death ligand 1</i>
PEI	<i>Peak-enhancement-intensity, Positive-enhancement-integral</i>

PP	<i>portale Perfusion</i>
ppm	<i>parts per million</i>
PVF	<i>portalvenöser Fluss</i>
PVP	<i>Portalvenöse Phase</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RN	<i>Regeneratknoten</i>
RNA	<i>Ribonukleinsäure</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
s	<i>Sekunde</i>
tCHo	<i>totales Cholin</i>
TLP	<i>totale Leberperfusion</i>
Tmax	<i>Transitzeit bis zum Spitzenwert der Impulsrestfunktion</i>
TP	<i>Transitionsphase/Übergangsphase</i>
TTP	<i>Zeit bis zur maximalen Anreicherung</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VOI	<i>Volume of interest</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
ZNS	<i>Zentralnervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: HNF1 α -inaktiviertes HCA im rechten Leberlappen in der MRT; T2-gew. Bild (A), Signalverlust der Läsion (Pfeil) im Chemical-shift-Imaging zwischen T1-in-Phase (B) und T1-opposed-Phase (C) macht Fettgehalt sichtbar, DCE-MRT (D-G), hypointens im T1-nativ-Bild (D), KM-Aufnahme der Läsion in der arteriellen Phase (E), hypointens in der portalvenösen Phase (F) und Spätphase (G) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz) 7
- Abbildung 2: Hämangiom im linken Leberlappen (Pfeil) in der DCE-CT; hypodense Masse im Nativ-Bild (Pfeil, A), beginnende noduläre randständige Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase (Pfeil, B), welche sich in der portalvenösen Phase nach zentral fortsetzt (C), typisches Irisblendenphänomen (Pfeil, D) charakteristisch (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)..... 8
- Abbildung 3: Gegenüberstellung der Untersuchungsphasen von extrazellulärem MR-Kontrastmittel und Dinatrium-Gadoxetat bei einer 69-jährigen Patientin mit Hep.-C-bedingter Zirrhose; Hypointensität der intrahepatischen Gefäße gegenüber dem Leberparenchym nach 10min (schwarzer Pfeil); keilförmiges Areal (weißer Pfeil) in der arteriellen Phase, aufgrund eines arterioportalen Shuntens (34) 12
- Abbildung 4: Zusammenhang der b-Faktoren bei Läsionen unterschiedlicher Zelldichte, Läsionen mit längeren T2-Zeiten können manchmal einen „T2-shine-through“-Effekt zeigen (35) 13
- Abbildung 5: Protonen-MR-Spektroskopie-Spektrum von Lebergewebe eines gesunden Freiwilligen, Resonanzen von Cholin (*tCHO*) bei 3,2 ppm, Lipidgipfel rechts im Bild mit Methylengruppen (CH₂) und Methylgruppen (CH₃) (45) 18
- Abbildung 6: Zirrhatische Leber mit Regeneratknoten in der Dinatrium-Gadoxetat-MRT: RN zeigen variable Signalintensitäten im nativen T1-Bild (A), RN sind Hypointens im T2-Bild (B), keine Hypervaskularisierung der RN in der arteriellen Phase (C); portalvenöse Phase (D), Transitionsphase (E), RN zeigen Iso- bis Hyperintensität in der HBP (F) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz) 31
- Abbildung 7: Neuer diagnostischer Algorithmus für Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose (58) 33
- Abbildung 8: DWI und Dinatrium-Gadoxetat-MRT eines typischen HCC (Pfeil): Hyperintensität aufgrund von höherer Zelldichte der Läsion in der DWI (A), hypervaskularisierte, KM-aufnehmende Läsion in der arteriellen Phase (B), Wash-out des

KM in der portalvenösen Phase (C), Hypointensität in der HBP (D) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)	35
Abbildung 9: CT-Perfusion eines HCC im linken Leberlappen; erhöhter hepatisch-arterieller Fluss (HAF, in ml/min/100ml) des HCC (hell, Pfeil, li. Bild) im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym, geringerer portalvenöser Fluss (PVF, in ml/min/100ml) des HCC (dunkel, Pfeil, mittl. Bild), daraus resultierend deutlich erhöhter hepatisch-arterieller Perfusionsindex (HAPI, in %) des HCC (hell, Pfeil, re. Bild) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)	38
Abbildung 10: CT-Perfusion - Diffus infiltrierendes HCC; erhöhter hepatisch-arterieller Fluss (HAF, in ml/min/100ml) eines der HCC-Herde (hell, Pfeil, li. ob. Bild) im Vergleich zum nicht befallenen Leberparenchym, geringerer portalvenöser Fluss (PVF, in ml/min/100ml) eines der HCC-Herde (dunkel, Pfeil, re. ob. Bild), daraus resultierend deutlich erhöhter hepatisch-arterieller Perfusionsindex (HAPI, in %) eines HCC-Herdes (hell, Pfeil, li. u. Bild), HCC-Herde nehmen in der arteriellen Phase KM auf (Pfeil, re. u. Bild) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)	40
Abbildung 11: Inflammatorisches HCA in der MRT; T1-In-Phase (A), Fett wird durch Signalverlust in der T1-opposed-Phase sichtbar (Pfeil, B), T2-Bild (C), klassisches Atoll-Zeichen mit hyperintensem Randsaum (Pfeilspitzen, D) in der T2-fat-saturated Sequenz (D), DCE-MRT mit Dinatrium-Gadoxetat (E-I), natives T1-Bild (E), inhomogene KM-Aufnahme der Läsion in der arteriellen Phase (F), portalvenöse Phase (G), Transitionsphase (H), Läsion hypointens in der HBP (I) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)	49
Abbildung 12: Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahmescore (22)	50
Abbildung 13: Dinatrium-Gadoxetat-MRT einer 32-jährigen Patientin mit einer FNH im rechten Leberlappen; umschriebene, lobulierte Masse, welche sich isointens im nativen T1-Bild zeigt (A), siehe zentrale Narbe (Pfeil), außer der zentralen Narbe homogen KM aufnehmend in der arteriellen Phase (B), FNH zeigt sich isointens zum umgebenden Leberparenchym in der HBP (coronare Schichtführung-C, D) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz).....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Vorteile und Limitationen von CT- und MR-Perfusion (39)	17
Tabelle 2: Vergleich zwischen RECIST und mRECIST (132)	58

Zusammenfassung

Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose haben ein hohes Risiko ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln, welches zu den häufigsten Malignomen weltweit zählt. In der nicht-zirrhatischen Leber können verschiedene benigne Leberläsionen auftreten, deren klinisches Management sich deutlich unterscheidet.

Die frühe Erkennung des HCC und dessen Vorstufen sind von großer Bedeutung für Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose. Die Radiologie spielt ebenfalls eine große Rolle in der Evaluierung des HCC-Therapieansprechens.

Die akkurate Unterscheidung zwischen hepatozellulären Adenomen (HCA) und fokal nodulären Hyperplasien (FNH) zeigt sich oftmals schwierig.

In dieser Diplomarbeit wird mittels Literaturrecherche, welche hauptsächlich auf Pubmed stattfindet, die Wertigkeit von verschiedenen speziellen funktionellen und morphologischen Verfahren zur HCC-Diagnostik, zur Differenzierung zwischen HCA und FNH sowie zur Beurteilung des HCC-Therapieansprechens unter systemischer Therapie untersucht.

Zuerst werden im Einleitungsteil die anatomischen Grundlagen der Leber, die pathologischen und epidemiologischen Grundlagen der benignen und malignen Leberläsionen und die Läsionscharakterisierung mit etablierten Verfahren vorgestellt. Weiters werden die in dieser Diplomarbeit untersuchten Verfahren Dinatrium-Gadoxetat-MRT, DW-MRT, CT-Perfusion, MR-Perfusion, MR-Spektroskopie und Texturanalyse vorgestellt.

Danach werden folgende Fragestellungen meist mittels Sensitivität und Spezifität untersucht: Welche Wertigkeit bieten die Verfahren zur Detektion von HCC in der zirrhatischen Leber, zur Charakterisierung von HCC-Vorstufen, zur Differenzierung zwischen HCA und FNH in der nicht-zirrhatischen Leber sowie zur Differenzierung von HCA-Subgruppen? Welche Wertigkeiten bieten die Verfahren zur Evaluierung des HCC-Therapieansprechens unter systemischer Therapie?

Abstract

Patients with cirrhosis are at high risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC), which is one of the most common malignancies worldwide. In the non-cirrhotic liver, various benign liver lesions may occur and their clinical management differs significantly.

Early detection of HCC and its precursors are of great importance for patients with cirrhosis. Radiology also plays a major role in the evaluation of HCC treatment response.

Accurate differentiation between hepatocellular adenoma (HCA) and focal nodular hyperplasia (FNH) often proves difficult.

In this thesis, by means of literature search, which is mainly performed on Pubmed, the value of different special functional and morphological methods for HCC diagnosis, differentiation between HCA and FNH, and evaluation of HCC therapy response under systemic therapy is investigated.

First, in the introductory section, the anatomical basis of the liver, the pathological and epidemiological basis of benign and malignant liver lesions, and lesion characterization with established methods are presented. Furthermore, the methods investigated in this thesis, Gadoxetic-acid-enhanced-MRI, DW-MRI, CT perfusion, MR perfusion, MR spectroscopy and texture analysis, are presented.

Afterwards, the following questions are mostly investigated by means of sensitivity and specificity: What value do the methods offer for detecting HCC in cirrhotic liver, characterizing HCC precursors, differentiating between HCA and FNH in non-cirrhotic liver, and differentiating HCA subgroups? What is the value of the methods for evaluating HCC treatment response under systemic therapy?

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Leber

Die Leber liegt im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells und ist mit einem Gewicht von ca. 1,5kg die größte Drüse des menschlichen Körpers (1, 2).

Sie ist am Zwerchfell nach oben durch das Ligamentum coronarium befestigt, das sich nach außen fortsetzt, um das rechte und das linke dreieckige Band (Ligamentum triangulare dextrum et sinistrum) zu bilden (2).

Die Grenze zwischen den beiden Lappen, Lobus dexter et sinister, wird durch das Ligamentum falciforme hepatis und die Fissura sagittalis sinistra markiert. Die funktionelle Lappengrenze liegt weiter rechts und entspricht einer Linie, die die Gallenblase mit der Vena cava inferior verbindet („Kava-Gallenblasenlinie“, Rex-Cantlie-Linie) (1).

Die Leber ist von einer bindegewebigen Membran (Glisson-Kapsel) umhüllt und wird anterior und posterior von viszeralem Peritoneum bedeckt. Das Ligamentum hepatoduodenale umhüllt die Leberpforte mit Arteria hepatica (Leberarterie), Vena portae (Pfortader) und den extrahepatischen Gallenwegen (2).

Die Leber hat eine duale Gefäßversorgung, wobei 75% von der Vena portae mit niedrigem Druck und 25% von der Arteria hepatica übernommen werden (3). Die Pfortader teilt sich in einen rechten und linken Ast auf, wodurch der rechte und der linke Leberlappen definiert werden. Es gibt drei efferente Venae hepaticae (Lebervenen) – die rechte, mittlere und linke Lebervene (4).

Die intrahepatischen Gallengänge wie auch die Äste der Arteria hepatica folgen den Ästen der Vena portae, sodass die Gallengangssegmente wie auch die Arteriensegmente den Pfortadersegmenten deckungsgleich sind (Acht Segmente nach Couinaud) (1).

1.2 Benigne Leberläsionen

Klinische Radiologen/Radiologinnen haben routinemäßig oft mit fokalen Leberläsionen zu tun, die meisten davon sind benigner Natur, besonders bei fehlender chronischer Lebererkrankung oder primärem Malignom.

Es gibt ein weites Spektrum an benignen Leberläsionen (5). Die häufigsten sind im folgenden Abschnitt dargestellt.

1.2.1 Zyste

Solitäre Leberzysten kommen bei 2,5-5% der Bevölkerung vor. Sie bevorzugen den rechten Leberlappen und sind häufiger bei Frauen und älteren Patienten/Patientinnen. Sie sind meist asymptomatische Zufallsbefunde, wobei größere Zysten über 4 cm klinische Symptome hervorrufen können. Sie enthalten eine klare, gelbe, gelegentlich auch gallig tingierte Flüssigkeit und können aus einem oder mehreren Hohlräumen bestehen und auch multipel vorkommen (6, 7).

1.2.2 Hämangiom

Das Hämangiom ist die häufigste solide Leberläsion mit einer Inzidenz bis zu 20%. Es wird oft als Zufallsbefund gefunden und ist häufiger bei Frauen (2-5:1). Es ist zumeist asymptomatisch mit einer niedrigen Komplikationsrate und ohne malignes Potential.

Typische Hämangiome weisen eine runde oder lobulierte Form mit scharf begrenzten Rändern auf und kommen solitär oder multipel meist peripher in der Leber vor. Die Größe reicht von wenigen Millimetern bis über 20 cm. Der häufigste typische Subtyp ist das kavernöse Hämangiom (8).

Es wurden verschiedene atypische Hämangiome beschrieben, darunter „Flash-Filling“-Hämangiome (kapilläre Hämangiome, 16% aller Hämangiome), Riesenhämangiome, verkalkte, hyalinisierte, zystische oder multilokuläre Hämangiome, gestielte Hämangiome und Hämangiome mit Flüssigkeitsspiegel (8, 9).

1.2.3 Fokal noduläre Hyperplasie

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) stellt nach den Zysten und Hämangiomen die dritthäufigste benigne hepatische Läsion dar und kommt in der westlichen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 3-5% vor. Bei einer weiblichen Prädominanz (2:1) sind v.a. Frauen im mittleren gebärfähigen Alter betroffen. Die FNH ist in der Regel bis zu 5 cm groß, zumeist asymptomatisch und wird oftmals als Zufallsbefund diagnostiziert. Die FNH kommt meist solitär vor und kann im Laufe der Zeit eine Größenzu- oder Abnahme zeigen.

Die FNH besteht histopathologisch aus einer peripheren, von Bindegewebssepten durchzogenen Leberparenchymhyperplasie und einer zentralen Narbe, welche aber in bis zu 50% der Fälle fehlt (10).

1.2.4 Leberzelladenom

Das hepatozelluläre Adenom (HCA) ist eine seltene Leberläsion, welche typischerweise bei Frauen im mittleren Alter vorkommt (weibliche Prädominanz von 1:9). Das HCA ist mit einer langjährigen Antikontrazeptivaeinnahme assoziiert. Es besteht ein Risiko von adenomassoziierten Komplikationen wie einer Einblutung, einer Ruptur oder einer malignen Transformation (10).

Adenome von 5 cm oder mehr im Durchmesser haben ein Risiko von 21-29% für eine Ruptur und eine Einblutung, sowie ein Risiko von 5-8% für eine maligne Transformation (11).

Es gibt vier Subtypen von Adenomen. Das inflammatorische HCA, der häufigste Subtyp (ca. 40-50% der Fälle), neigt in bis zu 30% der Fälle zu Einblutungen. Weitere Subtypen sind das steatotische (HNF1 α -inaktivierte) HCA (ca. 30-35% der Fälle), das HCA mit β -Catenin-Aktivierung (ca. 10% der Fälle), welches das höchste Potential einer malignen Transformation aufweist, und das unklassifizierte Adenom (10% der Fälle) (10).

Morphologisch sind die HCA unterschiedlich groß (2-20 cm Durchmesser), umschrieben und komprimieren das umgebende nicht-neoplastische Lebergewebe (7). Sie enthalten fettreiche Hepatozyten und Kupffer-Zellen (12).

1.3 Maligne Leberläsionen

Maligne Leberläsionen können entweder primär in der Leber entstehen, oder sekundär durch Metastasierung vorkommen. Das hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste primäre maligne Lebertumor und entwickelt sich üblicherweise in Patienten/Patientinnen mit zirrhotischer Leber. In der nicht-zirrhotischen Leber stellen hingegen Lebermetastasen die häufigste maligne Leberläsion dar. Die akkurate Diagnose von malignen Leberläsionen ist von großer Bedeutung für deren Behandlung (13).

1.3.1 Metastasen

Lebermetastasen sind in der westlichen Welt 30-40-mal häufiger als primäre Lebertumoren (12).

Sie präsentieren sich meist als multifokale Läsionen, manchmal als einzelner Herd oder konfluierende Herde. Sie enthalten weder Gallengänge noch funktionelle Hepatozyten und können hypovaskularisiert (z.B. Colon-, Lungen- und Magenkarzinome), hypervaskularisiert (z.B. Nierenzellkarzinome, Melanome, Schilddrüsenkarzinome) oder

zystisch erscheinen (z.B. Pankreaskarzinome, ovarielle Zystadenokarzinome, Sarkome, Melanome, neuroendokrine Tumoren (NET), gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (14, 15).

Mammakarzinommetastasasen können sowohl hypo- als auch hypervaskularisiert sein (14).

1.3.2 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein epithelialer Lebertumor, dessen Zellen ähnliche Charakteristiken wie normale Leberzellen aufweisen. Es ist der fünfthäufigste Tumor weltweit, mit steigender Inzidenz insbesondere in westlichen Nationen. Dabei ist die Leberzirrhose der wichtigste klinische Risikofaktor für ein HCC (80% aller Fälle). In diesem Patientenkollektiv beträgt die jährliche Inzidenz 2-8% (16).

Männer sind häufiger betroffen (m:w=4-6:1). Ätiologisch spielen Hepatitis B, Hepatitis C, Aflatoxine, Alkohol, Steroide und Stoffwechselerkrankungen (Z.B. Hämochromatose, α 1-Antrypsin-Mangel, nicht-alkoholische Steatohepatitis) eine Rolle.

Das HCC neigt zur intra- und extrahepatischen Metastasierung. Die typischen Lokalisationen der Metastasen sind v.a. Lunge, Knochen und Haut (7).

Dem HCC gehen oft prämaligne Läsionen voraus, die sich im Rahmen der Karzinogenese schrittweise zu einem HCC entwickeln: Regeneratknötchen, Dysplastischer Knötchen (niedrig – und hochgradig), Früh-HCC, fortgeschrittenes HCC.

Zirrhose-assoziierte Regeneratknötchen (RN) sind zahlreich vorkommende, rundliche Läsionen des zirrhotischen Parenchyms, welche typischerweise einen Durchmesser von 1-15 mm aufweisen. Sie ähneln sich untereinander und werden noch nicht als maligne angesehen. Histologisch sind deren Zellen phänotypisch normal.

Dysplastische Knötchen (DN) sind noduläre Läsionen, welche üblicherweise einen Durchmesser von 1-1,5 cm aufweisen und sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch vom restlichen Leberparenchym unterscheiden. Sie werden in bis zu 25% der zirrhotischen Lebern nachgewiesen, können aber auch gelegentlich in nicht-zirrhotischen Lebern vorkommen. Je nach Atypie der Histologie und Architektur können DN in „low grade“ (LGDN) und „high grade“ (HGDN) eingeteilt werden.

LGDN ähneln Regeneratknötchen, weisen jedoch im Unterschied zu letzteren unpaare Arterien und Populationen von Zellen mit höheren Kupfer-, Eisen- oder Fettgehalt auf.

HGDN zeigen bereits Zeichen zellulärer Atypien (16). Bei HGDN steigt die Rate der malignen Transformation nach einem Jahr, zwei Jahren und 5 Jahren auf jeweils 46,2%, 61,5% und 80,8%; dies ist deutlich höher als bei LGDN (17).

Das Früh-HCC lässt sich, analog wie in anderen Organen, als „Carcinoma-in-situ“ beschreiben. Früh-HCC messen typischerweise 1-1,5 cm, kaum mehr als 2 cm, im Durchmesser. Im Gegensatz zum HCC wächst das Früh-HCC, indem es das Leberparenchym verdrängt und dieses nicht zerstört. Makroskopisch stellt sich das Früh-HCC als vage knotenförmig mit unscharfen Rändern und ohne Kapsel, dar. Histologisch zeichnet sich das Früh-HCC, wie der HGDN, durch gut differenzierte, irregulär angeordnete neoplastische Zellen aus. Im Gegensatz zum HGDN lässt sich aber eine stromale Invasion nachweisen.

Das fortgeschrittene HCC ist charakteristischerweise von einer Kapsel begrenzt und kann bereits in Gefäße eindringen und metastasieren (16).

1.3.3 Fibrolamelläres Karzinom

Das fibrolamelläre Karzinom (FLC) ist eine seltene Variante des hepatozellulären Karzinoms. Vor allem Jugendliche und junge Erwachsene ohne chronische Lebererkrankungen und Risikofaktoren sind betroffen. 85% aller Fälle kommen bei Patienten/Patientinnen unter 35 Jahren vor (18).

Histologisch zeichnet es sich durch lamelläre Banden kollagenen Bindegewebes, welche hoch differenzierte Tumorzellen umgeben, aus (7, 18). Im Gegensatz zum HCC kommt es zu keiner Erhöhung des AFP-Spiegels (19).

1.3.4 Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom

Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein relativ seltener, jedoch nach dem HCC zweithäufigster, primärer Lebertumor, welcher vom Gallengangsepithel ausgeht. Das CCC kommt meist bei älteren Erwachsenen vor (20).

Etablierte Risikofaktoren sind die primär sklerosierende Cholangitis, kongenitale Gallengangsanomalien sowie die Infestation mit Leberegel (in Fernost) (7).

1.4 Etablierte Läsionscharakterisierung

Die radiologischen Eigenschaften der Leberläsionen, wie sie mittels Sonographie, CT und MRT erfasst werden, sind sehr hilfreich für deren Diagnose (13). In diesem Kapitel werden die typischen Charakteristika der einzelnen Leberläsionen in den gängigen Bildgebungsmethoden zusammengefasst.

1.4.1 Zyste

In der Sonographie ist die Zyste echofrei und scharf begrenzt mit dorsaler Schallverstärkung. In der CT hat die Zyste wasseräquivalente Dichtewerte von unter 20 Hounsfield Units (HU). In der MRT ist sie signalarm in T1-gewichteten Sequenzen und sehr signalreich in T2-gewichteten Sequenzen. Weder in der CT noch in der MRT zeigt sich eine Kontrastmittelaufnahme (12, 21).

1.4.2 Fokal noduläre Hyperplasie

In der Sonographie zeigt sich die FNH isoechogen gegenüber normalem Lebergewebe (12). Im CT-Nativscan kommt die FNH iso- bis gering hypodens zur Darstellung. In den KM-verstärkten Sequenzen kommt die FNH als scharf begrenzte, arteriell hypervaskularisierte Läsion mit persistierendem KM-Enhancement in der portalvenösen Phase, sowie KM-Aussparung im Bereich der evtl. vorhandenen zentralen Narbe zur Darstellung. In den Nativ-MR-Bildern ist die Triade, bestehend aus Homogenität, Isointensität in T1- und T2-gewichteten Sequenzen und zentraler Narbe in ca. der Hälfte aller FNH ein typisches Erscheinungsbild. Die zentrale Narbe ist auf den T2-gewichteten Sequenzen hyperintens (10).

Typisch ist auch die homogene oder randständige Kontrastmittelanreicherung von Dinatrium-Gadoxetat in der hepatobiliären Phase (HBP) (22).

1.4.3 Leberzelladenom

In der Sonographie unterscheiden sich Adenome kaum von normalem Lebergewebe und werden deshalb oft übersehen.

In der CT sind Adenome abhängig vom Fettgehalt hypodens, zeigen jedoch ein kräftiges Enhancement nach Kontrastmittelgabe, das jedoch bedingt durch arteriovenöse Shunts schnell ausgewaschen wird.

In der MRT zeigt sich ein relativ hohes Signal in T1- und T2-gewichteten Sequenzen, abhängig vom Fettgehalt. Es kommt zu einer Signalabnahme in der T1-Gewichtung bei

fettunterdrückenden Sequenzen. Im sog. Chemical-shift-imaging kann Fett nachgewiesen werden. Die intrinsischen Veränderungen wie Nekrosen und Blutungen sind besser zu detektieren als mit der CT. Das Kontrastmittelverhalten entspricht dem in der CT (12).

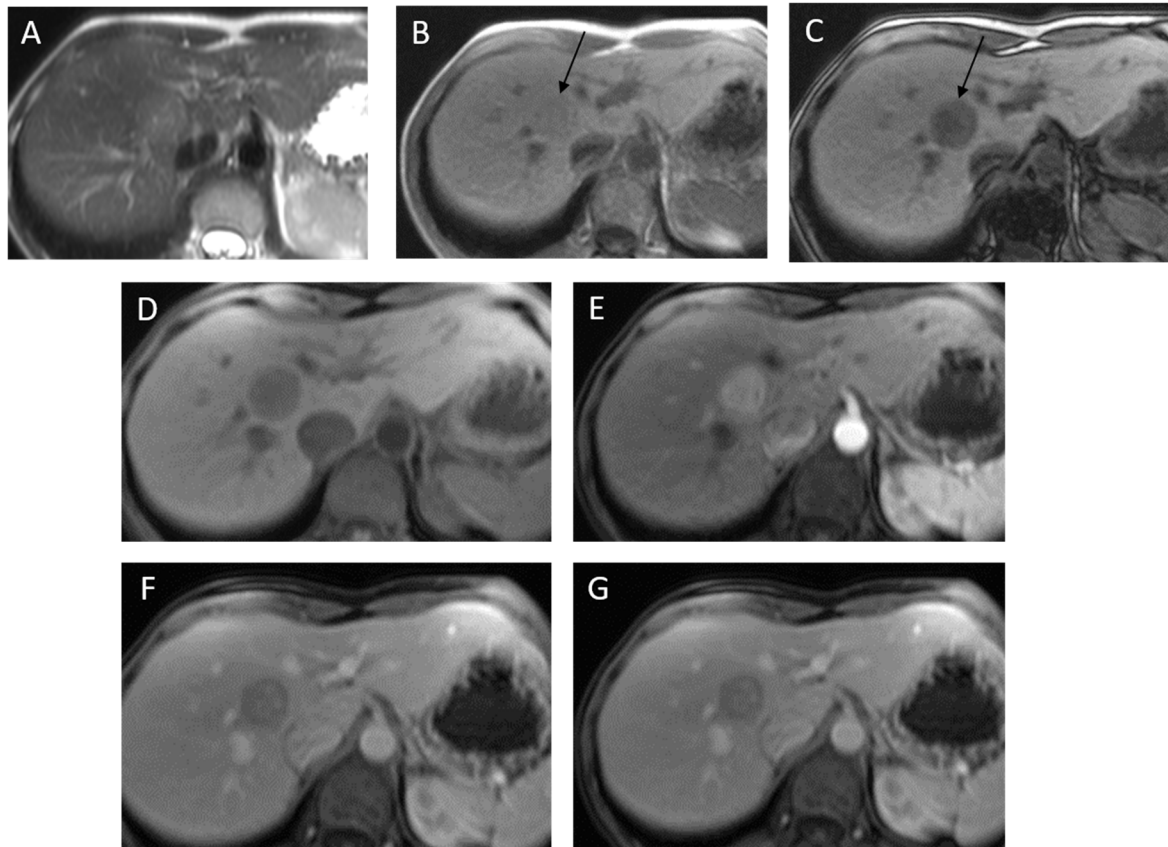


Abbildung 1: HNF1 α -inaktiviertes HCA im rechten Leberlappen in der MRT; T2-gew. Bild (A), Signalverlust der Läsion (Pfeil) im Chemical-shift-Imaging zwischen T1-in-Phase (B) und T1-opposed-Phase (C) macht Fettgehalt sichtbar, DCE-MRT (D-G), hypointens im T1-nativ-Bild (D), KM-Aufnahme der Läsion in der arteriellen Phase (E), hypointens in der portalvenösen Phase (F) und Spätphase (G) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

1.4.4 Hämangiom

In der Sonographie sind Hämangiome typischerweise hyperechogen, scharf berandet und gelappt (12).

Das typische kavernöse Hämangiom weist in der CT durch die weiten Blutgefäße und den langsamen Fluss eine knotenartige Kontrastmittelaufnahme vom Rand ausgehend und langsam in die Mitte fortsetzend auf (Irisblendenphänomen). In der portalvenösen Phase kommt es zu einer homogenen Anfärbung („Pooling“) (19).

In der MRT-T1-Gewichtung ist es signalarm, in der T2-Gewichtung sehr signalreich. Das Kontrastmittelverhalten ist wie in der CT (12).

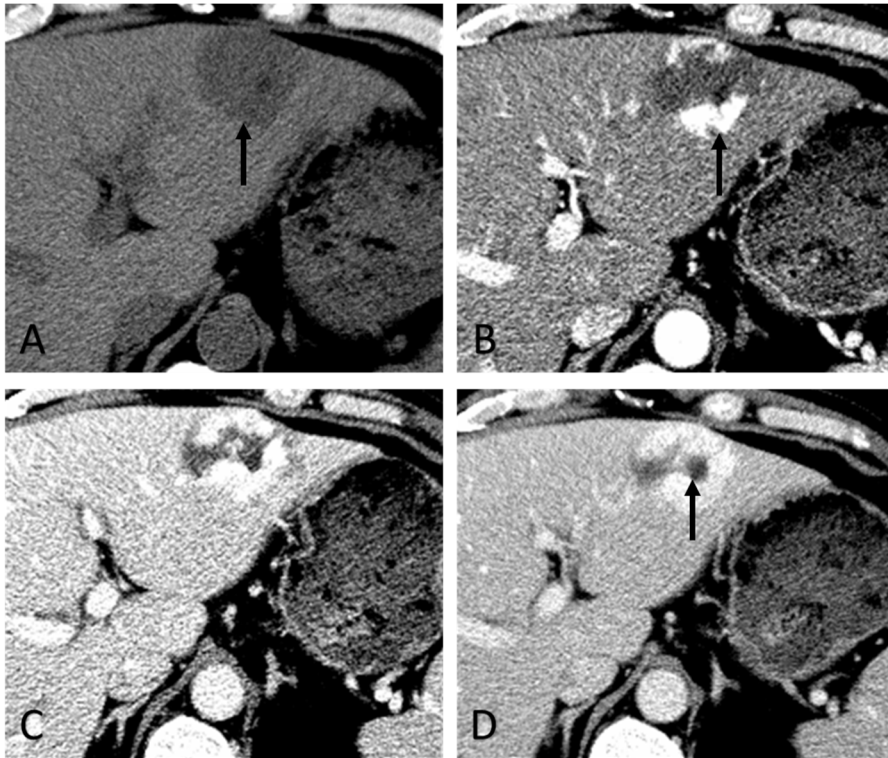


Abbildung 2: Hämangiom im linken Leberlappen (Pfeil) in der DCE-CT; hypodense Masse im Nativ-Bild (Pfeil, A), beginnende noduläre randständige Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase (Pfeil, B), welche sich in der portalvenösen Phase nach zentral fortsetzt (C), typisches Irisblendenphänomen (Pfeil, D) charakteristisch (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

1.4.5 Metastase

In der Sonographie zeigen sich Metastasen hyperechogen bis hypoechogen und können teils zystisch sein (12). Metastasen aus dem GI-Trakt präsentieren sich üblicherweise hypoechogen. Typisch sind auch sogenannte Bulls-Eye- oder Target-Läsionen, hierbei zeigt sich ein hyperechogenes zentrales Areal, welches von einem hypoechogenen Randsaum umgeben wird. Kalzifikationen können in Metastasen des Kolon-, Mamma- oder Magenkarzinoms vorkommen und Schallschattenartefakte hervorrufen (23, 24). Metastasen von Nierenzellkarzinomen, Karzinoiden, Chorionkarzinomen und Inselzellkarzinomen sind hypervaskularisiert und tendieren zu Hyperechogenität (25).

Charakteristisch in der mehrphasigen CT sind ein ringförmiges Enhancement in der arteriellen Phase sowie ein peripheres Wash-Out während der portalvenösen- oder Äquilibriumphase (14).

In der MRT präsentieren sich Metastasen vielfältig – je nach Primum (12).

1.4.6 Hepatozelluläres Karzinom

Sonographisch zeigt sich das HCC echoinhomogen und die Identifizierung gelingt in der zirrhotischen Leber meist nicht.

In der nativen CT ist das HCC überwiegend schlecht abgrenzbar, es ist eine mehrphasige Untersuchung mit Kontrastmittel nötig. Typischerweise zeigt sich eine Hypervaskularisation in der früharteriellen Phase und es erscheint durch Auswaschen („Wash-Out“) des Kontrastmittels in der portalvenösen Phase hypodens.

In der MRT zeigen sich inhomogene Signalintensitäten in T1- und T2-Gewichtung je nach Differenzierung und Degeneration. Das Verhalten bei der Gabe von extrazellulären Kontrastmitteln entspricht dem in der CT, wobei das Wash-Out meist besser in der MRT erfasst werden kann (12).

1.4.7 Fibrolamelläres Karzinom

In der Sonographie zeigt sich das fibrolamelläre Karzinom als große, solitäre Masse mit gut definierten, lobulierten Rändern und variabler Echotextur.

In der Nativ-CT zeigt sich eine hypodense Masse. In der kontrastmittelverstärkten CT zeigt sich in den arteriellen und portalvenösen Phasen eine heterogene Kontrastmittelaufnahme, welche die zentrale Narbe (zu 20-70% vorkommend) umgibt. Bei einer FNH, die ebenfalls eine zentrale Narbe aufweisen kann, wäre eine homogene Kontrastmittelaufnahme der zentralen Narbe zu beobachten.

In der MRT ist das fibrolamelläre Karzinom auf T1-gewichteten Sequenzen im Vergleich zur umgebenden, nicht-neoplastischen Leber hypointens und auf T2-gewichteten Sequenzen hyperintens (18). Die zentrale Narbe ist typischerweise hypointens in sämtlichen Sequenzen, im Gegensatz zur FNH, bei der die zentrale Narbe in der T2-Gewichtung hyperintens imponiert (18, 26). In der kontrastmittelverstärkten MRT kommt es typischerweise zu einer ähnlichen Anreicherung wie in der CT (18).

1.4.8 Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom

Es zeigt sich in allen Modalitäten der Bildgebung grundsätzlich ähnlich dem HCC. Charakteristisch für das CCC sind jedoch im Gegensatz zum HCC gestaute Gallengänge, der Bindegewebsreichtum sowie die relative Hypovaskularisation in der arteriellen Phase (12).

1.5 Spezielle funktionelle Verfahren

Der Begriff „funktionelle Bildgebung“ bezieht sich auf verschiedene Techniken, welche Informationen über physiologische Gewebeeigenschaften bieten können (27). Die in dieser Arbeit behandelten Techniken werden hier kurz beschrieben.

1.5.1 Leberspezifische MR-Kontrastmittel

Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel sind Gadoliniumchelate, die von funktionierenden Hepatozyten aufgenommen werden. Ihre Internalisierung wird durch organische anionische Transportpolypeptide (OATP) vermittelt, die auf der Sinusoidmembran von funktionierenden Hepatozyten exprimiert werden. Anschließend wird das Kontrastmittel über multiresistente assoziierte Proteine (MRP) in die Gallenwege ausgeschieden. Die Expression dieser Proteine ist in geschädigten Hepatozyten deutlich vermindert.

Die gängigen hepatobiliären MR-Kontrastmittel beeinflussen die T1-Zeiten und sind daher in T1-Gewichtung, wenn die Leber und Gallengänge angereichert sind, hyperintens. Auf diesen Bildern erscheinen nicht hepatozelluläre Tumore, Tumore mit beeinträchtigten Hepatozyten und auch Gefäße oder Zysten schwarz. Derzeit sind zwei hepatobiliäre MR-Kontrastmittel im Handel erhältlich: Dimeglumin-Gadobenat oder Gd-BOPTA (Multihance, Bracco Imaging) und Dinatrium-Gadoxetat, auch Gadoxetsäure oder Gd-EOB-DTPA genannt, (Primovist/Eovist, Bayer). Letzteres wird weltweit am häufigsten verwendet (27). Primovist weist mit einer 50%-igen hepatobiliären Elimination die höchste hepatozytenspezifische Aufnahme auf (28). Der Rest wird renal eliminiert (29).

1.5.1.1 Untersuchungsmethodik

Hepatobiliäre Kontrastmittel erlauben es, nicht nur die Tumolvaskularisation, sondern auch die hepatozelluläre Funktion, hauptsächlich basierend auf der Signalintensität relativ zu jener des normalen Lebergewebes, in einem einzigen Verfahren zu untersuchen (30, 31).

Die einzelnen Phasen der Untersuchung mit dem hierfür am häufigsten verwendeten Kontrastmittel Dinatrium-Gadoxetat unterscheiden sich teilweise von jenen mit konventionellen extrazellulären MR-Kontrastmitteln, sowie extrazellulären Kontrastmitteln mit geringer hepatozytärer Aufnahme (Dimeglumin-Gadobenat) (32).

Das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) ist ein umfassendes System zur Standardisierung der Durchführung, Interpretation, Meldung und Datenerfassung in der Bildgebung der Leber. Gemäß den LI-RADS-Empfehlungen für die HCC-Diagnostik soll

eine mehrphasige Untersuchung nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden. Mit dynamischen Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation werden Bilder mit unterschiedlicher Kontrastmittelverteilung im Gewebe – späterarterielle Phase, portalvenöse Phase, Spätphase bzw. Übergangsphase und hepatobiliäre Phase (HBP), letztere bei Verwendung von leberspezifischem Kontrastmittel, generiert (32, 33).

Die Anreicherungseigenschaften und Effektivität von leberspezifischen Kontrastmitteln sind vergleichbar mit jener von unspezifischen extrazellulären MR-Kontrastmitteln, was eine akkurate Evaluation des Wash-out-Verhaltens erlaubt. Allerdings ist die Signalintensität in den Portalvenen niedriger als bei extrazellulären Kontrastmitteln. Deshalb ist Dinatrium-Gadoxetat hinsichtlich der Evaluation von Portalvenen und Lebervenen, somit auch von Gefäßinvasion des HCC, den extrazellulären Kontrastmitteln unterlegen (32, 34).

Eine einzigartige Eigenschaft von Dinatrium-Gadoxetat ist die schnelle hepatozytäre Aufnahme, welche bereits 90s nach der Injektion beginnt. Dadurch kommt es zu einer Überlappung zwischen extrazellulären und hepatobiliären Eigenschaften (Transitionsphase). Das Maximum der Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme in die Leberzellen wird in der Regel nach 20 Minuten beobachtet (34).

Der Nachteil bei Verwendung von Dinatrium-Gadoxetat in der Diagnostik eines HCC ist, dass im Gegensatz zur Verwendung von extrazellulären Kontrastmitteln eine Beurteilung einer Kontrastmittelausschwemmung in der Übergangsphase (entspricht der Spätphase bei extrazellulären Kontrastmitteln) wegen der bereits vorhandenen Aufnahme des Kontrastmittels in das umgebende Leberparenchym nicht zulässig ist (31).

In den HBP-Bildern ist das Leberparenchym charakteristisch im Vergleich zu hepatischen Gefäßen und der Milz hyperintens und zeigt eine Kontrastmittelausscheidung in das biliäre System (32).

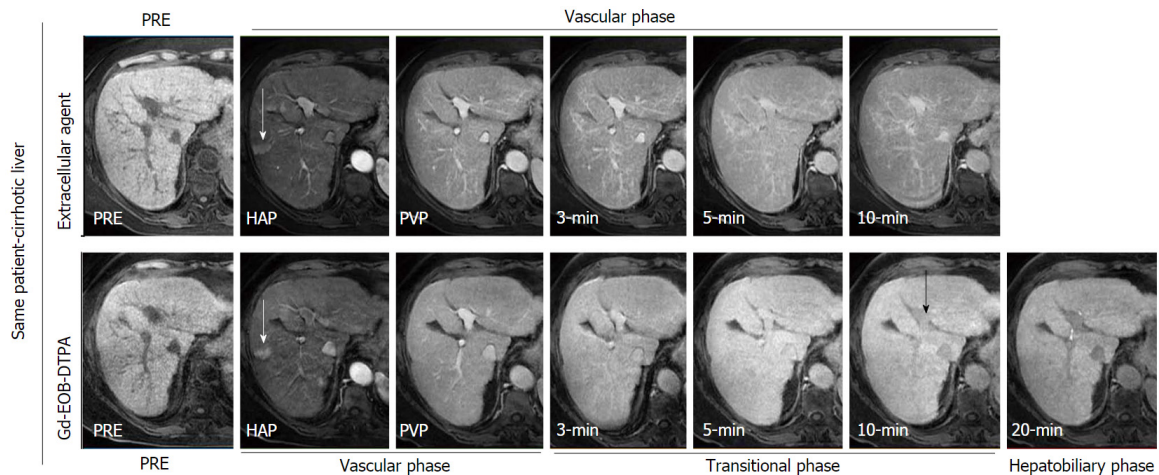


Abbildung 3: Gegenüberstellung der Untersuchungsphasen von extrazellulärem MR-Kontrastmittel und Dinatrium-Gadoxetat bei einer 69-jährigen Patientin mit Hep.-C-bedingter Zirrhose; Hypointensität der intrahepatischen Gefäße gegenüber dem Leberparenchym nach 10min (schwarzer Pfeil); keilförmiges Areal (weißer Pfeil) in der arteriellen Phase, aufgrund eines arterioportalen Shuntes (34)

1.5.2 Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung

Die diffusionsgewichtete MRT (diffusion weighted imaging, DWI) ist eine Technik, welche die Beweglichkeit von Wassermolekülen in Geweben misst. Der Bildkontrast basiert auf Unterschieden in der Beweglichkeit von Wasserstoffprotonen. Gewebe mit höherer Zelldichte (z.B. Tumoren) beschränken die Diffusion von Wasserstoffprotonen. In zystischen und nekrotischen Geweben hingegen haben die Wasserstoffprotonen mehr Bewegungsfreiheit. Deswegen kann DWI Informationen bieten, welche Rückschlüsse auf die Gewebezellularität und Integrität der Zellmembranen zulassen, sowie auch auf die mikrokapilläre Perfusion (35).

Das Ausmaß der Verschiebung der Wasserstoffprotonen wird quantitativ mit der Diffusionskonstanten erfasst (ADC-Wert – „*apparent diffusion coefficient*“). Der ADC ist umso größer, je weiter sich die Moleküle im statistischen Mittel verschieben (36).

Eine große Verschiebung der Wasserstoffprotonen spiegelt sich als geringes Signal in den Diffusions-gewichteten Sequenzen wider mit korrespondierendem hohen ADC. Zellreiche Gewebe wie Tumoren zeigen hingegen eine geringere Verschiebung der Wasserstoffprotonen, was zu einem hohen Signal in den diffusionsgewichteten Sequenzen mit niedrigerem ADC resultiert und als eingeschränkte Diffusion (Diffusionsrestriktion) bezeichnet wird.

Der ADC hat eine bestimmte Größe, aber im Gegensatz zur Diffusion keine bestimmte Richtung. In der Leberbildgebung wird die diffusionsgewichtete MRT allerdings aufgrund der angenommenen isotropen, gleichmäßigen Struktur mit Diffusionsgradienten entlang der drei Raumachsen (x,y,z) durchgeführt und die unidirektionale Diffusion, wie beispielsweise bei Axonen von Nervenfasern, kann vernachlässigt werden (35, 36).

Die Stärke der Diffusionsgewichtung kann durch Änderung des b-Faktors („*b-value*“) geändert werden. Er bestimmt den Signalverlust, der mit einer Pulssequenz für eine gegebene Diffusionskonstante zu erwarten ist. Je größer der b-Faktor, desto stärker ist die Signalabschwächung durch Diffusion. Er wird in Sekunden pro mm² angegeben. Durch Messung mit unterschiedlichen b-Faktoren kann der ADC quantitativ bestimmt werden (36). Für eine akkurate Messung in der Leberbildgebung ist es vorteilhaft, zumindest drei b-Werte heranzuziehen (35).










	b0	High b	ADC
Benign Lesion (E.g. cystic lesion)			
Malignant Lesion (E.g. Metastasis)			
T2 shine through (E.g. cyst-hemangioma)			

Abbildung 4: Zusammenhang der b-Faktoren bei Läsionen unterschiedlicher Zelldichte, Läsionen mit längeren T2-Zeiten können manchmal einen „T2-shine-through“-Effekt zeigen (35)

1.5.2.1 Untersuchungsmethodik

Für die DW-MRT werden T2-gewichtete echoplanare Bildsequenzen verwendet, welche mit einer Single-Shot-Technik und Fettsättigung erworben werden. Mehrere Serien mit unterschiedlichen b-Werten werden angefertigt. Eine Serie wird mit einem b-Wert von 0 gewonnen, d. h. es wird kein Gradient angelegt und folglich werden keine Diffusionsdaten gewonnen, was ähnliche Daten wie bei T2-gewichteten Sequenzen mit Fettsättigung ergibt. Eine weitere Serie sollte mit einem niedrigen b-Wert ($b < 100$) zur Läsionsdetektion

gewonnen werden, während Serien mit einem hohen b-Wert (wie $b \geq 800$) zur Läsionscharakterisierung verwendet werden.

Die daraus kalkulierten ADC-Werte hängen vom Sequenz-Aquisitions-Protokoll ab und weisen einen Mangel an Reproduzierbarkeit auf. Entscheidende Nachteile der DWI sind gegeben durch das geringe Signal-Rausch-Verhältnis, die geringe räumliche Auflösung und die Anfälligkeit für Artefakte (insbesondere durch Bewegung und Luft-Gewebe-Grenzfläche, z. B. die Leber-Subdiaphragma-Anteile).

Die Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) ist eine noch ausgeklügeltere Analyse, ein biexponentielles Model, welches den Zusammenhang zwischen Signalabschwächung und steigenden b-Werten besser definiert. Dabei können die Gewebediffusion und die Gewebeperfusion separat reproduziert werden (37).

Die Sensitivität dieses Bildgebungsverfahrens basiert auf dem b-Wert. Niedrige b-Werte bieten ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis, aber eine geringere Sensitivität bei der Unterscheidung von molekularer Diffusion und Diffusion, die auf Mikrozirkulation zurückzuführen ist. Hohe b-Werte ermöglichen eine fast vollständige Eliminierung der durch die Mikrozirkulation bedingten Diffusion, liefern aber aufgrund des geringen Signals eine schlechte Bildqualität. Bei der IVIM-Bildgebung wird eine Reihe von b-Werten verwendet, um Informationen sowohl über die molekulare Diffusion als auch über die Mikrozirkulation innerhalb der Läsion zu erhalten (38). Durch die Verwendung von niedrigen b-Werten ($< 200 \text{ mm}^2/\text{s}$) können Diffusionscharakteristika von der sogenannten Pseudodiffusion, bedingt durch die mikroskopische Gewebezirkulation, unterschieden werden (37). Häufig verwendete Parameter sind der pure molekulare Diffusionskoeffizient (D), der perfusionsbezogene Diffusionskoeffizient (D^*) und die Perfusionsfraktion (f) (38).

1.5.3 CT-/MR-Perfusionsbildgebung

Die Perfusion ist der Bluttransport zu einer Volumeneinheit Gewebe pro Zeiteinheit und bezieht sich grundsätzlich auf den Bluttransport im kapillären Bereich (3).

Im Gegensatz zu konventionellen Untersuchungsmethoden, welche auf dynamischer Kontrastmittelanreicherung von Geweben basieren, ist es bei der Perfusionsbildgebung möglich, physiologische Perfusionsparameter der Leber quantitativ zu bestimmen. Hierbei können quantitative Informationen über die Gewebemikrozirkulation gewonnen werden.

Die Perfusionsbildgebung macht eine Kontrastmittelverabreichung („*tracer*“) nötig, dessen Anreicherung im zeitlichen Verlauf gemessen werden kann (39).

Dabei ist eine engmaschige zeitliche Bestimmung der Signalintensität nötig. Die physiologischen Parameter werden von den Signalintensitäts-Zeit-Kurven abgeleitet und in mathematischen Perfusionsmodellen verarbeitet (27).

1.5.3.1 Untersuchungsmethodik zur CT-Perfusion

Bei der CT-Perfusion in der Leber sind zwei unterschiedliche Phasen der Kontrastmittel-Pharmakokinetik von Bedeutung: die First-Pass-Phase (pure arterielle Perfusion) und die Spätphase (auch interstitielle Phase). Die First-Pass-Phase dauert ca. 40-60 s, hierbei ist das iodhaltige Kontrastmittel hauptsächlich im Intravasal-Raum. Die Spätphase dauert zwei bis 10 min ab der Injektion des Kontrastmittels an.

Die Einführung von CT-Scannern mit 128, 256 und 320 Detektorreihen sowie Fortschritte in der Scannertechnologie erleichtern die Perfusionsbildgebung der ganzen Leber. Technologische Verbesserungen erlauben eine Scan-Länge von 8-14 cm. Um Atem- und Bewegungsartefakte während der Aufnahme zu minimieren, wird der Bauch mit einem speziellen Gürtel fixiert und die Patienten/Patientinnen werden angewiesen, flach zu atmen. Für die Kontrastmittelinjektion wird ein kurzer und gut definierter Bolus (40-70 ml KM-Volumen) mit einer hohen Injektionsflussrate (4-10 ml/s) empfohlen, um korrekte Perfusionsmessungen zu gewährleisten. Unter den durchgeführten Scans ist es wichtig, dass die ersten Scans nativ durchgeführt werden, gefolgt von arteriellen Scans. Die letzten Scans werden während der arteriellen Wash-Out-Phase durchgeführt, gefolgt vom portalen Peak und der portalvenösen Wash-Out-Phase. In der Spätphase, wenn ein Gleichgewicht zwischen intravaskulärem Raum und extravaskulärem Raum eintritt, wird die Anreicherung

durch die Gefäßpermeabilität bestimmt; daher können Permeabilitätsparameter ermittelt werden (40).

Generell werden zwei mathematische Modelle, das Kompartiment-Modell und das Dekonvolutionsmodell, angewandt.

Oftmals wird ein Single-Compartment-Modell verwendet, welches davon ausgeht, dass sich das intravenös verabreichte Kontrastmittel nur in einem Kompartiment (d.h. im vaskulären Raum) aufhält (3, 39).

Ein Dual-Input-Modell berücksichtigt die duale Blutversorgung der Leber. Die Trennung zwischen der arteriellen und portalvenösen Versorgung ist wichtig für die Läsionscharakterisierung und Evaluation des Therapieansprechens in der Perfusionsbildgebung. Beispielsweise kann die intratumorale Abnahme der portalvenösen Versorgung und Zunahme der arteriellen Versorgung bei dysplastischen hepatozellulären Läsionen erkannt werden, was wiederum bei der Erkennung von Frühstadien des HCC potentiell hilfreich sein kann (3).

Das meistverwendete Analyse-Modell in der Leber-Perfusions-CT ist das Maximum-Slope-Modell. Hierbei wird das Verhältnis zwischen der Gewebeanreicherungskurve zur maximalen arteriellen Anreicherung herangezogen. Dieser Ansatz ist simpel, dadurch können sofort einige Parameter der First-Pass-Phase bestimmt werden, wie die arterielle Perfusion (AP), die portale Perfusion (PP), die totale Leberperfusion (TLP), der hepatische Perfusionsindex (HPI) und die Zeit bis zur maximalen Anreicherung (TTP).

Im Dekonvolutionsmodell wird eine Impulsrestfunktion (IRF) aus der arteriellen Zeitdichtekurve und mit den Zeitdichtekurven der einzelnen Bildvoxel berechnet. Es wird davon ausgegangen, dass die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe linear vom arteriellen Input abhängt, wenn der Blutfluss konstant ist. So werden Karten wie Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV), hepatische arterielle Fraktion (HAF) oder hepatischer Perfusionsindex (HPI), mittlere Transitzeit (MTT) und Transitzeit bis zum Spitzenwert der Impulsrestfunktion (Tmax) abgeleitet. Um die Parameter Permeabilität und Blutvolumen (BV) zu bestimmen, muss die späte Phase im Dekonvolutionsmodell herangezogen werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass der intravaskuläre Raum und der extravaskuläre Raum zwei unterschiedliche Kompartments sind, außerdem wird die Kontrastmittelpassage zwischen den beiden Kompartments gemessen (Dual-Compartment-Modell) (40).

1.5.3.2 Untersuchungsmethodik zur MR-Perfusion

Die MR-Perfusion stellt eine größere Herausforderung als die CT-Perfusion dar, da der Zusammenhang zwischen Tracerkonzentration und Signalintensität nicht linear ist, so wie dies in der CT-Perfusion der Fall ist. Damit die Tracerkonzentrationen bestimmt werden können, muss deren Relaxivität bekannt sein. Es besteht kein linearer Zusammenhang zwischen Relaxivität und Tracerkonzentration. Letztendlich wird aus pragmatischen Gründen von einem linearen Zusammenhang zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität ausgegangen. Die Bildgebung kann deshalb nur mit niedrigen Kontrastmitteldosen durchgeführt werden, um Signalanreicherungssättigungen bei hohen Konzentrationen zu vermeiden. Es wird meist extrazelluläres Kontrastmittel verwendet. In **Tabelle 1** (siehe unten) werden die Vor- und Nachteile von CT- und MR-Perfusion aufgelistet (39).

Sobald das Kontrastmittel verabreicht ist, wird eine MR-Sequenz, welche schnelle und wiederholte Messungen durchführen kann, angewandt. Typischerweise wird dies in T1-Gewichtung durchgeführt. Um die Leberperfusion zuverlässig zu verfolgen, sollte bei der MRT der Leber eine Technik mit hoher zeitlicher Auflösung eingesetzt werden (d. h. wiederholte Aufnahmen desselben Bereichs in der Leber etwa alle 4 s), und zwar in einer Scanebene, die die Läsion oder den Bereich von Interesse zeigt. Die respiratorische Bewegung ist problematisch für die Bildgebung. In manchen Protokollen wurden die Patienten/Patientinnen angeleitet, den Atem für 40-60 s während der ersten Passage des Kontrastmittels für die Bildakquisition anzuhalten (41). Es werden auch Methoden mit freier Atmung erprobt (41, 42).

	CT-Perfusion	MR-Perfusion
Räumliche Auflösung	+++	+
Zeitliche Auflösung	++	++
Messung der Tracerkonzentration	+++	+++
Bildgebung der vollständigen Leber	+	+++
Modellierung	±	±
Kompatibilität mit morphologischer Bildgebung	+++	++
<i>korrekt: +; gut: ++; exzellent: +++; problematisch: ±</i>		

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Vorteile und Limitationen von CT- und MR-Perfusion (39)

1.5.4 MR-Spektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie liefert nichtinvasiv Informationen über die chemische Zusammensetzung und somit über den Metabolismus in Geweben (43).

Ein MR-Spektrum ist eine Darstellung der Signalintensität und -frequenz einer Chemikalie oder eines Metaboliten innerhalb eines bestimmten Voxels (Volumenelement, das abgebildet wird). Es wird ein Radiofrequenzpuls angewandt und das vom Gewebe ausgehende Signal gemessen. Bei der zumeist verwendeten Protonen-MR-Spektroskopie hängt die Frequenz, mit der eine Chemikalie oder eine Verbindung auftritt, von der Konfiguration der Protonen innerhalb der Struktur dieser Chemikalie ab. Die Frequenz des Metaboliten wird als Frequenzverschiebung relativ zur Frequenz des Wassers angegeben, in „parts per million“ (ppm). Zusätzliche Information kann die Signalintensität bringen, um die relative Menge des Metaboliten zu bestimmen (44).

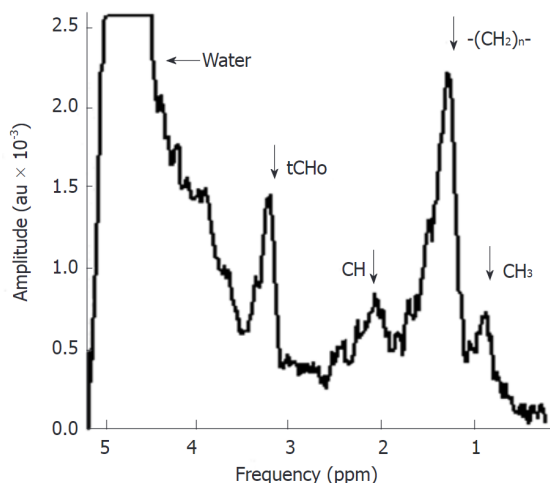


Abbildung 5: Protonen-MR-Spektroskopie-Spektrum von Lebergewebe eines gesunden Freiwilligen, Resonanzen von Cholin (*tCho*) bei 3,2 ppm, Lipidgipfel rechts im Bild mit Methylengruppen (CH_2) und Methylgruppen (CH_3) (45)

Bei fokalen Lebererkrankungen ist prinzipiell der Metabolit Cholin von Bedeutung. Cholin ist generell in Tumoren erhöht, da es als Zellmembranbestandteil mit einem erhöhten Zellumsatz und somit mit Malignität vergesellschaftet ist (44).

1.5.4.1 Untersuchungsmethodik

In-vivo-MR-Spektroskopie von Tumoren in einem metabolisch aktiven Organ wie der Leber kann nachweislich wichtige Informationen über den Tumorstoffwechsel liefern, ist aber im Vergleich zu Anwendungen in anderen Geweben, insbesondere beim Menschen, eine Herausforderung, vor allem wegen der Lage im Bauchraum, wo Bewegung ein Störfaktor

sein kann. In-vivo MR-Spektroskopie ist durch eine schlechtere spektrale Auflösung sowie ein schlechteres Signal-Rausch-Verhältnis als bei In-vitro-Bedingungen charakterisiert (45).

Die Protonen-MR-Spektroskopie wird in der Regel als Teil konventioneller MR-Bildgebungsprotokolle eingesetzt, um funktionelle Informationen zu erhalten, und kann in 5-15 Minuten durchgeführt werden (44).

Durch Änderungen des Blutflusses und des Lebermetabolismus im zirkadianen Verlauf, wie beispielsweise durch Essen und Sport, sollten die Untersuchungen frühmorgens durchgeführt werden, wenn eine relativ stabile Periode des Lebermetabolismus stattfindet (46).

Der Vorteil der Protonen-MR-Spektroskopie ist, dass der selbe Nukleus wie in einem konventionellen MRT (H^+) verwendet wird, und deshalb weder eine Änderung der Hardware noch Spezialequipment nötig sind (45).

Die MR-Spektroskopie kann als Single- oder Multi-Voxel-Technik durchgeführt werden. Bei der Single-Voxel-Technik wird ein kubisches oder rechteckiges Volumen des untersuchten Gewebes erfasst. Ihr Vorteil ist, dass das erfasste Volumen größer ist, was wiederum mit einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis assoziiert ist. Zu den Anforderungen für die Protonen-MR-Spektroskopie gehören ein uniformes magnetisches Feld, ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis, eine sehr starke Wassersignalsuppression sowie eine robuste Datenanalyse (44).

Zu den sichtbaren Metaboliten in der Protonen-MR-Spektroskopie zählen u.a. Lipide, Laktat und Cholin.

Mobile Lipide wie Triglyceride kommen in Fettlebern vor, können aber auch ein Marker von erhöhtem Zellmembranzerfall wie in Tumoren, Abszessen und anderen pathologischen Prozessen sein.

Da Tumorzellen einen eher anaeroben Stoffwechsel haben, zeigen deren MR-Spektroskopie-Signale oft erhöhtes Laktat-Vorkommen (45).

Lipide zeigen eine Resonanzfrequenz von 0,9-1,4 ppm, jene von Laktat liegt bei 1,3 ppm (44). Diese Überlappung führt in der Leber und im Tumorgewebe dazu, dass sich Lipid- und Laktatsignal überlappen. Nichtsdestotrotz ist es möglich, mittels Spektral-Bearbeitungstechniken, das Laktat- vom Lipidsignal zu trennen.

Die Signale von den durch erhöhten Zellmembranumsatz entstehenden Cholin-Verbindungen wurden in der MR-Spektroskopie als Key-Biomarker für die Identifizierung von malignen Tumoren verwendet. Deren Resonanz liegt bei 3,2 ppm in In-vivo Untersuchungen (45).

1.6 Spezielle morphologische Verfahren

Radiomics ist ein aufstrebendes Gebiet der Bildanalyse. Es werden große Mengen an Bildeigenschaften extrahiert, die vermutlich Informationen widerspiegeln, welche Rückschlüsse auf die dahinterliegende Gewebebiologie zulassen (47).

1.6.1 Texturanalyse

Die Texturanalyse ist ein Verfahren, bei dem die Tumorerogenität anhand von Verteilung und Zusammenhang von Pixel – oder Voxel-Graustufeneinheiten im Bild analysiert werden kann. Dafür können die Bilder retrospektiv und objektiv mit einer Nachbearbeitungssoftware beurteilt werden.

Im dafür meist verwendeten statistisch basierten Modell bewerten Statistiken erster Ordnung die Häufigkeitsverteilung der Graustufen aus dem Pixel-Intensitätshistogramm in einem bestimmten Bereich (ROI), einschließlich mittlerer Intensität, Schwellenwert (Prozentsatz der Pixel innerhalb eines bestimmten Bereichs), Entropie (Unregelmäßigkeit), Standardabweichung, Schiefe (Asymmetrie) und Kurtosis.

In den Statistiken zweiter Ordnung kann gemessen werden, wie oft Pixel gleicher Graustufenwerte nebeneinander vorkommen, so kann der räumliche Zusammenhang zwischen den Pixeln erfasst werden.

In den Statistiken höherer Ordnung können Voxel in ihrem lokalen Kontext und in Beziehung zu benachbarten Voxel beurteilt werden.

Bei einer Vielzahl von Tumoren gibt es quantifizierbare Texturunterschiede zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen (meist größere Heterogenität), die möglicherweise eine pathologische Differenzierung in bestimmten klinischen Szenarien ermöglichen (48).

1.6.1.1 Untersuchungsmethodik

Radiomics-Studien können generell in 5 Teilbereiche unterteilt werden: Datenselektion, Segmentierung, Merkmalsextraktion, explorative Analyse und Modellierung.

Grundsätzlich können für die Datenselektion Bilder jeder Untersuchungsmethode herangezogen werden, die meisten Studien haben allerdings CT- oder MRT-Bilder untersucht.

Die Segmentation des Volume of Interest (VOI) oder der Region of Interest (ROI) kann entweder (semi-)automatisch oder manuell stattfinden. Es sollte die Inklusion von Nicht-Tumorgewebe vermieden werden, da dies die Merkmalsextraktion verfälschen würde. Nichtsdestotrotz haben einige Studien auch die Nützlichkeit von peritumoralen ROI für die diagnostische Performance zeigen können.

In der Merkmalsextraktion werden Statistiken zweiter Ordnung herangezogen, welche meist als Textureigenschaften bezeichnet werden. Die hier oftmals angewandten Eigenschaften „Grey level co-occurrence matrix“ (GLCM) und „Grey level run length“ (GLRL) beschreiben die Beziehungen zwischen den Bildvoxels. Die GLCM beschreibt die Häufigkeit des Vorkommens von benachbarten Paaren von Graustufen. Die GLRL beschreibt nebeneinanderliegende Pixel mit denselben Graustufenwerten.

Es können hunderte Parameter in eine Texturanalyse herangezogen werden.

Für die explorative Analyse sollten zumindest 10-15 Patienten/Patientinnen pro analysiertes Merkmal in einer Studie vorkommen. Es sollten nur signifikante Merkmale herangezogen werden, um die Wiederholbarkeit und Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten (47).

2 Methodik

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse zu den jeweiligen Fragestellungen hinsichtlich der Wertigkeit der speziellen funktionellen und morphologischen Verfahren in der Bildgebung der Leber erörtert. Dies wurde im Rahmen einer Literaturrecherche auf der Plattform PubMed erarbeitet. Teilweise wurde auch eine Literatursuche über Google Scholar durchgeführt. Die herangezogene Literatur wurde zum größten Teil in englischer Sprache verfasst.

Dabei wurde stets auf die Auswahl möglichst aktueller Literatur geachtet. Die meisten zitierten Reviews wurden ab dem Jahr 2016 verfasst, ebenso wurde auf die Verwendung möglichst aktueller Originalartikel geachtet.

Zunächst wurden Überblicksreviews über die Thematik herangezogen, insbesondere solche, in denen verschiedene Verfahren aufgelistet wurden. Vorzugsweise wurden Reviews aus den letzten drei Jahren herangezogen. Sofern keine Reviews vorhanden waren, wurde auf die aktuellsten Studien bzw. Metaanalysen zurückgegriffen. In einzelnen Fällen wurden auch Tierstudien erwähnt, sofern keine andere passende Literatur zu dem jeweiligen Punkt vorhanden war. Zur allgemeinen Übersicht über die Thematik wurden zunächst Suchbegriffe wie „Functional imaging“ AND „Liver“ AND „Tumor“ verwendet. Anhand von Reviews aus renommierten Journalen konnte wiederum auf die darin zitierten Studien zugegriffen und eingegangen werden.

Die genaue Literaturrecherche wurde je nach Fragestellung (siehe unten) durchgeführt. Dazu wurden genauere Suchbegriffe zugeschnitten auf die jeweilige Untersuchungsmodalität und Erkrankung verwendet.

Die in dieser Arbeit behandelten speziellen funktionellen Methoden umfassen die MRT mit hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln, die diffusionsgewichtete MRT, die CT- und MR-Perfusionsbildgebung, sowie die MR-Spektroskopie. Als spezielles morphologisches Verfahren wurde die Texturanalyse/Radiomics behandelt. Sowohl nuklearmedizinische Verfahren als auch sonographische Verfahren wurden ausgeschlossen. Interventionelle Untersuchungsmethoden wurden in dieser Arbeit nicht behandelt, lediglich oben erwähnte nicht-invasive Verfahren wurden herangezogen. Auch Verfahren zur Quantifizierung einer Leberfibrose wurden in dieser Arbeit nicht behandelt.

Hinsichtlich der Wertigkeit der einzelnen Verfahren für die Fragestellung wurden in erster Linie die Sensitivität und Spezifität des jeweiligen Verfahrens zur Diagnose der jeweiligen

Krankheit, wie beispielsweise zur Diagnose des HCC in der zirrhotischen Leber, herangezogen.

2.1 Methodik zur Diagnostik des HCC bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose

Welche Wertigkeit hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bieten die jeweiligen Verfahren zur Diagnose des HCC bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose?

Eine weitere Fragestellung ist: Welche Wertigkeit bieten die jeweiligen Verfahren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zur Charakterisierung der jeweiligen HCC-Vorstufen?

In diesem Kapitel steht zunächst die Detektion von HCC in Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose im Vordergrund. Dazu wurden je nach Untersuchungsmodalität unterschiedliche Suchbegriffe verwendet. Zur Dinatrium-Gadoxetat-MRT wurden Suchbegriffe wie „Gadoxetic-acid-enhanced MRI AND HCC Diagnosis AND Cirrhosis“ verwendet. Zur DW-MRT wurden Suchbegriffe wie „DWI AND HCC Diagnosis AND Cirrhosis“ verwendet. Zur CT-Perfusion wurden Suchbegriffe wie „CT Perfusion AND HCC Diagnosis AND Cirrhosis“ verwendet. Zur MR-Perfusion wurden Suchbegriffe wie „MR Perfusion AND HCC Diagnosis AND Cirrhosis“ verwendet. Bei Verfahren wie der MR-Spektroskopie, zu denen wenig Literatur vorhanden ist, musste die Suche auf allgemeinere Begriffe eingeschränkt werden. So wurden Suchbegriffe wie „MR Spectroscopy AND Liver“ oder „MR Spectroscopy AND Liver Tumor“ eingesetzt. Zur Texturanalyse wurden Suchbegriffe wie „Texture analysis AND HCC diagnosis“ und „Radiomics AND HCC “ verwendet.

Im folgenden Teil des Kapitels wird auf die Diagnostik und Charakterisierung von HCC-Vorstufen – RN, LGDN, HGDN, Früh-HCC – eingegangen. Zur Dinatrium-Gadoxetat-MRT wurden Suchbegriffe wie „Gadoxetic-acid-enhanced MRI AND HGDN“, „Gadoxetic-acid-enhanced MRI AND LGDN“ und „Gadoxetic-acid-enhanced MRI AND Dysplastic Nodule“ verwendet. Zur DWI wurden dazu Suchbegriffe wie beispielsweise „DWI AND HGDN“, „DWI AND LGDN“ und „DWI AND Dysplastic Nodule“ verwendet. Zur CT-Perfusion wurden Suchbegriffe wie beispielsweise „CT-Perfusion AND HGDN“, „CT-Perfusion AND LGDN“ und „CT-Perfusion AND Dysplastic Nodule“ verwendet. Dazu wurden auch

aufgrund mangelnder Literatur zur Thematik passende Tierstudien herangezogen. Zur MR-Perfusion wurden Suchbegriffe wie beispielsweise „MR-Perfusion AND HGDN“, „MR-Perfusion AND LGDN“ und „MR-Perfusion AND Dysplastic Nodule“ verwendet. Dazu wurden auch aufgrund mangelnder Literatur zur Thematik passende Tierstudien herangezogen. Zur MR-Spektroskopie wurden Suchbegriffe wie beispielsweise „MR-Spectroscopy AND HGDN“, „MR-Spectroscopy AND LGDN“ und „MR-Spectroscopy AND Dysplastic Nodule“ verwendet. Aufgrund der Tatsache, dass es zur MR-Spektroskopie wenig Literatur zu dieser Thematik gibt, mussten Suchbegriffe wie „MR-Spectroscopy AND Liver“ verwendet werden, bezüglich der Charakterisierung von HCC-Vorstufen gab es leider keine erwähnenswerte Literatur zu finden. Zur Texturanalyse wurden Suchbegriffe wie beispielsweise „Texture analysis AND HGDN“, „Texture analysis AND LGDN“, „Texture analysis AND Dysplastic Nodule“, „Radiomics AND HGDN“, „Radiomics AND LGDN“ und „Radiomics AND Dysplastic Nodule“ verwendet. In diesem Teil wurde kurz auf die Möglichkeiten zur Charakterisierung der HCC-Pathologie eingegangen.

Es wurde darauf geachtet, ob die Literatur die Diagnostik und Charakterisierung unterschiedlicher HCC-Vorstufen behandelt.

Literatur, welche das Therapieansprechen von Läsionen behandelt, wurde hier ausgeschlossen.

2.2 Methodik zur Differenzierung zwischen HCA und FNH in der nicht-zirrhatischen Leber

In diesem Kapitel stehen zwei benigne Läsionen der nicht-zirrhatischen Leber im Vordergrund. Die zentrale Fragestellung dieses Kapitels ist: Welche Wertigkeit hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bieten die jeweiligen Verfahren zur Differenzierung zwischen HCA und FNH?

Weiters wird auf das Potential der Verfahren zur Unterscheidung der HCA-Subgruppen eingegangen.

Es wurden nach Möglichkeit aktuelle Reviews gesucht und auf die darin erwähnten Studien zugegriffen. Sofern dies nicht möglich war, wurden aktuelle Studien herangezogen. Es waren insbesondere Studien von Bedeutung, die auf die Differentialdiagnose zwischen HCA und FNH abzielten.

Zur Dinatrium-Gadoxetat-MRT wurden Suchbegriffe wie „Gadoxetic-acid-enhanced MRI AND hepatocellular adenoma AND focal nodular hyperplasia“ verwendet. Zur DWI wurden Suchbegriffe wie „DWI AND hepatocellular adenoma AND focal nodular hyperplasia“ verwendet. Zur CT-Perfusion wurden Suchbegriffe wie „CT-Perfusion AND hepatocellular adenoma AND Focal nodular hyperplasia“ oder „CT-Perfusion AND hepatocellular adenoma“ oder „CT-Perfusion AND focal nodular hyperplasia“ verwendet. Zur CT-Perfusion wurde für dieses Kapitel keine geeignete Literatur gefunden. Zur MR-Perfusion wurden Suchbegriffe wie „MR-Perfusion AND hepatocellular adenoma AND Focal nodular hyperplasia“ oder „MR-Perfusion AND hepatocellular adenoma“ oder „MR-Perfusion AND focal nodular hyperplasia“ verwendet. Zur MR-Perfusion wurde für dieses Kapitel keine geeignete Literatur gefunden. Zur MR-Spektroskopie wurden Suchbegriffe wie „MR-Spectroscopy AND hepatocellular adenoma“ oder „MR-Spectroscopy AND focal nodular hyperplasia“ verwendet. Zur MR-Spektroskopie wurde für dieses Kapitel keine geeignete Literatur gefunden. Zur Texturanalyse wurden Suchbegriffe wie „Texture analysis AND hepatocellular adenoma AND Focal nodular hyperplasia“ oder „Texture analysis AND hepatocellular adenoma“ oder „Texture analysis AND focal nodular hyperplasia“ verwendet. Alternativ wurde auch der Suchbegriff „Radiomics“ in Kombination mit den anderen hier aufgeführten Begriffen verwendet.

2.3 Methodik zum Therapieansprechen von HCC unter systemischer Therapie

In diesem Kapitel steht die Evaluierung des Therapieansprechens von bereits diagnostizierten HCC im Vordergrund. Die zentrale Fragestellung ist: Welche Wertigkeit bieten die jeweiligen Verfahren zur Evaluierung des HCC-Therapieansprechens unter systemischer Therapie?

Hierfür wurden für die Beurteilung der Wertigkeit neben Sensitivität und Spezifität für die Einstufung als Responder bzw. Nicht-Responder u.a. auch Faktoren wie progressionsfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit herangezogen, welche wichtig sind, um das Therapieansprechen vor Therapiebeginn zu vorhersagen.

Hierfür wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, welche sich mit systemischer Therapie befassen. Interventionelle bzw. lokoregionale Verfahren wurden ausgeschlossen.

Zur Dinatrium-Gadoxetat-MRT wurden Suchbegriffe wie „Gadoxetic-acid-enhanced MRI AND „HCC“ AND „Therapy response“ verwendet. Zur DW-MRT wurden Suchbegriffe wie „DWI“ AND „HCC“ AND „Therapy response“ verwendet. Zur CT-Perfusion wurden Suchbegriffe wie „CT-Perfusion“ AND „HCC“ AND „Therapy response“ verwendet. Zur MR-Perfusion wurden Suchbegriffe wie „MR-Perfusion“ AND „HCC“ AND „Therapy response“ verwendet. Zur MR-Perfusion ergab die Suche keine passenden Ergebnisse. Zur MR-Spektroskopie wurden Suchbegriffe wie „MR-Spectroscopy“ AND „HCC“ AND „Therapy response“ verwendet. Zur Texturanalyse wurden Suchbegriffe wie „Texture analysis“ AND „HCC“ AND „Therapy response“ verwendet. Anstelle des Begriffes „Texture analysis“ wurde hier auch der Suchbegriff „Radiomics“ verwendet. Anstelle des Begriffes „Therapy response“ wurde auch „Treatment response“ verwendet. Zusätzlich zu den oben genannten Suchkombinationen wurden auch unterschiedliche Suchen mit den zusätzlichen Begriffen „Sorafenib“ oder „Systemic therapy“ durchgeführt.

3 Wertigkeit der Verfahren in der Charakterisierung von Läsionen in der zirrhotischen Leber

Für die HCC-Früherkennung wird in klinischen Leitlinien eine Ultraschall-basierte Überwachung empfohlen. Die Kombination von Ultraschall mit α -Fetoprotein, dem am häufigsten verwendeten Serummarker, ist jedoch nach wie vor nicht zufriedenstellend. Neue bildgebende Verfahren, die eine hohe Spezifität und Sensitivität aufweisen, wurden untersucht. Funktionelle Bildgebungsverfahren könnten die Detektion von frühen HCC und dysplastischen Knoten verbessern. Die Evaluierung funktioneller und morphologischer Gewebeeigenschaften mittels der in dieser Arbeit vorgestellten bildgebenden Verfahren könnte die Charakterisierung von Läsionen in der zirrhotischen Leber erleichtern (27, 49).

3.1 Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel

Die Einführung des hepatobiliären Kontrastmittels Dinatrium-Gadoxetat (Gd-EOB-DTPA, Primovist®; Bayer Schering Pharma) in der MRT der Leber hat die Möglichkeit eröffnet, nicht nur Informationen über die vaskulären Veränderungen von Leberläsionen, sondern auch Informationen über die Funktion der Hepatozyten zu erhalten. Aus diesem Grund wird dieser neue Ansatz zum wichtigsten diagnostischen Anhaltspunkt für die Unterscheidung zwischen Niedrigrisikoknoten (RN - LGDN) und Hochrisikoknoten (HGDN/frühes HCC oder HCC). Folglich wurden neue Diagnosealgorithmen für das HCC vorgeschlagen (50).

3.1.1 Ergebnisse zur HCC-Diagnose

Da die meisten HCC in der HBP hypointens zum umgebenden Lebergewebe sind, was der Abnahme der OATP-Expression im Laufe der Karzinogenese geschuldet ist, konnte die MRT mit hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln in einigen Studien Früh-HCCs besser als DCE-CT und DCE-MRT mit extrazellulären Kontrastmitteln detektieren (31).

In einem systematischen Review/einer Metaanalyse von Liu et al aus dem Jahr 2017 wurden eine MR-Bildgebung mit Dinatrium-Gadoxetat als Kontrastmittel mit einer Multidetektor CT-Bildgebung (MDCT) zur Diagnose kleiner HCC bis zu einem Durchmesser von 2 cm verglichen. Dabei wurden 27 Studien mit je über 1700 Patienten/Patientinnen herangezogen. Die MRT mit Dinatrium-Gadoxetat zeigte eine signifikant höhere gesamte Sensitivität als die MDCT (96% gegenüber 65%; $P < 0,01$), ohne wesentliche Einbußen bei der Spezifität

(94% gegenüber 98%; $P > 0,05$). Insgesamt wurde von den Autoren somit erstere Bildgebung zur Diagnose kleiner HCC bis zu 2 cm empfohlen (51).

In einer Metaanalyse von Kierans et al wurde die diagnostische Wertigkeit der DCE-MRI in der Detektion von HCC bis 2 cm Durchmesser untersucht. Dafür wurden 22 Studien herangezogen, wovon in sieben Studien Dinatrium-Gadoxetat-Kontrastmittel, in den übrigen Studien Dinatrium-Gadobenat oder extrazelluläre Kontrastmittel verwendet wurden. In 11 Studien wurde eine Bildgebung in der HBP herangezogen.

Die Sensitivität war deutlich höher in jenen Studien, in denen Dinatrium-Gadoxetat anstelle eines extrazellulären Kontrastmittels verwendet wurde (92% vs 67%, $P < 0.001$), sowie in jenen Studien, in denen die HBP zur Beurteilung herangezogen wurde, verglichen mit jenen, in denen das nicht der Fall war (87% vs 65%, $P = 0.004$). Die Verwendung von Dinatrium-Gadoxetat war ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sensitivität in der Detektion kleiner HCC und rechtfertigt möglicherweise eine routinemäßige Implementierung in MR-Bildgebungsprotokollen für das HCC-Screening (52).

In einer früheren Untergruppen-Metaanalyse aus dem Jahr 2013 zur Erkennung kleiner HCC bis 2 cm in der MRT mit Dinatrium-Gadoxetat zeigten Wu et al. eine Sensitivität und Spezifität von 95% bzw. 89%. In der Gruppe mit einer HCC-Größe über 2 cm kamen sie auf ähnliche Werte (85% bzw. 95%) (52, 53).

Eine prospektive MRT-basierte Überwachungsstudie bei 407 Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose zeigte eine Sensitivität von 86,0%, welche im Vergleich zum Ultraschall (27,9%) deutlich höher war. Es zeigte sich hierbei auch eine signifikant niedrigere Rate an falsch-positiven Befunden als im Ultraschall (3.0% vs 5.6%; $P = 0.004$). Die meisten der mit MRT-Screening entdeckten HCC waren in einem frühen Stadium (54, 55).

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Joo et al wurde untersucht, in welcher Phase der dynamischen Dinatrium-Gadoxetat-verstärkten MRT das „Wash-Out-Verhalten“ bzw. die verminderte oder fehlende Kontrastmittelaufnahme zur nicht-invasiven HCC-Diagnose am besten beurteilt werden kann. 288 Patienten/Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung wiesen 387 arteriell KM-aufnehmende Läsionen (292 HCCs, 95 Nicht-HCCs, ≥ 1 cm) auf. Es wurden Kriterien für die nichtinvasive Diagnose des HCC auf der Grundlage von Hypervaskularität in der arteriellen Phase und Auswaschung bzw. verminderter Aufnahme in späteren Phasen evaluiert. Wenn als HCC-Diagnosekriterium Hypointensität in der PVP

festgelegt wurde, führte dies zu einer hohen Spezifität von 97,9%. Wenn als HCC-Diagnosekriterium Hypointensität entweder in der PVP oder der TP oder auch in diesen beiden Phasen festgelegt wurde, führte dies zu einer Spezifität von 86,3%. Wenn als HCC-Diagnosekriterium Hypointensität in irgendeiner der drei Phasen (PVP, TP, HBP) oder in mehreren Phasen festgelegt wurde, so betrug die Spezifität lediglich 48,4%.

Die Sensitivität verhielt sich dem gegenüber allerdings umgekehrt, für erstes Kriterium 70,9%, für zweiteres 86,6% und für das dritte Kriterium 93,8%. Aufgrund der Ergebnisse schlugen die Autoren vor, das Wash-Out-Verhalten bei Verwendung von Dinatrium-Gadoxetat nur in der PVP allein zu beurteilen (56).

5-20% aller HCC können, vermutlich durch OATP8-Überexpression, iso- oder sogar hyperintens in der HBP sein. Alle benignen und malignen Läsionen mit abnormal funktionierenden Hepatozyten, wie z.B. Nicht-HCC-Malignome, können wie die Mehrheit der HCC in der HBP hypointens erscheinen, was zu einer geringeren Spezifität führt (31). Zu hohe falsch-positive Ergebnisse könnten zu einer unnötigen Anzahl von Biopsien oder unverhältnismäßig bevorzugten Einstufung auf Lebertransplantationslisten führen, deshalb sind extrazelluläre MR-Kontrastmittel immer noch in einigen westlichen Guidelines bevorzugt empfohlen (27, 56).

Es sollten die optimalen Umstände für die Verwendung von leberspezifischem Kontrastmittel beachtet werden. Sofern das HCC typische Anreicherungsmuster in den dynamischen Sequenzen zeigt, ist eine Hypointensität in der HBP fast immer zu beobachten, weshalb die zusätzliche Wertigkeit limitiert ist. Deswegen scheint die Dinatrium-Gadoxetat-MRT am nützlichsten für atypische HCC zu sein (keine Hypervaskularisation oder fehlendes Wash-out in der PVP) (27):

In einer retrospektiven Studie von Choi et al wurden 304 HCC auf ihre Anreicherungsmuster in der Dinatrium-Gadoxetat-verstärkten MRT untersucht. 90,8% zeigten eine Hypointensität in der HBP. 97,2% der HCC mit typischem Anreicherungsmuster und 72,1% der HCC mit atypischem Anreicherungsmuster zeigten sich hypointens in der HBP. In der (atypischen) Subgruppe der arteriell hypovaskularisierten HCC waren sie zu 96,6% auch in der HBP hypointens. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Hypointensität in der HBP ein Hinweis auf Malignität darstellt und eine weitere invasive Abklärung rechtfertigt. Weiters zeigte sich bei den Tumoren mit atypischem Anreicherungsmuster (insgesamt 28,3%), dass diese von kleinerer Größe und geringerem histologischen Grad waren als jene mit typischem

Anreicherungsmuster. Deshalb könnten in diesem Fall die dynamischen Phasen alleine eine limitierte Aussagekraft in der Erkennung kleiner Läsionen haben, wobei die HBP stattdessen von Nutzen sein kann (57).

Hypovaskuläre, in der HBP hypointense Läsionen sind insofern eine Herausforderung, da nicht alle von ihnen zum Zeitpunkt der Bildgebung einem HCC entsprechen und trotzdem etwa ein Drittel davon sich in einem Zeitraum von 12-18 Monaten zu einem hypervaskulären HCC entwickeln kann (27).

3.1.2 Charakterisierung von HCC-Vorstufen

Bei Regeneratknoten bleibt die hepatozelluläre Funktion erhalten und sie haben keine Neoangiogenese. Deshalb erscheinen sie in der HBP normalerweise iso- oder hyperintens im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym.

Die Unterscheidung von Regeneratknoten und LGDN erweist sich als schwierig und hat kaum praktische Konsequenz, solange keine Eigenschaften eines HGDN vorhanden sind. LGDN zeigen eine ähnliche oder höhere OATP-Expression, als Konsequenz zeigen sie sich iso- oder hyperintens relativ zum umliegenden Leberparenchym in der HBP. Da LGDN hauptsächlich über den portalvenösen Kreislauf versorgt werden, zeigen sie sich ähnlich dem umgebenden Leberparenchym in den dynamischen Phasen.

Viele Studienautoren zeigten, dass die Reduktion der Signalintensität sowohl in der Transitionsphase als auch in der HBP als Malignitätseigenschaft gelten und deshalb die maligne Transformation vorhersagen könnten. Deshalb ist die Klassifizierung in RN und DN wichtig, da sich DN im Rahmen der Karzinogenese zu einem HCC weiterentwickeln können und die betroffenen Patienten/Patientinnen dementsprechend von zusätzlichen Kontrolluntersuchungen profitieren.

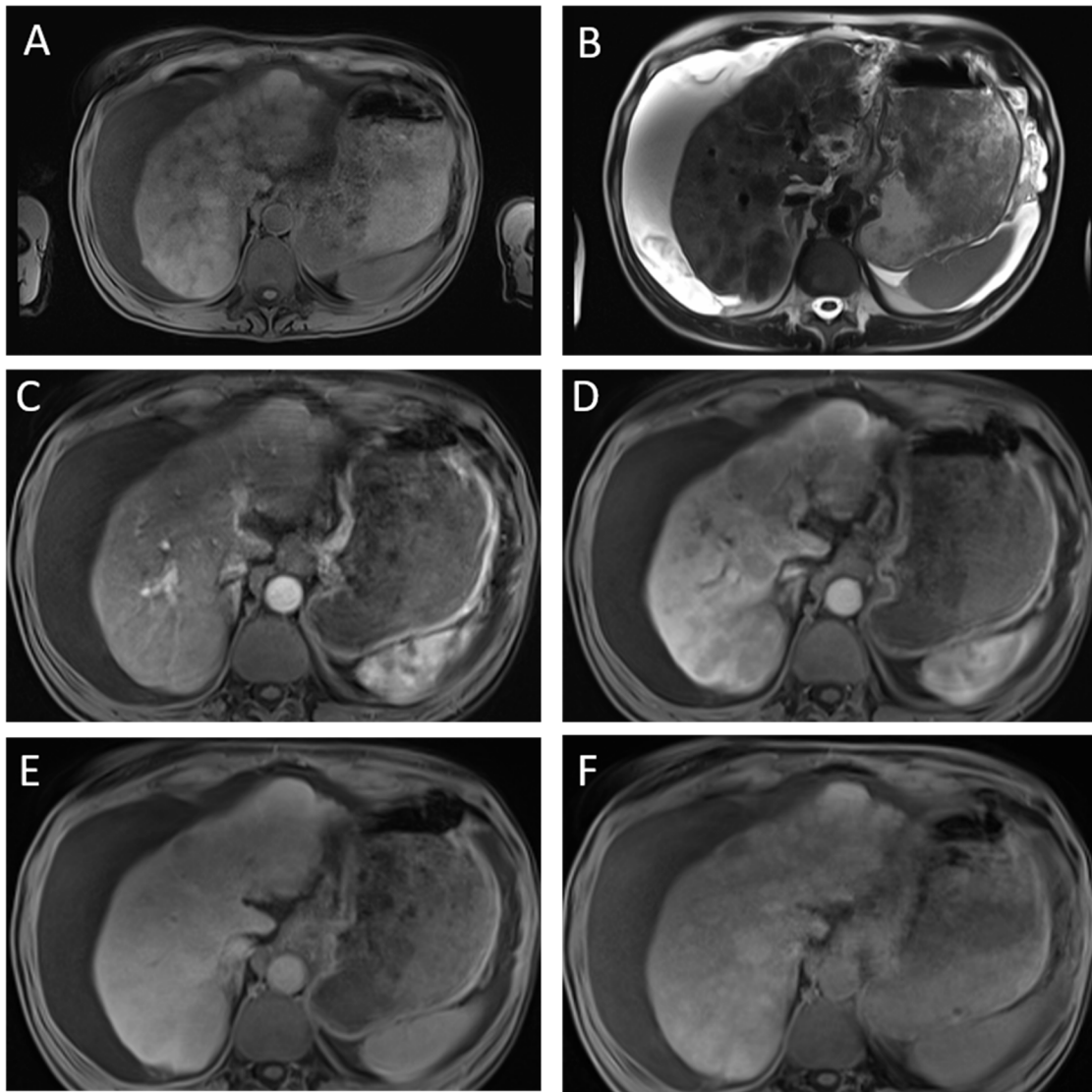


Abbildung 6: Zirrhotische Leber mit Regeneratknoten in der Dinatrium-Gadoxetat-MRT: RN zeigen variable Signalintensitäten im nativen T1-Bild (A), RN sind Hypointens im T2-Bild (B), keine Hypervaskularisierung der RN in der arteriellen Phase (C); portalvenöse Phase (D), Transitionsphase (E), RN zeigen Iso- bis Hyperintensität in der HBP (F) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

Im Rahmen der Karzinogenese kommt es zu zunehmender Versorgung der Läsion über die Arteria hepatica. Es kommt zur Entwicklung von unpaaren Arterien, während die portalvenöse Versorgung zurückgeht. Bei HGDN kommen unpaare Arterien bereits in kleinerer Anzahl vor und die Portalvenen nehmen ab, sind aber noch vorhanden. Die OATP-Expression beginnt progressiv abzunehmen (im Gegensatz zum LGDN). Diese histopathologischen Eigenschaften der HGDN sind verantwortlich für ihre andersartige Erscheinung in der MRT. Typischerweise erscheinen HGDN iso- oder hypointens in der arteriellen Phase wegen ihrer unvollständigen Kapillarisation und hypointens in späteren Phasen.

Die pathologischen Eigenschaften des Früh-HCC sind jenen des HGDN sehr ähnlich. Gemäß der International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (ICGHN) sollte die stromale Invasion als charakteristisches Merkmal des Früh-HCC betrachtet werden (50).

Eine Studie von Renzulli et al evaluierte die Bildgebungskriterien von HCC, Früh-HCC und HGDN bei 228 Patienten/Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung mit einer Kombination aus Dinatrium-Gadoxetat und DW-MRT.

Die DWI wurde mit b-Werten von 0 und 800 s/mm² durchgeführt. Die DWI-Signalintensität wurde in dieser Studie folgendermaßen erfasst: Die Zahl 0 zeigte an, dass die Läsion nicht beobachtet wurde oder isointens war (keine Diffusionsrestriktion). Die Zahl 1 zeigte an, dass die Läsion einen gewissen Grad an Hyperintensität aufwies, der von minimal wahrnehmbarer Hyperintensität bis hin zu maximaler Hyperintensität ähnlich jener der Milz reichte (Präsenz einer Diffusionsrestriktion).

Dabei wurden 420 Knoten größer als 1 cm beurteilt, alle atypischen Knoten wurden histologisch gegengeprüft. Die Diagnose eines HCC wurde nach den Kriterien der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) für Knoten > 1 cm (Hypervaskularität in der arteriellen Phase und Auswaschen des Kontrastmittels in der portalvenösen Phase/Transitionsphase) festgelegt.

Alle Knoten, die diese Referenzstandards nicht erfüllten, wurden als atypische Knoten in der Bildgebung definiert und nach folgenden Kriterien klassifiziert: Atypisches HCC (Knoten mit Hypervaskularität in der arteriellen Phase, ohne Auswaschung in der portalvenösen/späteren Phase und mit Hypointensität in der HBP), Frühes HCC (Knoten ohne arterielle Anreicherung und mit Auswaschung in den portal-venösen/späteren Phasen, mit Hypointensität in der HBP und Restriktion/Hyperintensität in der DWI), HGDN (Knoten ohne arterielle Anreicherung, ohne Auswaschung in den portal-venösen/verzögerten Phasen, ohne Hyperintensität in der DWI, aber hypointens in der HBP).

Der diagnostische Algorithmus (siehe **Abbildung 7**) zeigt eine sehr hohe Sensitivität (94,7%) und Spezifität (99,7%) in der Klassifikation der HGDN mit einem PPV von 85,7% und NPV von 99,7%.

Die Autoren stellen fest, dass ihr Algorithmus zur Identifizierung des Früh-HCC/HCC mit Evaluierungen der Signalintensität in zwei dynamischen Phasen der Dinatrium-Gadoxetat-MRI (HBP und arterielle Phase) und der zusätzlichen Evaluierung der Signalintensität in der DW-MRT den Kriterien der AASLD (arterielle Hyperintensität und Wash-out in der PVP) überlegen ist, insbesondere bei der Betrachtung der Sensitivität: Der Algorithmus der

Autoren kam auf eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 91,8%, wohingegen eine Evaluierung nach den Kriterien der AASLD auf eine Sensitivität von 76,4% und eine Spezifität von 98,6% kam.

Interessanterweise waren alle frühen HCC in der HBP hypointens, hypovaskulär in der arteriellen Phase und hyperintens im DWI und konnten somit richtig diagnostiziert werden (58).

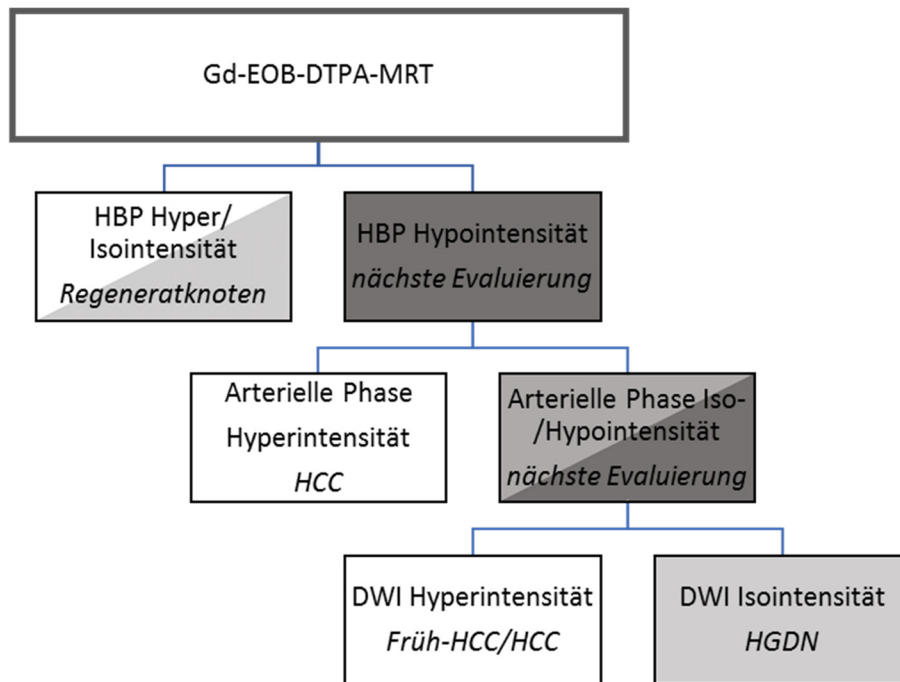


Abbildung 7: Neuer diagnostischer Algorithmus für Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose (58)

3.2 Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT)

Heutzutage stellt die diffusionsgewichtete Bildgebung einen wichtigen Teil eines Routine-MRT-Protokolls für Lebererkrankungen dar. Im Jahr 2010 definierten Taouli et al. die DW-MR-Bildgebung als attraktive Technik, die ein Potenzial für den klinischen Einsatz im Bauchraum, insbesondere in der Leber, erreicht (59, 60).

Es sind zahlreiche potenzielle Einsatzmöglichkeiten der DW-MRT deutlich geworden, und die Diffusion kann als nützliches Instrument für die Diagnose von fokalen Leberläsionen angesehen werden, mit besseren Detektionsraten als T2-gewichtete Bilder, insbesondere in der Diagnostik eines HCC (59, 61, 62).

3.2.1 Ergebnisse zur HCC-Diagnose

In einer Metaanalyse von Chan et al wurde die diagnostische Performance der MRT ohne Kontrastmittel zur Detektion des HCC untersucht. Dabei wurde die Multi-Sequenz-MRT mit der alleinigen DW-MRT verglichen. Insgesamt wurden 22 Studien herangezogen. In sieben Studien wurden Patienten/Patientinnen mit Zirrhose untersucht, drei davon untersuchten die DW-MRT als einzelne Sequenz. Hierbei zeigte sich eine Sensitivität von 71,4% sowie eine Spezifität von 97,1%. In der Gruppe der Multisequenz-MRT (T2+DWI±T1) wurde eine höhere Sensitivität von 87,3% aber eine niedrigere Spezifität von 81,6% erreicht.

Die Autoren schlugen ein verkürztes MRT-Protokoll als eine Möglichkeit zur Überwachung von Risikogruppen vor. Es zeigen sich wesentlich bessere Ergebnisse als in einer Untersuchung mittels Sonographie. Die Verwendung eines verkürzten MRT-Protokolls hat v.a. Vorteile die Untersuchungszeit und die Kosten betreffend. Die Untersuchungsdauer im verkürzten Protokoll beträgt ca. 15-20 min (ähnlich wie bei der Sonographie) während im konventionellen Protokoll 40-45 min in Anspruch genommen werden. Außerdem fallen alle Risiken von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln weg. Die Multiphasen-MRT zeigte zwar eine höhere Sensitivität als die alleinige DW-MRT, allerdings erhöhte sich die Zahl der falsch positiven Befunde. Hier zeigte die DW-MRT eine bessere Spezifität (63).

Die DW-MRT sollte allerdings nicht als alleinstehende Sequenz gesehen werden, sondern vielmehr in Standard-MRT-Protokolle integriert werden (59). Eine Metaanalyse von Li et al untersuchte die zusätzliche Wertigkeit der DW-MRT zur HBP in der Dinatrium-Gadoxetat-MRT für die HCC-Detektion in Patienten/Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung. In fünf davon durchgeführten Studien mit 460 Fällen wurde die Diagnose des HCC mittels kombinierter Dinatrium-Gadoxetat-MRT und DW-MRT untersucht. Die Ergebnisse der kombinierten Bildgebung wurden histologisch gesichert. Insgesamt konnte in diesen fünf Studien eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 96% zur Detektion eines HCC beschrieben werden.

In der Vergleichsgruppe mit 8 durchgeführten Studien, in denen nur eine Dinatrium-Gadoxetat-MRT angewandt wurde, ergaben sich eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 89%.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination der beiden Modalitäten eine beachtliche Signifikanz zur HCC-Diagnose aufweist. Vor allem hinsichtlich der Spezifität konnten deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden (64).

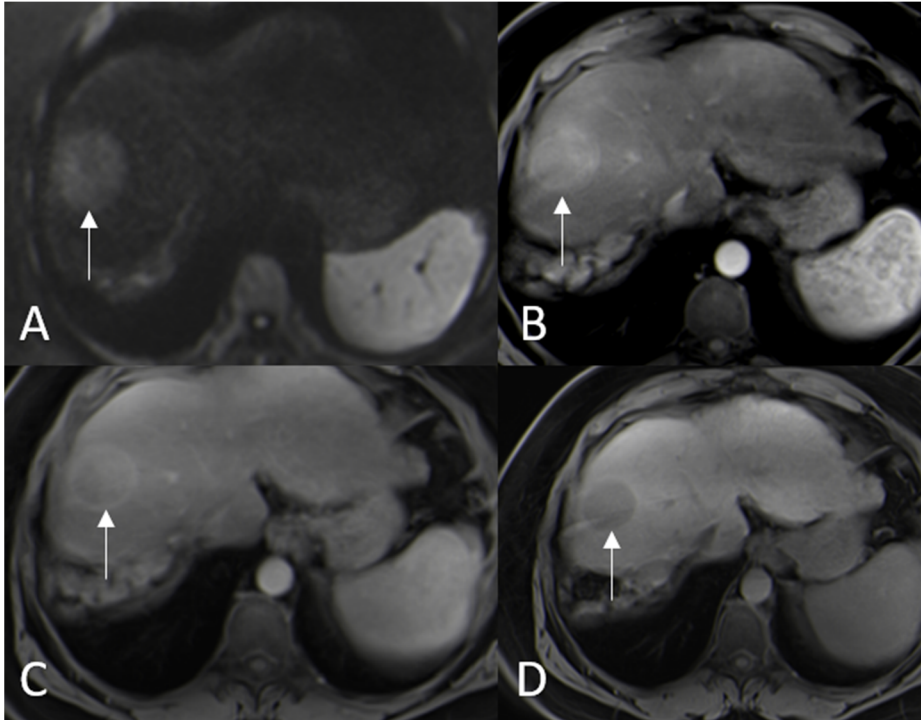


Abbildung 8: DWI und Dinatrium-Gadoxetat-MRT eines typischen HCC (Pfeil): Hyperintensität aufgrund von höherer Zelldichte der Läsion in der DWI (A), hypervaskularisierte, KM-aufnehmende Läsion in der arteriellen Phase (B), Wash-out des KM in der portalvenösen Phase (C), Hypointensität in der HBP (D) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

Bezüglich der Verwendung von IVIM für die HCC-Diagnose ist die Datenlage noch limitiert (38). Zwei Studien von Hectors et al untersuchten die Unterschiede der IVIM-Parameter zwischen einem HCC und dem physiologischen Leberparenchym derselben Patienten/Patientinnen und kamen zu komplett gegenteiligen Ergebnissen (65). In ersterer Studie aus dem Jahr 2015 mit 25 HCC-Patienten/HCC-Patientinnen und 37 Läsionen waren die IVIM-Parameter D , D^* und f im HCC signifikant niedriger als im Leberparenchym, während sich die ADC-Werte von Leberparenchym und HCC kaum unterschieden (66). Die zweite Studie von Hectors et al aus dem Jahr 2018 mit einer Gruppe von 15 HCC-Patienten/HCC-Patientinnen und 21 Läsionen zeigte wiederum keine signifikanten Unterschiede in den IVIM-Parametern (65, 67).

In zukünftigen Studien sollte die Reproduzierbarkeit der IVIM-Parameter noch besser untersucht werden (65).

3.2.2 Charakterisierung von HCC-Vorstufen

Einige Autoren schlagen vor, dass ein Läsion-Leber-ADC-Verhältnis von 0,92 eine gute Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen HCC und dysplastischen Knoten bieten kann (59). Eine Läsion mit hoher Signalintensität in einer Sequenz mit hohem b-Wert (500s/mm^2) und einem Läsion-Leber-ADC-Verhältnis unter 0,92 kann als HCC eingestuft werden (68).

Inchingolo et al untersuchten die Performance der DW-MRT und des ADC in Korrelation mit der HBP der Dinatrium-Gadoxetat-MRT in der Differenzierung von dysplastischen Knoten und HCC. 43 Patienten/Patientinnen mit 53 pathologisch bestätigten Läsionen (29 HCC, 13 HGDN, 11 LGDN) wurden retrospektiv untersucht, die Läsionen wurden in einer Sequenz mit hohem b-Wert (800 s/mm^2) als hypointens, hyperintens oder isointens klassifiziert. Der ADC jeder Läsion sowie des umgebenden Leberparenchyms und das Läsion-Leber-Verhältnis wurden kalkuliert.

Hyperintensität versus Iso/Hypointensität in der DWI, Hypointensität versus Iso/Hyperintensität in der HBP und das mittlere Verhältnis von Läsion zu Leber zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied sowohl zwischen HCCs und DN als auch zwischen "HCC + HGDN" und LGDN ($p < 0,05$); Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit für die Diagnose von "HCC + HGDN" betragen 96,8%, 100% bzw. 97,4%, wenn Hyperintensität in der Diffusionsbildgebung und Hypointensität in der HBP kombiniert wurden.

Ein ADC-Verhältnis von $< 0,95$ wurde als Cut-Off für die Unterscheidung der Gruppe „HCC + HGDN“ von LGDN verwendet. Damit wurden jeweils eine Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit von 90,9 %, 81,0 % bzw. 83,6 % erreicht.

Die mittleren ADC-Werte waren bei den HCC geringer als bei den DN. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei einem ADC-Verhältnis unter 0,92 hingegen wurde eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 75,9% sowie eine diagnostische Genauigkeit von 83,7% für die Unterscheidung zwischen HCC und DN erreicht.

Insbesondere die Kombination von Hyperintensität in der DWI und Hypointensität in der HBP sollte den Verdacht einer malignen Läsion hervorrufen, die zumindest einem HGDN entspricht. Die DW-MRT sollte aber nicht als alleinige Modalität in der Diagnose von HCC-Vorstufen gesehen werden, da es einige Überlappungen in den Bildeigenschaften unterschiedlicher Läsionen gibt (69).

Eine Metaanalyse von Xiong et al untersuchte die diagnostische Genauigkeit verschiedener MR-Sequenzen (darunter auch die DW-MRT) in der Detektion dysplastischer Knoten. In sechs Studien zur Detektion von DN durch die DW-MRT betrug die zusammengefasste Sensitivität 81% sowie die Spezifität 90% (17).

Zwei Studien über die DW-MRT in der Diagnostik von DN ergaben eine gemittelte Sensitivität von 97% sowie eine Spezifität von 93% zur Detektion von LGDN (17, 70, 71). Drei Studien ergaben eine Sensitivität von 65% sowie eine Spezifität von 90% in der Detektion von HGDN (17, 70-72).

Diese Metaanalyse zeigt somit, dass höhere Sensitivitäten und Spezifitäten in der Diagnose von LGDN als von HGDN erreicht werden. Dies spricht wiederum dafür, dass es einfacher ist, LGDN von HCC zu unterscheiden, als HGDN von HCC (17).

3.3 CT-Perfusion

In den letzten Jahren untersuchten einige Studien die Rolle der CT-Perfusionsbildgebung zur HCC-Diagnose. Dazu wurde unterschiedliche technische Ausrüstung verwendet (40).

Trotz der technischen Ausgereiftheit wird die CT-Perfusion selten in der klinischen Bildgebung zur HCC-Diagnose eingesetzt. Die erhöhte Strahlendosis stellt diesbezüglich einen limitierenden Faktor dar (73). Alle Daten über die Durchführbarkeit und Genauigkeit dieser Modalität sind auf Studien mit kleinen Patientenkollektiven beschränkt. Außerdem müssen die kinetischen Modelle der CT-Perfusion und die Aufnahmeprotokolle standardisiert werden (74).

3.3.1 Ergebnisse zur HCC-Diagnose

Verschiedene Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass im HCC die AP und der HPI ansteigt, wohingegen die PP abnimmt (40, 75-78).

In einer Studie von Fischer et al aus dem Jahr 2015 wurde die diagnostische Wertigkeit der CT-Perfusion zur HCC-Detektion in Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose prospektiv untersucht. Hierbei unterzogen sich 26 Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose mit Verdacht auf HCC, welche Child-Pugh-Klasse A oder B entsprachen, einer CT-Perfusionsbildgebung der Leber. Die entdeckten Läsionen wurden histologisch geprüft bzw. mittels Nachfolgeuntersuchungen diagnostiziert. Als Perfusionsparameter wurden die AP, die PP und der HPI herangezogen. Letztendlich wurden insgesamt 48 HCC-Läsionen histopathologisch oder durch Folgebildgebungen bestätigt.

Zwei Radiologen/Radiologinnen befundeten die Ergebnisse unabhängig voneinander. Hierbei wurde die Begutachtung der Perfusionsbilder allein gegenüber der Begutachtung der Perfusionsbilder mit zusätzlicher Projektion der maximalen Intensität in der späten arteriellen Phase verglichen. Die Detektionsraten (Untersuchende/r 1/Untersuchende/r 2) der Perfusionskarten und der Parallelanalyse von Perfusionskarten in Kombination mit arteriellem MIP betragen jeweils 92/88 % bzw. 98/96 %. Die positiv-prädiktiven Werte lagen bei 63/63 % bzw. 68/71 %. Somit konnten durch die Parallelanalyse mehr HCC entdeckt werden.

Die Autoren haben festgestellt, dass bei der Festlegung des HPI-Cut-Offs auf $\geq 99\%$ hepatozelluläre Karzinome mit einer Spezifität von 100% und mit einer Sensitivität von 60% diagnostiziert werden. Wird der HPI-Cut-Off auf $\geq 85\%$ festgelegt so ergab dies eine Spezifität von 36% und eine Sensitivität von 100%.

Basierend auf der Annahme, dass frühe HCC-Läsionen an portalvenöser Versorgung verlieren, noch bevor die arterielle Neoangiogenese zunimmt, kann eine alleinige Beurteilung der AP nicht ausreichend sein, da diese allein nicht verändert ist. Hier ist der HPI von Bedeutung, welcher somit höher als das umgebende Leberparenchym ausfällt. Dies kam bei 4% der HCC-Läsionen in der Studie vor, welche übersehen worden wären, sofern man nur die AP ohne den HPI herangezogen hätte. Diese Läsionen könnten hypovaskulären HCC entsprechen.

Die Autoren merkten allerdings an, dass nur eine kleine und heterogene Studienpopulation vorhanden war und nicht alle Läsionen eindeutig histologisch bestimmt wurden. Außerdem war die Strahlenexposition höher als in anderen Studien zur CT-Leberperfusion (76).

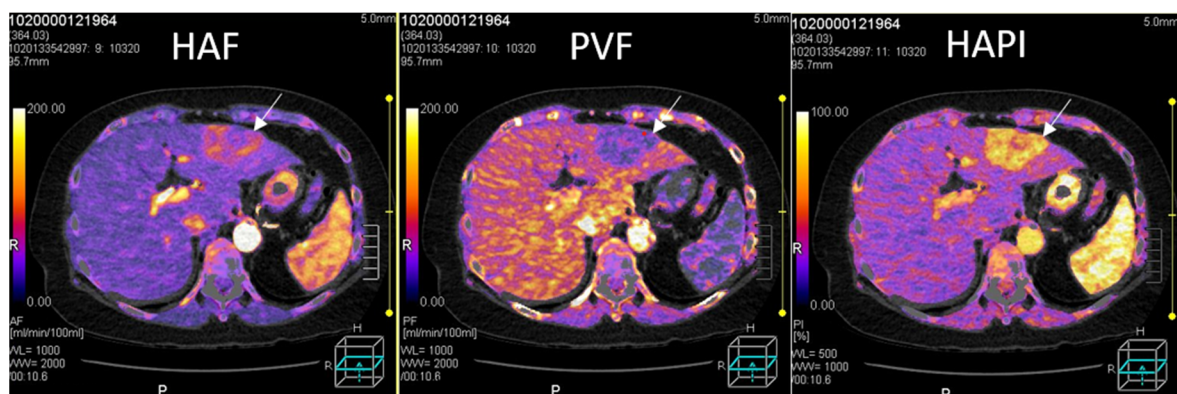


Abbildung 9: CT-Perfusion eines HCC im linken Leberlappen; erhöhter hepatisch-arterieller Fluss (HAF, in ml/min/100ml) des HCC (hell, Pfeil, li. Bild) im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym, geringerer portalvenöser Fluss (PVF, in ml/min/100ml) des HCC (dunkel, Pfeil, mittl. Bild), daraus resultierend deutlich erhöhter hepatisch-arterieller Perfusionsindex (HAPI, in %) des HCC (hell, Pfeil, re. Bild) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

Eine Studie von Hatzidakis et al verglich verschiedene Perfusionskarten hinsichtlich ihrer Fähigkeit, nicht-tumoröses Leberparenchym von HCC-Läsionen zu differenzieren. 26 Patienten/Patientinnen mit 50 diagnostizierten HCC-Läsionen unterzogen sich einer CT-Perfusionsbildgebung. 11 der Patienten/Patientinnen wiesen eine Leberzirrhose auf. Zur Analyse wurde ein Dekonvolutionsalgorithmus mit einem Dual-Compartment-Modell verwendet. Die Perfusionsparameter in nicht-tumorösem Parenchym unterschieden sich in dieser Studie nicht zwischen Patienten/Patientinnen mit oder ohne Leberzirrhose (79). Der Parameter Maximum-Slope-of-Increase (MSI) zeigte die höchste diagnostische Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen nicht-tumorösem Parenchym und HCC-Läsionen. Der Parameter MSI beschreibt den durchschnittlichen Anstieg der Gewebedichtkurve für den jeweiligen Voxel und wird in HU/s angegeben (79, 80). Es zeigte sich, dass ein MSI-Cut-off von 2,22 HU/s eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 100% zur HCC-Diagnose bietet. Die Time-to-peak (TTP) zeigte ein Ergebnis von 92% Sensitivität und 100% Spezifität bei einem Cut-off von 25 s. Andere untersuchte Parameter waren u.a. BF, Tmax, Peak-enhancement-intensity (PEI), MTT, HAF, Impulse-residue-function (IRF-T0) und BV. Die Parameter TTP und MSI zeigten die höchste Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen nicht-tumorösem Leberparenchym und dem HCC. Alle anderen Parameter wiesen eine signifikant niedrigere Fähigkeit zur Unterscheidung auf.

Die Autoren merkten an, dass diese Studie mit einer kleinen heterogenen Population durchgeführt wurde. Die HCC unterschieden sich in zirrhotischen Lebern und nicht-zirrhotischen Lebern nicht hinsichtlich deren Perfusionsparameter. Grundsätzlich sind HCC in zirrhotischen Lebern allerdings schlechter differenziert (79). Andere Autoren kamen hier auch zu gegenteiligen Ergebnissen, nämlich dass sich die Perfusionsparameter von hoch- oder niedrigdifferenzierten HCC sehr wohl unterschieden. Hinsichtlich der Beurteilung des Differenzierungsgrades des HCC mittels CT-Perfusion wurde somit noch kein Konsensus gefunden (79, 81, 82).

Ein Anstieg der Parameter BF und BV wird als signifikant für hypervaskularisierte Tumoren wie HCC angesehen (3, 79, 83-85). Die MTT nimmt hingegen ab, dort wo arteriportale Shunts vorhanden sind (3, 79, 83).

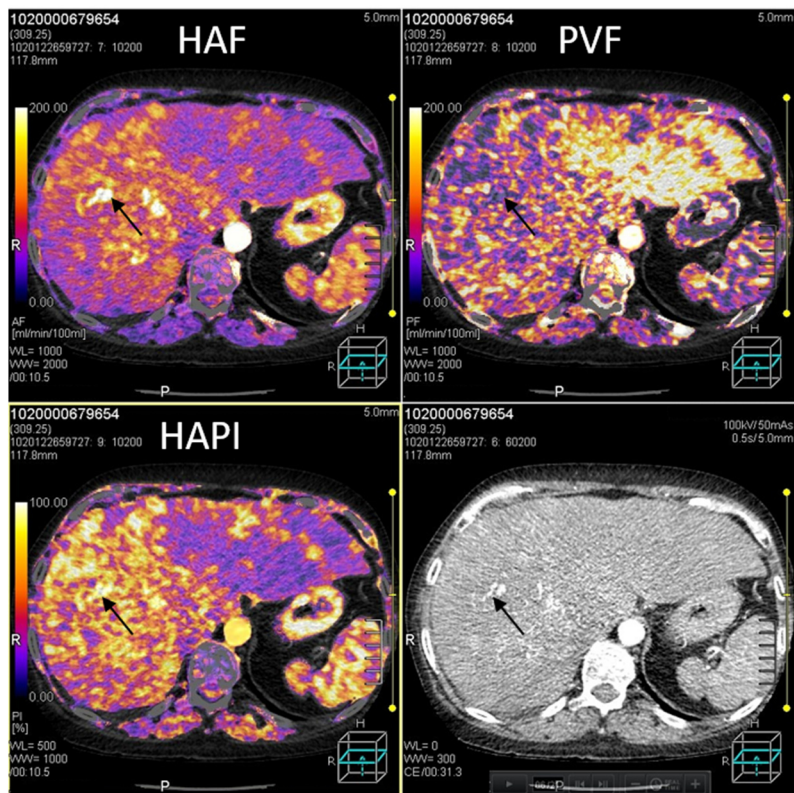


Abbildung 10: CT-Perfusion - Diffus infiltrierendes HCC; erhöhter hepatisch-arterieller Fluss (HAF, in ml/min/100ml) eines der HCC-Herde (hell, Pfeil, li. ob. Bild) im Vergleich zum nicht befallenen Leberparenchym, geringerer portalvenöser Fluss (PVF, in ml/min/100ml) eines der HCC-Herde (dunkel, Pfeil, re. ob. Bild), daraus resultierend deutlich erhöhter hepatisch-arterieller Perfusionsindex (HAPI, in %) eines HCC-Herdes (hell, Pfeil, li. u. Bild), HCC-Herde nehmen in der arteriellen Phase KM auf (Pfeil, re. u. Bild) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

3.3.2 Charakterisierung von HCC-Vorstufen

Aufgrund der Abnahme der portalvenösen Versorgung und Zunahme der arteriellen Versorgung in dysplastischen Knoten können verschiedene kinetische Modelle und modellbasierte Methoden angewandt werden, um die Tumorperfusion in die arterielle und portalvenöse Komponente aufzuteilen und dysplastische Läsionen frühzeitig zu erkennen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch kaum CT-Perfusionsstudien, die sich explizit mit der Diagnose der jeweiligen HCC-Vorstufen befassen. Das Hauptproblem bei der Beurteilung früherer Veränderungen in HCC-Vorstufen mittels CT-Perfusion liegt in der Tatsache, dass in der zirrhotischen Leber die Gesamtmenge der arteriellen Vaskularisierung aufgrund der Fibrose erhöht ist, aber theoretisch ermöglicht das Vorhandensein von ungepaarten Arterien in HCC dem Tumor ebenfalls, höhere Perfusionswerte zu erreichen (40).

Eine Tierstudie von Li et al, welche an Ratten durchgeführt wurde, untersuchte das Potential der CT-Perfusion zur Unterscheidung zwischen gesundem Leberparenchym, präkanzerösem

Zustand und Früh-HCC (86). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass während der malignen Transformation die AP zunimmt und die PP abnimmt, jedoch hat die Abnahme der PP größere Auswirkungen als die Zunahme der AP, wodurch sich sogar der Parameter BF insgesamt verringerte. Fraglich bleibt die Aussagekraft des Parameters der vaskulären Permeabilität, da diese durch das Volumen der Läsion und dem BF beeinflusst werden kann, aber keinen Unterschied zwischen der Kontrollgruppe, dem Präkarzinom und dem frühen HCC aufwies (79, 86).

3.4 MR-Perfusion

Neue Fortschritte in der MR-Perfusion erlauben eine ganzheitliche Abdeckung der Leber mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Schnelle MR-Techniken mit freier Atmung bieten deutliche Vorteile gegenüber früheren Methoden, bei denen die Patienten/Patientinnen angeleitet werden mussten, die Luft anzuhalten (42). Es gibt bis dato jedoch kaum Studien zur Anwendung der MR-Perfusion in der HCC-Diagnose. Die MR-Perfusion ist eine heterogene und sich entwickelnde Technik. Es ist noch einiges an Forschung nötig, um eine klinische Rolle zu definieren (87, 88).

3.4.1 Ergebnisse zur HCC-Diagnose

Eine prospektive multiinstitutionelle Studie von Pahwa et al untersuchte die Anwendung der MR-Perfusion bei neoplastischen Leberläsionen, darunter HCC und Metastasen. Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Bilder wurden erstellt und ein Dual-Input-Single-Compartment-Modell wurde angewandt um die Parameter hepatische arterielle Fraktion (HAF), Distribution-Volume (DV) und MTT für die Läsionen und das normale Leberparenchym zu bestimmen. Die HAF beschreibt den Anteil des Blutflusses, der aus der Arteria hepatica stammt. Das DV entspricht dem Volumen des extrazellulären, extravaskulären Raumes im Gewebe und ist ein Maß für die Gewebezellularität. Es wurden insgesamt 28 HCC-Läsionen evaluiert. Insgesamt nahmen 45 Patienten/Patientinnen an der Studie teil, darunter 10 gesunde Probanden.

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied im HAF und DV zwischen HCC und normalem Leberparenchym von gesunden Probanden/Probandinnen ($p < 0,0055$), diese beiden Parameter waren im Vergleich zum normalen Leberparenchym erhöht. Die MTT war in HCC im Vergleich zum normalen Parenchym von gesunden Probanden/Probandinnen zwar erhöht, allerdings nicht statistisch signifikant. Die Autoren fanden heraus, dass die

Parameter HAF und MTT im nicht-tumorösen Parenchym bei HCC-Patienten/HCC-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen erhöht waren. Dies könnte auf die Zirrhose der HCC-Patienten/HCC-Patientinnen zurückzuführen sein. Es hat sich gezeigt, dass das zirrhotische Leberparenchym eine verringerte portalvenöse Perfusion, einen erhöhten hepatischen Arterienfluss und eine verstärkte Ablagerung von Kollagen im extrazellulären Raum aufweist, was zu einer verlängerten MTT führt.

Insgesamt fanden die Autoren die Ergebnisse ihrer Studie ermutigend, räumten jedoch ein, dass größere Multi-Center-Studien nötig sind, um die Wertigkeit der MR-Perfusionsparameter im Management von hepatischen Neoplasien zu beurteilen (42).

3.4.2 Charakterisierung von HCC-Vorstufen

Eine frühere Tierstudie von Guan et al, welche an 18 Ratten durchgeführt wurde, untersuchte die hämodynamischen Änderungen in HCC-Vorstufen. Die Leberzirrhose und Karzinogenese wurde durch Verabreichung von Diethylnitrosamin (DEN) herbeigeführt. Insgesamt 46 Läsionen wurden untersucht, darunter 9 Regeneratknoten, 6 LGDN, 16 HGDN, 10 Früh-HCC und 5 HCC. Die MR-Perfusionsdaten wurden als Positive-enhancement-integral (PEI) zwischen den nodulären Läsionen und dem umgebenden Leberparenchym verglichen. Der Parameter PEI repräsentiert den gesamten Blutfluss. Nach der Bildgebung wurden die Ratten getötet und deren Leber histopathologisch analysiert.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Regeneratknoten und dem umgebenden Leberparenchym. In den DN hingegen ergaben sich signifikante Unterschiede zum umgebenden Leberparenchym, sie zeigten eine verminderte Perfusion. In der spärarteriellen Phase zeigte sich eine Abnahme der Perfusionskurve in den DN. Von den 10 Früh-HCC zeigten vier eine niedrigere Perfusion mit geringerem PEI als das umgebende Parenchym sowie eine Isointensität in der arteriellen Phase und eine Hypointensität in der portalvenösen Phase. 6 Früh-HCC hatten eine hohe Signalintensität in der arteriellen Phase und eine niedrige in der portalvenösen Phase mit einem höheren PEI als das umgebende Leberparenchym. Die fünf HCC zeigten eine bemerkenswert höhere Signalintensität und wesentlich höhere Perfusionskurven sowie ein wesentlich höheres PEI als das umgebende Parenchym (89).

3.5 MR-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie ist momentan die einzige nicht-invasive Untersuchungsmethode, welche sowohl Metaboliten in vivo identifizieren als auch quantitative oder semiquantitative Messungen einiger Metaboliten vornehmen kann. MR-Spektroskopie wurde bereits im ZNS, in der Brust und in der Prostata angewandt, wo sich signifikante Werte in der Diagnose maligner Tumoren zeigten. Ihre Verwendung in der Leber ist in der Studienlage bis dato relativ vernachlässigt worden (46).

3.5.1 Ergebnisse zur HCC Diagnose

In einer Studie von Wang et al wurde die Wertigkeit der Protonen-MR-Spektroskopie zur Quantifizierung der Unterschiede der Lebermetaboliten untersucht. Die Magnetresonanztomographie wurde als Mittel zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines HCC bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis B eingesetzt. Dafür wurden 20 gesunde Freiwillige, 20 Patienten/Patientinnen mit Hepatitis-B-bedingter Zirrhose sowie 20 Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose und kleinen HCC herangezogen. Wang et al schlossen Patienten/Patientinnen mit Fettleber aus. Die Untersuchung wurde am frühen Morgen durchgeführt, um zu verhindern, dass der Leberstoffwechsel von anderen Faktoren beeinflusst wird.

Mittels einer Software wurden Cholin, Lipid und das Cholin/Lipid-Verhältnis in den drei Gruppen ermittelt und die Unterschiede in den drei Gruppen verglichen.

Ein signifikanter Unterschied des Cholin-Levels wurde zwischen der Kontroll- und der HCC-Gruppe sowie zwischen der Zirrhose- und der HCC-Gruppe gefunden. Zwischen der Kontrollgruppe und der Zirrhose-Gruppe wurde kein signifikanter Unterschied des Cholin-Levels gefunden.

Ein signifikanter Unterschied des Lipid-Levels wurde zwischen der Kontroll- und Zirrhose-Gruppe sowie zwischen der Kontroll- und HCC-Gruppe gefunden. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Zirrhose- und HCC-Gruppe.

In Bezug auf das Cho/Lip-Verhältnis gab es signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Zirrhose-Gruppe, der Kontroll- und der HCC-Gruppe sowie der Zirrhose- und HCC-Gruppe.

Das Cholin-Level war in der HCC-Gruppe signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen. Ebenso war das Cholin-Level in der Zirrhose-Gruppe höher als in der Kontroll-

Gruppe, jedoch nicht signifikant. Die Autoren erklären sich diese variable Erhöhung dadurch, dass einige Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose im Stadium der Leberzellproliferation bis hin zum HCC waren, wohingegen sich andere in einer relativ stabilen Phase mit Leberzellregeneration befanden. Wiederum andere könnten durch eine kontinuierliche Leberzelldestruktion vor einem Leberversagen stehen.

Das Lipid-Level war bei den beiden pathologischen Gruppen signifikant niedriger als in der gesunden Kontroll-Gruppe. Dies lässt sich durch einen verringerten Lipid-Metabolismus in der geschädigten Leber erklären. Daraus resultierend war das Cho/Lip-Verhältnis in den pathologischen Gruppen signifikant höher (46). In einer anderen Studie von Dong et al zeigte sich ein ähnliches Ergebnis bezüglich des Cho/Lip-Verhältnisses zwischen normaler Leber und HCC (46, 90).

Insgesamt zeigte sich, dass Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose mit höheren Cholin-Werten wahrscheinlicher ein HCC entwickeln und sie deshalb Follow-up-Untersuchungen benötigen. Die Autoren Wang et al merkten jedoch an, dass weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv durchgeführt werden sollten (46).

In einer frühen In-vitro-Studie von Soper et al wurden Lebergewebeproben von 54 Patienten/Patientinnen nach partieller bzw. totaler Hepatektomie mittels Protonen-MR-Spektroskopie analysiert. Sie fanden reduzierte Mengen an Lipiden sowie erhöhte Cholinmengen in den HCC im Vergleich zu allen normalen und zirrhotischen Lebergewebeproben. Die Unterscheidung zwischen zirrhotischem Lebergewebe und HCC erfolgte mit einer Sensitivität und Spezifität von 95,8 % bzw. 88,9 %. Bei 1,3 ppm wurden Laktatsignale unterschiedlicher Intensität gefunden, die wahrscheinlich auf einen anaeroben Stoffwechsel nach der Exzision zurückzuführen sind (45, 91).

3.6 Texturanalyse

Die Anzahl der Publikationen im Bereich Radiomics, insbesondere zur Tumorcharakterisierung, das HCC miteingeschlossen, hat sich in den letzten Jahren exponentiell vergrößert (47). Die quantitative Bildanalyse hat das Potential, die HCC-Detektion zu verändern, da hochauflösende Schnittbildgebung bereits weitläufig verfügbar ist. Allerdings sind noch Lücken in der Studienlage bezüglich der HCC-Früherkennung und Diagnose vorhanden (92).

3.6.1 Ergebnisse zur HCC-Detektion

In einem Review von Harding-Theobald et al zur Rolle von Radiomics in der Diagnose und Prognose des HCC befassten sich neun der 54 Studien mit der Diagnose des HCC (92-101). Davon untersuchten vier primär die Unterscheidung von hepatischen Hämangiomen von HCC (92, 94, 96-98).

In einer retrospektiven Studie von Mokrane et al mit 178 Patienten/Patientinnen wurde untersucht, ob durch Texturanalyse bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose mittels quantitativer Interpretation von CT-Scans (nach EASL Guidelines) unbestimmte noduläre Läsionen als HCC oder Nicht-HCC eingestuft werden können (92, 99).

Insgesamt wurden 178 Patienten/Patientinnen eingeschlossen, davon 142 in einer Trainingskohorte und 36 in einer Validierungskohorte. In der Trainingskohorte wurde die Signatur trainiert und kalibriert, und kam anschließend zur Validierung bei den 36 Patienten/Patientinnen in der Validierungskohorte zur Anwendung. Die Signatur umfasste ein einziges radiomorphologisches Merkmal, das Veränderungen zwischen arteriellen und portalvenösen Phasen quantifiziert.

Die Autoren konnten damit eine AUC von 0,74 für die Trainingskohorte und eine AUC von 0,66 für die Validierungskohorte vorweisen. Die Sensitivität beträgt 70% und die Spezifität 54%. Die niedrige Spezifität in dieser Validierungskohorte wurde insofern damit begründet, dass es eine Überlappung im Bildphänotyp zwischen HCC und CCC gibt, die Autoren gehen davon aus, dass die Spezifität im Vergleich zur Anwendung in der klinischen Routine unterschätzt werden könnte. Außerdem enthielt die Validierungskohorte 4,7-mal so viele CCC und weniger HCC wie die Trainingskohorte. Als Limitation ist anzumerken, dass große Kohorten von durch Biopsie bestätigten Leberläsionen schwer zu finden sind.

Nichtsdestotrotz sind die Autoren der Meinung, dass machine-learning-basierte Radiomics-Signaturen mittels Veränderungen der quantitativen CT-Merkmale in der arteriellen und portalvenösen Phase eine nicht-invasive, genaue Diagnose von HCC bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose mit indeterminierten Leberläsionen bieten können. Diese Signaturen könnten zur Identifizierung von Patienten/Patientinnen mit hohem HCC-Risiko verwendet werden (99).

Eine retrospektive Studie mit 84 Patienten/Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung von Asayama et al untersuchte, ob bei einer Dinatrium-Gadoxetat-MRT die Heterogenität des nicht-kanzerösen Lebergewebes in der HBP mit einer HCC-Entwicklung korreliert.

Hierfür wurde die größtmögliche ROI auf nicht-kanzeröses Leberparenchym gelegt. Der Wert der relativen Anreicherung repräsentiert den Grad der Hepatozyten-Malfunktion. Die Histogrammverteilung der Häufigkeiten der Signalintensitäten wurde analysiert. Die Kurtosis war in der HCC-Gruppe gegenüber der Nicht-HCC-Gruppe signifikant erhöht, während die Schiefe gegenüber der Nicht-HCC-Gruppe erniedrigt war. Somit kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Heterogenität des nicht-kanzerösen Lebergewebes mit der HCC-Entstehung korreliert (100).

3.6.2 Charakterisierung der HCC-Pathologie

Eine Studie von Zhou et al untersuchte die Wertigkeit der Texturanalyse in der Dinatrium-Gadoxetat-MRT in der Beurteilung der Malignität des HCC. Die mittlere Intensität und die Graustufen Non-Uniformität (GLN, wurde bei dieser Studie mittels GLRL und GLCM kalkuliert) wurden als Unterscheidungsmerkmale auf der Grundlage der Bilder in der arteriellen Phase quantifiziert und zwischen Gruppen mit unterschiedlichem histologischem Grading verglichen.

Niedriggradige HCC (Edmondson Grad I&II) wiesen im Vergleich zu hochgradigen HCC (Edmondson Grad III&IV) eine höhere mittlere Intensität und eine geringere GLN in vier Richtungen auf ($P < 0,0005$). Ein Cutoff-Wert von 739,37 für die durchschnittliche Intensität ergab eine optimale Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 100% für die Unterscheidung des histologischen Gratings. Unterschiedliche Cutoff-Werte für die GLN (wird in vier Richtungen kalkuliert) führten zu einer optimalen Sensitivität von je 92%, 84%, 68% und 76% sowie einer Spezifität von je 67%, 71%, 86% und 76%. Diese Textureigenschaften könnten somit eine zusätzliche Wertigkeit in der Einstufung der biologischen Aggressivität liefern (102).

Die mikrovaskuläre Invasion (MVI) ist ein führender unabhängiger Vorhersageparameter eines frühen Rezidivs und des Outcomes nach Lebertransplantation sowie Hepatektomie (92, 103). Die MVI wird postoperativ diagnostiziert und ist definiert als die Präsenz des Tumors innerhalb einer Portalvene, Lebervene oder einem großen kapsulären Gefäß. Die Genauigkeit in der Vorhersage der histologischen MVI auf Basis von Texturparametern variiert in den Studien zwischen 0,76 und 0,91 (AUC) (103).

Eine retrospektive Studie von Xu et al untersuchte die Vorhersage der MVI anhand kontrastmittelverstärkter CT-Bilder bei 495 HCC-Patienten/HCC-Patientinnen, welche

einer chirurgischen Resektion unterzogen wurden. Verschiedene Parameter hinsichtlich Tumorgröße und intratumoraler Heterogenität zeigten sich als die signifikantesten Prädiktoren einer MVI. In Zusammenspiel mit klinischen und quantitativen radiologischen Biomarkern konnte eine AUC von 0,91 für das Trainingsset und 0,89 für das Testset erreicht werden. Das Modell konnte 88% aller MVI-positiven Fälle mit einer Spezifität von 76,8%-79,2% identifizieren (104). Obwohl die MVI vor allem in peritumoralem Gewebe vorkommt, verbesserte die Inklusion peritumoralen Gewebes in das VOI nicht die MVI-Prädiktion (92, 104). Insgesamt konnte dieser Computer-rechnerische Ansatz eine gute Performance in der MVI-Vorhersage vorweisen (104).

Eine Studie von Feng et al untersuchte die präoperative MVI-Prädiktion in der HBP der Dinatrium-Gadoxetat-MRT. Das VOI inkludierte intratumorale und peritumorale Regionen. Diese Studie, welche ausschließlich Textureigenschaften verwendete, erreichte in der Trainingskohorte (110 Patienten/Patientinnen) eine AUC von 0,85 sowie eine Sensitivität von 88,2% und eine Spezifität von 76,2%. In der Validierungskohorte (50 Patienten/Patientinnen) betrug die AUC 0,833 mit Sensitivität/Spezifität von 90%/75% (105).

4 Wertigkeit der Verfahren zur Differenzierung zwischen HCA und FNH in der nicht-zirrhatischen Leber

Eine mehrphasige kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung ist oftmals die erste Bildgebungsmodalität für die Charakterisierung benigner Leberläsionen. Die Unterscheidung zwischen HCA und FNH kann aber oft schwierig sein, insbesondere beim Auftreten atypischer Befunde. Oftmals sind Leberbiopsien nötig (106).

Die Dinatrium-Gadoxetat-MRT ist hierbei bereits ein etabliertes Verfahren zur Differenzierung der beiden Läsionen (107).

Weiters kann die DWI ebenfalls zur Unterscheidung der beiden Läsionen beitragen (108).

Die Texturanalyse als neue aufstrebende Methode zur Differenzierung zwischen HCA und FNH wird erforscht (106).

Die Unterscheidung zwischen den HCA-Subgruppen ist ebenfalls von Relevanz, da diese aufgrund ihres ungleichen Risikos einer Einblutung oder einer malignen Transformation unterschiedliche Konsequenzen für die Patienten/Patientinnen hervorrufen (109).

4.1 Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel

Ein systematischer Review von Guo et al untersuchte die Differenzierung zwischen HCA und FNH sowie die Klassifikation von HCA-Subtypen durch niedrige Signalintensität in der HBP der Dinatrium-Gadoxetat-MRT (109). Dazu wurden 10 Studien mit insgesamt 288 HCA und 233 FNH ausgewertet (109-119). Der gemittelte Anteil der HCA mit niedriger Signalintensität in der HBP betrug 91%. Das Merkmal der niedrigen Signalintensität in der HBP führte zu einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 95% zur Differenzierung zwischen HCA und FNH.

Weiters zeigten 100% aller HNF1 α -inaktivierten HCA eine niedrige Signalintensität in der HBP. Außerdem tendieren HNF1 α -inaktivierte HCA zu einem hohen Fettgehalt (siehe **Abbildung 1**). 75% aller inflammatorischen HCA dieses Reviews zeigten eine niedrige Signalintensität in der HBP, was es u.U. schwieriger macht, atypische inflammatorische HCA von FNH zu differenzieren. Diese beiden Entitäten könnten ähnliche Bildeigenschaften oder Anreicherungsmuster aufweisen, allerdings zeigen inflammatorische HCA eine heterogene Signalintensität, welche durch eine Blutung oder eine Nekrose bedingt sein kann (109). Weiters wurde eine sogenanntes Atoll-Zeichen (ein hyperintenser peripherer Rand in der T2-Gewichtung, vermutlich durch dilatierte Sinusoide am Adenom-Rand; siehe **Abbildung 11**) als charakteristisch für ein inflammatorisches HCA beschrieben

(109, 120). 92% aller unklassifizierten HCA zeigten eine niedrige Signalintensität in der HBP. In diesem Review zeigten nur 59% aller β -Catenin-aktivierten HCA eine niedrige Signalintensität in der HBP, oftmals zeigten sich diese iso- oder hyperintens. Dies ist insofern problematisch, da 46% aller malignen Transformationen von diesem Subtyp ausgehen. Deshalb ist die Rolle der Dinatrium-Gadoxetat-MRT zur Diagnose dieses Subtyps sehr limitiert. Hier sollte auch berücksichtigt werden, dass β -Catenin-aktivierte HCA häufiger bei Männern vorkommen und mit androgenen Steroiden, Glykogenspeicherkrankheiten und familiärer adenomatöser Polypose vergesellschaftet sind. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass niedrige Signalintensität in der HBP zwar insgesamt eine hohe Genauigkeit zur Unterscheidung zwischen HCA und FNH bietet, dies jedoch überschätzt wird. Insbesondere inflammatorische HCA und β -Catenin-aktivierte HCA können fälschlicherweise als FNH oder HCC diagnostiziert werden. Die Autoren verweisen hier neben der Dinatrium-Gadoxetat-MRT auch auf die Berücksichtigung individueller Risikofaktoren zur HCA-Klassifikation (109).

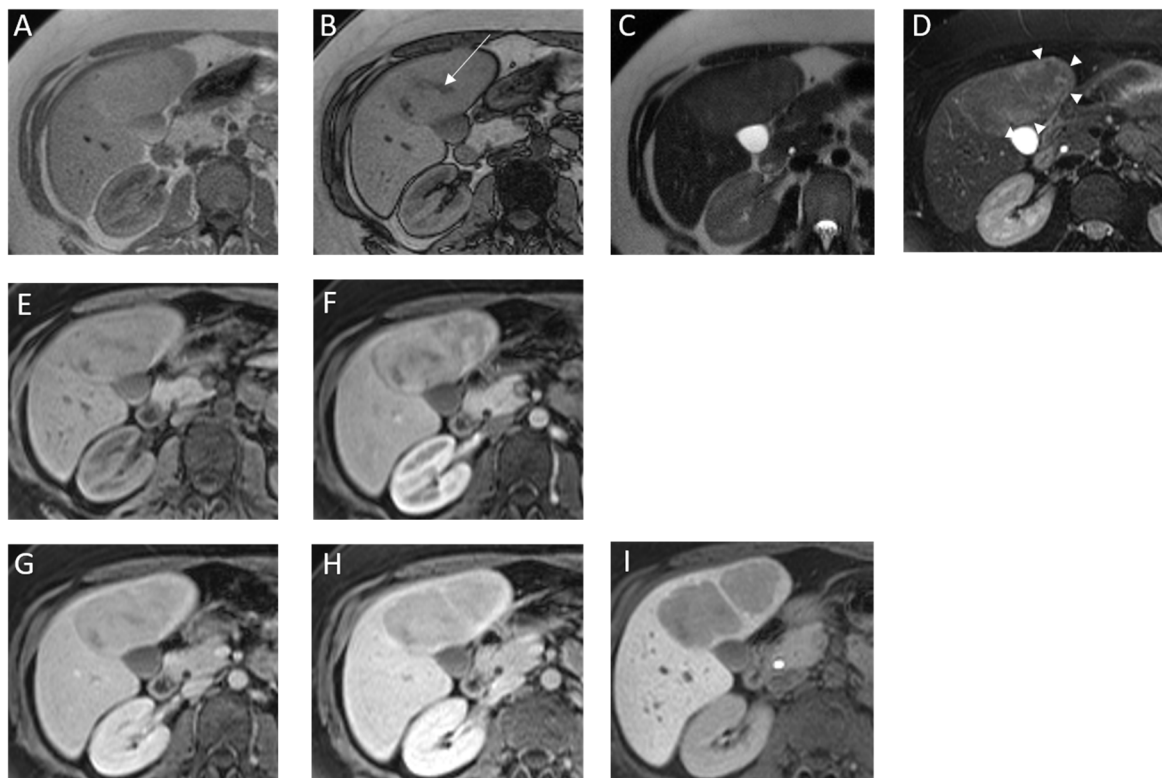


Abbildung 11: Inflammatorisches HCA in der MRT; T1-In-Phase (A), Fett wird durch Signalverlust in der T1-opposed-Phase sichtbar (Pfeil, B), T2-Bild (C), klassisches Atoll-Zeichen mit hyperintensem Randsaum (Pfeilspitzen, D) in der T2-fat-saturated Sequenz (D), DCE-MRT mit Dinatrium-Gadoxetat (E-I), natives T1-Bild (E), inhomogene KM-Aufnahme der Läsion in der arteriellen Phase (F), portalvenöse Phase (G), Transitionsphase (H), Läsion hypointens in der HBP (I) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

Eine retrospektive Studie von Auer et al untersuchte die Vorgehensweise, wie man HCA, welche Dinatrium-Gadoxetat in der HBP aufnehmen, von FNH unterscheiden kann. Dazu wurden retrospektiv 40 HCA, welche Dinatrium-Gadoxetat in der HBP aufnahmen, und 28 FNH herangezogen und von zwei erfahrenen Radiologen/Radiologinnen beurteilt. Es wurden morphologische Eigenschaften evaluiert. Zusätzlich wurde die Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme subjektiv als intraläsionaler Prozentsatz iso- bis hyperintenser Bereiche auf einer Fünf-Punkte-Skala bewertet (0: 0%; 1: 10-25%; 2: 25-50%; 3: 50-75%, und 4:>75%). Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahmescores von 0-1 wurden als „nicht-anreichernd“, Scores von 2-3 wurden als „signifikant-anreichernd“ und ein Score von 4 wurde als „vollständig-anreichernd“ bezeichnet (siehe **Abbildung 12**). Für diese Studie wurden nur HCA-Läsionen mit einem Score von 2-4 inkludiert. Bezüglich des Aufnahmемusters der Läsionen wurde zwischen homogener und heterogener Aufnahme unterschieden (22).

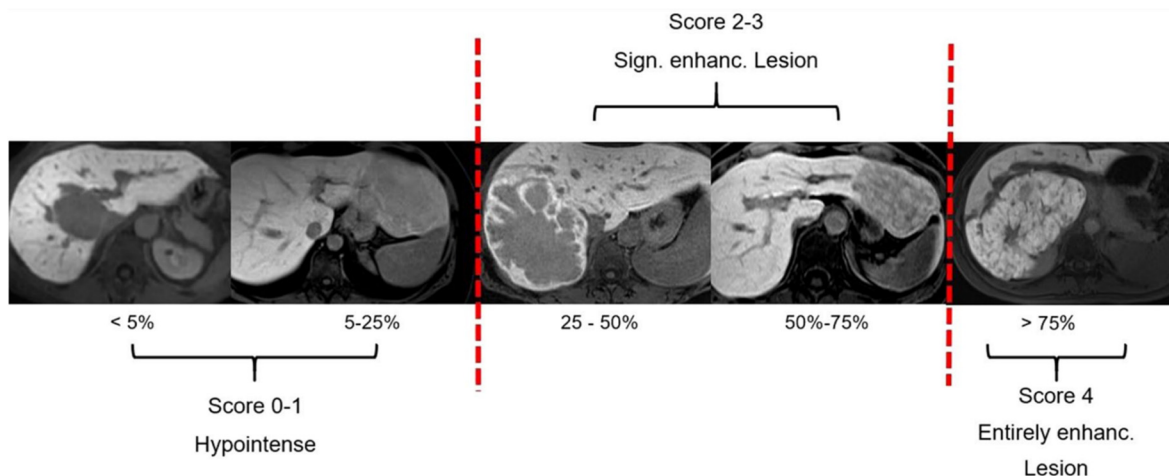


Abbildung 12: Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahmescore (22)

82% aller FNH-Läsionen wurden als vollständig Kontrastmittel-aufnehmend beschrieben. Die restlichen FNH wurden als signifikant Kontrastmittel-aufnehmend beschrieben. 87,5% aller HCA wurden als signifikant aufnehmend beschrieben. 93% aller FNH wurden als homogen aufnehmend beschrieben, 70% aller HCA wurden als heterogen aufnehmend beschrieben. 89% aller FNH wiesen ein lobuliertes Erscheinungsbild auf, im Gegensatz zu lediglich 27,5% aller HCA. Eine zentrale Narbe zeigte sich bei 46,5% aller FNH und bei 27,5% aller HCA.

Die subjektive Bewertung der intraläsionalen Gd-EOB-Aufnahme mittels Scoring zeigte die höchste Unterscheidungsgenauigkeit (AUC: 0.848, Sensitivität/Spezifität: 82/87.5% (Untersuchende/r 1); AUC: 0,920, Sensitivität/Spezifität: 96.5/87.5% (Untersuchende/r 2) -

$p < 0,001$), wobei den FNH deutlich höhere Werte für die Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme zugeordnet wurden (Cut-off: 75%-100%). Eine typische Lappchenbildung und Vorhandensein einer zentralen Narbe bei FNH erreichten bei mindestens einem/einer Untersuchenden eine Genauigkeit von 0,750 oder höher, dies war im Gegensatz zum HBP-Verhalten allerdings nicht signifikant.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ihr Scoringssystem ein effektives Unterscheidungstool zwischen FNH und HCA sein könnte. Außerdem können die Merkmale einer Lobulierung und einer zentralen Narbe zusätzlich auf eine FNH hinweisen (22).

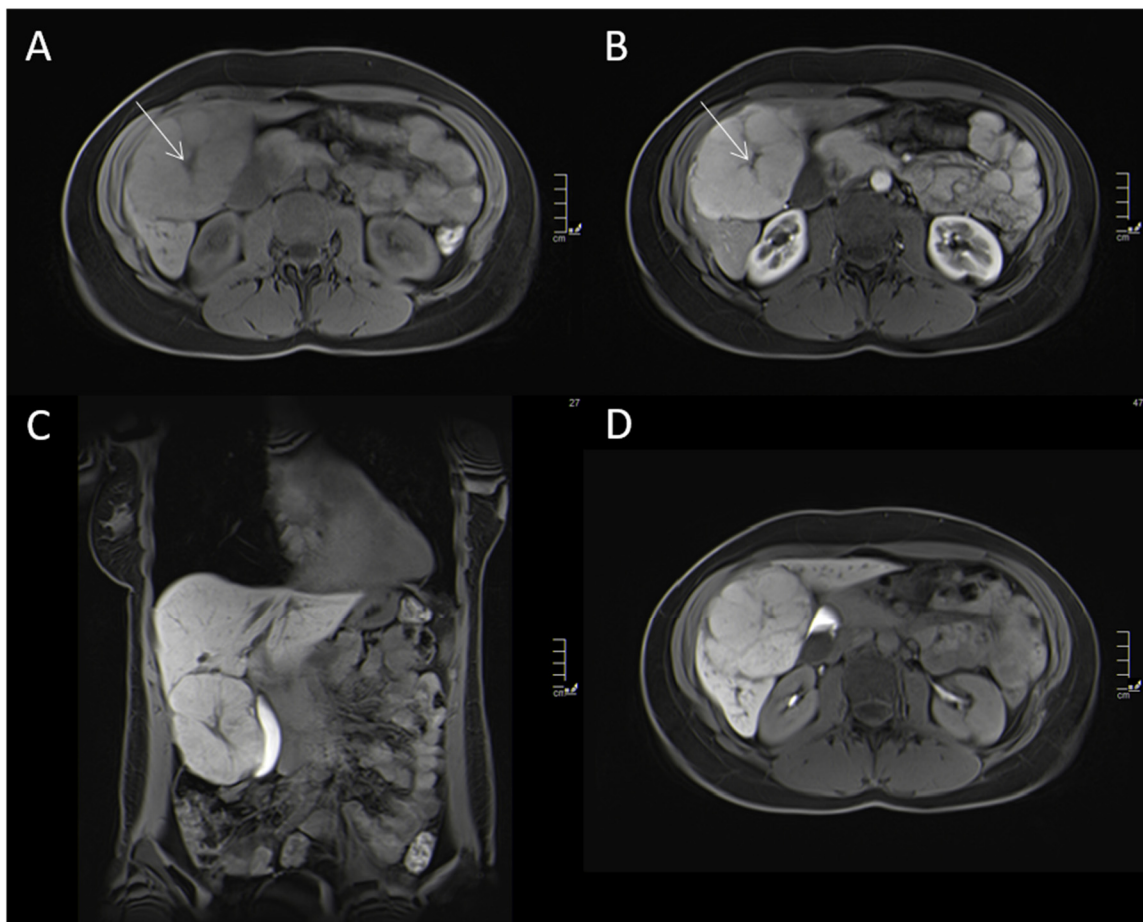


Abbildung 13: Dinatrium-Gadoxetat-MRT einer 32-jährigen Patientin mit einer FNH im rechten Leberlappen; umschriebene, lobulierte Masse, welche sich isointens im nativen T1-Bild zeigt (A), siehe zentrale Narbe (Pfeil), außer der zentralen Narbe homogen KM aufnehmend in der arteriellen Phase (B), FNH zeigt sich isointens zum umgebenden Leberparenchym in der HBP (coronare Schichtführung-C, D) (Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz)

Eine retrospektive Studie von Bilreiro et al beschrieb verschiedene Dinatrium-Gadoxetat-Anreicherungs-muster von FNH und HCA in der HBP und untersuchte deren zusätzliche Wertigkeit in der Differenzierung zwischen HCA und FNH. 185 benigne Läsionen (154

FNH und 31 HCA) in 108 Patienten/Patientinnen wurden von zwei unabhängigen Untersuchenden befundet. Die Läsionen wurden in sechs verschiedene Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahmemuster eingeteilt: homogene Anreicherung, periphere ringähnliche Anreicherung mit hypointensem zentralen Kern, periphere ringähnliche Anreicherung mit hyperintensem zentralen Kern, Anreicherung des zentralen Kerns mit hypointenser Peripherie, heterogene Anreicherung und fehlende Anreicherung.

Eine fehlende Anreicherung trat lediglich bei 0,6% der FNH auf, eine Anreicherung des zentralen Kerns mit hypointenser Peripherie trat bei nur 1,9% der FNH auf. Die anderen Anreicherungsmuster traten in ähnlicher Häufigkeit auf (je 22,1% bis 26,6%). In 48,4% aller HCA wurde Fett nachgewiesen, was bei nur 1,3% der FNH dieser Studie der Fall war.

Eine Anreicherung in der HBP führte in dieser Studie zu einer sehr hohen Sensitivität von 99,4% zur Diagnose einer FNH. Allerdings war die Spezifität diesbezüglich mit 80,7% deutlich niedriger. Das liegt daran, dass 19,4% aller HCA eine Kontrastmittelaufnahme zeigten (120).

Ältere Studien könnten die Spezifität zur Diagnose einer FNH durch Anreicherung in der HBP möglicherweise überschätzt haben, da inflammatorische HCA fälschlicherweise als FNH diagnostiziert wurden (114, 118, 120-123). Die Autoren Bilreiro et al kamen zu dem Schluss, dass die Spezifität für eine Diagnose einer FNH durch Berücksichtigung der Anreicherungsmuster erhöht werden kann. Somit ist es sinnvoll, nicht nur zu evaluieren, ob eine Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme in der HBP vorhanden ist, sondern auch deren Aufnahmemuster zu beurteilen. Eine periphere ringähnliche Anreicherung mit einem hypointensem zentralen Kern ergab eine Spezifität von 100%, eine periphere ringähnliche Anreicherung mit einem hyperintensem Kern ergab eine Spezifität von 96,8% zur Diagnose einer FNH. Eine fehlende Anreicherung hingegen macht eine FNH-Diagnose unwahrscheinlich.

In Anbetracht dieser Ergebnisse und der aktuellen Literatur kann davon ausgegangen werden, dass in der Differentialdiagnose zwischen HCA und FNH bei Vorhandensein einer homogenen Anreicherung oder einer peripheren ringförmigen Anreicherung mit einem hypo- oder hyperintensen zentralen Kern in der HBP eine sichere Diagnose einer FNH gestellt werden kann, und zwar bei Läsionen, die keine Merkmale aufweisen, die auf ein HCA hindeuten (z. B. Hyperintensität in T2-gewichteten Bildern und das Atoll-Zeichen) (120).

4.2 Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT)

Eine Studie von Zarghampour et al untersuchte die Wertigkeit der Multiphasen-MRT mit extrazellulären Kontrastmitteln und der volumetrischen DWI ($b = 0$; $750 \text{ mm}^2/\text{s}$) in der Differenzierung zwischen HCC, HCA und FNH. Darunter waren 42 Patienten/Patientinnen mit insgesamt 81 HCA-Läsionen und 51 Patienten/Patientinnen mit insgesamt 65 FNH-Läsionen.

Die niedrigsten ADC-Werte kamen in HCA vor ($1070,1 \pm 232,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) wohingegen FNH ($1413 \pm 232,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und HCC ($1404 \pm 168,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ähnliche ADC-Werte aufwiesen. Dementsprechend konnte zwischen FNH und HCA bei einem Cut-Off von $1211 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ mit einer Sensitivität von 80,4% und einer Spezifität von 71,1% differenziert werden ($p < 0.001$). Bei einer Subgruppenanalyse von 31 inflammatorischen HCA und 7 HNF1 α -inaktivierten HCA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der ADC-Werte zwischen den beiden Gruppen.

Obwohl sowohl FNH als auch HCA aus Hepatozyten bestehen, führt die besondere Gewebsarchitektur in HCA (unregelmäßige Leberzellplatten ohne portale Triaden) zu einer eingeschränkten Wasserdiffusion im Vergleich zur FNH und somit zu deutlich niedrigeren ADC-Werten.

Gutartige Leberläsionen weisen im Gegensatz zu malignen Leberläsionen im Durchschnitt höhere ADC-Werte auf, allerdings mit vielen Überlappungsgraden (108). So wurden in der Literatur ADC-Werte von 1290 bis $2150 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für FNH, ADC-Werte von 1130 bis $1860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und ADC Werte von 890 bis $1550 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für HCC beschrieben (108, 124-129). Bezüglich der Anwendung von ADC-Werten zur Differenzierung unterschiedlicher hypervaskulärer Leberläsionen gibt es in der Literatur deswegen einige Unstimmigkeiten. Einige Autoren wie Miller et al bezeichnen den Ansatz als klinisch limitiert (108, 124). Die Datenlage bezüglich der Diffusionscharakteristika von HCA und FNH ist noch gering und es bedarf weiterer Studien (130).

Die DWI kann zwar ein hilfreiches Tool zur Unterscheidung zwischen HCA und FNH sein, ist jedoch als alleinige Sequenz eine inadäquate Untersuchung zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen (108).

4.3 *Texturanalyse*

Eine retrospektive Studie von Cannella et al untersuchte die Wertigkeit der Texturanalyse in der mehrphasigen kontrastmittelverstärkten CT zur Differenzierung zwischen HCA und FNH. Es wurden die Bilder der arteriellen Phase und der portalvenösen Phase beurteilt. Dazu wurden 48 Patienten/Patientinnen mit 70 HCA und 50 Patienten/Patientinnen mit 62 FNH inkludiert. Die Unterschiede zwischen den Texturparametern von FNH und HCA wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bewertet und die AUROC wurden berechnet. Es wurden unterschiedliche Bildbearbeitungsfilter angewandt.

Auf ungefilterten Bildern in der arteriellen Phase waren die Parameter durchschnittlicher Pixelwert (mean), Durchschnittswert der positiven Pixel (mean of positive pixel - mpp) und Schiefe in FNH signifikant höher als in HCA ($p \leq 0.007$). Auf gefilterten Bildern in der arteriellen Phase waren die Parameter Standardabweichung, Entropie und mpp in FNH signifikant höher als in HCA ($p \leq 0.006$). Auf ungefilterten Bildern in der portalvenösen Phase unterschieden sich die Parameter mean, mpp und Schiefe bei FNH signifikant von HCA ($p \leq 0,001$), während auf gefilterten Bildern Entropie und Kurtosis bei FNH signifikant höher waren ($p \leq 0,018$).

Während der AUROC-Wert jedes einzelnen Parameters relativ niedrig war, zeigten Modelle, die auf der Kombination von Parametern basierten, eine mittelmäßige bis gute diagnostische Genauigkeit bei Bildern in der arteriellen Phase und Bildern in der portalvenösen Phase für die Diagnose eines HCA. Die multivariate logistische Regressionsanalyse basierend auf den Parametern mean, mpp und Entropie auf Bildern mit mittlerem und grobem Filterlevel in der arteriellen Phase zeigt hier mit 0,824 den höchsten AUROC-Wert. In der portalvenösen Phase zeigten sich die Parameter mean und Schiefe als unabhängige Prädiktoren für die Diagnose eines HCA. Die logistische Regressionsanalyse basierend auf diesen beiden Parametern in gefilterten Bildern ergab somit einen AUROC-Wert von 0,733 in der portalvenösen Phase.

Das Potential der Texturanalyse zur Differenzierung der vier unterschiedlichen HCA-Subgruppen wurde ebenfalls untersucht, hierbei wies jedoch kein einziger Texturparameter statistische Unterschiede auf.

Die Autoren sehen die unterschiedliche Histopathologie als Ursache für die Heterogenität der Texturparameter zwischen HCA und FNH. Die höhere Heterogenität in den FNH, welche sich durch höhere Werte der Parameter mean, mpp und Entropie ausdrückt, könnte unter anderem auf die räumliche Organisation des FNH-Gewebes mit dicken irregulären

Septen, welche die FNH in multiple Segmente teilen, zurückzuführen sein. Diese räumliche Organisation kommt bei HCA nicht vor.

Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die signifikanten Unterschiede der CT-Texturparameter zwischen FNH und HCA in Zukunft größere Multicenter-Studien rechtfertigen (106).

Eine retrospektive Studie von Zhao et al untersuchte die Differentialdiagnose zwischen verschiedenen benignen und malignen Leberläsionen mittels einer Radiomicsanalyse von nativen CT-Bildern. Insgesamt wurden 452 Patienten/Patientinnen in dieser Studie inkludiert, darunter 24 mit FNH und 22 mit HCA. Es wurden eine Trainingskohorte und eine Validierungskohorte im Verhältnis 8:2 erstellt. Die diagnostische Performance zur Unterscheidung von sechs verschiedenen fokalen Läsionen (HCC, Lebermetastase, Hämangiom, Zyste, HCA und FNH) wurde untersucht.

Für die Diagnose eines HCA ergab sich in der Trainingskohorte ein AUC-Wert von 0,987, eine Sensitivität von 76,5% und eine Spezifität von 99,1% sowie eine diagnostische Genauigkeit von 98,1%. In der Validierungskohorte ergab sich für die Diagnose eines HCA ein AUC-Wert von 0,920, eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 95,5% sowie eine diagnostische Genauigkeit von 92,5%.

Für die Diagnose einer FNH ergab sich in der Trainingskohorte ein AUC-Wert von 0,987, eine Sensitivität von 84,2% und eine Spezifität von 98,5% sowie eine diagnostische Genauigkeit von 97,8%. In der Validierungskohorte ergab sich für die Diagnose einer FNH ein AUC-Wert von 0,923, eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 96,6% sowie eine diagnostische Genauigkeit von 93,5%.

Insgesamt betrug die gesamte diagnostische Genauigkeit zur Unterscheidung der sechs Leberläsionen 88% in der Trainingskohorte und 76% in der Validierungskohorte.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass dieses computer-basierte Unterscheidungstool ein gutes klinisches Potential zur Unterscheidung fokaler Leberläsionen bieten könnte. In dieser Studie wurde ein dreidimensionales VOI-Modell verwendet, welches genauere Ergebnisse als ein zweidimensionales ROI-Modell erzielen kann. Allerdings mussten die Autoren anmerken, dass die Studie nur wenige HCA und FNH umfasst (131).

Eine andere Studie von Cannella et al untersuchte die Wertigkeit der Texturanalyse in der Dinatrium-Gadoxetat-MRT zur Differenzierung zwischen HCA und FNH. Die

Texturanalyse wurde auf T2-gewichtete Bilder, auf Bilder in der arteriellen Phase und auf Bilder der HBP angewandt. Dazu wurden 40 Patienten/Patientinnen mit 51 HCA und 28 Patienten/Patientinnen mit 32 FNH inkludiert.

Mehrere Texturparameter zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen HCA und FNH. Die Schiefe in T2-gewichteten Bildern und die Entropie in HBP-Bildern waren bei FNH signifikant höher als bei HCA. Die Schiefe in Bildern der arteriellen Phase und die Schiefe in HBP-Bildern waren signifikant höher bei HCA als bei FNH.

Der Parameter Schiefe in T2-gewichteten Bildern zeigte einen AUROC-Wert von 0,757 mit einer Sensitivität von 58,8% und einer Spezifität von 87,5% zur Diagnose eines HCA bei einem optimalen Cut-off-Wert. Der Parameter Schiefe in Bildern der arteriellen Phase zeigte hierbei einen AUROC-Wert von 0,712 mit einer Sensitivität von 60,8% und einer Spezifität von 78,1%. Der Parameter Entropie in HBP-Bildern zeigte hierbei einen AUROC-Wert von 0,709 mit einer Sensitivität von 58,8% und einer Spezifität von 81,2%. Das beste Ergebnis erzielte hierbei der Parameter Schiefe in HBP-Bildern mit einem AUROC-Wert von 0,869 und einer Sensitivität von 72,5% und einer Spezifität von 90,6%. Es wurde auch eine Analyse der unterschiedlichen HCA-Subgruppen durchgeführt, hierbei zeigt jedoch kein Texturparameter statistisch signifikante Unterschiede.

Eine weitere Subanalyse untersuchte die Verteilung von Texturparametern zwischen FNH und jenen HCA, welche keine Hypointensität in der HBP zeigten. Hier zeigten die Parameter Schiefe und Entropie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der Parameter Schiefe erreichte in diesem Kontext einen AUROC-Wert von 0,805 zur Diagnose eines HCA.

Eine binäre logistische Regressionsanalyse, die die Hypointensität in der HBP-Bildgebung und die statistisch signifikanten Texturanalyseparameter einbezog, ergab einen AUROC-Wert von 0,979 für die Diagnose eines HCA und konnte 96,4 % der Läsionen korrekt bestimmen.

Insbesondere bei atypischen HCA, welche keine Hypointensität in der HBP zeigen, könnte sich die Texturanalyse als nützlich erwiesen. Die Autoren schlagen die Durchführung weiterer Studien mit größeren Stichproben vor (107).

5 Wertigkeit der Verfahren zur Beurteilung des HCC-Therapieansprechens bei systemischer Therapie

Das Ziel des Beurteilens des Therapieansprechens von Lebertumoren ist, jene Patienten/Patientinnen zu identifizieren, welche von einer onkologischen Therapie profitieren. Dies ist insbesondere in Hinblick auf die Überlebensdauer und Lebensqualität der betroffenen Patienten/Patientinnen von großer Bedeutung.

Im Laufe der Zeit wurden diesbezüglich mehrere Kriterien aufgestellt. Die WHO-Kriterien wurden von den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) abgelöst, welche wiederum auf die Version RECIST 1.1 aktualisiert wurden (siehe **Tabelle 2**). Die RECIST-Kriterien sind die weltweit gängigsten Kriterien für die Beurteilung des Therapieansprechens. Auch die European Association for the Study of the liver (EASL) brachte eigene Kriterien heraus (132).

Die WHO-Kriterien und RECIST-Kriterien wurden in erster Linie für die Beurteilung von zytotoxischen Therapien erstellt, können aber bei neueren gezielten molekularen Therapien irreführend sein. Bei gezielten Therapien (z.B. Angiogeneschemmer) wird zwar eine Tumornekrose induziert, die Tumorgröße verringert sich aber zunächst nicht. Neuere Kriterien wie die modified RECIST-Kriterien (mRECIST) zielen deshalb auf die Lebensfähigkeit des Tumorgewebes ab (siehe **Tabelle 2**). (40, 132).

Das „lebensfähige Tumorgewebe“ entspricht laut den mRECIST-Kriterien dem Areal mit einer persistierenden Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase.

Es werden ständig neue Kriterien mit weiteren Modifikationen in Hinblick auf immunmodulierende Therapien erstellt. Verschiedene Kombinationstherapien von immunmodulierenden Medikamenten und Angiogenesehemmern erfordern die ständige Anpassung und Evaluierung der Kriterien (132).

	RECIST 1.0 und 1.1	mRECIST
Komplettes Ansprechen/ Complete response (CR)	Verschwinden aller Zielläsionen (bis zu 2 messbare Leberläsionen) bei RECIST 1.1 zusätzlich: Verschwinden path. Lymphknoten	Verschwinden jeglicher intratumoralen arteriellen Anreicherung in allen Zielläsionen (bis zu 2 messbare Läsionen)
Teilweises Ansprechen/ Partial response (PR)	≥30% Abnahme in Summe der maximalen Durchmesser der Zielläsionen	≥30% Abnahme in Summe der maximalen Durchmesser lebensfähiger Zielläsionen
stabile Erkrankung/ Stable disease (SD)	weder PR noch PD	weder PR noch PD
progressive Erkrankung/ Progressive Disease (PD)	>20% Zunahme in Summe der Durchmesser bei RECIST 1.1 zusätzlich: mindestens 5 mm absolute Zunahme in Summe	>20% Zunahme in Summe der Durchmesser lebensfähiger Zielläsionen

Tabelle 2: Vergleich zwischen RECIST und mRECIST (132)

Funktionelle Methoden wie die DW-MRT und die Perfusionsbildgebung werden gemeinhin für die Beurteilung des Therapieansprechens von Lebertumoren verwendet. Der Einsatz funktioneller Bildgebungsverfahren zur Beurteilung des Tumoransprechens beruht auf drei Hypothesen:

Erstens führen behandlungsbedingte Gewebeveränderungen (z. B. Nekrose, Apoptose, Devaskularisierung usw.) zu Veränderungen der bildgebenden Parameter, die objektiv quantifiziert werden können.

Zweitens gibt es eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gewebeveränderung und den Veränderungen der Bildgebungsmerkmale. So ist zu erwarten, dass Tumore, die besser ansprechen, auch stärkere Veränderungen in den bildgebenden Merkmalen aufweisen.

Und drittens sind die Ausgangsmerkmale der Bildgebung vor Therapiebeginn unterschiedlich bei Tumoren, die objektiv ansprechen, und solchen, die nicht ansprechen.

Dementsprechend kann die verfügbare Literatur in drei Teilbereiche unterteilt werden. Es gibt Literatur, die sich darauf beschränkt, die Beurteilung mittels morphologischer Kriterien wie RECIST und mRECIST durch funktionelle Bildgebung zu bestätigen. Andere Forschungsarbeiten wiederum untersuchen, ob sich durch funktionelle Bildgebung das Ansprechen einer Therapie früher feststellen lässt als durch morphologische Kriterien. Dies hätte klinische Auswirkungen in Bezug auf Behandlungsstrategien.

Schließlich gibt es Literatur, die zeigt, dass sich die Läsionsparameter der funktionellen Bildgebung vor Therapiebeginn zwischen jenen Patienten/Patientinnen, welche auf eine gewisse Therapie ansprechen werden, und jenen Patienten/Patientinnen, welche nicht auf die Therapie ansprechen werden, unterscheiden. Dies ist äußerst interessant, da sich dadurch das Therapiemanagement der Patienten/Patientinnen signifikant verbessern könnte (132).

5.1 HCC

Eine systemische Therapie zur Behandlung des HCC ist für Patienten/Patientinnen mit inoperablen Tumoren zugelassen, bei denen eine lokoregionale Therapie nicht durchführbar ist (133).

Sorafenib ist ein Multikinaseinhibitor und Angiogenesehemmer, der als First-Line-Therapie für fortgeschrittene HCC zum Einsatz kommt (40, 133). Sorafenib wurde bereits 2007 von der Food and Drugs Administration (FDA) zugelassen, doch auch andere Multikinaseinhibitoren wie Lenvatinib, Regorafenib und Cabozantinib kommen mittlerweile zum Einsatz. Daneben gibt es noch Therapien, welche auf den Vascular Endothelial Growth Factor abzielen (anti-VEGF), dazu gehört beispielsweise Bevacizumab. Eine andere Medikamentenklasse ist die der Checkpoint-Inhibitoren, dazu zählt beispielsweise Atezolizumab. Anti-VEGF-Therapien können wiederum mit Checkpoint-Inhibitoren kombiniert werden (z.B. Kombination von Bevacizumab und Atezolizumab als First-Line-Therapie) (133).

Da HCC unter systemischer Therapie nicht zwangsweise schrumpfen, werden einige HCC unter Anwendung der RECIST-Kriterien fälschlicherweise als nicht auf die Therapie ansprechend kategorisiert. Unter mRECIST wiederum zeigt sich in diesen Tumoren sehr wohl eine Abnahme der Kontrastmittelanreicherung. Es wurde jedoch oft in Frage gestellt, ob die eindimensionale Messung in mRECIST die gesamte Tumorlast genau beschreibt. Außerdem wurde bei unregelmäßigen und schlecht definierten HCC-Läsionen eine beträchtliche Variabilität der eindimensionalen Messungen zwischen den Untersuchenden festgestellt (40, 133).

5.1.1 Hepatobiliäre MR-Kontrastmittel

In einer Studie von Öcal et al sollte die potenzielle Wertigkeit der Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme von HCC-Läsionen als Biomarker der Bildgebung bei Patienten/Patientinnen, die Sorafenib erhalten, untersucht werden (134). Diese Studie war eine post-hoc-Analyse von Patientendaten des palliativen Arms der SORAMIC-Studie, in der 312 Patienten/Patientinnen entweder Sorafenib allein (174 Patienten/Patientinnen) oder in Kombination mit selektiver interner Radiotherapie (138 Patienten/Patientinnen) erhielten. Voraussetzung für diese Analyse waren verfügbare HBP-Bilder vor Therapiebeginn (134, 135).

Läsionen mit einer höheren relativen Tumor-Dinatrium-Gadoxetat-Anreicherung als die relative Dinatrium-Gadoxetat-Anreicherung der umgebenden Leber in der HBP wurden als Läsionen mit einer hohen Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme beschrieben. Insgesamt zeigten 51 Patienten/Patientinnen (16,3%) erhöhte Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme. Davon wurden 34 Patienten/Patientinnen mit Sorafenib allein behandelt. Diese Gruppe wiederum hatte ein kürzeres progressionsfreies Überleben (4,5 Monate) als die mit Sorafenib behandelte Gruppe ohne erhöhte Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme (5,95 Monate). Die Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0.61$) (134).

Andere Studien haben gezeigt, dass eine hohe Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme auf eine β -Catenin-Mutation dieser HCC hindeuten könnte, welche mit einer schlechteren Prognose für die Patienten/Patientinnen vergesellschaftet sind. Diese HCC weisen womöglich eine Resistenz sowohl auf Sorafenib als auch auf Checkpointinhibitoren auf (134, 136-139).

Die Autoren Öcal et al zeigen, vorbehaltlich einer Validierung ihrer Ergebnisse in größeren Kohorten, dass die Dinatrium-Gadoxetat-MRT dazu dienen könnte, Patienten/Patientinnen mit zukünftiger Therapieresistenz zu identifizieren und den Entscheidungsprozess zu deren Therapiefindung zu erleichtern (134).

5.1.2 Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT)

Die Wertigkeit des ADC wurde hauptsächlich zur Detektion und Charakterisierung primärer Lebertumore evaluiert, wo die DWI routinemäßig eingesetzt wird. Einige präklinische und klinische Studien haben sich jedoch auch mit der Anwendung der DWI in der Beurteilung des Therapieansprechens des HCC befasst (132).

Eine prospektive Studie von Shirota et al untersuchte den Zusammenhang zwischen dem therapeutischen Ansprechen von Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittenem HCC unter Sorafenib-Therapie und den Parametern der IVIM. Die Läsionen wurden vor der Therapie, sowie eine Woche, zwei und vier Wochen nach der Therapie evaluiert. Die DWI wurden mit b-Werten von 0, 50, 100, 150, 200, 400 und 800 s/mm² durchgeführt. Es wurden die Parameter D, D*, f sowie der ADC gemessen. Das Therapieansprechen wurde nach den mRECIST-Kriterien evaluiert. Von neun Patienten/Patientinnen sprachen sechs auf die Sorafenib-Therapie an und drei nicht.

Vor der Therapie zeigten sich höhere ADC-Werte in Respondern (1.06 ± 0.21) als in Nicht-Respondern (0.85 ± 0.04), der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Der Parameter D zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied vor der Therapie zwischen Responder-Gruppe (1.04 ± 0.23) und Nicht-Responder-Gruppe (0.78 ± 0.06). Wenn Läsionen mit einem D-Wert von $0,8 (10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ oder höher als Responder angesehen wurden, betrug die Sensitivität 100% und die Spezifität 67% zur Einstufung als Responder. Was die Veränderungen der einzelnen Parameter unter der Therapie betrifft, so zeigten die Responder einen Rückgang der Parameter ADC und D, während dies bei den Nicht-Respondern nicht der Fall war. Der Rückgang dieser Parameter war allerdings nicht statistisch signifikant. Der Parameter f zeigte zwar bei Respondern einen Rückgang nach einer Woche Therapie gegenüber dem Ausgangswert, war jedoch nicht statistisch signifikant. Der Parameter D* zeigte keinerlei statistische Signifikanz (140).

Der höhere Wert des Parameters D vor der Therapie bei Respondern könnte darauf hinweisen, dass es damit möglich sein könnte, das Therapieansprechen vorherzusagen. Für den ADC traf dies ebenfalls zu, wenn auch nicht statistisch signifikant. Dies entspricht den Ergebnissen der Autoren Woo et al, die zeigen konnten, dass der Parameter D stärker mit dem histologischen HCC-Grad korreliert als der ADC, da der Parameter D nur die pure Diffusion umfasst, der ADC jedoch auch die Perfusion widerspiegelt (128, 140).

Shirota et al gehen davon aus, dass der Parameter f abnimmt, da Sorafenib die Tumorangiogenese hemmt, was zu einer Unterbrechung und Normalisierung der Tumorgefäße führt. Somit wird die Permeabilität und der Druck auf das Tumorgewebe verringert. Lewin et al wiederum kamen zu gegenteiligen Ergebnissen. Sie gehen davon aus, dass der Parameter f zunimmt, da Sorafenib durch die Normalisierung der Tumorgefäße die Perfusionsrate erhöht (140, 141). Es wurde festgestellt, dass die Parameter f und D* eine

geringe Reproduzierbarkeit aufweisen. Es sollten viele niedrige b-Werte verwendet werden, damit der Parameter f verlässliche Ergebnisse bietet (140, 142).

Die Autoren Shirota et al schlagen vor, dass der IVIM-Parameter D ein nützlicher Biomarker zur Vorhersage des HCC-Therapieansprechens unter Sorafenib sein könnte. Diese Studie sollte jedoch mit einem wesentlich größerem Patientenkollektiv wiederholt werden (140).

5.1.3 CT-Perfusion

Aufgrund der Nachteile klassischer morphologischer Kriterien zur Beurteilung des HCC-Therapieansprechens gibt es ein steigendes Interesse an einer multiparametrischen Analyse, welche neben der morphologischen Reaktion auch funktionelle Informationen über die Tumormikrozirkulation bietet. Die CT-Perfusion könnte hierbei eine frühzeitige und genaue Bewertung der Wirksamkeit einer gezielten Therapie bieten (40).

Nach der Behandlung mit Sorafenib zeigen sich Änderungen der CT-Perfusionsparameter schneller als morphologische Veränderungen (40, 143, 144). Eine Studie von Ippolito et al konnte eine deutliche Abnahme einiger CT-Perfusionsparameter in Patienten/Patientinnen, in denen die Erkrankung nicht fortschritt, zeigen (40, 144). Diese Studie inkludierte 22 Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittenen HCC. CT-Perfusionsbildgebungen wurden unmittelbar vor und zwei Monate nach der Sorafenib-Therapie durchgeführt. In 5 der 22 Patienten/Patientinnen schritt die Krankheit trotz Therapie fort. Die Gruppe, welche auf Sorafenib ansprach, zeigte eine signifikante Reduktion der hepatischen Perfusion (HP) und der AP, wohingegen sich in der Nicht-Responder-Gruppe keine Änderung dieser Parameter zeigte. In der Respondergruppe zeigte die prozentuale Veränderung der HP in den Zielläsionen während der Behandlung einen signifikanten Unterschied ($p=0,04$) zwischen der Gruppe mit komplettem Ansprechen (79% Abnahme) und der Gruppe mit teilweisem Ansprechen oder stabiler Erkrankung (16 % Abnahme) (144). Außerdem war eine HP-Abnahme ab 33% mit einem erhöhten Therapieansprechen assoziiert, insgesamt zeigt das, dass die CT-Perfusionsparameter mit den unterschiedlichen Graden des Therapieansprechens korrelieren (40, 144).

Eine Studie von Kaufmann et al untersuchte die prognostische Wertigkeit der CT-Perfusion im Vergleich mit den mRECIST-Kriterien bei HCC-Patienten/HCC-Patientinnen mit einer Sorafenib-Therapie. Die CT-Perfusionsbildgebungen und die kontrastmittelverstärkten Multiphasen-CT zur Bestimmung der mRECIST-Klassen der 28 Patienten/Patientinnen

wurden vor der Therapie und zwei Monate danach durchgeführt. Vier Monate nach der Therapie wurde ebenfalls eine Kontrollbildgebung zur mRECIST-Bestimmung durchgeführt. Laut den mRECIST-Kriterien zeigten alle Patienten/Patientinnen nach zwei Monaten eine stabile Erkrankung. Nach vier Monaten zeigten 46% der Patienten/Patientinnen eine stabile Erkrankung und 54% der Patienten/Patientinnen eine progressive Erkrankung. In der CT-Perfusionsbildgebung nach 2 Monaten konnte bei Patienten/Patientinnen mit stabiler Erkrankung ein signifikanter Rückgang der Perfusionsparameter BF, BV, AP und HPI sowie ein signifikanter Anstieg der MTT ($p < 0,05$) im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden, während Patienten/Patientinnen mit progressiver Erkrankung einen signifikanten Anstieg von HPI, BF und BV aufwiesen (145). Somit könnte die CT-Perfusion dazu verwendet werden, eine Stabilisierung der Krankheit vorauszusagen (40, 145).

Eine Studie von Nakamura et al mit 36 Patienten/Patientinnen, untersuchte, ob CT-Perfusionsparameter als Biomarker zur Prognose des HCC unter Sorafenib-Therapie geeignet sind. Dazu wurden vor der Therapie und eine Woche danach CT-Perfusionsbildgebungen durchgeführt. Die Gesamtüberlebensrate war höher bei Patienten/Patientinnen mit einem Tumor-AP-Parameter größer als 71,7 mL/min/100 mL vor der Therapie. Ein Tumor-AP-Verhältnis (AP nach der Therapie geteilt durch AP vor der Therapie) $\leq 1,1$ war ebenfalls mit einer besseren Überlebensrate vergesellschaftet (146). Obwohl HCC mit einer schlechteren Prognose einen höheren Blutfluss und ein höheres Blutvolumen aufweisen, zeigte sich in dieser Studie das Gegenteil, da Patienten/Patientinnen mit einem höheren initialen AP-Parameter eine bessere Prognose aufwiesen. Eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch liegt darin, dass wenn das Tumorwachstum seine Blutversorgung überschreitet, es vermehrt zu intratumoraler Hypoxie, Nekrose und einem aggressiveren Tumorphänotyp kommt. Deshalb nimmt die Tumorkaskularisierung ab (40, 146).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten CT-Perfusionsstudien gezeigt haben, dass höhere CT-Perfusionswerte bei Studienbeginn mit einem besseren Ansprechen auf eine antiangiogene Behandlung korrelieren und daher einen frühen prognostischen Faktor darstellen (40). Bis dato ist die Studienlage jedoch auf kleine Patientenkollektive beschränkt. Es sind größere klinische Studien mit besserer Untersuchungsstandardisierung nötig, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern (40, 80).

5.1.4 MR-Spektroskopie

Eine Tierstudie von Yang et al untersuchte die Wertigkeit der Protonen-MR-Spektroskopie zur Evaluierung des antitumorösen Effekts von Brivanib in einem HCC-Xenograft-Modell. Brivanib ist ein oral verfügbarer selektiver Inhibitor von VEGF-Rezeptoren und Rezeptoren des Fibroblast-Growth-Factor (FGF), welcher das Wachstum und die Neoangiogenese des HCC hemmt.

Dazu wurden menschliche HCC-Zellen in Mäuse implantiert. Ab einer gewissen entwickelten Tumorgroße wurden die Mäuse in zwei Gruppen aufgeteilt: 7 Mäuse erhielten Brivanib, die 8 Mäuse der Kontrollgruppe nicht. Nach 18 Tagen wurden die Mäuse getötet und das Tumorgewebe wurde einer ex-vivo-MR-Spektroskopie unterzogen.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der cholinhaltigen Metaboliten in der Brivanib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Konzentration von Phosphocholin in der Brivanib-Gruppe betrug $5.54 \pm 0.97 \mu\text{mol/g}$ und in der Kontrollgruppe $6.56 \pm 1.28 \mu\text{mol/g}$. Die Konzentration von Glycerophosphocholin in der Brivanib-Gruppe betrug $2.45 \pm 0.18 \mu\text{mol/g}$ und in der Kontrollgruppe $3.49 \pm 0.82 \mu\text{mol/g}$.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die zusätzlichen Informationen, die durch die Protonen-MR-Spektroskopie-Stoffwechselprofilierung gewonnen werden, ein praktikables Instrument zur Bewertung des therapeutischen Ansprechens durch die Quantifizierung der veränderten Stoffwechselprofile nach der Behandlung mit therapeutischen Wirkstoffen sein könnten (147).

5.1.5 Texturanalyse

Bisher wurden nur wenige Studien zur Anwendung der Texturanalyse in der Evaluierung des HCC-Therapieansprechens unter systemischer Therapie veröffentlicht (148).

Eine Studie von Mulé et al untersuchte die Wertigkeit der CT-Texturanalyse vor Therapiebeginn zur Prädiktion des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Überlebenszeit bei 92 Patienten/Patientinnen mit HCC, welche Sorafenib erhielten. Es wurden Bilder der arteriellen und der portalvenösen Phase ausgewertet. Die Läsionsheterogenität wurde visuell nach einer 4-Punkte-Skala bewertet. Eine Texturanalyse wurde mit unterschiedlichen Filtern mit feiner bis grober Textur durchgeführt. Die

Trainingskohorte bestand aus 70% der Patienten/Patientinnen, die Validierungskohorte aus 30%.

Die visuelle Analyse der Tumorheterogenität korrelierte mit dem Texturparameter Entropie sowohl in arteriellen als auch in portalvenösen Bildern. Kein Texturparameter der arteriellen Phase zeigte signifikante Unterschiede zur Vorhersage von Gesamtüberleben oder progressionsfreier Überlebenszeit. Kein Texturparameter in der portalvenösen Phase war signifikant mit der progressionsfreien Überlebenszeit assoziiert.

Die von der portalvenösen Phase abgeleitete Entropie bei feiner, mittlerer und grober Texturskala wurde als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben identifiziert und in der Validierungskohorte bestätigt. Der Unterschied der medianen Überlebenszeit zwischen Patienten/Patientinnen in der Validierungskohorte mit Entropiewerten unter und über dem identifizierten Schwellenwert betrug 272 Tage (mit feiner Textur) und 741 Tage (mit mittlerer und grober Textur).

Bei infiltrativen HCC lässt sich oftmals eine minimale spätarterielle Anreicherung beobachten. Infiltrative HCC lassen sich besser in der portalvenösen Phase darstellen, da das (heterogene) Washout-Verhalten in der Regel zur Geltung kommt. Dies könnte erklären, warum die Entropie, welche die Tumorheterogenität widerspiegelt, in der portalvenösen Phase eine bessere prognostische Signifikanz aufweist (149).

Radiomics könnte auch für die Vorhersage des Therapieansprechens von HCC-Läsionen, welche mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, nützlich sein (148).

Sun et al entwickelten und validierten eine Radiomics-Signatur, welche auf einer Kombination von kontrastmittelverstärkten CT-Bildern mit RNA-sequenzierten genomischen Daten von Tumorbiopsien zur Beurteilung von tumorinfiltrierenden CD8⁺-T-Zellen basiert. Das Patientenkollektiv wurde mit anti-PD1-Monotherapie oder anti-PDL1-Monotherapie behandelt. Patienten/Patientinnen mit einem hohen Radiomics-Wert vor Therapiebeginn, welcher sich größtenteils aus GLRL-Merkmalen ableitet, hatten eine höhere Chance auf ein objektives Ansprechen nach 3 Monaten und 6 Monaten. Weiters wiesen die Patienten/Patientinnen mit hohem Radiomics-Score mit 24,3 Monaten ein höheres medianes Gesamtüberleben als die Patienten/Patientinnen mit niedrigem Radiomics-Score (11,5 Monate) auf (148, 150).

In einer anderen Studie von Liao et al konnte ein auf Radiomics basierender Biomarker die Infiltration von HCC durch tumorinfiltrierende CD8⁺-T-Zellen vorhersagen, was wiederum

mit dem Therapieansprechen auf anti-PD1-Immuntherapie und anti-PDL1-Immuntherapie vergesellschaftet ist. Dazu wurden ebenfalls kontrastmittelverstärkte CT-Bilder ausgewertet. Ein höherer Score korrelierte mit einem besseren Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben (148, 151). Die Radiomics-Scores dieser Studien basierten zum großen Teil auf GLRL und GLCM-Merkmalen (148, 150, 151).

Eine verbesserte Identifizierung von Patienten/Patientinnen, die auf neuartige Immuntherapeutika ansprechen, könnte eine personalisierte Behandlungsstrategie ermöglichen.

Die bis jetzt durchgeführten Radiomics-Studien zum HCC-Therapieansprechen basieren auf kleinen Kohorten. Es bedarf größerer Studien, bevor es zu einer breiten klinischen Anwendung kommen kann. Die Anwendung von Deep-Learning in der Beurteilung des HCC-Therapieansprechens ist eine spannende Zukunftsaussicht für die Charakterisierung der Tumoraggressivität, Vorhersage der Immunantwort und des Behandlungsergebnisses der Patienten/Patientinnen (148).

6 Diskussion

Für diese Arbeit wurden funktionelle Verfahren untersucht, welche in unterschiedlicher Häufigkeit im klinischen Kontext angewandt werden. Die Texturanalyse stellt ein morphologisches Verfahren dar. Die Wertigkeit der hier untersuchten Verfahren wurde für verschiedene Fragestellungen evaluiert: Diagnose des HCC in der zirrhotischen Leber und Charakterisierung von HCC-Vorstufen, Differenzierung zwischen HCA und FNH in der nicht-zirrhotischen Leber und Evaluierung des HCC-Therapieansprechens bei systemischen Therapien.

Die Dinatrium-Gadoxetat-MRT und DW-MRT sind Verfahren, welche klinisch routinemäßig eingesetzt werden. Insbesondere zur Detektion von HCC in Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose gibt es dazu eine umfassende Datenlage.

Auch weniger klinisch etablierte funktionelle Verfahren wie die CT- und MR-Perfusion und die IVIM als Teilgebiet der DWI werden in dieser Arbeit untersucht. Zur CT-Perfusion gibt es insbesondere zur Evaluierung des HCC-Therapieansprechens einige Studien.

Die MR-Spektroskopie ist ein experimentelles Verfahren, welches in der Leberbildgebung noch nicht in der klinischen Routine zum Einsatz kommt. Hierzu wurden einige wenige präklinische Studien und Tierstudien durchgeführt.

Zum morphologischen Verfahren der Texturanalyse wurden vor allem in den letzten Jahren vermehrt Studien publiziert. Einige Reviews und Studien untersuchten die Rolle der Texturanalyse zur HCC-Detektion. Auch zur Differenzierung zwischen HCA und FNH wurden bereits einige Studien durchgeführt. Zum HCC-Therapieansprechen zeigten erste Studien ermutigende Resultate.

Auf andere Verfahren, wie beispielsweise nuklearmedizinische Verfahren, wurde in dieser Arbeit nicht explizit eingegangen. Interventionelle bzw. lokoregionale Verfahren wurden für die Beurteilung des HCC-Therapieansprechens ausgeschlossen.

Die Dinatrium-Gadoxetat-MRT wird routinemäßig zur HCC-Detektion in Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose angewandt. Insbesondere in der Kombination mit der DWI zeigen zahlreiche Studien und Metaanalysen eine hohe Sensitivität und Spezifität in der HCC-Früherkennung. Sie ist nützlich zur Erkennung atypischer HCC und Unterscheidung klinisch relevanter HCC-Vorstufen.

Es gibt zwar Screening-Studien, welche der DWI als alleinige Sequenz eine hohe Spezifität zur HCC-Diagnose bescheinigen, jedoch sollte sie nicht als alleinstehende Untersuchung angesehen werden. Ein Algorithmus, welcher Dinatrium-Gadoxetat-MRT und DWI kombiniert, zeigt sehr hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zur Einstufung von HGDN und Früh-HCC/HCC.

Die Datenlage zur IVIM in der HCC-Detektion ist noch sehr beschränkt, hier sollten auch aufgrund von besserer Reproduzierbarkeit mehr Studien durchgeführt werden.

Bezüglich der Anwendung der CT-Perfusion zur Detektion von HCC gibt es noch wenige Studien mit kleinen Patientenkollektiven sowie kaum Studien zur Charakterisierung von HCC-Vorstufen. Ein Nachteil dieser Methode ist die hohe Strahlenbelastung, welche für eine Screeninguntersuchung problematisch sein könnte. Zur MR-Perfusion gibt es noch sehr wenige Studien. Ein weiterer Nachteil von Perfusionsbildgebungen für die klinische Anwendung ist der hohe zeitliche Aufwand.

Die MR-Spektroskopie bietet aufgrund der möglichen Messung von (Tumor)-Stoffwechselmetaboliten einen interessanten Ansatz für die Charakterisierung von HCC, welcher sich grundlegend von anderen klassischen Bildgebungsmodalitäten unterscheidet. In In-vivo- und In-vitro-Studien zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen gesundem Lebergewebe und HCC. Weiters könnten Patienten/Patientinnen mit höheren Cholinwerten leichter ein HCC entwickeln. Bis dato ist diese Untersuchungsmethode in der Studienlage jedoch vernachlässigt worden. Bei entsprechendem klinischem Nutzen könnte die Protonen-MR-Spektroskopie in Zukunft mit relativ wenig Zeitaufwand leicht in ein MR-Untersuchungsprotokoll integriert werden, da keine zusätzliche Hardware nötig ist. Dazu wären jedoch noch wesentlich mehr klinische Studien mit größeren Patientenkollektiven vonnöten.

Die Texturanalyse ist eine aufstrebende Methode der morphologischen Bildgebung, welche auf unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten angewandt werden kann. Sie könnte in Zukunft zur HCC-Detektion zur Hilfe gezogen werden. Bezüglich der Charakterisierung von HCC-Vorstufen ist die Studienlage jedoch noch mangelhaft. Es konnten jedoch gute Ergebnisse zur Prädiktion einer mikrovaskulären Invasion und zur Bestimmung der Aggressivität im Vergleich mit histologischem Grading aufgezeigt werden.

In der Differenzierung zwischen HCA und FNH stellt die Dinatrium-Gadoxetat-MRT ein etabliertes Verfahren dar. Ein Nachteil ist, dass bestimmte Subtypen von HCA leicht mit FNH verwechselt werden. Hier sollten auch die Aufnahmemuster berücksichtigt werden.

Zur Differenzierung zwischen HCA und FNH ist die DWI als alleinige Sequenz inadäquat. Es zeigten sich zwar Unterschiede in den ADC-Werten zwischen den unterschiedlichen Tumoren, es gibt jedoch Überlappungen.

Insbesondere bei atypischen HCA, welche keine Hypointensität in der HBP der Dinatrium-Gadoxetat-MRT zeigen, könnte die Texturanalyse gutes klinisches Potential zur Differentialdiagnose bieten. In mehreren Studien zeigten sich deutliche Unterschiede in den Texturparametern, welche die Differenzierung zwischen HCA und FNH ermöglichen. In der Differenzierung zwischen den einzelnen Subgruppen des HCA zeigten sich allerdings bis dato keine signifikanten Resultate. Insgesamt sind die Ergebnisse zur Differenzierung zwischen HCA und FNH ermutigend und rechtfertigen weitere Studien.

Zur Evaluierung des Therapieansprechens von HCC werden die klassischen Therapiekriterien zunehmend von neueren Therapiekriterien abgelöst, was mit der Entwicklung von neuen gezielten Therapieansätzen zusammenhängt.

Zur Dinatrium-Gadoxetat-MRT wurden eher wenige Studien für die Beurteilung des HCC-Therapieansprechens durchgeführt. Eine erhöhte Dinatrium-Gadoxetat-Aufnahme in der HBP könnte jedoch mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sein.

In der IVIM zeigten sich Unterschiede in der Änderung der Parameter unter laufender Sorafenib-Therapie zwischen Respondern und Nicht-Respondern. Der Parameter D könnte ein nützlicher Biomarker zur Evaluierung des HCC-Therapieansprechens sein. Hier zeigte sich eine höhere statistische Signifikanz des IVIM-Parameters D als des ADC der klassischen DWI zwischen Respondern und Nicht-Respondern. Der Vorteil der IVIM liegt hierbei, dass unterschiedliche Aspekte der Tumorblutversorgung gemessen werden können. Hierbei sind jedoch noch mehrere Studien mit größeren Patientenkollektiven nötig.

Ein großer Vorteil der CT-Perfusion in der Beurteilung des Ansprechens eines HCC auf systemische Therapie gegenüber den klassischen morphologischen Bildgebungsverfahren ist, dass das Ansprechen einer Therapie schneller sichtbar ist, da sich in Respondern eine Abnahme der CT-Perfusionsparameter zeigt, noch bevor dies in klassischer Bildgebung durch Größenänderung sichtbar wird. Es gibt jedoch noch Probleme in der Untersuchungsstandardisierung. Außerdem wurden die bisherigen Studien mit kleinen Patientenkollektiven durchgeführt, hier sind größere Studien nötig.

Zur Beurteilung des HCC-Therapieansprechens mittels MR-Spektroskopie konnten Tierstudien eine Reduktion der cholinhaltigen Metaboliten bei Ratten unter systemischer Therapie zeigen. Dies könnte in Zukunft auch klinisches Potential bieten.

Bezüglich der Evaluierung der Texturanalyse zur Beurteilung des HCC-Therapieansprechens konnte gezeigt werden, dass die Entropie in der portalvenösen Phase der Multiphasen-CT ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben von Patienten/Patientinnen unter Sorafenib-Therapie ist. Erste multidisziplinäre Studien zeigen auch, wie genomische und histopathologische Daten mit CT-Texturanalyseparametern kombiniert werden können, um Radiomics-Signaturen zu erstellen, welche das Verhalten von tumorinfiltrierenden CD8⁺-T-Zellen evaluieren und so das Ansprechen auf eine Immuntherapie vorhersagen können.

In Zukunft könnten Radiomics-Signaturen dazu dienen, Patienten/Patientinnen zu identifizieren, welche auf bestimmte gezielte Immuntherapien ansprechen. Somit könnte die Immunantwort und letztendlich das Therapieansprechen vorhergesagt werden. Die Tumoraggressivität könnte charakterisiert werden, um die Prognose besser abzuschätzen. Für diese Ansätze werden Deep-Learning-Methoden zum Einsatz kommen.

7 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. Bauchhöhle, Cavitas abdominis (abdominalis). In: Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19th ed. Berlin: De Gruyter; 2012. p. 511-601.
2. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat*. 2014;27(5):764-9.
3. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology*. 2014;272(2):322-44.
4. Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel JHD. Anatomy of the liver: An outline with three levels of complexity – A further step towards tailored territorial liver resections. *Journal of Hepatology*. 2014;60(3):654-62.
5. Husainy MA, Sayyed F, Peddu P. Typical and atypical benign liver lesions: A review. *Clin Imaging*. 2017;44:79-91.
6. Vardakostas D, Damaskos C, Garmpis N, Antoniou EA, Kontzoglou K, Kouraklis G, et al. Minimally invasive management of hepatic cysts: indications and complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(5):1387-96.
7. Schirmacher P, Dienes HP, Jochum W, Trauner M, Lackner C. Leber und intrahepatische Gallenwege. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H, editors. *Lehrbuch Pathologie*. 5th ed. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2012. p. 623-65.
8. Mamone G, Di Piazza A, Carollo V, Cannataci C, Cortis K, Bartolotta TV, et al. Imaging of hepatic hemangioma: from A to Z. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(3):672-91.
9. Ojili V, Tirumani SH, Gunabushanam G, Nagar A, Surabhi VR, Chintapalli KN, et al. Abdominal hemangiomas: a pictorial review of unusual, atypical, and rare types. *Can Assoc Radiol J*. 2013;64(1):18-27.
10. Bastati-Huber N, Pötter-Lang S, Ba-Ssalamah A. Fokale noduläre Hyperplasie und hepatozelluläres Adenom. *Der Radiologe*. 2015;55(1):18-26.
11. Herman P, Fonseca GM, Kruger JAP, Jeismann VB, Coelho FF. Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Adenoma in the Era of Molecular Biology: An Experience-Based Surgeons' Perspective. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;25(6):1494-502.

12. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 4th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2017. p. 507-24.
13. Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. Liver Masses: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(9):1414-29.
14. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. *Eur J Radiol*. 2017;97:76-82.
15. Bakoyiannis A. Rare cystic liver lesions: A diagnostic and managing challenge. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(43):7603.
16. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272(3):635-54.
17. Xiong J, Luo J, Bian J, Wu J. Overall diagnostic accuracy of different MR imaging sequences for detection of dysplastic nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022;32(2):1285-96.
18. Chun YS, Zimmitti G. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2013;190:101-10.
19. Ba-Ssalamah A, Moritz T, Dock W. Leber. In: Breitsenseher M, Pokieser P, Lechner G, editors. *Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik: Univ. Publ. 3.0*; 2012. p. 387-406.
20. Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, Mino-Kenudson M, Harisinghani MG, Ganesan K. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(6):1637-49.
21. Bellerive C, Ouellet E, Kamaya A, Singh AD. Liver Imaging Techniques: Recognition of Uveal Melanoma Metastases. *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(4):254-60.
22. Auer TA, Walter-Rittel T, Geisel D, Schöning W, Schmelzle M, Müller T, et al. HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in Gd-EOB MRI. *BMC Medical Imaging*. 2021;21(1).
23. Minami Y, Kudo M. Hepatic malignancies: Correlation between sonographic findings and pathological features. *World J Radiol*. 2010;2(7):249-56.
24. Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien PA, Muschel RJ, D'Angelica MI, Endo I, et al. Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):27.

25. Celik H, Ozdemir H, Yücel C, Gultekin S, Oktar SO, Arac M. Characterization of hyperechoic focal liver lesions: quantitative evaluation with pulse inversion harmonic imaging in the late phase of levovist. *J Ultrasound Med.* 2005;24(1):39-47.
26. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. From the Archives of the AFIP. *RadioGraphics.* 1999;19(2):453-71.
27. Ronot M, Clift AK, Vilgrain V, Frilling A. Functional imaging in liver tumours. *J Hepatol.* 2016;65(5):1017-30.
28. Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. *Wie funktioniert MRI? 7th ed.* Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 109-39.
29. Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment. *Invest Radiol.* 2011;46(9):556-66.
30. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology.* 2014;273(1):30-50.
31. Jiang H-Y, Chen J, Xia C-C, Cao L-K, Duan T, Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World Journal of Gastroenterology.* 2018;24(22):2348-62.
32. Kambadakone AR, Fung A, Gupta RT, Hope TA, Fowler KJ, Lyshchik A, et al. LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(1):56-74.
33. Renzulli M, Clemente A, Brocchi S, Milandri M, Lucidi V, Vukotic R, et al. LI-RADS: a great opportunity not to be missed. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(3):283-8.
34. Agnello F. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver in the era of gadoxetic acid. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(1):103.
35. Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiol.* 2010;76(3):348-58.
36. Nanz D. Diffusionsbildgebung. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. *Wie funktioniert MRI? 7th ed.* Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 99-104.
37. Granata V, Fusco R, Amato DM, Albino V, Patrone R, Izzo F, et al. Beyond the vascular profile: conventional DWI, IVIM and kurtosis in the assessment of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(13):7284-93.

38. Navin PJ, Venkatesh SK. Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Imaging and Recent Advances. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019;7(1):1-14.
39. Ronot M, Leparq B, Van Beers BE, Vilgrain V. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease. *Abdominal Radiology*. 2020;45(11):3496-506.
40. Ippolito D, Pecorelli A, Querques G, Drago SG, Maino C, Franzesi CT, et al. Dynamic Computed Tomography Perfusion Imaging: Complementary Diagnostic Tool in Hepatocellular Carcinoma Assessment From Diagnosis to Treatment Follow-up. *Acad Radiol*. 2019;26(12):1675-85.
41. Thng CH, Koh TS, Collins DJ, Koh DM. Perfusion magnetic resonance imaging of the liver. *World J Gastroenterol*. 2010;16(13):1598-609.
42. Pahwa S, Liu H, Chen Y, Dastmalchian S, O'Connor G, Lu Z, et al. Quantitative perfusion imaging of neoplastic liver lesions: A multi-institution study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4990.
43. Weishaupt D, Nanz D. Bildgebung jenseits von Morphologie und Struktur. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. *Wie funktioniert MRI? 7th ed*. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 105-8.
44. Qayyum A. MR spectroscopy of the liver: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2009;29(6):1653-64.
45. ter Voert EG, Heijmen L, van Laarhoven HW, Heerschap A. In vivo magnetic resonance spectroscopy of liver tumors and metastases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(47):5133-49.
46. Wang D, Li Y. 1H Magnetic Resonance Spectroscopy Predicts Hepatocellular Carcinoma in a Subset of Patients With Liver Cirrhosis: A Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1066.
47. Lewis S, Hectors S, Taouli B. Radiomics of hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(1):111-23.
48. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics*. 2017;37(5):1483-503.
49. Hoogenboom TC, Thursz M, Aboagye EO, Sharma R. Functional imaging of hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncology*. 2016;3(2):137-53.

50. Inchingolo R, Faletti R, Grazioli L, Tricarico E, Gatti M, Pecorelli A, et al. MR with Gd-EOB-DTPA in assessment of liver nodules in cirrhotic patients. *World J Hepatol.* 2018;10(7):462-73.
51. Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(12):1505-18.
52. Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Detection of Small Hepatocellular Carcinoma Measuring Up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology.* 2016;278(1):82-94.
53. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhu J, et al. Is liver-specific gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging a reliable tool for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease? *Dig Dis Sci.* 2013;58(11):3313-25.
54. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):456-63.
55. Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis.* 2020;7(3):308-19.
56. Joo I, Lee JM, Lee DH, Jeon JH, Han JK, Choi BI. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? *Eur Radiol.* 2015;25(10):2859-68.
57. Choi JW, Lee JM, Kim SJ, Yoon JH, Baek JH, Han JK, et al. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker. *Radiology.* 2013;267(3):776-86.
58. Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, Granito A, Vasuri F, Tovoli F, et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm. *Gut.* 2018;67(9):1674-82.
59. Ippolito D, Inchingolo R, Grazioli L, Drago SG, Nardella M, Gatti M, et al. Recent advances in non-invasive magnetic resonance imaging assessment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(23):2413-26.

60. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology*. 2010;254(1):47-66.
61. Lim KS. Diffusion-weighted MRI of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Clin Radiol*. 2014;69(1):1-10.
62. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology*. 2008;246(3):812-22.
63. Chan MV, Huo YR, Trieu N, Mitchell A, George J, He E, et al. Noncontrast MRI for Hepatocellular Carcinoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis - A Potential Surveillance Tool? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):44-56.e2.
64. Li X, Li C, Wang R, Ren J, Yang J, Zhang Y. Combined Application of Gadoteric Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Diagnosis of Chronic Liver Disease-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144247.
65. Tramontano L, Cavaliere C, Salvatore M, Brancato V. The Role of Non-Gaussian Models of Diffusion Weighted MRI in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(12).
66. Hectors SJ, Wagner M, Besa C, Bane O, Dyvorne HA, Fiel MI, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinoma: Is there a correlation with flow and perfusion metrics obtained with dynamic contrast-enhanced MRI? *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(4):856-64.
67. Hectors SJ, Wagner M, Besa C, Huang W, Taouli B. Multiparametric FDG-PET/MRI of Hepatocellular Carcinoma: Initial Experience. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:5638283.
68. Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr*. 2010;34(4):506-12.
69. Inchingolo R, De Gaetano AM, Curione D, Ciresa M, Miele L, Pompili M, et al. Role of diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient and correlation with hepatobiliary phase findings in the differentiation of hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules in cirrhotic liver. *Eur Radiol*. 2015;25(4):1087-96.

70. Park MJ, Kim YK, Lee MH, Lee JH. Validation of diagnostic criteria using gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma (≤ 2.0 cm) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis. *Acta Radiol.* 2013;54(2):127-36.
71. Zhong X, Tang H, Lu B, You J, Piao J, Yang P, et al. Differentiation of Small Hepatocellular Carcinoma From Dysplastic Nodules in Cirrhotic Liver: Texture Analysis Based on MRI Improved Performance in Comparison Over Gadoxetic Acid-Enhanced MR and Diffusion-Weighted Imaging. *Front Oncol.* 2019;9:1382.
72. Shin SK, Kim YS, Choi SJ, Shim YS, Jung DH, Kwon OS, et al. Characterization of small (≤ 3 cm) hepatic lesions with atypical enhancement feature and hypointensity in hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in cirrhosis: A STARD-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7278.
73. Kalarakis G, Perisinakis K, Akoumianakis E, Karageorgiou I, Hatzidakis A. CT liver perfusion in patients with hepatocellular carcinoma: can we modify acquisition protocol to reduce patient exposure? *Eur Radiol.* 2021;31(3):1410-9.
74. Haj-Mirzaian A, Kadivar A, Kamel IR, Zaheer A. Updates on Imaging of Liver Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(5):46.
75. Ippolito D, Sironi S, Pozzi M, Antolini L, Invernizzi F, Ratti L, et al. Perfusion CT in cirrhotic patients with early stage hepatocellular carcinoma: assessment of tumor-related vascularization. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):148-52.
76. Fischer MA, Kartalis N, Grigoriadis A. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol.* 2015;25.
77. Fischer MA, Marquez HP, Gordic S, Leidner B, Klotz E, Aspelin P, et al. Arterio-portal shunts in the cirrhotic liver: perfusion computed tomography for distinction of arterialized pseudolesions from hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2017;27(3):1074-80.
78. Lee DH, Lee JM, Klotz E, Han JK. Multiphasic Dynamic Computed Tomography Evaluation of Liver Tissue Perfusion Characteristics Using the Dual Maximum Slope Model in Patients With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Feasibility Study. *Invest Radiol.* 2016;51(7):430-4.

79. Hatzidakis A, Perisinakis K, Kalarakis G, Papadakis A, Savva E, Ippolito D, et al. Perfusion-CT analysis for assessment of hepatocellular carcinoma lesions: diagnostic value of different perfusion maps. *Acta Radiol.* 2019;60(5):561-8.
80. Nakamura Y, Higaki T, Honda Y, Tatsugami F, Tani C, Fukumoto W, et al. Advanced CT techniques for assessing hepatocellular carcinoma. *Radiol Med.* 2021;126(7):925-35.
81. Tsushima Y, Funabasama S, Aoki J, Sanada S, Endo K. Quantitative perfusion map of malignant liver tumors, created from dynamic computed tomography data. *Acad Radiol.* 2004;11(2):215-23.
82. Sahani DV, Holalkere NS, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience. *Radiology.* 2007;243(3):736-43.
83. Miles KA, Lee TY, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1430-41.
84. García-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, Baleato-González S, Garrido M, León L, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(1):8-19.
85. Ippolito D, Sironi S, Pozzi M, Antolini L, Ratti L, Meloni F, et al. Perfusion computed tomographic assessment of early hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease: initial observations. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(6):855-8.
86. Li JP, Feng GL, Li DQ, Wang HB, Zhao DL, Wan Y, et al. Detection and differentiation of early hepatocellular carcinoma from cirrhosis using CT perfusion in a rat liver model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(6):612-8.
87. Song Q, Guo Y, Yao X, Rao S, Qian C, Ye D, et al. Comparative study of evaluating the microcirculatory function status of primary small HCC between the CE (DCE-MRI) and Non-CE (IVIM-DWI) MR Perfusion Imaging. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(6):2575-83.
88. Thng CH, Koh TS, Collins D, Koh DM. Perfusion imaging in liver MRI. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014;22(3):417-32.
89. Guan S. Assessment of hemodynamics in precancerous lesion of hepatocellular carcinoma: Evaluation with MR perfusion. *World Journal of Gastroenterology.* 2007;13(8):1182.

90. Dong AS, Tian JM, Lu JP, Zuo CJ, Wang L, Wang J. [In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2009;31(2):151-4.
91. Soper R, Himmelreich U, Painter D, Somorjai RL, Lean CL, Dolenko B, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma and its precursors using proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy. *Pathology*. 2002;34(5):417-22.
92. Harding-Theobald E, Louissaint J, Maraj B, Cuaresma E, Townsend W, Mendiratta-Lala M, et al. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(7):890-901.
93. Dankerl P, Cavallaro A, Tsymbal A, Costa MJ, Suehling M, Janka R, et al. A retrieval-based computer-aided diagnosis system for the characterization of liver lesions in CT scans. *Acad Radiol*. 2013;20(12):1526-34.
94. Song S, Li Z, Niu L, Zhou X, Wang G, Gao Y, et al. Hypervascular hepatic focal lesions on dynamic contrast-enhanced CT: preliminary data from arterial phase scans texture analysis for classification. *Clin Radiol*. 2019;74(8):653.e11-e18.
95. Stocker D, Marquez HP, Wagner MW, Raptis DA, Clavien PA, Boss A, et al. MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Heliyon*. 2018;4(11):e00987.
96. Li Z, Mao Y, Huang W, Li H, Zhu J, Li W, et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):42.
97. Oyama A, Hiraoka Y, Obayashi I, Saikawa Y, Furui S, Shiraishi K, et al. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach. *Sci Rep*. 2019;9(1):8764.
98. Wu J, Liu A, Cui J, Chen A, Song Q, Xie L. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):23.
99. Mokrane FZ, Lu L, Vavasseur A, Otal P, Peron JM, Luk L, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol*. 2020;30(1):558-70.

100. Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, et al. Heterogeneity of non-cancerous liver parenchyma on gadoxetic acid-enhanced MRI: an imaging biomarker for hepatocellular carcinoma development in chronic liver disease. *Clin Radiol*. 2016;71(5):432-7.
101. Rosenkrantz AB, Pinnamaneni N, Kierans AS, Ream JM. Hypovascular hepatic nodules at gadoxetic acid-enhanced MRI: whole-lesion hepatobiliary phase histogram metrics for prediction of progression to arterial-enhancing hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):63-70.
102. Zhou W, Zhang L, Wang K, Chen S, Wang G, Liu Z, et al. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(5):1476-84.
103. Miranda Magalhaes Santos JM, Clemente Oliveira B, Araujo-Filho JAB, Assuncao-Jr AN, de MMFA, Carlos Tavares Rocha C, et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: a review of basic principles, applications, and limitations. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(2):342-53.
104. Xu X, Zhang HL, Liu QP, Sun SW, Zhang J, Zhu FP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;70(6):1133-44.
105. Feng ST, Jia Y, Liao B, Huang B, Zhou Q, Li X, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2019;29(9):4648-59.
106. Cannella R, Borhani AA, Minervini MI, Tsung A, Furlan A. Evaluation of texture analysis for the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma on contrast-enhanced CT images. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(4):1323-30.
107. Cannella R, Rangaswamy B, Minervini MI, Borhani AA, Tsung A, Furlan A. Value of Texture Analysis on Gadoxetic Acid-Enhanced MRI for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Focal Nodular Hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(3):538-46.
108. Zarghampour M, Fouladi DF, Pandey A, Ghasabeh MA, Pandey P, Varzaneh FN, et al. Utility of volumetric contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI in differentiating between common primary hypervascular liver tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(4):1080-90.

109. Guo Y, Li W, Cai W, Zhang Y, Fang Y, Hong G. Diagnostic Value of Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging to Distinguish HCA and Its Subtype from FNH: A Systematic Review. *International Journal of Medical Sciences*. 2017;14(7):668-74.
110. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, Verheij J, Reitsma JB, Terpstra V, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):26-34.
111. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoteric acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*. 2012;262(2):520-9.
112. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Obuchowski NA, Schneider E, Veniero JC. Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):115-23.
113. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, Loeffler AG, Reed TD, Reeder SB. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoteric acid. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(3):686-96.
114. Grieser C, Steffen IG, Kramme IB, Bläker H, Kilic E, Perez Fernandez CM, et al. Gadoteric acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur Radiol*. 2014;24(6):1339-48.
115. Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;277(1):104-13.
116. Portilha MA, Pedro MT, Ruivo C, Semedo LC, Marques C, Alves FC. [Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: differentiation between focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma]. *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 2:531-8.
117. Thomeer MG, ME EB, de Lussanet Q, Biermann K, Dwarkasing RS, de Man R, et al. Genotype-phenotype correlations in hepatocellular adenoma: an update of MRI findings. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(3):193-9.
118. Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoteric acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(4):W408-14.

119. Tse JR, Naini BV, Lu DS, Raman SS. Qualitative and Quantitative Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging Helps Subtype Hepatocellular Adenomas. *Radiology*. 2016;279(1):118-27.
120. Bilreiro C, Soler JC, Ayuso JR, Caseiro-Alves F, Ayuso C. Diagnostic value of morphological enhancement patterns in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI to distinguish focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma. *Radiol Med*. 2021;126(11):1379-87.
121. McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR, Schieda N. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging--A Systematic Review. *Radiology*. 2015;277(2):413-23.
122. Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakihara D, et al. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. *RadioGraphics*. 2020;40(1):72-94.
123. Reizine E, Ronot M, Pigneur F, Purcell Y, Mulé S, Dioguardi Burgio M, et al. Iso- or hyperintensity of hepatocellular adenomas on hepatobiliary phase does not always correspond to hepatospecific contrast-agent uptake: importance for tumor subtyping. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3791-801.
124. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, Shroff S, Khatri G, Wang Y, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(1):138-47.
125. Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, Bruegel M, Rummeny EJ, Gaa J. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom Imaging*. 2012;37(1):74-82.
126. Klauss M, Mayer P, Maier-Hein K, Laun FB, Mehrabi A, Kauczor HU, et al. IVIM-diffusion-MRI for the differentiation of solid benign and malignant hypervascular liver lesions-Evaluation with two different MR scanners. *Eur J Radiol*. 2016;85(7):1289-94.
127. Namimoto T, Nakagawa M, Kizaki Y, Itatani R, Kidoh M, Utsunomiya D, et al. Characterization of Liver Tumors by Diffusion-Weighted Imaging: Comparison of Diagnostic Performance Using the Mean and Minimum Apparent Diffusion Coefficient. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(4):453-61.

128. Woo S, Lee JM, Yoon JH, Joo I, Han JK, Choi BI. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade. *Radiology*. 2014;270(3):758-67.
129. Yoon JH, Lee JM, Yu MH, Kiefer B, Han JK, Choi BI. Evaluation of hepatic focal lesions using diffusion-weighted MR imaging: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived parameters. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(2):276-85.
130. Chen ZG, Xu L, Zhang SW, Huang Y, Pan RH. Lesion discrimination with breath-hold hepatic diffusion-weighted imaging: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(5):1621-7.
131. Zhao X, Liang P, Yong L, Jia Y, Gao J. Radiomics Study for Differentiating Focal Hepatic Lesions Based on Unenhanced CT Images. *Front Oncol*. 2022;12:650797.
132. Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100100.
133. Masch WR, Kampalath R, Parikh N, Shampain KA, Aslam A, Chernyak V. Imaging of treatment response during systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(8):3625-33.
134. Öcal O, Rössler D, Gasbarrini A, Berg T, Klümpen HJ, Bargellini I, et al. Gadoteric acid uptake as a molecular imaging biomarker for sorafenib resistance in patients with hepatocellular carcinoma: a post hoc analysis of the SORAMIC trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021.
135. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71(6):1164-74.
136. Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Komuta M, Effendi K, Tanami Y, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoteric acid in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(5):1080-7.
137. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, Khalil DN, Albano M, Ly M, et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2116-26.

138. Xu J, Wan Z, Tang M, Lin Z, Jiang S, Ji L, et al. N(6)-methyladenosine-modified CircRNA-SORE sustains sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by regulating β -catenin signaling. *Mol Cancer*. 2020;19(1):163.
139. Lin HH, Feng WC, Lu LC, Shao YY, Hsu CH, Cheng AL. Inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway improves the anti-tumor effects of sorafenib against hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2016;381(1):58-66.
140. Shirota N, Saito K, Sugimoto K, Takara K, Moriyasu F, Tokuyue K. Intravoxel incoherent motion MRI as a biomarker of sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Cancer Imaging*. 2016;16:1.
141. Lewin M, Fartoux L, Vignaud A, Arrivé L, Menu Y, Rosmorduc O. The diffusion-weighted imaging perfusion fraction f is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur Radiol*. 2011;21(2):281-90.
142. Andreou A, Koh DM, Collins DJ, Blackledge M, Wallace T, Leach MO, et al. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases. *Eur Radiol*. 2013;23(2):428-34.
143. Sacco R, Faggioni L, Bargellini I, Ginanni B, Battaglia V, Romano A, et al. Assessment of response to sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma using perfusion computed tomography: results of a pilot study. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):776-81.
144. Ippolito D, Querques G, Okolicsanyi S, Franzesi CT, Strazzabosco M, Sironi S. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced CT with perfusion imaging in the quantitative assessment of tumor response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A feasibility study. *Eur J Radiol*. 2017;90:34-41.
145. Kaufmann S, Thaïss WM, Schulze M, Bitzer M, Lauer U, Nikolaou K, et al. Prognostic value of perfusion CT in hepatocellular carcinoma treatment with sorafenib: comparison with mRECIST in longitudinal follow-up. *Acta Radiol*. 2018;59(7):765-72.
146. Nakamura Y, Kawaoka T, Higaki T, Fukumoto W, Honda Y, Iida M, et al. Hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Arterial tumor perfusion in dynamic contrast-enhanced CT as early imaging biomarkers for survival. *Eur J Radiol*. 2018;98:41-9.

147. Yang J, Song KD, Kim JH, Im GH, Yoon S, Namgung M, et al. Characterization of brivanib therapy response in hepatocellular carcinoma xenografts using ¹H HR-MAS spectroscopy and histopathology. *Mol Med Rep.* 2013;8(5):1425-31.
148. Borhani AA, Catania R, Velichko YS, Hectors S, Taouli B, Lewis S. Radiomics of hepatocellular carcinoma: promising roles in patient selection, prediction, and assessment of treatment response. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(8):3674-85.
149. Mulé S, Thieffn G, Costentin C, Durot C, Rahmouni A, Luciani A, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Pretreatment Contrast-enhanced CT Texture Parameters as Predictive Biomarkers of Survival in Patients Treated with Sorafenib. *Radiology.* 2018;288(2):445-55.
150. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1180-91.
151. Liao H, Zhang Z, Chen J, Liao M, Xu L, Wu Z, et al. Preoperative Radiomic Approach to Evaluate Tumor-Infiltrating CD8(+) T Cells in Hepatocellular Carcinoma Patients Using Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4537-47.