

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 1
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Beurteilung der Tumorperfusion durch echosignalverstärkte
Sonografie postinterventionell nach transarterieller
Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Patrick Rehn

aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin:	PD Dr. Nina Weiler
Korreferent:	Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein
Tag der mündlichen Prüfung:	04.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.2 Hepatozelluläres Karzinom.....	10
1.2.1 Epidemiologie.....	10
1.2.2 Risikofaktoren.....	10
1.3 Grundlagen der Sonografie.....	11
1.3.1 Physikalische Grundlagen.....	11
1.3.2 Bildentstehung.....	12
1.4 Kontrastmittelverstärkte Sonografie (CEUS).....	13
1.4.1 Grundlagen.....	13
1.4.2 Verhalten und Eigenschaften von Sono-Vue®.....	14
1.4.3 Indikationen.....	15
1.4.4 Prinzip der Time intensity curve Analyse.....	16
1.5 Transarterielle Chemoembolisation.....	18
1.5.1 Verfahren.....	18
1.5.2 Indikationen und Kontraindikationen.....	19
1.5.3 Komplikationen.....	20
2 Fragestellung.....	21
2.1 Hypothese.....	21
2.2 Ziele.....	21
2.2.1 Primäre Prüfziele.....	21
2.2.2 Sekundäre Prüfziele.....	21
3 Material und Methoden.....	22
3.1 Studiendesign.....	22
3.2 Patientenkollektiv.....	22
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22

3.3	Untersuchungsablauf	23
3.3.1	Anamnese	23
3.3.2	Ultraschall	24
3.3.3	CT	27
3.4	Statistische Methoden.....	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Patientenkollektiv.....	29
4.2	Primäre Prüfziele	30
4.2.1	Restperfusion im CEUS und Embolisat-Einlagerung im CT.....	30
4.2.2	TICA.....	33
4.3	Sekundäre Prüfziele.....	36
5	Diskussion.....	38
5.1	Stand der Forschung.....	38
5.2	CEUS und CT zur Evaluation des Therapieansprechens	39
5.3	TICA.....	41
5.4	Beurteilung der Nebenwirkungen der TACE	44
5.5	Limitationen.....	45
6	Zusammenfassung.....	47
6.1	Zusammenfassung in deutscher Sprache	47
6.2	Zusammenfassung in englischer Sprache.....	50
7	Literaturverzeichnis.....	52
8	Schriftliche Erklärung	63
9	Anhang.....	64
9.1	CRF-Bogen	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Befunde in der B-Bild Sonografie und CT-Abdomen	24
Tabelle 2: TACE vor Studieneinschluss	30
Tabelle 3: Wilcoxon Test für TICA Werte	34
Tabelle 4: Vergleich der potenziellen Komplikationen nach TACE mittels Sonografie und CT	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leberzirrhose mit Aszites und einer fokalen Läsion in Segment IV.....	11
Abbildung 2: Typisches "Wash-out"-Phänomen einer Leberläsion im CEUS – die Läsion ist markiert (links kontrastmittelverstärktes Bild 4 Minuten nach Injektion von Sono-Vue®, rechts korrespondierendes B-Bild.....	16
Abbildung 3: Angiographie-Befund nach TACE, Lipiodol-Einlagerung mit Pfeil markiert. Die tumorversorgende Arterie ist kontrastiert (nach Vogl TJ et al. ⁹).....	19
Abbildung 4: Beispiel für die Bestimmung des vaskularisierten Areals nach TACE - links CEUS mit Perfusionsstörungen des Tumors, rechts korrespondierendes B-Bild	26
Abbildung 5: Beispiel zur Durchführung der TICA, erkennbare Perfusionsstörung im Zentrum des Tumors mit der korrespondierenden erniedrigten TICA.....	27
Abbildung 6: Lokalisationen der untersuchten HCC-Läsionen nach Lebersegmenten bei allen Interventionen (n=175)	30
Abbildung 7: Boxplot Restperfusion und Embolisat-Einlagerung	32
Abbildung 8: Tumorperfusion im CEUS an Tag 1 nach TACE (97% durchblutet, Kategorie 4), korrespondierende CT-Bewertung in Kategorie 1 (>75% Embolisat-Einlagerung).....	32
Abbildung 9: Zugehörige TICA mit Hypervaskularisation des Tumors.....	33
Abbildung 10: Platzierung der ROIs aufgrund der Lage des Tumors direkt unterhalb der Leberkapsel	34
Abbildung 11: Erhebliche Schwankungen der TICA	35
Abbildung 12: Deutlich eingeschränkte Beurteilbarkeit der CEUS bzw. TICA aufgrund von Luftüberlagerung.....	35
Abbildung 13: Dreischichtung der Gallenblasenwand im B-Bild.....	37

Abbildung 14: perihepatischer Aszites in der CEUS 37

Abkürzungsverzeichnis

ASH	<i>Alkoholische Steatohepatitis</i>
AUC.....	<i>Area under the curve</i>
BCLC.....	<i>Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-System</i>
CCC.....	<i>Cholangiozelluläres Karzinom</i>
CEUS	<i>Contrast enhanced ultra sound</i>
CR.....	<i>Complete response</i>
CT.....	<i>Computertomografie</i>
DCE-US.....	<i>Dynamischer kontrastverstärkter Ultraschall</i>
DSA	<i>Digitale Subtraktionsangiografie</i>
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
HCC	<i>Hepatozelluläres Karzinom</i>
MI	<i>Mechanischer Index</i>
mRECIST.....	<i>Modified response evaluation criteria in solid tumors</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomografie</i>
NASH.....	<i>Nichtalkoholische Steatohepatitis</i>
NYHA.....	<i>New York Heart Association</i>
PES	<i>Postembolisationssyndrom</i>
PNP	<i>Peak negative pressure</i>
PR.....	<i>Partial response</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
SD.....	<i>Stable disease</i>
TACE.....	<i>Transarterielle Chemoembolisation</i>
TICA.....	<i>Time intensiy curve Analyse</i>
WIT	<i>Wash-in-time</i>
WOT.....	<i>Wash-out-time</i>

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Krebserkrankungen der Leber stellen bis heute die zweithäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen dar.¹ Das häufigste Malignom der Leber ist das hepatozelluläre Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC). Als weitere sind außerdem das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) und das Lebersarkom zu nennen. Beide Entitäten stellen allerdings seltenere Varianten dar.² Zudem tritt das Lebersarkom gehäuft bei Kindern auf.³

Aufgrund steigender Inzidenz und Mortalität, ist das HCC von hohem klinischen und wissenschaftlichem Interesse.^{4,5} Die Sonografie ist eine weit verbreitete und kostengünstige Methode zur Untersuchung der Leber.

In Europa wird vor allem die Sonografie entsprechend den Leitlinien zur Früherkennung eingesetzt. Sie ist nicht nur kostengünstig, sondern auch nicht-invasiv und risikoarm. Auch am Universitätsklinikum Frankfurt werden Früherkennungsuntersuchungen überwiegend mittels Sonografie durchgeführt.

Zur Therapie des HCC kommen eine chirurgische Resektion oder Transplantation, sowie lokal ablativ Verfahren, wie die Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation, sowie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Frage. Außerdem ist im fortgeschrittenen Stadium eine systemische Therapie z.B. mit dem Angiogenese-Inhibitor Sorafenib möglich.⁶ Die Therapie wird stadiengerecht nach den Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-System durchgeführt.⁷ Dabei ist das Verfahren der TACE für das mittlere Stadium B mit multinodulärem bzw. irresektablem Befund sowie bei „Bridging“ bis zur einer Lebertransplantation indiziert.⁴ Dieses nicht kurative Verfahren führt im Mittel zu einem Überleben von 19,4 Monaten.⁸

Nach jedem Therapiezyklus wird eine Kontrolle im Hinblick auf Komplikationen und den Therapieerfolg durchgeführt. Als Standardverfahren ist hierfür ein natives CT 24-72 Stunden postinterventionell etabliert.^{4,9}

1.2 Hepatozelluläres Karzinom

1.2.1 Epidemiologie

Im Jahr 2016 lag in Deutschland die Inzidenz der Lebermalignome bei 6,6 je 100.000 Frauen bzw. 15,3 je 100.000 Männer. Bei der Mehrheit dieser Fälle handelte es sich um ein HCC (ca. 65%). Dabei liegt das 5-Jahresüberleben für beide Geschlechter bei etwa 15%.¹⁰

1.2.2 Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines HCC ist die Leberzirrhose. Sie ist für ca. 70% der HCC verantwortlich.¹¹ Viele chronische Lebererkrankungen können in eine Leberzirrhose münden. Hierbei wird die Architektur des Leberparenchyms, bedingt durch eine chronische Inflammation, fibrotisch umgebaut. Dieser Umbau ist irreversibel. Durch zunehmenden Untergang der Hepatozyten ergeben sich Komplikationen wie Koagulopathie, Hypalbuminämie oder Hyperammoniämie mit hepatischer Enzephalopathie. Die Fibrosierung bedingt zudem eine portale Hypertension mit Ausbildung von portosystemischen Shunts und Aszites. Die chronische Inflammation wirkt kanzerogen und führt so zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC.¹¹

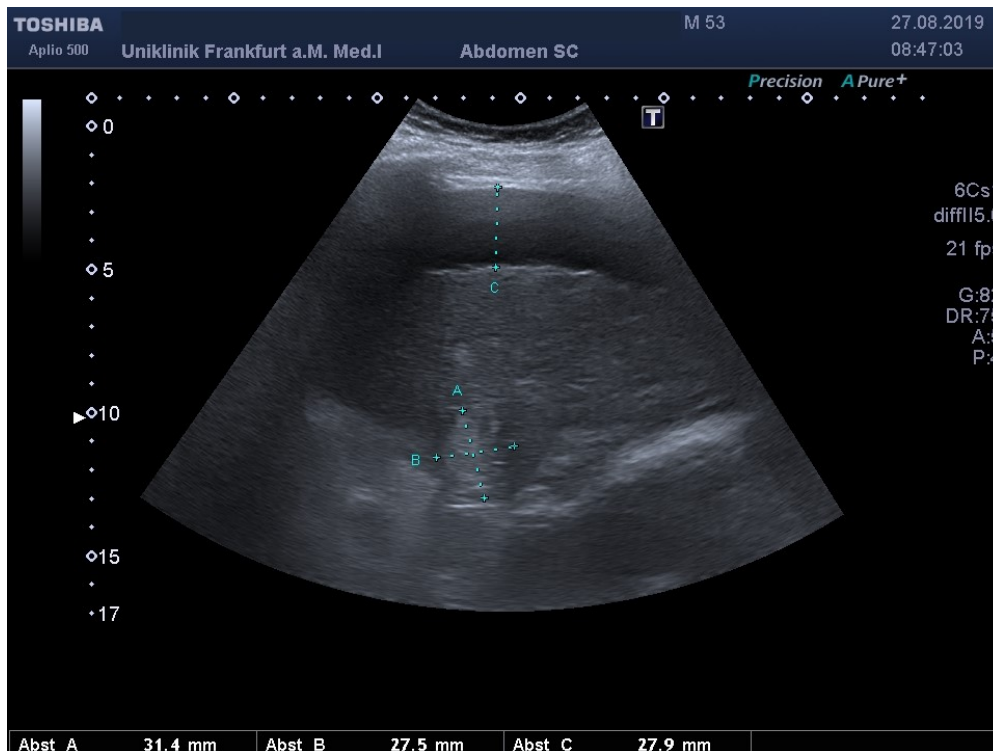
Hauptursachen für eine Leberzirrhose in westlichen Ländern sind die alkoholische (ASH) und nichtalkoholische (NASH) Steatohepatitis. So liegt die geschätzte weltweite Prävalenz der NASH bei ca. 25%. Allerdings kann die NASH auch ohne Zirrhose zu einem HCC führen. Vor allem in westlichen Ländern nimmt die Bedeutung der NASH aufgrund von ungünstigen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten zu.¹⁰

Weltweit spielen chronische Virushepatitiden (vor allem Hepatitis B und C) eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Entstehung der Leberzirrhose und eines HCC.^{6, 11, 12}

Die Inzidenz der chronischen Hepatitis C ist nimmt durch die seit 2014 zugelassenen Therapien ab.^{11, 13} Die chronische Hepatitis B ist weltweit - insbesondere in Afrika und Südostasien - die häufigste Ursache eines HCC ohne Leberzirrhose.

Seltener Risikofaktoren für das HCC in Leberzirrhose stellen die erhöhte Exposition mit Aflatoxin B1 durch Kontamination der Lebensmittel mit Schimmel oder erblich bedingte Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise die Hämochromatose oder der Alpha-1-Antitrypsinmangel dar.¹⁰

Abbildung 1: Leberzirrhose mit Aszites und einer fokalen Läsion in Segment IV



1.3 Grundlagen der Sonografie

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Schallwellen sind mechanische Schwingungen, die streng an Materie gebunden sind. In Gasen und Festkörpern breitet sich Schall vor allem in Form von Longitudinalwellen aus, wohingegen in elastischen Festkörpern auch Transversalwellen vorkommen.¹⁴ Schallwellen werden durch die Wellenlänge (λ), Amplitude (A), Frequenz (f) sowie die Schallgeschwindigkeit (c) beschrieben. Der Zusammenhang ist wie folgt: $c = \lambda * f$.¹⁴ Die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Schallwelle hängt dabei vor allem von der Dichte des Mediums ab¹⁵. So ist die

Schallgeschwindigkeit in Luft ca. 331m/s, in Knochen 3360m/s und in Leberparenchym 1549m/s.¹⁶

Die Eigenschaften von Schallwellen werden wesentlich von deren Frequenz beeinflusst. So kann das menschliche Gehör lediglich Schall im Frequenzbereich zwischen 16 und 20000 Hz wahrnehmen. Dabei ist es für Frequenzen zwischen 2000 und 4000 Hz am empfindlichsten.¹⁴ Frequenzen oberhalb der Hörschwelle werden als Ultra-, Frequenzen unterhalb als Infraschall bezeichnet. In der Medizin relevante Frequenzen liegen ca. zwischen 1 und 30 MHz.¹⁵

Die diagnostische Sonografie bedient sich üblicherweise Frequenzen zwischen 3,5 und 20MHz. Beim Eintritt in den Körper werden diese Schallwellen absorbiert – ihre Amplitude nimmt also, durch Reibung und der daraus folgenden Energieumwandlung in Wärme, ab. Dabei hängt das Ausmaß der Schwächung von den Eigenschaften des Gewebes, im Speziellen vor allem von Dichte und Kompressibilität, ab. Am geringsten wird eine Schallwelle in Wasser abgeschwächt. Im Knochen kommt es zur vollständigen Reflexion. Dabei werden hohe Frequenzen stärker absorbiert als niedrige, weshalb niedrigere Frequenzen eine höhere Eindringtiefe haben.¹⁷ Neben der Eindringtiefe spielt das Ausmaß der Bildauflösung eine große Rolle in der Ultraschalldiagnostik. Durch die Formel $c = \lambda * f$ ist eine Abhängigkeit der Wellenlänge von der Ausbreitungsgeschwindigkeit sowie von der Frequenz ableitbar.¹⁵ Im Mittel wird eine Schallgeschwindigkeit von ca. 1540m/s im Körper angenommen.¹⁶ Die Frequenz ist vom verwendeten Schallkopf abhängig, sodass sich bei hohen Frequenzen eine bessere Detailerkennbarkeit als bei niedrigeren Frequenzen ergibt.¹⁵ Daraus ergeben sich die verschiedenen Einsatzgebiete der üblichen Frequenzen. So werden höhere Frequenzen um 5,0 bis 10,0 MHz für oberflächliche Strukturen wie die Schilddrüse verwendet. Tiefere Frequenzen um 2,5 bis 5,0 MHz werden dagegen vor allem in der Abdomensonografie verwendet.¹⁶

1.3.2 Bildentstehung

Um Ultraschallwellen zu erzeugen, bedienen sich alle Geräte dem piezoelektrischen Effekt. Dieser beruht auf der Tatsache, dass sich sog. piezoelektrische Kristalle nach dem Anlegen

einer Wechsellspannung periodisch verformen bzw. in Schwingung geraten. Durch diese Schwingung werden Schallwellen erzeugt.^{18, 15} Da der piezoelektrische Effekt umkehrbar ist, und eingehende Schallwellen umgekehrt auch in ein elektrisches Signal umgewandelt werden können, fungiert der Schallkopf sowohl als Sender als auch als Empfänger. Im Körper reflektierte Schallwellen führen bei Wiedereintreffen im piezoelektrischen Kristall des Schallkopfes zu Verformungen, welche wiederum eine Spannung erzeugen, die für die Signaldarstellung genutzt wird.¹⁷

Das gängigste Verfahren der Ultraschalldiagnostik ist das sogenannte „B-Bild“ (B für brightness, Englisch für Helligkeit). Um ein Bild zu errechnen, sind vor allem die Gesetze der Reflexion und Absorption von Bedeutung für das Gerät. Dabei gilt, dass der Schall an Grenzflächen umso mehr reflektiert wird, je höher die Impedanzunterschiede sind und, dass die Absorption von den Eigenschaften des Gewebes und der Frequenz abhängt.^{14, 17, 15} Auch Streuung und Divergenz spielen bei der Bildentstehung eine Rolle. Trifft der Schall auf Strukturen, welche kleiner sind als die Wellenlänge, werden die Wellen in alle Richtungen abgelenkt. Dies führt zu einem geringeren Kontrast.¹⁷

1.4 Kontrastmittelverstärkte Sonografie (CEUS)

1.4.1 Grundlagen

Um eine Kontrastverstärkung zu erreichen, werden Kontrastmittel bestehend aus feinen gasgefüllten Mikrobläschen verwendet. Aufgrund der verstärkten Reflexion der Schallwellen, hauptsächlich durch die großen Impedanzsprünge zwischen umgebenden Blut und dem enthaltenen Gas, fungieren diese Bläschen als Echosignalverstärker.¹⁹ Neben der passiven Reflexion der Schallwellen, werden die Kontrastverstärker selbst zu resonanten Schwingungen angeregt. Dabei wird die physikalische Eigenschaft, dass Mikrobläschen eines Durchmessers von 1-7µm resonante Schwingungen im Bereich von 2-15 MHz emittieren, ausgenutzt. Dieser Frequenzbereich liegt genau im selben Bereich, der auch üblicherweise für Ultraschalldiagnostik genutzt wird.^{19, 15, 20} Diese Effekte führen zu einer Signalverstärkung von bis zu 30dB.²¹

Die Mikrobläschen verbleiben intravasal und sind klein genug, um in die Kapillaren zu gelangen. Dies gelingt hauptsächlich durch die Größe und den Aufbau der Bläschen.²² So sind die in dieser Studie verwendeten Mikrobläschen des Kontrastmittels Sono-Vue® im Mittel 2,5µm im Durchmesser und somit kapillargängig.²³ Die Hülle, bestehend aus Phospholipiden, wird nach Desintegration phagozytiert. Die enthaltenen Gase sind biologisch stabil und werden unverändert abgeatmet.^{23, 22, 24}

Ein Nachteil dieser Technik ist, dass die Mikrobläschen sehr leicht durch Ultraschall-Energie zerstört werden können, sodass bei zunehmender Untersuchungsdauer das enthaltene Gas entweicht und so keine Echoverstärkung mehr erzielt werden kann. Um die Dauer des signalverstärkenden Effekts zu maximieren, sollte die Exposition der Mikrobläschen mit Schallwellen so kurz wie möglich gehalten und mit niedriger Energie gearbeitet werden.²¹ Zur Quantifizierung eignet sich der sog. mechanische Index (MI). Dieser ist definiert als der negative Spitzendruck (peak negative pressure, PNP) im Verhältnis zur Wurzel aus der Frequenz - $MI = \frac{PNP}{\sqrt{f}}$. Er liefert einen Anhalt für den potenziellen Schaden, welcher durch Kavitation im Gewebe induziert werden kann. Bei Kavitation handelt es sich um vorübergehende kleinste Hohlräume, die durch Ultraschallwellen erzeugt werden.²⁵ Zusammengefasst bedeutet ein höherer MI also einen höheren Schalldruck und somit auch eine vermehrte Zerstörung der Mikrobläschen des Kontrastmittels. Einen genauen Richtwert für den MI gibt es nicht. Er sollte so gering wie möglich, aber so hoch wie nötig, um eine ausreichend gute Bildqualität zu erreichen, eingestellt werden.^{26, 21}

1.4.2 Verhalten und Eigenschaften von Sono-Vue®

Sono-Vue® besteht aus Mikrobläschen mit einem mittleren Durchmesser von ca. 2,5µm. Sie bestehen aus einer Phospholipidhülle und enthalten Schwefelhexafluorid (SF_6).²⁷ Das Gas wird nach Zerfall der Hülle im Blut gelöst und abgeatmet. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel 12 Minuten. Geliefert wird dieses Kontrastmittel als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Hierfür wird das Pulver mit 4,8ml 0,9%iger NaCl-Lösung vermischt. Die Haltbarkeit nach Auflösen beträgt ca. 8 Stunden. Die übliche Dosis für eine Untersuchung

beträgt 2,4ml.²³ Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Lösung, Rechts-Links-Shunt, pulmonalarteriellem Druck (>90mmHg), unkontrolliertem systemischen Hochdruck und akutes Atemnotsyndrom.²³ Unerwünschte Ereignisse (z.B. Anaphylaxie oder Hypotension) bei Gabe von Sono-Vue® sind sehr selten und treten bei 0,009% der Untersuchungen auf.²⁸ Auch in weiteren Studien konnte die geringe Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen bestätigt werden.^{29, 30} Tödliche Zwischenfälle sind nicht aufgetreten. Mildere Nebenwirkungen reichten von leichtem Juckreiz über Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit bis zu milder Hypotension.²⁸ Es ist außerdem anzumerken, dass Sono-Vue® weder kardio- noch nephrotoxisch ist. Die Dosis muss nicht an die Nierenfunktion angepasst werden.³¹

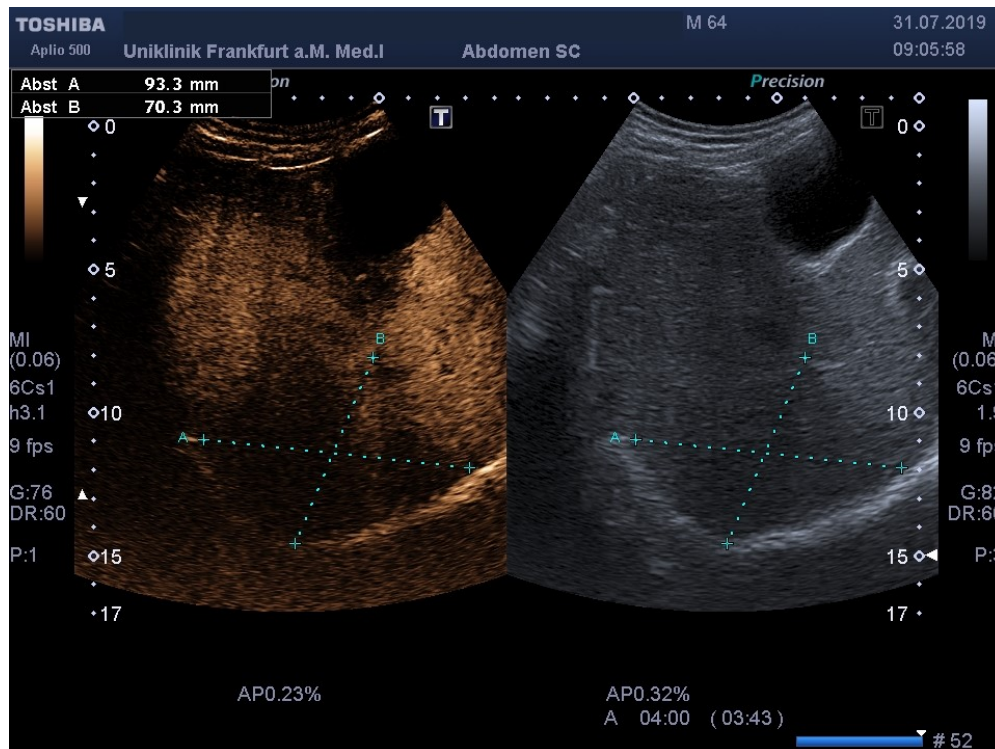
1.4.3 Indikationen

Zur Früherkennung eines HCC wird vor allem die B-Bild-Sonografie eingesetzt. Auch Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) können verwendet werden. Dabei kommt der Sonografie besondere Bedeutung zu, da sie kosten- und nebenwirkungsarm ist. Sie stellt die am häufigsten angewandte Methode dar. Zu den Indikationen der kontrastmittelverstärkten Sonografie gehört zuvorderst die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen. Dabei kann diese Methode wichtige Anhaltspunkte zur Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen liefern.

Ist eine Läsion verdächtig auf Malignität, wird zunächst versucht, anhand von charakteristischem Kontrastmittelverhalten im Ultraschall, CT oder MRT die Diagnose zu erhärten. Kommt es zum typischen, schnellen An- und Abfluten des Kontrastmittels in der arteriellen bzw. portal- und spätvenösen Phase („Wash-in“ und „Wash-out“), kann anhand dessen die Diagnose eines HCC mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Dabei wird die kontrastmittelverstärkte Sonografie aufgrund einer guten Sensitivität und Spezifität als Bildgebung bei dem Verdacht auf ein Karzinom der Leber empfohlen.³²⁻³⁵ Ist die Feststellung der Dignität nicht mit hinreichender Sicherheit möglich, sollte bei fortbestehendem Verdacht eine Biopsie erfolgen.³⁶ Bei der Darstellung einer suspekten Läsion wird die CEUS regelhaft

eingesetzt, ebenso bei Biopsie oder perkutanen, lokal-ablativen Verfahren, hier insbesondere zur unmittelbaren Therapiekontrolle und zur Steuerung der Ablation selbst.^{34, 37, 38}

Abbildung 2: Typisches "Wash-out"-Phänomen einer Leberläsion im CEUS – die Läsion ist markiert (links kontrastmittelverstärktes Bild 4 Minuten nach Injektion von Sono-Vue®, rechts korrespondierendes B-Bild)



1.4.4 Prinzip der Time intensity curve Analyse

Bei der „Time intensity curve Analyse“ (TICA), auch dynamische kontrastverstärkte Sonografie (DCE-US) genannt, handelt es sich um eine Methode zur Quantifizierung der kontrastverstärkten Sonografie. Ziel ist es, eine weitgehend untersucherunabhängige Einschätzung von sonografischen Befunden zu erzielen. Diese Methode wurde bereits mehrfach in klinischen Studien zur Evaluation verschiedener therapeutischer Ansätze bei hepatozellärem Karzinom verwendet.^{39–41} Daher wird diese in den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Ultraschallmedizin (EFSUMB) bereits für die Erfolgskontrolle nach medikamentöser, antiangiogenetischer Therapie empfohlen.³⁴

Bei der TICA werden die durchschnittlichen Werte der Intensität des Kontrastmittels verschiedener Bereiche („regions of interest“, ROI) der Läsion bzw. der umgebenden Leber als Funktion der Zeit grafisch dargestellt. Innerhalb der Läsion kann somit also das „wash in“ und „wash out“ quantifiziert und mit Referenzwerten aus anderen Leberabschnitten verglichen werden. Dies lässt einen Rückschluss auf die Perfusion und somit Vitalität des Gewebes zu, da perfundierte Bereiche eine deutlich höhere Signalintensität als nicht mehr perfundierte. Es ist nicht möglich, die Perfusion absolut zu messen und zubewerten.⁴² Bei hoher interindividueller Variabilität des Kontrastmittel-Verhaltens, Dosisvariabilitäten und vor allem unterschiedlichen Herz-Zeit-Volumina, kommt es zu unterschiedlichem An- und Abfluten des Kontrastmittels, so dass eine intraindividuelle Betrachtung mit Vergleich zwischen Tumor und umgebender Leber sinnvoll erscheint.

Die Kurve der TICA weist einige markante Punkte bzw. Parameter auf, die im Folgenden erläutert werden sollen. Die „time to peak“ (t_p) beschreibt die Zeit beginnend mit der Anflutung des Kontrastmittels bis zur maximalen Intensität. Basierend auf der Zeit der Ausbreitung des Kontrastmittels kann die „wash-in-time“ (WIT) und die „wash-out-time“ (WOT) definiert werden. Dabei ist die WIT die Zeit von 5% bis 95% Intensität und die WOT die Zeit ab dem maximalen Ausschlag der TIC bis zum Abfall auf den Nullpunkt. Alle bisher genannten Parameter werden in Sekunden angegeben. Die „peak intensity“ (I_p) beschreibt den maximalen Ausschlag der Kurve und wird (in dem hier verwendeten mathematischen Modell) in Dezibel angegeben. Ein weiterer, wichtiger Parameter ist die „area under the curve“ (AUC). Die AUC ist definiert als die Fläche unterhalb der Kurve von Beginn der Anflutung bis zum zweimaligen Erreichen der Abszisse und ist abhängig vom durchströmenden Blutvolumen.⁴²

Hierzu ist es notwendig, weitgehend unbearbeitete, nicht komprimierte Bilddateien, sog Rohdaten oder Raw-Daten, aufzuzeichnen. Dabei sind hauptsächlich die amplitudenbasierten Parameter wie die I_p oder die AUC betroffen.⁴³

Die Platzierung der ROIs hat erheblichen Einfluss. Eine horizontale bzw. vertikale Abweichung kann zu teils deutlichen Veränderungen der oben genannten Parameter führen. Wohingegen

die Form und Größe der ROI keinen wesentlichen Einfluss auf die Daten nehmen. Daher sollten die zu vergleichenden ROI möglichst nah beieinander und in der selben Tiefe gewählt werden.⁴⁴

1.5 Transarterielle Chemoembolisation

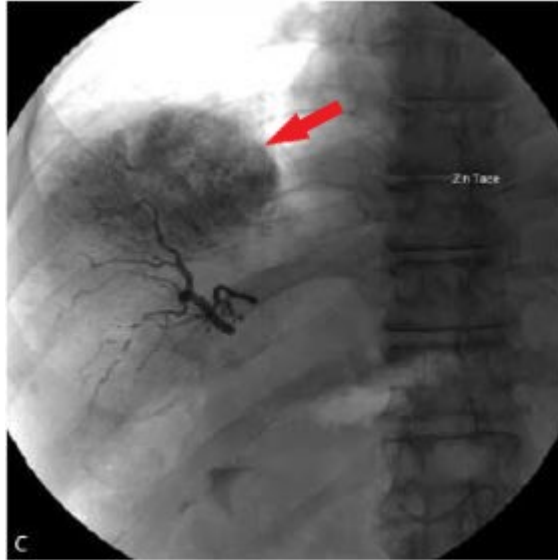
1.5.1 Verfahren

Die transarterielle Chemoembolisation ist eine lokale Therapie, welche darauf basiert, ein Chemotherapeutikum auf einem Embolisat zielgenau in einen Tumor zu verbringen. Ziel der Therapie ist ein kombinierter Therapieerfolg durch ischämische und zytotoxische Effekte. Durch die Kombination von Embolisation und Zytostatikum ist eine größere Verweildauer bzw. Kontaktzeit der aktiven Substanzen mit dem Tumor sowie eine mechanisch induzierte Ischämie im Versorgungsgebiet der Neoplasie unter weitgehender Schonung des restlichen, nicht tumorösen Lebergewebes.^{17, 9, 45} Vor allem Patienten mit nicht resektablen HCC profitieren mit einem verlängerten Gesamtüberleben.⁴⁶

Der Zugang erfolgt zumeist über die A. femoralis. Zunächst werden Truncus coelicaus sowie A. mesenterica superior sondiert. Darauf werden die anatomischen Gefäßverhältnisse sowie alle den Tumor versorgenden Arterien mittels digitaler Subtraktionsangiografie-Technik (DSA) dargestellt. Ist die Zielläsion bzw. das Zielgefäß identifiziert, wird der Katheter dort platziert, um eine möglichst genaue Applikation der therapeutisch wirksamen Substanzen zu erzielen.⁴⁵

Als Zytostatika kommen verschiedene Substanzen, wie zum Beispiel Doxorubicin, Mitomycin C und Cisplatin, in Betracht. Am häufigsten wird Doxorubicin verwendet.⁹ Das Chemotherapeutikum wird dabei in einer iodierten Fettemulsion (Lipiodol®) gelöst. Das Lipiodol dient nicht nur als Trägersubstanz, sondern reichert sich auch selektiv in den Zellen des HCC an und führt zu Mikrogefäßverschlüssen. Zudem ist es als Kontrastmittel sehr gut visualisierbar.^{9, 47} Neben Lipiodol werden aber auch Stärke- bzw. Gelatine-Microsphären oder Polyvinylalkohol basierte Substanzen verwendet.⁴⁵

Abbildung 3: Angiografie-Befund nach TACE, Lipiodol-Einlagerung mit Pfeil markiert. Die tumorversorgende Arterie ist kontrastiert (nach Vogl TJ et al.⁹)



Die TACE wird in vier- bis sechswöchentlichen Intervallen wiederholt. Nach Reevaluation durch eine MRT mit Kontrastmittel wird die Indikation für einen weiteren Zyklus von jeweils 3 Therapieeinheiten interdisziplinär gestellt.⁴⁵

1.5.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die TACE ist bei Patienten mit multifokalem und nicht resektablen HCC (BCLC Stadium B⁷) mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) indiziert. Dieses Verfahren kann verglichen mit sog. „best supportive care“ ein verlängertes Überleben von bis zu 10 Monaten bewirken.⁴⁸⁻⁵⁰

Eine weitere Indikation besteht bei Patienten mit frühen Stadien, die für eine Transplantation in Frage kommen. Bei diesem Kollektiv wird die TACE als sogenannte „bridging-to-transplant-Therapie“ eingesetzt.⁴⁹ Über einen Vorteil für das Überleben nach Transplantation wird in der Literatur ebenfalls berichtet. Hierbei wird die TACE als vorbereitendes Verfahren vor Transplantation angewendet.⁵¹ Durch das Ansprechen auf die TACE kann im Sinne einer positiven Selektion das Ergebnis nach Transplantation verbessert werden.⁵²

Ein Einsatz der Chemoembolisation kann in frühen Stadien erwogen werden, falls eine Resektion, Ablation oder Transplantation nicht möglich sind.⁴

Die TACE ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leber- bzw. Niereninsuffizienz kontraindiziert. Bei makroskopischer Gefäßinvasion, sowie bei nachgewiesener Fernmetastasierung ist die TACE onkologisch nicht sinnvoll.⁴

1.5.3 Komplikationen

Die häufigste Komplikation ist das sogenannte „Postembolisationssyndrom“ (PES). Hierbei handelt es sich um eine Reaktion auf Zytokine, welche ischämiebedingt im Zielgebiet ausgeschüttet werden.⁵³ Definiert ist das PES durch das Auftreten der Symptome abdominelle Schmerzen, Fieber, Übelkeit bzw. Erbrechen und Abgeschlagenheit, welche sich meist innerhalb eines bzw. zweier Tage zurückbilden. Ebenfalls kann es im Rahmen des PES zu einer Erhöhung der Leberenzyme kommen.^{54, 53} Die verwendeten Zytostatika können darüber hinaus in seltenen Fällen zu systemischen Nebenwirkungen wie Alopezie oder Neutropenie führen.⁵⁵ Des Weiteren kann es zu einer temporären Einschränkung der Leberfunktion kommen. Selten kann diese Leberfunktionsstörung auch persistieren.⁵⁵

Im Bereich der Einstichstelle der A. femoralis kann es zu lokalen Komplikationen wie Hämatomen, einem Aneurysma spurium oder Fisteln kommen.⁵⁵

Schwerwiegendere Nebenwirkungen können durch akzidentelle Embolisationen anderer nicht-tumorversorgender Arterien auftreten. Entsteht eine arterielle Thrombose der Leberarterie, kommt es zu einem Leberinfarkt mit klinischen Symptomen wie Bauchschmerz und Fieber sowie mit Anstieg von Transaminasen und Bilirubin. Sekundär kann sich in dem infarzierten Areal ein Leberabszess oder Biliom entwickeln. Bei einer akzidentiellen Embolisation von Arterien der Gallenwege bzw. Gallenblase besteht das Risiko eines Bilioms, einer Cholezystitis oder Cholangitis. Ebenso kann es zu einer Pankreatitis, Duodenitis oder Gastritis bei entsprechender Embolisation der versorgenden Arterie kommen. Ist die A. splenica von verschlepptem Embolisat betroffen, kann sich ein Milzinfarkt entwickeln. Haben

Patienten einen arterio- bzw. portovenösen Shunt ergibt sich daraus ein Risiko für eine iatrogene Lungenembolie.⁵⁵

2 Fragestellung

2.1 Hypothese

Nach TACE wird die Embolisateinlagerung regelhaft durch eine CT Abdomen am Folgetag überprüft. Gleichzeitig wird eine mögliche Embolisatverschleppung mit Komplikationen beurteilt.

Im Rahmen dieser Studie soll die Hypothese untersucht werden, ob die echosignalverstärkte Sonografie mit TICA geeignet ist, den (I) Therapieerfolg nach TACE und (II) postinterventionelle Komplikationen gleichwertig zur CT-Abdomen zu bewerten.

2.2 Ziele

2.2.1 Primäre Prüfziele

Durch eine dynamische Kontrastmittelsonografie mit TICA wird die größte, behandelte Referenzläsion untersucht und die Kontrastmittel-Aufnahme mit der Einlagerung des Embolisats im CT-Abdomen verglichen.

2.2.2 Sekundäre Prüfziele

Sekundär wurden die Patienten auf mögliche unerwünschte Wirkungen der TACE untersucht. Die Beurteilung in der B-Bild Sonografie einschließlich Doppler-Sonografie wurde ebenfalls mit der postinterventionellen CT-Abdomen verglichen.

Im Detail wurden folgende Aspekte beurteilt:

- Dicke und eventuelle Dreischichtung der Gallenblasenwand (Zeichen einer Cholezystitis)
- Dicke der Duodenalwand (als Zeichen einer Duodenitis)
- Echomuster des Pankreas (als Zeichen einer Pankreatitis)
- Vorhandensein von Aszites perisplenisch, perihepatisch, im Unterbauch oder ubiquitär
- Lebervaskularisation (A. hepatica, V. portae, Vv. hepaticae) – nur in der Sonografie

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung. Gemäß SOP wurde eine native CT-Abdomen ohne Kontrastmittel bei allen Patienten am ersten postinterventionellen Tag nach TACE durchgeführt. Die echosignalverstärkte Sonografie als etablierte Methode zur Untersuchung von Leberläsionen wurde vergleichend durchgeführt. Die Untersucher von CT und Sonografie waren für die Ergebnisse der jeweils anderen Methode verblindet. Abschließend wurden beide Methoden hinsichtlich der Beurteilung des Therapieerfolgs und der Nebenwirkungen statistisch ausgewertet.

3.2 Patientenkollektiv

Zwischen April 2016 und November 2020 wurde jedem Patienten und jeder Patientin, der oder die am Uniklinikum Frankfurt eine TACE zur Behandlung eines HCC erhalten hat, die Teilnahme an dieser Studie angeboten. Die Indikation zu einer Behandlung mittels TACE wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nachfolgend sind die Ein- bzw. Ausschlusskriterien aufgeführt.

Einschlusskriterien:

- Behandlung eines HCC mit TACE
- Alter ≥ 18 Jahre
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Gravidität und Stillzeit
- Verdacht auf Überempfindlichkeit auf Sono-Vue®
- Herzinsuffizienz NYHA III-IV
- Akutes Koronarsyndrom oder klinisch instabile ischämische Herzkrankheit innerhalb der letzten 7 Tage
- Herzrhythmusstörungen
- Akutes Herzversagen
- Schwere pulmonale Hypertonie (pulmonalarterieller Druck > 90 mmHg)
- Rechts-Links-Shunt
- Unkontrollierter systemischer Hypertonus
- Akutes Atemnotsyndrom

3.3 Untersuchungsablauf

3.3.1 Anamnese

Vor jeder Ultraschalluntersuchung wurde eine aktuelle Anamnese mit folgenden Aspekten erhoben:

- Allgemeines Wohlbefinden
- Bauchschmerzen
- Lokalisation der Schmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen

- Sodbrennen

3.3.2 Ultraschall

Sowohl die B-Bild Sonografie als auch die echosignalverstärkte Sonografie wurden mit dem Ultraschallgerät Toshiba Aplio 500™ durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde Sono-Vue® des Herstellers Bracco Imaging S.p.A. verwendet.

In Tabelle 1 sind alle dokumentierten Charakteristika der B-Bild-Sonografie sowie der CT-Abdomen aufgelistet. Anschließend wurde die Läsion oder die Läsionen dezidiert dargestellt und räumlich zugeordnet.

Tabelle 1: Erhobene Befunde in der B-Bild Sonografie und CT-Abdomen

Charakteristika	Sonografie	CT
Leber	Homogenität des Parenchyms Oberfläche Hypertrophie Lobus caudatus	Homogenität des Parenchyms Oberfläche Hypertrophie Lobus caudatus
Gallenblase	Größe Wanddicke Dreischichtung der Wand Gallensteine Sludge	Größe Wanddicke Dreischichtung der Wand Gallensteine Sludge
Pankreas	Darstellbarkeit Durchmesser Kopf und Korpus Parenchymstruktur Isoechogenität Pankreasödem Flüssigkeit peripankreatisch	☐ Durchmesser Kopf und Korpus Parenchymstruktur ☐ Pankreasödem Flüssigkeit peripankreatisch
Milz	Größe	Größe
Duodenum	Wanddicke	Wanddicke
Läsion	Größe Segment Echogenität Zentrum Echogenität Rand	☐ ☐ ☐ ☐
Gefäße	A. hepatica: Vmax, RI V. portae: Vmax Vv. hepaticae: Flussprofil, Breite	☐ ☐ ☐
Aszites	Vorhandensein Lokalisation	Vorhandensein Lokalisation

Im Anschluss wurde die kontrastmittelverstärkte Sonografie durchgeführt. Es wurden pro Untersuchung 4,8 bis 2,4ml Sono-Vue® verwendet. Die Dosis wurde durch eine periphere venöse Verweilkanüle (mind. 20G) verabreicht, gefolgt von 10ml 0,9%iger Natriumchlorid-

Lösung zur Spülung. Das Anfluten des Kontrastmittels in den ersten 30 Sekunden wurde als Roh-Daten-Video (sog. raw-data) aufgenommen. Das Kontrastmittel-Verhalten wurde standardisiert in der arteriellen Phase (nach ca. 20 Sekunden), der portal-venösen Phase (nach ca. 70s) und der (spät-) venösen Phase dokumentiert (nach ca. 3-5 Minuten). Mit Hilfe der Roh-Daten erfolgte die TICA. Untersucht wurden die gesamte Läsion, das Zentrum bzw. Randbereich der Läsion und auf vergleichbarer Tiefe im umgebenden Lebergewebe, jeweils 20 ± 2 Sekunden nach initialer Anflutung des Kontrastmittels (Einheit Dezibel). Ebenfalls wurde anhand der generierten kontrastmittelverstärkten Bilder die Tumorkontrastmittelaufnahme durch Vergleich des kontrastmittelaufnehmenden Areals mit der Gesamtfläche der Läsion für eine Referenzläsion (nach mRECIST⁵⁶) berechnet. Dabei wurden 4 Kategorien unterschieden:

- 1: KM-aufnehmendes Tumorgewebe <25%
- 2: KM-aufnehmendes Tumorgewebe 25 bis 50%
- 3: KM-aufnehmendes Tumorgewebe 50 bis 75%
- 4: KM-aufnehmendes Tumorgewebe $\geq 75\%$

Abbildung 4: Beispiel für die Bestimmung des vaskularisierten Areals nach TACE - links CEUS mit Perfusionsstörungen des Tumors, rechts korrespondierendes B-Bild

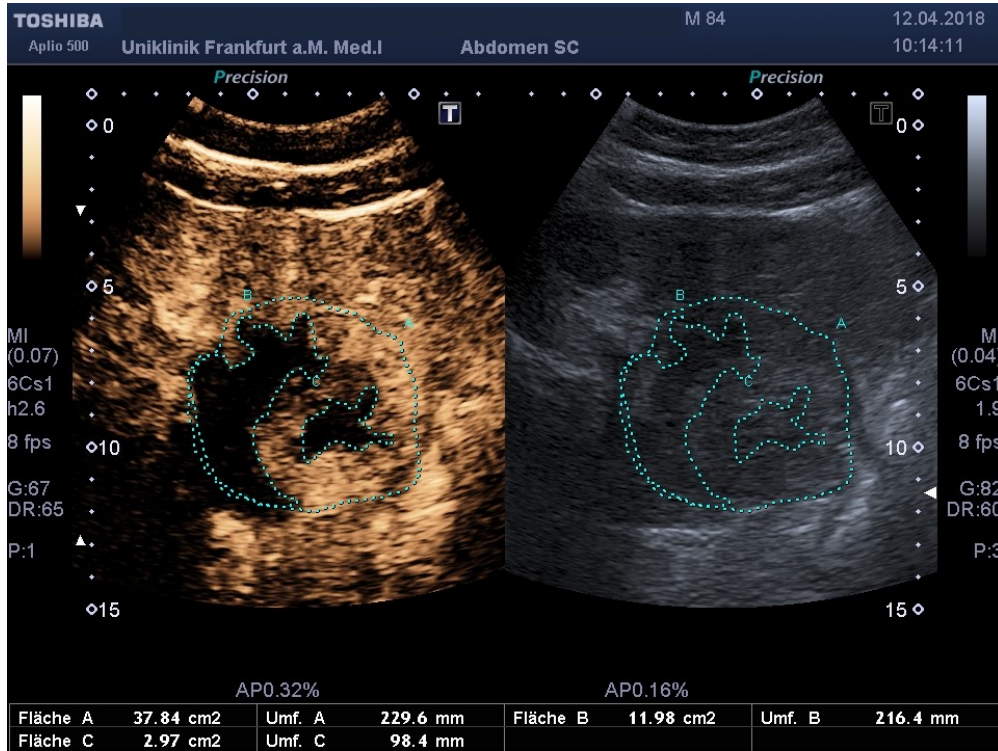
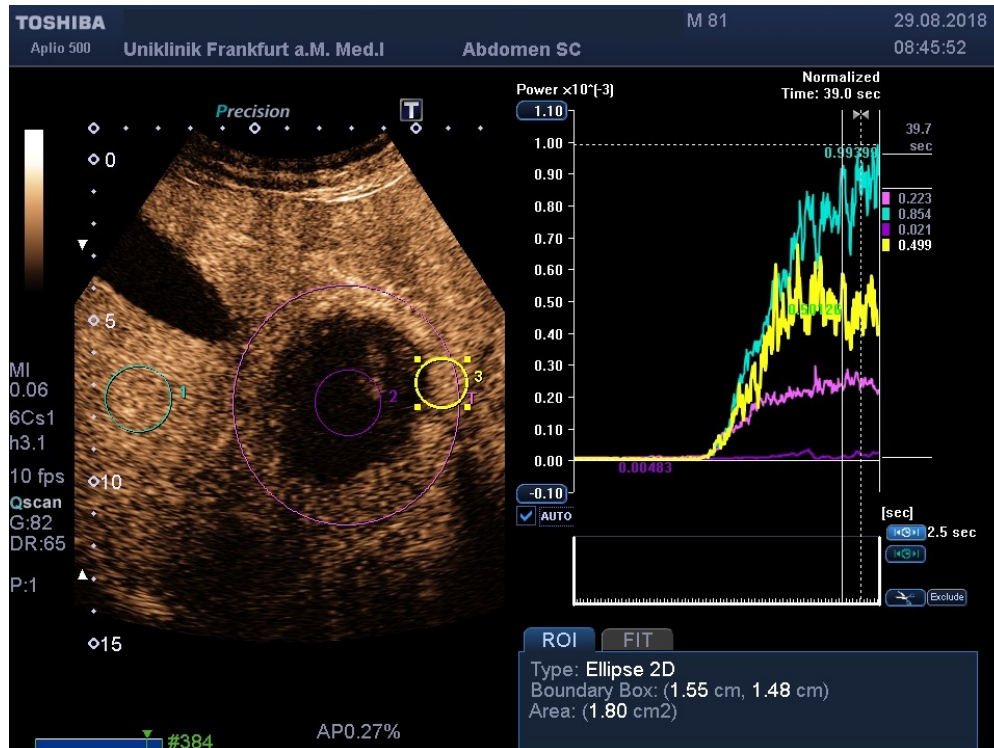


Abbildung 5: Beispiel zur Durchführung der TICA, erkennbare Perfusionsstörung im Zentrum des Tumors mit der korrespondierenden erniedrigten TICA



3.3.3 CT

Das CT wurde durch das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Frankfurt in Multi-Slice-Technik (MSCT) ohne Kontrastmittel durchgeführt. Dabei wurde die Embolisat-Einlagerung, angelehnt an mRECIST⁵⁶, für die Referenzläsion bestimmt. Die Einteilung erfolgte analog zu den oben genannten Kategorien der Tumorperfusion in der echosignalverstärkten Ultraschalluntersuchung:

- 1: Einlagerung in den Tumor >75%
- 2: Einlagerung in den Tumor 50 bis 75%
- 3: Einlagerung in den Tumor 25 bis 50%
- 4: Einlagerung in den Tumor ≤25%

Des Weiteren wurden, wie auch in der B-Bild Sonografie, allgemeine und spezifische Charakteristika entsprechend den potenziellen Komplikationen erhoben (siehe Tabelle 1).

3.4 Statistische Methoden

Die Studie untersuchte zum einen die Kontrastmittel-Anflutung in der Läsion und im Lebergewebe mittels TICA. Zudem wurde die Tumorperfusion als direkte Erfolgskontrolle mit dem Surrogatparameter Embolisateinlagerung verglichen. Dazu wurde der Cohens κ Koeffizient bestimmt. Hierbei handelt es sich um ein Maß für die Interrater-Reliabilität, sodass mit diesem Instrument die Übereinstimmung der Ergebnisse des CT-Abdomens sowie der echosignalverstärkten Sonografie bewertet werden konnte. Statistisches Ziel war es, zu einem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ mit einem einseitigen Test nachzuweisen, dass $\kappa \geq 0,40$ (entsprechend einer moderaten, guten oder sehr guten Übereinstimmung) beträgt. Ausgehend von einem tatsächlichen κ von etwa 0,54 nach Liu et al. kann dieses Ziel mit einer Power von 80% erreicht werden, falls mindestens 174 Patienten in die Studie eingeschlossen werden und die Häufigkeiten der Kategorien complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) und progressive disease (PD) jeweils ungefähr 28%, 35%, 32% und 5% betragen.⁵⁷ Ergänzend wurde ein zweiseitiges 95% Konfidenzintervall für κ bestimmt.

Die statistische Analyse wurde in Kooperation mit dem Institut für Biostatistik der Universitätsklinik Frankfurt durchgeführt. Kontinuierliche, normal verteilte Variablen wurden mittels Students-t-Test analysiert. Andere metrische Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht. Kategoriale Variablen wurden mit Kreuztabellen und dem McNemar-Test analysiert. Korrelationen zwischen den erhobenen Daten wurden mittels Pearson-Korrelation für normal verteilte Variablen und mittels Spearman-Rangkorrelation für metrische aber nicht normal verteilte Variablen berechnet. Statistische Signifikanz wurde als $p = 0,05$ definiert. Die statistische Auswertung wurde mit der Software IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

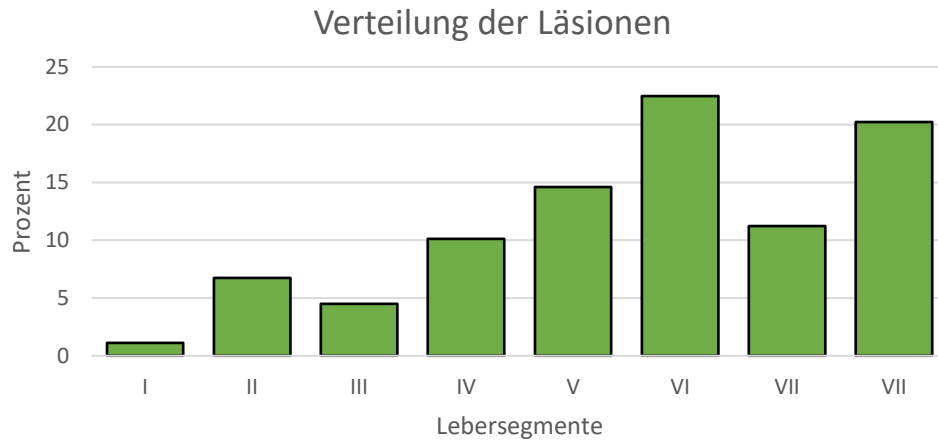
Insgesamt wurden 175 Interventionen bei 89 individuellen Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung betrug 12 (13,5%) weiblich zu 77 (86,5%) männlich. Ein Patient wurde aufgrund eines sog. Screening Failures von der Analyse ausgeschlossen. Das Alter betrug durchschnittlich 66,8 Jahre. Die Standardabweichung betrug 9,16 Jahre. Der Median betrug 66 Jahre, mit einem Maximum vom 85 Jahren und einem Minimum von 36 Jahren. Es ergab sich ein Durchschnitts-BMI von 27,7 kg/m². Sowohl für das Alter als auch für den BMI-Wert fließen die Werte der ersten Studienteilnahme in die deskriptive Analyse ein.

Die Diagnose des HCC wurde bei 71 Patienten histologisch und bei 16 Patienten in zwei Bildgebungen gesichert. Bei einer Intervention war die Sicherung der Erstdiagnose rückblickend nicht eindeutig nachvollziehbar.

Die Darstellung der Referenzläsion in der B-Bild Sonografie gelang bei 15 Interventionen aufgrund von Isoechogenität der Läsion oder Datenproblemen nicht. In zusätzlichen 14 Fällen konnte eine TICA aufgrund von erschwelter Darstellbarkeit der Zielläsion oder technischer Schwierigkeiten nicht durchgeführt werden. Insgesamt ergeben sich also 29 Fälle, in denen keine vollständige Auswertung durchgeführt werden konnte.

Die Anzahl der Patienten mit stattgehabter Cholezystektomie betrug 19. Es wurde ein Patient mit stattgehabter Splenektomie eingeschlossen.

Abbildung 6: Lokalisationen der untersuchten HCC-Läsionen nach Lebersegmenten bei allen Interventionen (n=175)



Vor Studieneinschluss wurden im Mittel zwei TACE-Behandlungen pro Patienten durchgeführt (Median = 2, IQR = 0-3).

Tabelle 2: TACE vor Studieneinschluss

Vorausgegangene TACE-Behandlungen	Häufigkeit	Prozent
0	44	25,3
1	39	22,4
2	36	20,7
3	21	12,1
4	12	6,9
5	12	6,9
6	3	1,7
7	4	2,3
8	2	1,1
9	1	0,6

4.2 Primäre Prüfziele

4.2.1 Restperfusion im CEUS und Embolisat-Einlagerung im CT

Der Cohens Kappa zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität zwischen der Lipiodol-Einlagerung im CT und der Tumorperfusion im CEUS betrug 0,028 (p=0,288). Es konnte keine

signifikante Übereinstimmung zwischen der Beurteilung der Lipiodol-Einlagerung im CT und der Tumorperfusion im CEUS gefunden werden. Das 95%-Konfidenzintervall reichte von -0,02 bis 0,08. Zusätzlich wurde das gewichtete Kappa mit einer linearen und quadratischen Gewichtung bestimmt. Hier ergaben sich Kappa-Werte von 0,016 respektive 0,012.

Die Gegenüberstellung der im Studienprotokoll definierten Kategorien der Embolisat-Einlagerung im CT und der Restperfusion des Tumors in Prozent im CEUS zeigt sich eine deutliche Streuung. Im Ultraschall wurde deutlich häufiger eine höhere Restperfusion gemessen als eine entsprechend niedrige Embolisat-Einlagerung im CT gemessen (Abbildung 7).

Abbildung 7: Boxplot Restperfusion und Embolisat-Einlagerung

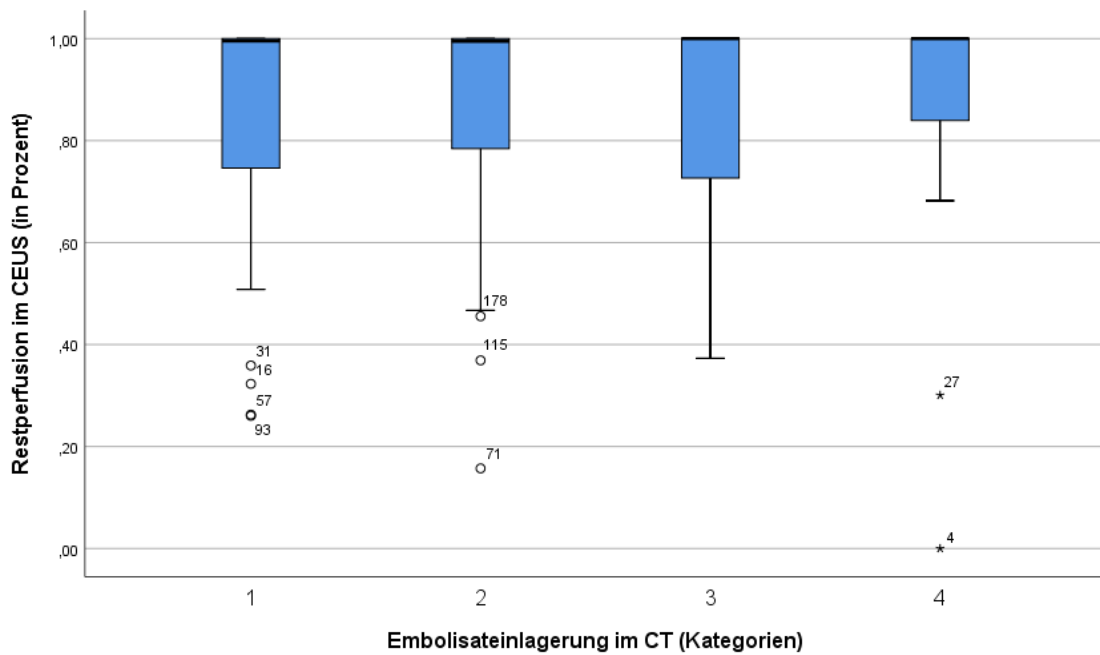


Abbildung 8: Tumorperfusion im CEUS an Tag 1 nach TACE (97% durchblutet, Kategorie 4), korrespondierende CT-Bewertung in Kategorie 1 (>75% Embolisat-Einlagerung)

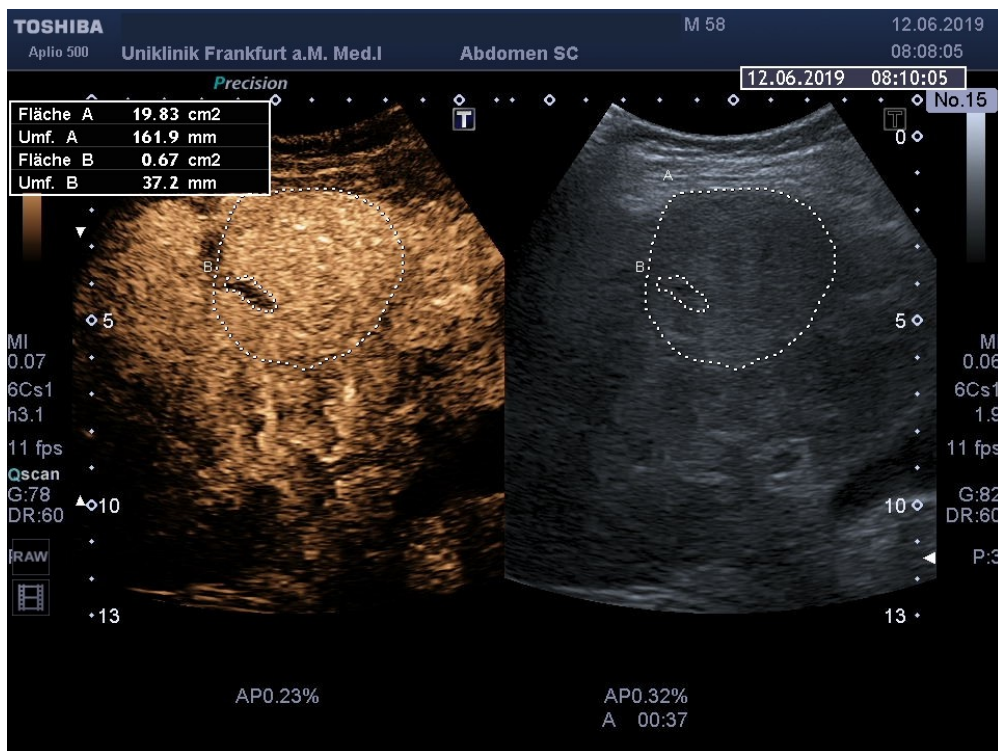
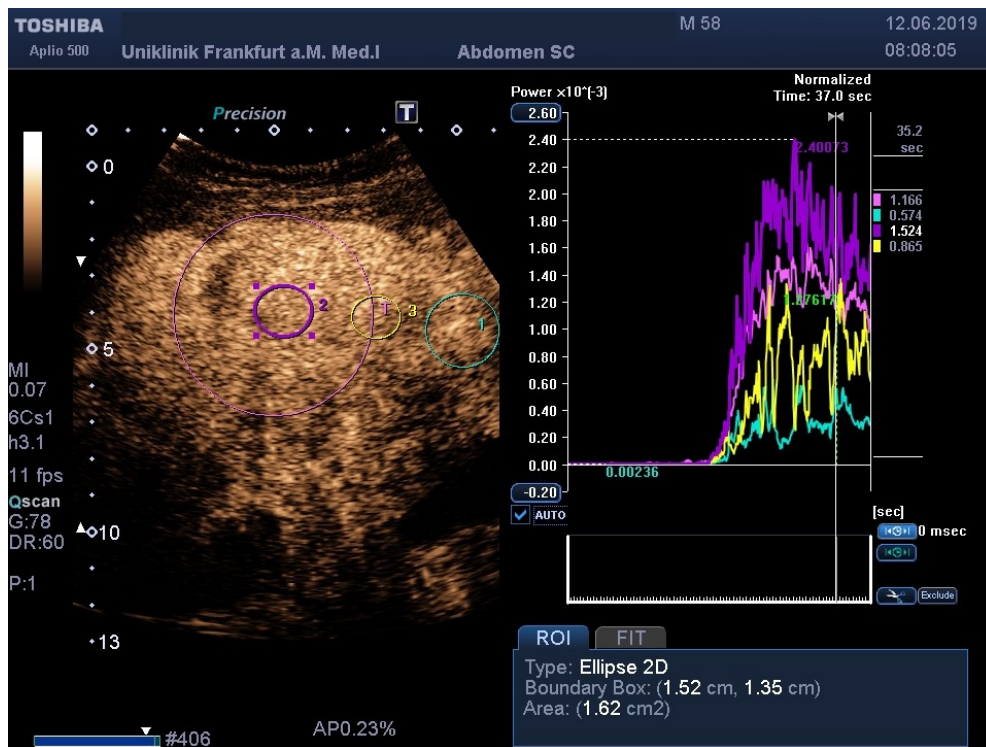


Abbildung 9: Zugehörige TICA mit Hypervaskularisation des Tumors



Es bestand keine Korrelation zwischen der Restperfusion in der CEUS in Prozent und der Embolisat-Einlagerung im CT ($r=0,071$; $p=0,382$).

4.2.2 TICA

In der TICA konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gesamtläsion und dem umgebendem Lebergewebe (Z-Wert $-0,633$; $p=0,527$) sowie dem umgebendem Lebergewebe und dem Zentrum der Läsion (Z-Wert $-1,015$; $p=0,310$) gefunden werden.

Im Vergleich von Zentrum und Peripherie der Referenzläsion zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Z Wert $-2,447$; $p=0,014$).

Tabelle 3: Wilcoxon Test für TICA Werte

Wilcoxon Test - TICA	Z-Wert	p-Wert
Leber – Gesamtläsion	-0,633	0,527
Leber – Zentrum der Läsion	-1,015	0,310
Zentrum der Läsion – Peripherie der Läsion	-2,447	0,014

Es ergaben sich Abweichung und Varianzen der gemessenen Werte.

Abbildung 10: Platzierung der ROIs aufgrund der Lage des Tumors direkt unterhalb der Leberkapsel

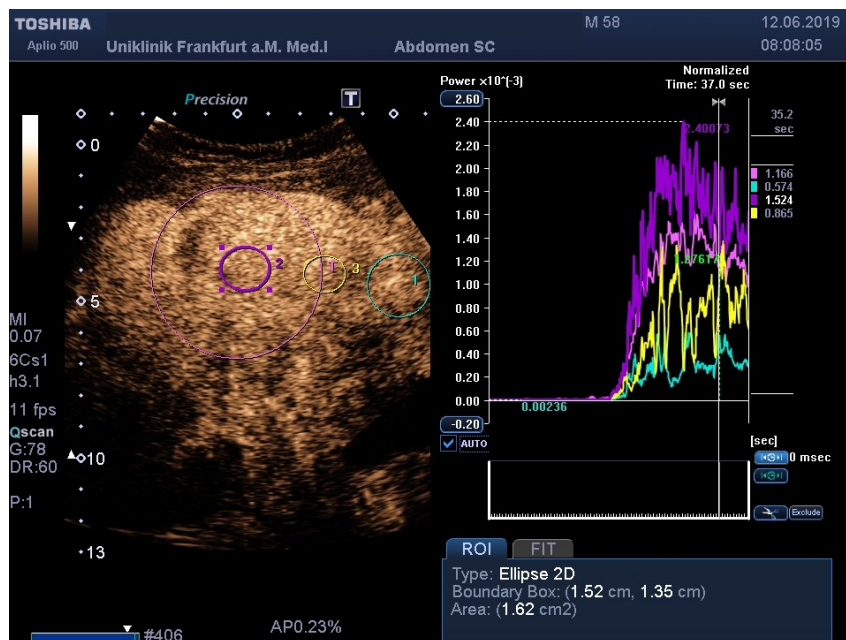


Abbildung 11: Erhebliche Schwankungen der TICA

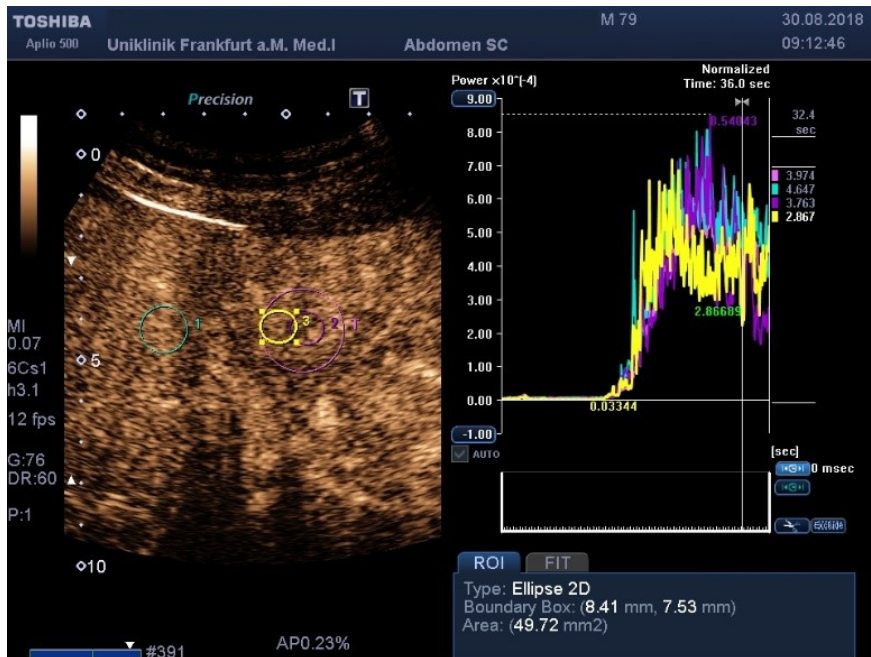
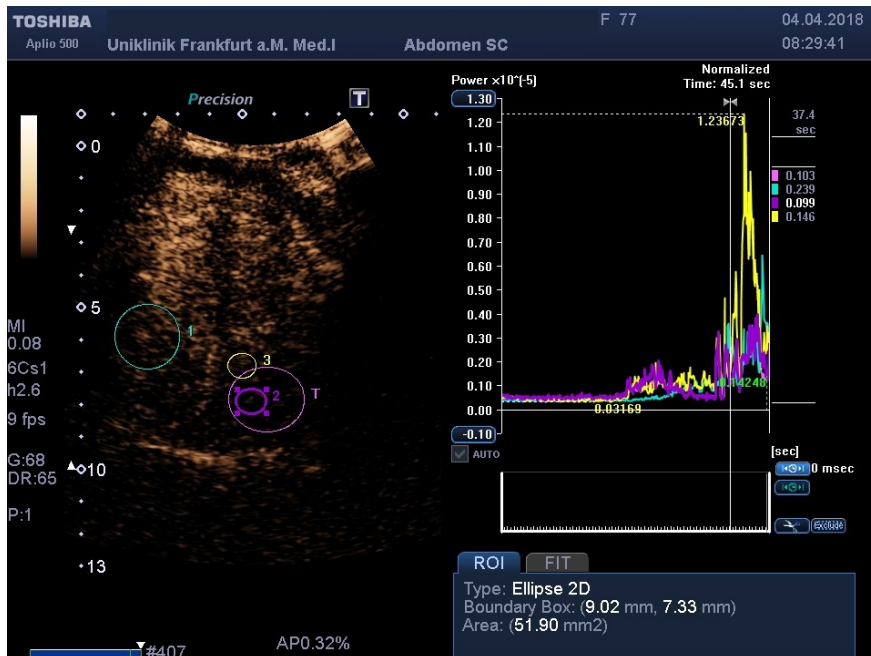


Abbildung 12: Deutlich eingeschränkte Beurteilbarkeit der CEUS bzw. TICA aufgrund von Luftüberlagerung



Es konnte eine schwache Korrelation zwischen dem Quotienten aus der TICA für die Gesamtläsion und der Gesamtfläche der Läsion, folglich der auf die Fläche normierten TICA,

mit der kategorialen Lipiodol-Einlagerung im CT-Abdomen gefunden werden ($p=0,026$, $r=0,186$). Ebenfalls eine schwache Korrelation konnte zwischen dem o.g. Quotienten und der Anzahl der zuvor durchgeführten TACE-Behandlungen des jeweiligen Patienten gefunden werden ($p=0,051$, $r=0,165$).

4.3 Sekundäre Prüfziele

In der Untersuchung der postinterventionellen Komplikationen nach TACE zeigte sich eine hohe Übereinstimmung von Sonografie und CT.

Unterschiede zeigten sich bei der Detektion einer Dreischichtung der Gallenblase, sowie von Aszites ($p=0,152$ bzw. $p=0,122$). Die Einschätzung der Wanddicke von Gallenblase und Duodenum unterschied sich signifikant ($p<0,001$). Aufgrund der geringen Inzidenz eines Pankreasödems im Studienkollektiv konnte hierzu keine statistische Signifikanz berechnet werden. Aufgrund der angegebenen Beschwerden ergab sich bei keinem Patienten ein klinischer Verdacht auf eine Cholezystitis oder Pankreatitis.

Tabelle 4: Vergleich der potenziellen Komplikationen nach TACE mittels Sonografie und CT

Untersuchte Charakteristika der abdominalen Organe	Sonografie	CT	p-Werte
Gallenblase:			
- Wanddicke in cm (median, IQR)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,1 (0,1-0,2)	<0,001
- Dreischichtung (% Patienten)	9%	15%	0,152
- Gallensteine (% Patienten)	16,8%	40,5%	<0,001
Pankreas:			
- Pankreasödem (% Patienten)	0%	0,70%	ns
Duodenum:			
- Wanddicke in cm (median, IQR)	0,4 (0,35 – 0,5)	0,2 (0,2 – 0,3)	<0,001
Allgemeines			
- Aszites (% Patienten)	26,20%	20,90%	0,122

Abbildung 13: Dreischichtung der Gallenblasenwand im B-Bild

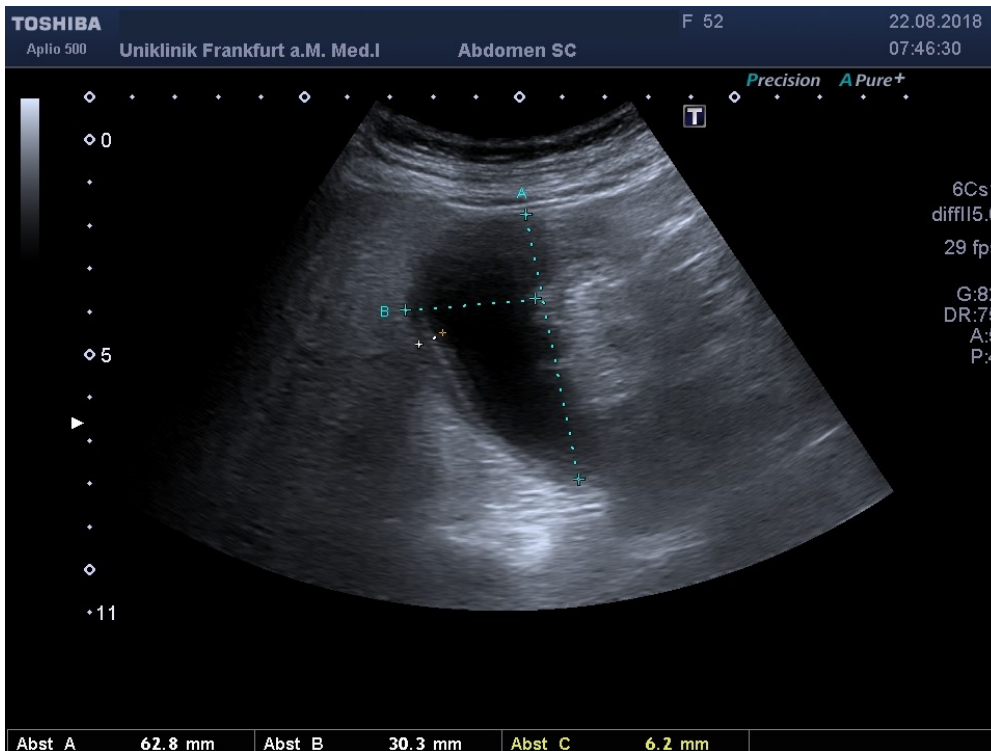
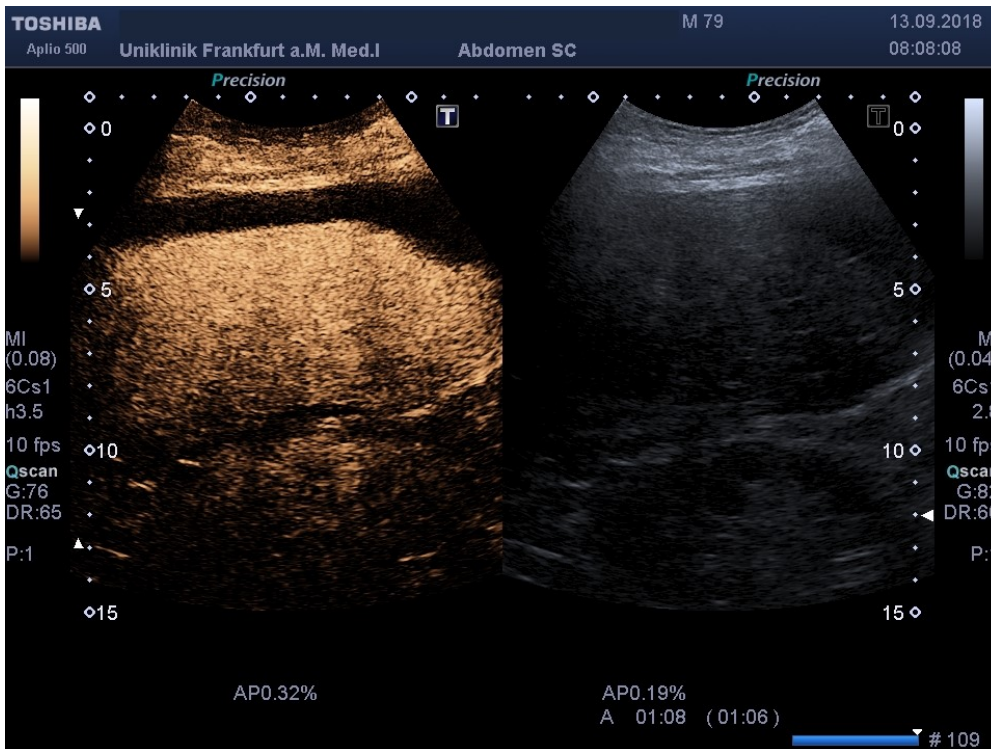


Abbildung 14: perihepatischer Aszites in der CEUS



5 Diskussion

5.1 Stand der Forschung

Aktuell liegen nur wenige Studien vor, welche die TICA in der kontrastmittelverstärkten Sonografie verwenden.^{41, 39, 44} Bisher bieten die vorhandenen Studien keine ausreichende Aussagekraft zur Therapiekontrolle nach TACE bzw. anderen lokal ablativen Verfahren. Grund hierfür sind vor allem die geringen Fallzahlen von 31 bis 106 Patienten und das uneinheitliche Studiendesign.^{41, 39, 44} In der Arbeit von Ignee et al. wurden lediglich die Reliabilität und mögliche Fehlerquellen der TICA untersucht, um eine Standardisierung der Durchführung anzuregen. Es wurde also keine interventionelle Therapie untersucht.⁴⁴ Zwar wurde in einer Untersuchung von Wiesinger et al. eine signifikante Abweichung der TICA-Parameter aus dem Zentrum der Läsion nach lokal ablativen Therapien (Mikrowellenablation, irreversible Elektroporation, Radiofrequenzablation und TACE) im Vergleich zur umgebenden Leber gefunden. Gleichzeitig wurde jedoch auch eine hohe Streubreite der Werte beschrieben, sodass keine zufriedenstellende Sensitivität bzw. Spezifität festgestellt werden konnte.⁴¹ Bei Tian et al. wurde die TICA prä- und postinterventionell nach verschiedenen, lokal ablativen Verfahren durchgeführt. Zudem wurden zusätzliche immunhistochemische Parameter anhand einer Biopsie des HCC zur Beurteilung der Tumolvaskularisation herangezogen.³⁹ Wiesinger et al. schlossen auch Patienten ein, die mit anderen Verfahren (Mikrowellenablation, irreversible Elektroporation und Radiofrequenzablation) therapiert wurden. In dieser Studie wurden zudem neben 108 HCC auch 57 Lebermetastasen evaluiert.⁴¹

Eine größere Zahl von Studien hat den Therapieerfolg der TACE mittels CEUS mit dem bisherigen Standardverfahren des Abdomen-CT verglichen, ohne eine TICA zu verwenden.^{58, 59, 57, 60–64} Allen genannten Untersuchungen ist gemein, dass sie eine Nichtunterlegenheit oder sogar Überlegenheit der echosignalverstärkten Sonografie nahelegen. In der Metanalyse von Tai et al. konnte gezeigt werden, dass die CEUS eine mit dem CT vergleichbare Sensitivität und Spezifität aufweist.⁶⁵

Einige Arbeiten evaluierten zudem den Behandlungserfolg mittels CEUS im Vergleich zu konventionellen Bildgebungen mittels CT oder MRT nach Mikrowellenablation oder Radiofrequenzablation. In diesen Studien kam die TICA ebenfalls nicht zum Einsatz. Zudem sind diese Untersuchungen aufgrund der unterschiedlichen Therapien nur bedingt vergleichbar.⁶⁶⁻⁶⁸

In der Zusammenschau zeigt sich, dass die kontrastmittelverstärkte Sonografie in der postinterventionellen Evaluation des Therapieerfolges nach TACE möglicherweise einen Stellenwert hat, aber trotzdem noch nicht in der Breite angewendet wird. Zur Methode der TICA liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur unzureichende Daten vor, sodass noch keine abschließende Beurteilung vorgenommen werden kann.

5.2 CEUS und CT zur Evaluation des Therapieansprechens

In der vorliegenden Arbeit sollte primär evaluiert werden, ob zur Beurteilung des Behandlungserfolgs nach TACE eine Auswertung der postinterventionellen Tumordurchblutung mittels CEUS im Vergleich zu dem bisherigen Goldstandard, dem CT-Abdomen, gleichwertig in Bezug auf die Evaluation des Therapieansprechens ist. Es wurde vorab in Abstimmung mit dem Institut für Biostatistik ein Grenzwert für Cohen's Kappa von $>0,4$ entsprechend einer moderaten bis guten Übereinstimmung zwischen der mittels CEUS bestimmten Durchblutung und der Mittels CT-Abdomen bestimmten Lipiodol-Einlagerung festgelegt. Dieses Ziel konnte nicht erreicht werden. Es konnte somit keine statistisch signifikante Interrater-Reliabilität gefunden werden. Es konnte eine statistisch signifikante, aber nur sehr schwache, Korrelation zwischen dem Surrogatparameter Lipiodol-Einlagerung im CT mit den auf die Fläche normierten TICA Werten gezeigt werden.

Die postinterventionelle CT stellt aktuell den Goldstandard zur Kontrolle der TACE dar. Die Lipiodoleinlagerung soll (I) die korrekte Lokalisation nach dem Einbringen des Chemotherapeutikums verifizieren und (II) als Surrogat für eine verminderte Vaskularisation verwendet werden. Das Lipiodol soll durch Okklusion der Tumor-versorgenden Gefäße eine Tumornekrose zusätzlich zu dem Effekt des Chemotherapeutikums herbeiführen.

Einschränkend ist anzumerken, dass in der hier durchgeführten Studie eine Untersuchung lediglich am ersten postinterventionellen Tag nach TACE durchgeführt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass durch zunehmende Nekrosen nach einigen Tagen oder Wochen die Lipiodol-Einlagerung und die Perfusion im CEUS besser korrelieren.

Bisher haben nur wenige Studien die Lipiodol-Einlagerung in Bezug auf das Therapieansprechen nach TACE evaluiert. In einer Metaanalyse von Huppert et al. ergeben sich heterogene Ergebnisse.⁶⁹ In den eingeschlossenen Studien ergaben sich in zwei von sechs Arbeiten statistische Signifikanzen in Bezug auf die Vorhersage der Überlebenszeit nach TACE^{70–74, 69}. Zusammenfassend werden lediglich Tumortyp, Tumorgröße, Child-Pugh-Stadium und Vaskularisationsgrad des HCC als signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf die mediane Überlebenszeit nach TACE angegeben. Im CT wird die Einlagerung des Lipiodols in einer statischen Bildgebung nachgewiesen. Bei der CEUS handelt es sich allerdings um ein dynamisches Verfahren. Hier wird die Perfusion direkt nachgewiesen, wohingegen das CT einen Surrogatparameter verwendet, anhand dessen Rückschlüsse auf die Perfusion gezogen werden. Um den Unterschied zwischen den Untersuchungsmodalitäten besser zu analysieren, wurde zusätzlich das gewichtete Kappa berechnet. Hierbei wird eine lineare bzw. quadratische Gewichtung der Unterschiede in den jeweiligen Bewertungen berechnet. Es ergaben sich für die lineare bzw. quadratische Gewichtung Kappa-Werte von 0,016 bzw. 0,012, sodass keine Korrelation anzunehmen ist (siehe Abb. 8 und 9). Zur Interpretation der Unterschiede zwischen CEUS und die Lipiodol-Einlagerung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Zum Beispiel könnte dabei spezifisch der Untersuchungszeitpunkt nach Intervention evaluiert werden. Aus praktischen Gründen erfolgt diese immer am Tag nach der Intervention, vor Entlassung aus dem stationären Aufenthalt.

Hierbei könnte zudem der klinische Therapieerfolg anhand der Kriterien Gesamtüberleben bzw. progressionsfreien Überleben mit der Perfusion korreliert werden. So könnte die Beurteilung des Therapieansprechens mittels CEUS oder CT aussagekräftiger beurteilt werden. Dennoch bringt die vorgelegte Untersuchung zusätzliche Daten zur Verwendung der TICA nach interventioneller Therapie des HCC.

Die postinterventionelle CEUS wurde bereits in die Empfehlungen der EFSUMB aufgenommen und wird als Primärdiagnostikum nach lokal-ablativen Verfahren empfohlen.³⁴ Eine Vielzahl von Studien evaluierte die postinterventionelle CEUS im Vergleich zum CT oder MRT. Es konnte eine Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit gezeigt werden.^{75–79, 66, 68, 67} Dabei ist die TACE als lokal-ablatives Verfahren jedoch unterrepräsentiert. Die meisten dieser Arbeiten schlossen Patienten nach Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation ein. An den vorliegenden Ergebnissen, welche die Sonografie favorisieren, ist zu erkennen, dass die CEUS eine effiziente, sichere und valide Methode zur postinterventionellen Beurteilung des Therapieansprechens sowie der Komplikationen der Verfahren ist. Die vorliegenden Ergebnisse anderer Autoren zeigen, dass durch weitere Untersuchungen und Verbesserung der Datenlage mittelfristig ein Ersatz des postinterventionellen CTs auch nach TACE möglich erscheint. Ein vermehrter Einsatz der Sonografie, welche keine Strahlenbelastung für den Patienten darstellt und geringere Kosten verursacht, wäre wünschenswert.

Da die vorgelegte Studie im Hinblick auf das Studiendesign einzigartig ist, ist der Vergleich mit anderen Arbeiten nur sehr eingeschränkt möglich. Die meisten anderen Arbeiten schlossen Patienten nach verschiedenen lokal-ablativen Verfahren, unter anderem auch nach TACE, ein. Die Vermischung der unterschiedlichen Therapieformen macht eine Aussage speziell zur TACE nicht möglich. Neben der eingeschränkten Vergleichbarkeit aufgrund der Vielzahl der eingeschlossenen Therapien, sind die bei diesen Untersuchungen erreichten Fallzahlen deutlich geringer als die der vorliegenden Studie.

5.3 TICA

Einige Studien haben bereits die TICA zur Evaluation des Therapieerfolgs lokal ablativer Techniken untersucht. Im Unterschied zu Wiesinger et al. konnte in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den TICA Werten der umgebenden Leber und der Läsion gefunden werden.⁴¹ Es konnte allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Peripherie und Zentrum der Läsion nachgewiesen werden. Dieser ist möglicherweise auf häufig zentral gelegene Tumornekrosen zurückzuführen, welche mit zunehmender Tumorgröße auftreten können. Einschränkend ist zu sagen, dass in unserer Arbeit lediglich die

punktuellen Signalintensitäten anhand der TICA 20 Sekunden nach Beginn der Anflutung verwendet worden sind. Wiesinger et al. haben zusätzlich die AUC, mean transit time, rise time oder andere detaillierte Parameter untersucht.^{44, 39, 41} Die EFSUMB schlägt ebenfalls vor, diese zu nutzen.⁴² Zudem erscheint die Verwendung der oben genannten erweiterten Berechnungen besonders nach einer TACE sinnvoll, da hier Tumornekrosen bzw. ein Perfusionsstopp meist erst nach mehreren Zyklen erzielt werden können, da nach einem Zyklus meist nicht alle tumorversorgenden Gefäße embolisiert werden können. Als Erfolg werden die Devaskularisation, eine Verminderung der Hypervaskularisation und eine geringgradige Hypovaskularisation gewertet (nach mRECIST^{80, 8}). Dies könnte in einer detaillierten Analyse der TICA objektivierbar sein. Hierfür wird meist ein separates Programm zur Auswertung der Daten genutzt. Die Benutzung erfordert spezielle Kenntnisse und ist zeitintensiv. Zusätzlich fallen Lizenzgebühren an. In dieser Anwendungsbeobachtung wurde ausschließlich mit den vorhandenen Möglichkeiten am Sonografie-Gerät gearbeitet. Vorteil ist die unkomplizierte klinische Umsetzbarkeit. Zudem wurde diese neue Technik bisher nicht ausreichend untersucht.

Weiterhin ist anzumerken, dass in anderen Arbeiten neben postinterventionellen Patienten nach TACE auch solche mit anderen perkutanen lokal-ablativen Verfahren, wie der Mikrowellenablation oder thermisch ablativen Verfahren, mittels TICA evaluiert worden sind.^{41, 39} Im Unterschied dazu wurden in dieser Untersuchung nur Patienten nach TACE eingeschlossen, so dass eine spezifische Aussage zur TACE möglich ist. Im Gegensatz dazu scheint es nach vorliegenden Studienergebnissen anderer Autoren möglich, dass eine postinterventionelle Evaluation mittels TICA nach anderen lokal-ablativen Verfahren validere Ergebnisse erzielen kann. Grund hierfür kann das häufigere Vorliegen einer vollständigen Nekrose nach Mikrowellenablation bzw. thermischer Ablation sein.⁸¹ Hierdurch ergeben sich vielleicht (direkt) postinterventionell größere Unterschiede. Nach einer TACE kommt es nur bei wenigen Prozent der behandelten Patienten zu einer avaskulären Nekrose. Meist sind mehrere Zyklen nötig, um einen Effekt auf die Durchblutung in der CEUS nachzuweisen. Aufgrund der geringen Fallzahlen anderer Autoren bleibt die Interpretation schwierig. In zukünftigen Arbeiten erscheint es sinnvoll jeweils nur eine Therapiemethode zu untersuchen.

Die Platzierung der ROIs im Abstand zur Ultraschallsonde kann einen Einfluss auf die gemessenen Dezibel haben. In unserer Arbeit wurde die Platzierung standardisiert. So wurde die Referenz-ROI in der umgebenden Leber auf dieselbe Höhe gesetzt wie die Läsion. Dies steht im Einklang mit Ignee et al.⁴⁴ Jedoch war, bedingt durch die Lage der Läsion, eine Platzierung der ROIs in der von Ignee et al. nahegelegten Tiefe von mindestens 4cm bzw. maximal 6cm nicht immer möglich (siehe Abb. 10).⁴⁴

Möglicherweise erhöht eine vergleichende, präinterventionelle CEUS mit TICA die Sensitivität bzw. Spezifität dieser Untersuchungsmodalität. Diesen Schluss legen Tian et al. nahe.³⁹ Da das Studiendesign jedoch auch den Vergleich mit zusätzlich erhobenen immunhistochemischen Markern aus Biopsien einschließt, ist ein Vergleich mit vorliegender Arbeit nur bedingt möglich. Einschränkend ist zudem die geringe Fallzahl der Studie von Tian et al. anzumerken. Empirisch erscheint der Ansatz, eine präinterventionelle Ausgangsuntersuchung durchzuführen, sinnvoll, da so der präinterventionelle Zustand als Status Quo für einen Vergleich herangezogen werden kann, entsprechend den Schnittbildverfahren. Eine Reduktion der Signalintensität bzw. der korrespondierenden Durchblutung kann so besser ins Verhältnis gesetzt werden.

Eine hohe Intrarater-Variabilität bei der Prozessierung und Auswertung der TICA scheint ein weiteres Problem dieser Technik zu sein. Gauthier et al. fanden eine Varianz von bis zu 30%.⁸² In unserer Arbeit wurde dieser Parameter nicht explizit erhoben. Eine Streuung der Werte ist allerdings bei hohen Schwankungen der TICA vorstellbar (siehe Abb. 11). Mögliche Gründe liegen in der unterschiedlichen Platzierung der ROIs, unterschiedlichen Messpunkten in der Zeitachse und Ungenauigkeit des sog. „motion trackings“ des Sonografie-Gerätes. Letzteres ist ein bei jedem Patienten verwendeter Bildverarbeitungsalgorithmus, welcher die Atemverschieblichkeit der Leber ausgleichen soll. Unterschiedliche Messpunkte in der Zeitachse führten teils zu großen Unterschieden der Werte. Da ein dualer Bildmodus aus CEUS und B-Bild während der Platzierung der ROIs technisch nicht möglich war, ergaben sich entsprechende Schwierigkeiten, vor allem wenn der Tumor optisch keine Mehr- oder Minderdurchblutung zeigte.

Die Leitlinien der EFSUMB empfehlen ein Therapiemonitoring mittels CEUS und TICA bereits für medikamentöse antiangiogenetische Therapien.³⁴ Aufgrund des ähnlichen Prinzips einer TACE – hier wird auch primär die Perfusion verringert – erscheint eine Verwendung dieser Methode möglich.

5.4 Beurteilung der Nebenwirkungen der TACE

Als sekundäres Ziel dieser Arbeit sollten sonografische Zeichen möglicher Komplikationen zwischen B-Bild-Sonografie und CT-Abdomen untersucht werden. Die Pathologien wie z.B. eine akute Cholezystitis werden bereits regelhaft, teilweise als Goldstandard, mittels Ultraschall diagnostiziert, wenn diese nicht im Rahmen einer TACE auftreten sollten.⁸³ In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass potenzielle Komplikationen der TACE mit der B-Bild-Sonografie vergleichbar diagnostiziert werden können.

Gerade bezüglich der Untersuchung der Gallenblase fanden sich bei 12 Patienten im Ultraschall und 20 Patienten im CT eine Dreischichtung der Gallenblasenwand. Allerdings wies kein Patient klinisch eine Cholezystitis auf. Dies kann so interpretiert werden, dass gerade Patienten mit aktuell vorhandenem oder auch stattgehabtem Aszites eine ödematöse Gallenblasenwand haben können. Deshalb darf man sich gerade bei der Diagnose einer Cholezystitis nicht nur auf die Sonografie verlassen. Zu erwähnen ist, dass 41 Patienten mit stattgehabter Cholezystektomie eingeschlossen wurden.

Bei der TACE kann durch eine Verschleppung des Embolisats über die A. gastroduodenalis eine Duodenitis oder Pankreatitis auftreten⁵⁵. Eine Verbreiterung der Duodenalwand als Zeichen einer klinischen Duodenitis konnte bei keinem Patienten gefunden werden.⁸⁴ Es ergaben sich allerdings signifikante Unterschiede in der Beurteilung der Dicke zwischen Ultraschall und CT. Im Ultraschall wurde die Dicke höher eingeschätzt. Eine höhere Ortsauflösung der B-Bild Sonografie ist anzunehmen. Zur Sicherung der Diagnose wäre auch eine endoskopische Untersuchung notwendig. Weder Ultraschall noch CT stellen hier den diagnostischen Standard dar.⁸⁵

Das Vorliegen einer postinterventionellen akuten Pankreatitis wurde anhand der Homogenität des Parenchyms und des Nachweises von peripankreatischer Flüssigkeit untersucht. Es kam zu einer deutlich häufigeren Einschätzung des Parenchyms als inhomogen im Ultraschall. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass als Primärdiagnostikum bei Pankreatitis die B-Bild Sonografie eingesetzt werden sollte.^{86, 87} Die Beurteilung kann jedoch durch Überlagerung mit Luft der Magenblase oder im Duodenum eingeschränkt sein.

Der Nachweis von Aszites gelang häufiger in der B-Bild Sonografie als im CT-Abdomen. Die Sensitivität bzw. Spezifität zum Nachweis von Aszites im Ultraschall ist auch in der Literatur als höher beschrieben.^{86, 88, 89} Auch in der CEUS ist der Nachweis von Aszites, besonders perihepatisch, treffsicher möglich. Hinzu kommt, dass die CT als Oberbauchuntersuchung durchgeführt wird, um die Strahlenbelastung gering zu halten. Das heißt, Aszites im Unterbauch wird regelhaft nicht erfasst. Der Ultraschall ist somit insgesamt als geeignetere Methode zu bewerten.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass im vorliegenden Patientenkollektiv insgesamt wenig Komplikationen nach TACE aufgetreten sind, entsprechend der aktuellen Datenlage. Durch die geringe Zahl an Ereignissen kann die Beurteilbarkeit eingeschränkt sein.⁸

5.5 Limitationen

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch die Anzahl an Interventionen, bei denen die Referenzläsion nicht darstellbar war, reduziert (n=15). Zusätzlich war bei 14 Interventionen die Durchführung einer TICA nicht möglich. Hinzu kommen drei Interventionen, bei denen die Auswertung des CT-Abdomen bezüglich der Lipiodol-Einlagerung fehlt. Daraus ergibt sich eine Fallzahl bezüglich des Vergleiches der Lipiodol Einlagerung und des Restperfusion im CEUS von 158. Bezüglich der Auswertung der TICA ergibt sich daraus eine Fallzahl von 147. Die Interrater-Reliabilität hat die gewünschte statistische Power somit nicht erreicht und die TICA konnte nicht gemäß Protokoll bewertet werden. Somit wurde das primäre Studienziel hinsichtlich der TICA nicht erreicht.

Nicht selten kommt es vor, dass Patienten multifokale Läsionen in verschiedenen Lebersegmenten aufweisen. Mit der CEUS ist es in der Regel nicht möglich, mehrere Läsionen in einer Untersuchung zu beurteilen. Es kann nur eine Referenzläsion untersucht werden. Dies sollte möglichst die größte und somit die am einfachsten zu untersuchende sein. Einige Läsionen sind dem Ultraschall nicht gut zugänglich. Besonders subdiaphragmale Läsionen lassen sich oftmals sonografisch nicht optimal darstellen. Auch bei besonders adipösen Patienten kann die Darstellung der Leber bzw. der Läsion erschwert sein. Im kontrastmittelverstärkten Bild kann zudem eine Luftüberlagerung beispielsweise durch Meteorismus die Beurteilbarkeit stark einschränken und somit die TICA-Interpretation beeinflussen (siehe Abb. 12).

Hinsichtlich einer Übertragung in die tatsächliche klinische Verwendung ist zu beachten, dass eine TICA nicht mit jedem Ultraschall-Gerät durchgeführt werden kann. Für eine breitere Verwendung einer TICA wäre eine flächendeckende Versorgung mit entsprechend ausgestatteten Sonografie-Geräten erforderlich, welche mit entsprechenden Kosten verbunden wäre. Die CEUS allerdings ist bereits ohne die technisch aufwendigere TICA in den letzten Jahren zur Standarddiagnostik geworden.

Die vorgelegte Studie kann den Nutzen der TICA zur postinterventionellen Beurteilung nach TACE nicht belegen und die Einschätzung des Therapieerfolg in der nativen CT und CEUS sind nicht vergleichbar. Dennoch können mögliche Komplikationen der Therapie durch die Sonografie gleichwertig beurteilt werden, so dass vor dem Hintergrund der Strahlenbelastung und der Kosten die Sonografie eine gute Alternative zur CT nach TACE darstellt. Weitere Studien zur Bewertung des Therapieerfolgs mit CEUS und ggf. TICA sind erforderlich.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Die Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) hat einen hohen Stellenwert in einem multimodalen Therapiekonzept. Diese komplikationsarme, interventionelle Therapie wird stets kontrolliert durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie sollte die postinterventionelle Sonografie mit der regelhaft durchgeführten CT-Abdomen verglichen werden. Hierbei wurde die kontrastmittelverstärkte Sonografie (contrast enhanced ultrasound, CEUS) in Verbindung mit einer quantitativen Auswertung der Signalintensitäten des Kontrastmittels über die Zeit (time intensity curve analysis, TICA) verwendet.

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Kontrastmittelsonografie und TICA mit dem Grad der Lipiodol-Einlagerung im CT-Abdomen. Hierbei wurde jeweils die größte mittels TACE behandelte Läsion untersucht. Es wurde hierzu die Hypothese aufgestellt, dass die Bewertung der Restperfusion des Tumors in der CEUS mit der Lipiodol-Einlagerung - als Surrogatparameter der Restperfusion - korreliert. Als sekundäres Ziel wurde die Untersuchung auf Nicht-Unterlegenheit der Sonografie gegenüber der CT-Abdomen in Bezug auf mögliche unerwünschte Wirkungen der TACE definiert. So sollte insgesamt geklärt werden, ob eine Ablösung des CTs postinterventionell nach TACE realisierbar ist.

In vorliegender Arbeit wurden insgesamt 175 Interventionen bei 89 Patienten mit HCC und TACE-Behandlung prospektiv eingeschlossen. Am Tag nach TACE wurde jeweils eine Sonografie mit CEUS und TICA sowie eine CT-Abdomen durchgeführt. Im Anschluss wurde das perfundierte Areal der Läsion in der CEUS und die Lipiodol-Einlagerung in der CT-Abdomen verglichen und jeweils in vier Kategorien (nach mRECIST) eingeteilt. Bei der Auswertung waren die Untersucher für das jeweils andere Ergebnis verblindet und zusätzlich wurde eine TICA durchgeführt. Des Weiteren wurde die Detektion von potenziellen Nebenwirkungen der TACE in der Sonografie mit der CT-Abdomen verglichen.

In Bezug auf das primäre Prüfziel konnte mittels Cohen's Kappa zur Übereinstimmung der Bewertungen in CEUS und CT-Abdomen (Interraterreliabilität) keine statistisch signifikante Vergleichbarkeit gezeigt werden ($\kappa=0,028$, $p=0,288$). Mittels linear bzw. quadratisch gewichtetem Cohen's Kappa zeigte sich ebenso keine Korrelation zwischen den Bewertungen in CEUS und CT-Abdomen ($\kappa=0,016$ bzw. $\kappa=0,012$). Bei der Auswertung der quantitativen, mittels TICA ermittelten, Signalintensitäten des Kontrastmittels konnte eine schwache Korrelation mit der Lipiodol-Einlagerung im CT-Abdomen gefunden werden ($p=0,032$, $r=0,180$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den TICA-Messwerten im Zentrum und der Peripherie des Tumors konnte gezeigt werden ($p=0,013$). Die Beurteilung von unerwünschten Wirkungen einer TACE ist in vorliegender Arbeit nur bedingt möglich, da in diesem Patientenkollektiv klinisch nur sehr wenige Nebenwirkungen auftraten. Der Nachweis von Korrelaten möglicher Komplikationen, wie einer Dreischichtung der Gallenblasenwand, gelang zwar zuverlässig sowohl in der B-Bild Sonografie als auch in der CT-Abdomen, die Vergleichbarkeit ist jedoch wie oben genannt eingeschränkt.

Es konnte mit ausreichender statistischer Power gezeigt werden, dass die CEUS und die CT-Abdomen in Bezug auf das primäre Prüfziel abweichende Ergebnisse liefern. Weitere Studien mit verändertem Design zur Evaluation der Vorhersagekraft für das Outcome bzgl. des Gesamtüberlebens der Patienten nach TACE sind somit erforderlich, um eine belastbare Bewertung vornehmen zu können. Die bisher veröffentlichte Literatur legt eine gute Aussagekraft der Sonografie nahe. Für die TICA konnte in vorliegender Arbeit in Bezug auf die Lipiodol-Einlagerung im CT-Abdomen keine relevante Korrelation gezeigt werden. Die TICA muss zudem technisch weiterentwickelt werden, um die Implementierung in den klinischen Alltag zu erleichtern. Bisher erscheint der Einsatz aufgrund einer zeitintensiven Auswertung der generierten Daten im klinischen Alltag wenig praktikabel. Eine Ablösung des CTs bezüglich der Detektion von Komplikationen nach TACE erscheint jedoch möglich und vor dem Hintergrund der Strahlenbelastung des Patienten und der Kosten sinnvoll.

Es kann abschließend festgehalten werden, dass die CEUS mit TICA postinterventionell nach TACE eine sichere, kosteneffektive und aussichtsreiche Untersuchungsmodalität darstellt. Mit

ggf. weiteren Studien scheint somit die Ablösung des CTs im klinischen Alltag mittelfristig realisierbar.

6.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

The treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) by means of transarterial chemoembolization (TACE) is of great importance in multimodal treatment. This low-complication interventional therapy is regularly performed under monitoring. The purpose of this study was to compare postinterventional sonography with standard CT-abdomen. For this purpose, contrast enhanced ultrasound (CEUS) was used in conjunction with a quantitative evaluation of the signal intensities of the contrast agent over time (time intensity curve analysis, TICA).

The primary aim of the study was to compare contrast ultrasonography and TICA with the degree of lipiodol deposition on CT-abdomen. In each case, the largest lesion treated by TACE was evaluated. It was hypothesized that the assessment of residual tumor perfusion on CEUS correlates with lipiodol incorporation (as a surrogate parameter of residual perfusion). The secondary aim was evaluating noninferiority of sonography versus CT-abdomen with respect to possible adverse effects of TACE. Overall, feasibility and noninferiority of sonography to CT after TACE was evaluated.

In the present study, a total of 175 interventions in 89 patients with HCC and TACE treatment were prospectively included. On the day after TACE, CEUS with TICA, B-scan sonography and CT-abdomen were performed. Subsequently, the lesion's area still perfused in CEUS and the degree of lipiodol incorporation in the CT-abdomen were compared and each was classified into four categories (according to mRECIST). During the evaluation, the investigators were blinded to the other result. In the evaluation of CEUS, TICA was also performed. Furthermore, the detection of potential side effects of TACE on sonographic B-scan was compared with CT-abdomen.

With respect to the primary aim, Cohen's kappa to examine the agreement between the examiner-dependent ratings of the CEUS and the CT-abdomen (interrater reliability) did not demonstrate statistically significant comparability ($\kappa=0.028$, $p=0.288$). Using linear and quadratic weighted Cohen's kappa, respectively, there was a discrepancy between the CEUS and CT-abdomen assessments ($\kappa=0.016$ and $\kappa=0.012$, respectively). When evaluating the

quantitative signal intensities of the contrast agent determined by TICA, a weak correlation with lipiodol incorporation in the CT-abdomen was found ($p=0.032$, $r=0.180$). A significant difference between TICA results in the center and periphery of the tumor was demonstrated ($p=0.013$). The assessment of possible adverse effects of TACE is limited, as very few adverse events with clinical impact occurred in this patient population. Detection of correlates of potential complications, such as triple stratification of the gallbladder wall, was reliably achieved in both B-scan sonography and CT abdomen, but comparability is limited as mentioned above.

It was shown with sufficient statistical power that CEUS and CT abdomen yielded divergent results with respect to the primary test objective. Further studies with a modified design to evaluate the predictive power for outcome regarding overall survival of patients after TACE are therefore required to make a robust assessment. Published studies so far suggest a good predictive power of sonography. For TICA, no relevant correlation could be shown with respect to lipiodol deposition in the CT-abdomen. Moreover, TICA needs further technical development to realize its implementation in clinical routine. So far, the use of TICA in clinical practice might be hindered by time-consuming analysis of the generated data. However, a replacement of CT after TACE seems to be feasible and reasonable with regard to the burden on the patient and the costs.

In conclusion, CEUS with TICA postinterventional after TACE is a safe, cost-effective and promising modality. With further studies, the replacement of CT in clinical routine seems feasible in the medium run.

7 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245. doi:10.1177/1073274817729245.
3. Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):753–772. doi:10.1016/j.cld.2018.06.008.
4. Peter R. Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
5. Ascione A, Fontanella L, Imperato M, Rinaldi L, Luca M de. Mortality from cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Western Europe over the last 40 years. *Liver Int*. 2017;37(8):1193–1201. doi:10.1111/liv.13371.
6. Herold G, ed. *Innere Medizin 2018: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2018.
7. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–338. doi:10.1055/s-2007-1007122.
8. Lencioni R, Baere T de, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106–116. doi:10.1002/hep.28453.

9. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *Rofo*. 2007;179(11):1113–1126. doi:10.1055/s-2007-963285.
10. Koch-Institut R, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019. doi:10.25646/5977.
11. Michael P. Manns, Sabine Schneidewind. *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
12. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi:10.1002/hep.28431.
13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529–538. doi:10.1016/j.jhep.2006.05.013.
14. Hüttermann J, Kreibig U, Trautwein AX, Trautwein-Kreibig-Hüttermann. *Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten: [30 Tabellen]*. 7th ed. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2008.
15. Delorme S, Debus J, Jenderka K-V. *Sonografie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
16. Hofer M. *Sono Grundkurs: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2015.
17. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Springer e-books; 2011.
18. Müller G, Möser M. *Ultraschall in Medizin und Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017.

19. Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 2:S157-60.
20. Ignee A, Atkinson NSS, Schuessler G, Dietrich CF. Ultrasound contrast agents. *Endosc Ultrasound.* 2016;5(6):355–362. doi:10.4103/2303-9027.193594.
21. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open.* 2018;4(1):E2-E15. doi:10.1055/s-0043-123931.
22. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015;6:197. doi:10.3389/fphar.2015.00197.
23. Bracco International B.V. Fachinformation SonoVue. https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2018-07-10-spc-sonovue.pdf. Updated April 2018. Accessed October 28, 2018.
24. Toft KG, Hustvedt SO, Hals P-A, et al. Disposition of perfluorobutane in rats after intravenous injection of Sonazoid. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(1):107–114. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2005.09.008.
25. Dietrich CF. *EFSUMB course book on ultrasound.* London: EFSUMB; 2012.
26. Dietrich CF, Ignee A, Greis C, Cui XW, Schreiber-Dietrich DG, Hocke M. Artifacts and pitfalls in contrast-enhanced ultrasound of the liver. *Ultraschall Med.* 2014;35(2):108-25; quiz 126-7. doi:10.1055/s-0033-1355872.
27. Schneider M, Arditi M, Barrau MB, et al. BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. *Invest Radiol.* 1995;30(8):451–457.
28. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(9):1369–1375. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031.

29. Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibberd M. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1742–1746. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.019.
30. Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, Moe TG, Jones PG, Main ML. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1704–1706. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.006.
31. Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol.* 2005;15(5):941–945. doi:10.1007/s00330-004-2601-0.
32. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int.* 2017;37(10):1515–1525. doi:10.1111/liv.13429.
33. Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. *Liver Int.* 2013;33(5):739–755. doi:10.1111/liv.12115.
34. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Aktualisierte Leitlinien und Empfehlungen für die gute klinische Praxis für CEUS der Leber. *Ultraschall Med.* 2020;41(5):562–585. doi:10.1055/a-1177-0530.
35. Palmieri VO, Santovito D, Marano G, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiol Med.* 2015;120(7):627–633. doi:10.1007/s11547-014-0494-9.
36. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol.* 2018;101:72–81. doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.025.

37. Nolsøe CP, Nolsøe AB, Klubien J, et al. Use of Ultrasound Contrast Agents in Relation to Percutaneous Interventional Procedures: A Systematic Review and Pictorial Essay. *J Ultrasound Med.* 2018;37(6):1305–1324. doi:10.1002/jum.14498.
38. Francica G, Meloni MF, Riccardi L, et al. Ablation treatment of primary and secondary liver tumors under contrast-enhanced ultrasound guidance in field practice of interventional ultrasound centers. A multicenter study. *Eur J Radiol.* 2018;105:96–101. doi:10.1016/j.ejrad.2018.05.030.
39. Tian H, Wang Q. Quantitative analysis of microcirculation blood perfusion in patients with hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolisation using contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Cancer.* 2016;68:82–89. doi:10.1016/j.ejca.2016.08.016.
40. Lassau N, Bonastre J, Kind M, et al. Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors: the French multicenter support for innovative and expensive techniques study. *Invest Radiol.* 2014;49(12):794–800. doi:10.1097/RLI.0000000000000085.
41. Wiesinger I, Wiggermann P, Zausig N, et al. Perkutane Therapie maligner Leberläsionen: Evaluation des Therapieerfolgs mittels CEUS und Perfusionssoftware. *Ultraschall Med.* 2017. doi:10.1055/s-0043-119353.
42. Dietrich CF, Averkiou MA, Correas J-M, Lassau N, Leen E, Piscaglia F. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med.* 2012;33(4):344–351. doi:10.1055/s-0032-1313026.
43. Peronneau P, Lassau N, Leguerney I, Roche A, Cosgrove D. Contrast ultrasonography: necessity of linear data processing for the quantification of tumor vascularization. *Ultraschall Med.* 2010;31(4):370–378. doi:10.1055/s-0029-1245450.

44. Ignee A, Jedrejczyk M, Schuessler G, Jakubowski W, Dietrich CF. Quantitative contrast enhanced ultrasound of the liver for time intensity curves-Reliability and potential sources of errors. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):153–158. doi:10.1016/j.ejrad.2008.10.016.
45. Vogl TJ, Helmberger TK, Mack MG, Reiser MF. *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
46. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429–442. doi:10.1053/jhep.2003.50047.
47. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;26(5):1156–1161. doi:10.1002/hep.510260511.
48. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1734–1739. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Kurzversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
50. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–649.
51. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13(2):272–279. doi:10.1002/lt.21033.

52. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12(8):1260–1267. doi:10.1002/lt.20837.
53. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1387–1395.
54. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol.* 2007;17(4):1025–1034. doi:10.1007/s00330-006-0372-5.
55. Schneeweiß S, Horger M, Ketelsen D, Ioanoviciu SD. Complications after TACE in HCC - Komplikationen nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) beim hepatozellulären Karzinom. *Rofo.* 2015;187(2):79–82. doi:10.1055/s-0034-1369532.
56. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52–60. doi:10.1055/s-0030-1247132.
57. Liu M, Lin M-X, Lu M, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in evaluating the treatment response to transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma using modified RECIST. *Eur Radiol.* 2015;25(8):2502–2511. doi:10.1007/s00330-015-3611-9.
58. Cho YZ, Park SY, Choi EH, et al. The usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the early detection of hepatocellular carcinoma viability after transarterial chemoembolization: pilot study. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(2):165–174. doi:10.3350/cmh.2015.21.2.165.
59. Park KH, Kwon SH, Lee YS, et al. Predictive factors of contrast-enhanced ultrasonography for the response to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(2):158–164. doi:10.3350/cmh.2015.21.2.158.

60. Paul SB, Dhamija E, Gamanagatti SR, et al. Evaluation of tumor response to intra-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Comparison of contrast-enhanced ultrasound with multiphase computed tomography. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(3):253–260. doi:10.1016/j.diii.2016.09.002.
61. Salvaggio G, Campisi A, Lo Greco V, Cannella I, Meloni MF, Caruso G. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasonography with second-generation ultrasound contrast agent and multidetector CT. *Abdom Imaging*. 2010;35(4):447–453. doi:10.1007/s00261-009-9551-6.
62. Xia Y, Kudo M, Minami Y, et al. Response evaluation of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas: the usefulness of sonazoid-enhanced harmonic sonography. *Oncology*. 2008;75 Suppl 1:99–105. doi:10.1159/000173430.
63. Sparchez Z, Mocan T, Radu P, Anton O, Bolog N. Contrast enhanced ultrasonography in assessing the treatment response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason*. 2016;18(1):96–102. doi:10.11152/mu.2013.2066.181.scz.
64. Minami Y, Kudo M. Imaging Modalities for Assessment of Treatment Response to Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma Therapy: Contrast-Enhanced US, CT, and MRI. *Liver Cancer*. 2015;4(2):106–114. doi:10.1159/000367733.
65. Tai C-J, Huang M-T, Wu C-H, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound and Computed Tomography Assessment of Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemo-Embolization: A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(4):499–507. doi:10.15403/jgld.2014.1121.254.tai.
66. Frieser M, Kiesel J, Lindner A, et al. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies. *Ultraschall Med*. 2011;32(2):148–153. doi:10.1055/s-0029-1245934.

67. Choi D, Lim HK, Lee WJ, et al. Early assessment of the therapeutic response to radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of gray scale harmonic ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2003;22(11):1163–1172. doi:10.7863/jum.2003.22.11.1163.
68. Zheng S-G, Xu H-X, Lu M, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in follow-up assessment after ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):855–865. doi:10.3748/wjg.v19.i6.855.
69. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, et al. Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? *Rofo.* 2004;176(3):375–385. doi:10.1055/s-2004-812776.
70. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology.* 1994;19(5):1115–1123.
71. Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, et al. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):681–688. doi:10.2214/ajr.176.3.1760681.
72. Kwok PC, Lam T-W, Chan SC, et al. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;32(6):955–964. doi:10.1016/s0168-8278(00)80100-2.
73. Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, Teso S, Chiesura-Corona M, Feltrin GP. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28(4):334–340. doi:10.1097/00004836-199906000-00010.
74. Llad L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization.

Cancer. 2000;88(1):50–57. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000101)88:1<50::aid-cncr8>3.0.co;2-i.

75. Kisaka Y, Hirooka M, Kumagi T, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with abdominal virtual ultrasonography in assessing therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Liver Int*. 2006;26(10):1241–1247. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01367.x.
76. Zhong-Zhen S, Kai L, Rong-Qin Z, et al. A feasibility study for determining ablative margin with 3D-CEUS-CT/MR image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med*. 2012;33(7):E250-E255. doi:10.1055/s-0032-1325466.
77. Xu E, Long Y, Li K, et al. Comparison of CT/MRI-CEUS and US-CEUS fusion imaging techniques in the assessment of the thermal ablation of liver tumors. *Int J Hyperthermia*. 2019;35(1):159–167. doi:10.1080/02656736.2018.1487591.
78. Qu P, Yu X, Liang P, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the characterization of hepatocellular carcinomas treated by ablation: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(9):1571–1579. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.030.
79. Ye J, Huang G, Zhang X, et al. Three-dimensional contrast-enhanced ultrasound fusion imaging predicts local tumor progression by evaluating ablative margin of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):55–64. doi:10.1080/02656736.2018.1530460.
80. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):e212-8. doi:10.1016/j.ejrad.2012.12.009.
81. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8 Suppl):S192-203. doi:10.1016/j.jvir.2010.04.007.

82. Gauthier M, Leguerney I, Thalmensi J, et al. Estimation of intra-operator variability in perfusion parameter measurements using DCE-US. *World journal of radiology*. 2011;3(3):70–81. doi:10.4329/wjr.v3.i3.70.
83. Gutt C, Jenssen C, Barreiros A-P, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol*. 2018;56(8):912–966. doi:10.1055/a-0644-2972.
84. Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Movson JS, Dupuy DE, Wallach MT. CT of the duodenum: an overlooked segment gets its due. *Radiographics*. 2001;21 Spec No:S147-60. doi:10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc01s147.
85. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol*. 2016;54(4):327–363. doi:10.1055/s-0042-102967.
86. Herold G. *Innere Medizin 2020*. Köln: Herold, Gerd; 2019.
87. Tuennemann J, Mössner J, Beer S. Akute Pankreatitis: Leitlinienbasierte Diagnostik und Therapie. *Internist (Berl)*. 2014;55(9):1045–1056. doi:10.1007/s00108-014-3580-0.
88. Uriz J, Cárdenas A, Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(6):927–943. doi:10.1053/bega.2000.0139.
89. Arroyo V, Fernández-Esparrach G, Ginès P. Diagnostic approach to the cirrhotic patient with ascites. *J Hepatol*. 1996;25 Suppl 1:35–40.

8 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Beurteilung der Tumorperfusion durch echosignalverstärkte Sonografie postinterventionell nach transarterieller Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom

im Zentrum der Inneren Medizin Medizinische Klinik 1 (Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem) unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Nina Weiler mit Unterstützung durch Dr. Martin Schulz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht: ☞

Heidelberg, den 19.11.2021

9 Anhang

9.1 CRF-Bogen

Case Report Form

Patienten-Nr _____ Initialen _____ w m
 Alter _____ Größe _____ Gewicht _____
 Untersuchungstag _____
 Datum der TACE _____
 Sicherung des HCC histologisch in 2 Bildgebungen
 AFP bei Erstdiagnose _____
 Anzahl der vorausgegangenen Embolisationen _____
 Datum der vergleichenden CT Abdomen _____

B-Mode Sonographie und CEUS Referenzläsion:

Segment	
Länge x Breite x Tiefe (cm)	x x x
Echomuster B-Mode	<input type="checkbox"/> isoechogen <input type="checkbox"/> Halo <input type="checkbox"/> echoreich <input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echokomplex <input type="checkbox"/> isoechogen <input type="checkbox"/> echofrei
Zentrum	<input type="checkbox"/> echoreich <input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> echokomplex
Restperfusion	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> peripher <input type="checkbox"/> zentral <input type="checkbox"/> beides
Perfundiertes Areal/ Gesamtfläche der Läsion in %	<input type="checkbox"/> 1: KM-aufnehmendes Tumorgewebe <25% <input type="checkbox"/> 2: KM-aufnehmendes Tumorgewebe 25 ≤ x <50% <input type="checkbox"/> 3: KM-aufnehmendes Tumorgewebe 50 ≤ x <75% <input type="checkbox"/> 4: KM-aufnehmendes Tumorgewebe ≥75%

Perfundiertes Areal (cm ²) Gesamtfläche (cm ²)	
TCA-Analyse CEUS Ges. Läsion/ Lebergewebe Peripherie/ Zentrum	 / /

Patienten-Nr _____ Initialen _____

CT Abdomen Referenzläsion:

CT Abdomen	<input type="checkbox"/> 1: Einlagerung in den Tumor >75% <input type="checkbox"/> 2: Einlagerung in den Tumor 50 < x ≤ 75% <input type="checkbox"/> 3: Einlagerung in den Tumor 25 < x ≤ 50% <input type="checkbox"/> 4: Einlagerung in den Tumor ≤ 25%
------------	---

Anamnese:

Wohlbefinden	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Epigastrisch <input type="checkbox"/> Ubiquitär <input type="checkbox"/> Rechter OB <input type="checkbox"/> Linker OB <input type="checkbox"/> Kolikartig <input type="checkbox"/> Dauerschmerz
Übelkeit	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Erbrechen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Sodbrennen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Patienten-Nr. _____ Initialen _____ w m

B-Mode Sonographie:

Leberoberfläche	<input type="checkbox"/> glatt	<input type="checkbox"/> irregulär
Leberparenchym	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> inhomogen
Hypertrophie des Lobus caudatus	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Pfortader Vmax (cm/s)		
Leberarterie RI		
Leberarterie Vmax (cm/s)		
Lebervenenendurchmesser(cm) Flussmuster	<input type="checkbox"/> mono-	<input type="checkbox"/> bi- <input type="checkbox"/> triphasisch
Gallenblase Länge x Breite x Tiefe (cm)	x	x x
Dicke der Wand (cm)		
Gallensteine	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Sludge	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Duodenalwand Breite (cm)		
Aszites	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	<input type="checkbox"/> Ubiquitär	<input type="checkbox"/> Perihepatisch
	<input type="checkbox"/> Morrison	<input type="checkbox"/> Koller

Darstellbarkeit	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> eingeschränkt <input type="checkbox"/> gar nicht
Pankreas Durchmesser Kopf/ Corpus (cm)	/
Parenchymstruktur	<input type="checkbox"/> homogen <input type="checkbox"/> inhomogen
Isoechogenität	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Pankreasödem	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Flüssigkeit peripankreatisch	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Milz Länge (cm)	

