

**Intravoxel Incoherent Motion-Analyse bei der  
Diffusionsgewichteten MRT:  
Therapie-Monitoring des hepatozellulären Karzinoms**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Anne-Kristina Pfeiffer

aus Bonn

2019

Anfertigung mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Winfried A. Willinek

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.03.2019

Aus der Klinik für Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Schild

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Diffusionsbildgebung und das IVIM-Modell	7
1.2 Diffusionsbildgebung zur Beurteilung von Pathologien der Leber	9
1.3 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms	10
1.4 Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms	10
1.5 Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms	11
1.6 Therapie des hepatozellulären Karzinoms	12
1.6.1 Transarterielle Chemotherapie (TACE)	13
1.6.2 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)	14
1.7 Therapiekontrolle des hepatozellulären Karzinoms mittels Bildgebung	15
<b>2. Methoden</b>	<b>18</b>
2.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs	18
2.2 MRT-Bildgebung	21
2.3 Bildanalyse	23
2.4 Statistische Auswertung	24
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1 Beispiel Responder nach TACE	32
3.2 Beispiel Responder nach SIRT	36
3.3 Beispiel Non-Responder	38
<b>4. Diskussion</b>	<b>39</b>

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>44</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>45</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
D	Diffusion
D*	Pseudodiffusionskoeffizient
DEB	Drug-eluting beads
Diff	Absolute Differenz
DWI	Diffusion-weighted imaging
DW-MRT	Diffusionsgewichtete MRT
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPI	Echo Planar Imaging
$f$	Perfusionsfraktion
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HWZ	Halbwertszeit
IVIM	Intravoxel Incoherent Motion
LDCE	Longest Diameter of Regions with Contrast Enhancement
LDT	Longest Diameter of the Tumor
MRT	Magnetresonanztomographie

MVD	Microvessel density
NAFLD	Nonalcohol Fatty Liver Disease
ns	Nicht signifikant
NSA	Number of Averages
Post	Nach der ersten Intervention
Prä	Vor der ersten Intervention
Rdiff	Relativer Unterschied nach erster Folgeuntersuchung
Rdiff2	Relativer Unterschied nach zweiter Folgeuntersuchung
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
mRECIST	Modified RECIST
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SENSE	Parallel Imaging with Sensitivity Encoding
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SPIR	Spectral Presaturation by Inversion Recovery
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAELE	Transarterielle Ethanol-Lipidol Embolisation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Y-90	Yttrium-90

## 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Beurteilung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) mittels Diffusionsbildgebung nach lokoregionaler Therapie. Der Fokus vorangehender Forschungsarbeiten war vor allem auf die Diffusionseffekte von Leberläsionen gerichtet. Das Ziel neuerer Forschungsansätze beinhaltet zusätzlich den Informationsgewinn über die Mikroperfusionseffekte in Leberläsionen. In dieser Studie wurde hierzu ein IVIM-Modell (IVIM für Intravoxel Incoherent Motion) mit 3  $b$ -Werten in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI für Diffusion-Weighted Imaging) verwendet (Mürtz *et al.*, 2016). Mit dieser Arbeit soll erforscht werden, ob sich anhand des IVIM-Modells die Spezifität der Diffusionsbildgebung verbessern lässt und die zusätzlichen Informationen über die Mikroperfusionseffekte einen frühzeitigen Marker für ein Therapieansprechen darstellen.

### 1.1 Diffusionsbildgebung und das IVIM-Modell

Die DWI hat in den vergangenen Jahren in der MRT-Diagnostik an Bedeutung gewonnen. Zunächst fand sie Einsatz in der zerebralen Diagnostik, und mittlerweile hat auch der Stellenwert in der onkologischen Bildgebung zugenommen (Koh und Collins, 2007). Mit der DWI kann anhand der unterschiedlichen Beweglichkeit von Protonen in Wassermolekülen deren Bewegung im Gewebe dargestellt werden. Es lassen sich quantitative und qualitative Rückschlüsse auf Gewebsbeschaffenheit und die Integrität von Zellmembranen ziehen: Je höher die Zelldichte, desto eingeschränkter die Beweglichkeit der Wassermoleküle. In Flüssigkeiten spielt die Viskosität eine Rolle (Padhani *et al.*, 2009). Das Verfahren kann gut in den klinischen Ablauf integriert werden, da es im Rahmen der MRT-Diagnostik verfügbar und schnell durchführbar ist. Es wird weder ein nephrotoxisches Kontrastmittel benötigt noch wird der Patient einer Röntgenstrahlung wie bei der Computertomographie ausgesetzt (Chandarana und Taouli, 2010; Koh und Collins, 2007).

Der freien Diffusion von Wassermolekülen liegt die Brownsche Molekularbewegung zugrunde. In vivo wird die Bewegung dieser Moleküle von zusätzlichen Faktoren, wie den hydrophoben Zellmembranen, den Zellorganellen und Makromolekülen, beeinflusst. Dort findet keine freie Diffusion statt. Daher misst man die Diffusion in vivo durch den soge-

nannten Apparent Diffusion Coefficient (ADC). Der ADC-Wert als bildgebender Biomarker erlaubt Rückschlüsse auf die zelluläre Beschaffenheit von Gewebe und der Integrität von Zellmembranen (Le Bihan *et al.* 1988; Sinkus *et al.*, 2012).

Der  $b$ -Wert in der Diffusions-Sequenz bestimmt den zu erwartenden Signalverlust bei gegebener Diffusionskonstante unter einer bestimmten Pulssequenz. Andererseits kann die Diffusionskonstante durch eine wiederholte Messung mit unterschiedlichen  $b$ -Werten quantitativ bestimmt werden (Weishaupt *et al.*, 2009: 80). Bereits 1988 beobachtete Denis Le Bihan, dass es bei niedrigen  $b$ -Werten zu einem starken Signalabfall kommt (Le Bihan, *et al.*, 1988). Er fand heraus, dass neben der Diffusion (Molekülbewegungen im extravasalen Raum) inkohärente Molekülbewegungen in Kapillarnetzen, also dem intravasalen Raum (Intravoxel Incoherent Motion, kurz IVIM) zu einer Schwächung des Signals führen. Der ADC wird also nicht nur von Diffusionseffekten, sondern auch durch Mikroperfusionseffekte beeinflusst (Le Bihan, *et al.* 1988; Thoney und Ross 2010). Es liegt ein Mischeffekt vor, der mit einer ADC-Messung nicht getrennt beurteilt werden kann.

Le Bihan entwickelte deshalb das biexponentielle IVIM-Signalmodell, welches bei einer DWI-Messung mit mindestens drei  $b$ -Werten beide Phänomene berücksichtigt und eine Trennung von Diffusions- und Perfusionseffekten ermöglicht. Für eine genaue Analyse aller Parameter braucht man allerdings mindestens 4  $b$ -Werte. Der Signalverlust während der Messung wird bei niedrigen  $b$ -Werten durch die Perfusion verursacht, während der Signalverlust bei hohen  $b$ -Werten eher durch Diffusionseffekte beeinflusst wird (Le Bihan *et al.*, 1988).

$$\frac{S(b)}{S(0)} = f \cdot \exp(-b \cdot D^*) + (1 - f) \cdot \exp(-b \cdot D) \quad (1)$$

$D$  ist der echte Diffusionskoeffizient,  $D^*$  ist der Pseudodiffusionskoeffizient und  $f$  die Perfrusionsfraktion (Koh *et al.*, 2011; Mürtz *et al.*, 2016).  $D$  repräsentiert die Mobilität von Wasser in einem Gewebe,  $f$  stellt den relativen Anteil von mikrovaskulärer Perfusion am

DWI-Signal dar und  $D^*$  die Blutflussgeschwindigkeit und die Gefäß-Architektur (Koh 2014; Koh *et al.*, 2011; Mürtz *et al.*, 2016).

## 1.2 Diffusionsbildgebung zur Beurteilung von Pathologien der Leber

Die DWI gewinnt bei der Beurteilung von Lebergewebe zunehmend an Bedeutung. Das Ziel hierbei ist es fokale Leberläsionen und diffuse Lebererkrankungen darzustellen und zu charakterisieren. (Chandarana und Taouli, 2010; Cohen *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2012).

Ein Ziel ist die Entwicklung einer Methode zur Therapiekontrolle bei Lebertumoren, die antiangiogenetisch behandelt werden. In einer Studie zur Reproduzierbarkeit der Perfusionsfraktion und des ADC wurde herausgefunden, dass eine Differenzierung anhand der Perfusionsfraktion und der Pseudodiffusion möglich ist (Andreou *et al.*, 2013). Bei kolorektalen Lebermetastasen stellen sich höhere ADC-Werte und ein erhöhter Diffusionskoeffizient im Vergleich zu normalem Lebergewebe dar. Dies spiegelt die zentrale Nekrose der Metastase wider. Niedrigere Werte in der Diffusionsfraktion und des Pseudodiffusionskoeffizienten lassen Rückschlüsse auf einen hypovaskulären Charakter der Metastase zu (Andreou *et al.*, 2013; Chiaradia *et al.*, 2014). Andere Ansätze beziehen sich auf die Perfusionsfraktion als einen Biomarker zur Therapiekontrolle von HCCs mit Sorafenib, einem Multikinase-Inhibitor (Lewin *et al.*, 2011). Das HCC charakterisiert sich durch kleine, lückenhafte Gefäße, die eine inkomplette Basalmembran, kleine Durchmesser und wenig Perizyten aufweisen. Sorafenib hemmt über die Raf-Signalkaskade und den VEGF-Signalweg die Zellproliferation und die Tumor-Angiogenese (Abi-Jaoudeh *et al.* 2013; Llovet *et al.*, 2008). Dies führt zu Veränderungen der Mikrozirkulation im Tumorgewebe, die man anhand der Perfusionsfraktion erfassen kann. Ziel ist es, dadurch den Krankheitsprozess und das Ansprechen auf die Therapie mit antiangiogenetischen Medikamenten zu kontrollieren. Möglichen Non-Respondern kann eine belastende Therapie dadurch erspart werden (Lewin *et al.*, 2011).

### 1.3 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms

Das Leberkarzinom hat eine schlechte klinische Prognose. In Deutschland treten nach Daten des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2011 und 2012 jährlich 8600 Neuerkrankungen auf, es kommt nahezu zu ebenso vielen Todesfällen. 66 % der diagnostizierten bösartigen Lebertumore sind HCCs. Etwa 15 % der Erkrankten überleben die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. (Robert-Koch-Institut, 2015). Das HCC stellt als Tumor der Leberzellen 70-90 % der weltweit diagnostizierten bösartigen Lebertumore dar (Torre *et al.*, 2015). In Europa ist die Inzidenz des HCCs steigend. Jährlich erkranken ca. 5 von 100 000 Einwohnern (Herold *et al.*, 2017). In Deutschland erkrankten nach alterstandardisierten Angaben im Jahre 2008 9,2 bis 10,7 von 100 000 Männern und 1,6 bis 3,6 von 100 000 Frauen (Ferlay *et al.*, 2010). Weltweit kam es im Jahre 2012 zu 782 500 Neuerkrankungen und 745 500 Todesfällen. Global betrachtet ist das HCC somit die fünfhäufigste Tumorerkrankung bei Männern und die Neunthäufigste bei Frauen (Torre *et al.*, 2015). Die Inzidenz hat grade in den letzten 20 Jahren zeitversetzt zu den chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV-Infektionen) zugenommen. In südost-asiatischen und afrikanischen Ländern südlich der Sahara ist die Inzidenz aufgrund der höheren Durchseuchungsrate mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) weitaus höher (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2013). In Entwicklungsländern, wo überwiegend Erdnüsse, Reis und Mais verzehrt werden kommt es aufgrund der klimatischen Bedingungen häufig zum Befall der Lebensmittel mit *Aspergillus flavus*. Das darin enthaltene Mykotoxin Aflatoxin B<sub>1</sub> löst Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 aus, welche an der Entstehung des HCCs maßgebend beteiligt sind. (Allgaier *et al.*, 2002, Torre *et al.*, 2015).

### 1.4 Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms

Die größten Risikofaktoren an einem HCC zu erkranken sind neben einer Leberzirrhose jeglicher Genese, eine chronische HBV- und HCV-Infektion, Alkoholkonsum und eine Exposition von Aflatoxin B<sub>1</sub> (Herold *et al.*, 2017; Parkin *et al.* 2002). Ein Drittel der Zirrhose-Patienten entwickeln im Rahmen ihrer Erkrankung ein HCC. Ursächlich hierfür sind neben den oben genannten Faktoren, in den westlichen Ländern vor allem die steigende Inzidenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) als Folge von Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms.

Auch in Folge einer Hämochromatose, als genetische Störung des Eisenstoffwechsels, kann es zur Entwicklung einer Leberzirrhose und somit zur Entstehung eines HCCs kommen. Ein angeborener Alpha-1-Antitrypsinmangel kann ebenfalls für die Entstehung einer Leberzirrhose ursächlich sein (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2013; Sangiovanni *et al.*, 2006).

### **1.5 Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms**

Die kontrastmittelunterstützte Schnittbildgebung hat sich bei Patienten mit Risikofaktoren für ein HCC, vor allem mit Leberzirrhose, etabliert (Forner *et al.*, 2008). Insgesamt zeigt sich die MRT-Untersuchung zur Artdiagnostik von Lebertumoren der Computertomographie überlegen (Grimm *et al.*, 2001; Ouderk *et al.* 2002). Zur Diagnosesicherung muss der detektierte Tumor nach Kriterien der EASL (European Association for the Study of the Liver) und AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) eine Mindestgröße von 1-2 cm aufweisen (EASL, 2017; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF 2013). Charakteristisch für das HCC ist die überwiegende arterielle Versorgung von etwa 75 %. Das normale Leberparenchym wird bis zu einem Drittel arteriell versorgt, die überwiegende Blutzufuhr erfolgt hier portalvenös (Breedis und Young 1954; Kritzinger *et al.*, 2013; Salem und Lewandowski 2013). Bei einer mehrphasigen, kontrastmittelverstärkten Untersuchung charakterisiert sich das HCC deshalb durch eine arterielle Hypervaskularisation und ein zunehmendes Auswaschen des Kontrastmittels bis hin zur Kontrastumkehr in der portalvenösen und parenchymatösen Phase. Bei zunehmender Tumorgröße und Entdifferenzierung steigt die Ausbildung von arteriellen Gefäßen. Zusätzlich bilden sich zunehmend arteriovenöse und arterioportale Shunts. Durch diese Shunts kommt es in der parenchymatösen und späten hepatozytären Perfusionsphase nach Kontrastmittelapplikation zum charakteristischen frühen Auswaschen des Kontrastmittels und somit zu einer Kontrastumkehr im Vergleich zum umliegenden gesunden Leberparenchym. Aufgrund dieser Perfusionskriterien lässt sich die Diagnose eines HCCs ohne invasive Maßnahmen stellen (Khalili *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2011; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2013). Bei Tumorgrößen < 2 cm (0,5 bis 2 cm) werden zur Sicherung der Diagnose zwei kontrastmittelverstärkte Verfahren empfohlen, um die Spezifität der Diagnostik zu erhöhen (Forner *et al.*, 2008; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2013).

## 1.6 Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Entscheidend für das therapeutische Vorgehen des HCCs ist das klinische Erscheinungsbild. Neben der Tumorgröße, Ausdehnung, Infiltration und der Tumorzahl ist auch die begleitende Hepatopathie ausschlaggebend (Bruix *et al.*, 2016). Bei normaler Leberfunktion und umliegendem gesunden Lebergewebe kann ein Organanteil von 60-70 % reseziert werden. Kurative Behandlungsoptionen können lediglich in frühen Zirrhosestadien (Child A, ggf. auch Child B) oder bei zirrhosefreier Leber angewendet werden (Rossi *et al.*, 2010). Bei vorliegender Leberzirrhose hat die Leber bereits häufig an einer ausreichenden Regenerationsfähigkeit eingebüßt. Das HCC präsentiert sich klinisch zunächst oft unauffällig oder unspezifisch. Symptome wie Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen und Appetitlosigkeit werden erst dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet. Hierdurch kommt es oft zu einer relativ späten Diagnosestellung (Allgaier *et al.*, 2002). Bei lediglich 20-30 % der diagnostizierten HCCs können kurative Therapien wie Resektion, Lebertransplantation oder Ablation angewendet werden. Das HCC hat somit die niedrigste Resektionsrate aller abdominellen Tumore (Rossi *et al.*, 2010). Die EASL empfiehlt das Vorgehen nach dem Therapieleitfaden der Klassifikation der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Llovet *et al.*, 1999; Llovet *et al.* 2008). Die BCLC Klassifikation zeigte sich in verschiedenen Studien anderen Therapieleitfäden überlegen (Cillo *et al.* 2006; Guglielmi *et al.* 2008; Marrero *et al.* 2005). Nach BCLC erfolgt eine Einteilung in die Stadien 0, A, B, C und D. Neben Größe, Anzahl und Ausdehnung des HCCs fließen andere prognostische Kriterien wie Leberfunktion (Child-Pugh-Score) und der Performance-Status der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) in die Einteilung ein. Stadium 0 („very early stage“) und A („early stage“) bieten die Möglichkeit für kurative Therapieversuche. Hier spielen die Resektion, die Lebertransplantation und die Ablation eine tragende Rolle. Ab Stadium B („intermediate stage“) beginnen palliative Behandlungsansätze. Hier kommen transarterielle und lokoregionäre Verfahren, die sich die überwiegend arterielle Blutversorgung des Tumors zu Nutze machen, zum Einsatz. Mit ihnen kann ein „Downstaging“ erfolgen, und somit die Voraussetzung für eine operative Therapie geschaffen werden. Ist dies nicht der Fall, zählen sie zu den palliativen Konzepten und können ggf. mit anderen Therapien kombiniert werden. Ab Stadium C („advanced stage“) ist der Ansatz rein palliativ (EASL, 2017). Sorafenib als systemisches Therapeutikum und Proteinkinaseinhibitor ist seit 2007 zur Behandlung des HCCs ab

diesem Stadium zugelassen. Sorafenib zeigte sich in einer großen randomisierten, Placebo kontrollierten Studie überlegen (Llovet *et al.*, 2008). Ab Stadium D („terminal stage“) werden bei infauster Prognose bestmögliche, supportive Behandlungsmaßnahmen empfohlen (EASL, 2017; Wang *et al.*, 2017b). Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie angewandten Therapieverfahren des HCCs vorgestellt.

### **1.6.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)**

Das Prinzip der konventionellen TACE ist es durch eine lokale Applikation eines Chemotherapeutikums und einer nachfolgenden Embolisation, die Blutversorgung des Tumors zu unterbinden. Der Tumor wird auf arteriellem Wege angiographisch dargestellt und der Katheter vor dem Tumor platziert. Das HCC lässt sich aufgrund des pathologischen Gefäßmusters gut innerhalb der Leber abgrenzen (Rossi *et al.*, 2010). Durch die Embolisation werden eine Ischämie und eine Hypoxie induziert. Das Chemotherapeutikum hat einen zusätzlichen zytotoxischen Effekt. Durch die lokale Applikation des Chemotherapeutikums wird die systemische Belastung reduziert und die lokale Konzentration des Wirkstoffs im Tumor erhöht. Letztendlich kommt es unter Schonung des umliegenden Lebergewebes zur Tumornekrose (Gbolahan *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2010; Salem und Lewandowski 2013). Eine andere Möglichkeit stellt die Kombination mit Alkohol (transarterielle Ethanol-Lipidol-Embolisation, kurz TAELE) dar (Gu *et al.*, 2010). Bei der intraarteriellen Applikation wird das wasserlösliche Chemotherapeutikum (z.B. Doxorubicin) mit einem Öl wie Lipidol® emulgiert, um die lokale Wirkung zu verbessern (Gbolahan *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2017b). Nach der Applikation soll eine Stase im behandelten Gefäß erreicht werden (Gbolahan *et al.*, 2017; Lencioni *et al.*, 2012).

Eine modifizierte Version der TACE ist die DEB-TACE (DEB steht für drug-eluting beads). Hier werden Mikrosphären aus z.B. Stärke oder sogenannten Tandem-Beads aus einem anorganischen Polymer mit Hydrogel-Kern mit dem Chemotherapeutikum versehen. Der Durchmesser der Sphären beträgt etwa 100-500 µm. Die Freisetzung des Chemotherapeutikums erfolgt lokal über mehrere Tage, hierdurch soll die Peak-Plasmakonzentration verringert werden (Gbolahan *et al.*, 2017; Salem und Lewandowski 2013; Wang *et al.*, 2017b).

Kontraindikationen für eine TACE sind eine komplette Pfortaderthrombose oder ein retrograder Fluss im portalvenösen System (z.B. nach transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt, kurz TIPS). Bei fehlender portaler Leberperfusion kann es nach Embolisation im arteriellen System zu einem Leberversagen kommen (Kulik *et al.*, 2008).

### **1.6.2 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

Die SIRT ist eine lokoregionäre Therapie, die sich ebenfalls die überwiegend arterielle Versorgung des HCCs zu Nutze macht. Transarteriell werden mit dem Radionuklid Yttrium-90 (Y-90) bestückte Mikrosphären lokal appliziert. Y-90 ist ein reiner Betastrahler mit einer Halbwertszeit (HWZ) von etwa 2,67 Tagen. Die Betastrahlung dringt hierbei bis zu 11 mm in das umliegende Gewebe ein und induziert ein Absterben der Tumorzellen (Gbolahan *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2017b). Die SIRT ist eine first-line Therapie, wenn die TACE oder eine systemische Therapie nicht geeignet sind. Vor allem bei Patienten mit HCC und begleitender Pfortaderthrombose ist die SIRT eine Alternative, da die Embolisation nicht im Vordergrund steht. Somit wird die Blutversorgung der Leber, die bei vorliegender Pfortaderthrombose überwiegend arteriell stattfindet, weniger beeinträchtigt (Gbolahan *et al.*, 2017; Kulik *et al.*, 2008; Salem und Lewandowski 2013; Sato *et al.*, 2006). Die SIRT kann ebenfalls zur Überbrückung bis andere Therapien eingesetzt werden können, oder zum „Downstaging“ zum Einsatz kommen (Wang *et al.*, 2017a).

Die verwendeten Sphären haben einen Durchmesser von 20-60 µm und dringen im Vergleich zu den Beads der TACE tiefer in den Tumor ein. Ähnlich wie bei der TACE ist auch hier eine hohe Dosiswirkung aufgrund der lokalen Anwendung möglich. Die gezielte Applikation in den Tumor verschont das gesunde Leberparenchym. Vor der Durchführung bedarf es ausführlicher Vorbereitungen. Eine extrahepatische Applikation der radioaktiven Sphären muss vermieden werden.

Mögliche Komplikationen einer Fehlapplikation wären Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes oder eine Pankreatitis. Im Rahmen eines prätherapeutischen Settings wird vor der Intervention mittels kontrastmittelunterstützter MRT das arterielle Gefäßsystem der Leber, der anderen Viszeralorgane, sowie die Pfortader dargestellt. Zusätzlich werden

die Tumorausdehnung, das Lebervolumen und die Hepatopathie beurteilt. Es folgt eine diagnostische Angiographie, bei der die arterielle Versorgung der Leber und der Viszeralorgane detailliert dargestellt wird. Mögliche extrahepatische Kollateralen zu Magen, Pankreas und Duodenum werden ausfindig gemacht und ggf. gleichzeitig embolisiert, um eine extrahepatische Verteilung der radioaktiven Mikrosphären zu verhindern. In der gleichen Sitzung folgt die Durchführung einer MAA-Testinjektion (MAA für <sup>99m</sup>Tc-markierte makroaggregierte Albuminpartikel) mit anschließender Szintigraphie. Dies dient zur Simulation der SIRT und einer möglichen Detektion einer Verteilung im gesunden Leberparenchym oder einer extrahepatischen Verteilung. Zusätzlich werden hepato-pulmonale Shunts dargestellt, über die Mikrosphären die Lunge erreichen können. Bei einem hepato-pulmonalen Shunt >20 % wäre eine SIRT kontraindiziert (Wang *et al.*, 2017a; Wang *et al.*, 2017b).

### **1.7 Therapiekontrolle des hepatozellulären Karzinoms mittels Bildgebung**

Als Therapiekontrolle nach Intervention ist eine Morphologie-basierte Beurteilung im klinischen Alltag etabliert. Es erfolgt die Begutachtung nach den sogenannten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) und beim HCC speziell nach den mRECIST-Kriterien (mRECIST für modified RECIST). Nach RECIST wird der maximale Längendurchmesser (LD) der betroffenen Läsion ausgemessen und mit dem Ausgangswert verglichen. Nach der prozentualen Änderung oder Remission des Tumors erfolgt die Einteilung in: Komplette Remission (CR für complete remission), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD für stable disease) oder Progression (PD für progressive disease) (Eisenhauer *et al.*, 2009). Nach den mRECIST-Kriterien wird nicht alleine die Tumorgöße ausgewertet, sondern durch Vermessung der Kontrastmittelanreicherung das vitale Tumorgewebe quantifiziert und nekrotische Teile ausgespart (Lencioni und Llovet 2010).

Der Ansatz den Therapieerfolg anhand der Größenänderung des Tumors zu beurteilen scheint limitiert, da eine Änderung der Tumorgöße verhältnismäßig spät nach der durchgeführten Therapie eintritt. Es ist daher notwendig weitere Kriterien einzuführen um den Therapieerfolg frühzeitiger und detaillierter zu belegen (Li und Padhani 2012; Thoeny und Ross, 2010).

Die DWI liefert zusätzliche Informationen zur Beschaffenheit der Zellen und extrazellulären Matrix. Mit ihr kann eine zeitnahe Einschätzung eines Therapieansprechens erfolgen. Durch Veränderung des Zellgehaltes und der Zelldichte kann der nekrotische Umbau eines Gewebes eingeschätzt werden (Chiaradia *et al.*, 2014; Koh und Collins 2007; Li und Padhani 2012; Thoeny und Ross 2010). In einer Studie wurden HCCs nach Behandlung mit TACE mittels DWI beurteilt. Der histopathologische Grad der Nekrose korrelierte stärker mit den Veränderungen in der DWI-Messung, als bei der herkömmlichen Beurteilung nach RECIST, mRECIST und EASL-Kriterien in MRT-Nativaufnahmen und kontrastmittelunterstützten Aufnahmen (Vandecaveye *et al.*, 2014). In einer weiteren Studie konnte belegt werden, dass mithilfe der DWI vitales Tumorgewebe in HCCs nach erfolgter Radiotherapie besser auffindig gemacht werden konnte, wenn die Sequenz mit in das Untersuchungsprotokoll aufgenommen wurde (Park *et al.*, 2014).

In der Regel werden in der onkologischen Bildgebung zwei oder mehr  $b$ -Werte zwischen 0 und 500 bis 1000 s/mm<sup>2</sup> verwendet und der ADC-Wert anhand eines monoexponentiellen Signalmodells ermittelt (Li und Padhani, 2012; Thoeny und Ross, 2010). Ein Anstieg des ADC-Wertes wird auf eine therapieinduzierte Nekrose im behandelten Gewebe zurückgeführt (Chiaradia *et al.*, 2014; Li und Padhani, 2012; Thoeny und Ross, 2010). Um in gesunden Lebergewebe oder in diffus verändertem Gewebe die Blutflussgeschwindigkeit bestimmen zu können, ist die Akquisition von mehreren niedrigen  $b$ -Werten nötig (Cohen *et al.*, 2015; Guiu *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2014; Luciani *et al.*, 2008; Mürtz *et al.*, 2016; Parente *et al.*, 2015). Eine gleichzeitige Bestimmung von  $D$ ,  $f$  und  $D^*$  anhand einer biexponentiellen Annäherung ist aufgrund bewegungsbedingter Signalschwankungen und einem niedrigen Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) in der Leber anspruchsvoll (Koh *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2015). Eine größere Herausforderung stellt dieses Annäherungsverfahren in malignen Leberläsionen dar. Die Werte von  $D^*$  und  $f$  sind in malignen Leberläsionen niedriger als in gesundem Lebergewebe, dies führt zu numerischen Instabilitäten und unzuverlässigen Ergebnissen (Andreou *et al.*, 2013; Kakite *et al.*, 2015; Woo *et al.*, 2014).

Für onkologische Messverfahren wird demzufolge ein geeignetes IVIM-Verfahren benötigt, das auch bei geringer Perfusionsfraktion und Pseudodiffusionsfraktion eine stabile Bestimmung der IVIM-Parameter liefert. Die Bewertung der Parameter sollte voxelweise

und im Rahmen einer für den Patienten akzeptablen Akquisitionszeit erfolgen. Daher ist in dieser Arbeit ein vereinfachtes IVIM-Modell angewendet worden, das eine Näherung von  $D$  und  $f$  basierend auf der Messung von 3  $b$ -Werten mithilfe fester Formeln benutzt. Auch wenn  $D^*$  nicht bestimmt werden kann und die ermittelten Werte für  $D$  und  $f$  von den exakten  $D$  und  $f$ -Werten abweichen, liefern sie dennoch hilfreiche empirische Biomarker für die Änderungen in der Diffusion und Perfusion mit den wichtigen Vorteilen der numerischen Stabilität auch für die voxelweise Analyse und der klinisch geeigneten Akquisitionszeit (Mürtz *et al.*, 2016).

Die vorliegende Arbeit evaluiert, ob das vereinfachte IVIM-Modell basierend auf 3  $b$ -Werten für die Beurteilung der Therapieantwort geeignet ist und die gewonnenen funktionellen DWI- und IVIM-Parameter neben den rein morphologischen Parametern nützlich sind (Mürtz *et al.*, 2016).

## 2. Methodik

Die vorliegenden Ergebnisse dieser retrospektiven Studie basieren auf klinischen Routine-Untersuchungen der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn. Im Mai 2008 wurde die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI-Sequenz) in das MRT-Untersuchungsprotokoll des Abdomens standardmäßig etabliert. Die Ethik-Kommission bestätigte, dass für die Auswertung retrospektiver Daten keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken zu erheben sind.

### 2.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs

Das untersuchte Kollektiv (Tab.1) besteht aus Patienten, welche an HCCs erkrankten. Die Diagnose war histologisch oder nicht-invasiv mittels kontrastmittelunterstützter MRT-Bildgebung nach den EASL-Kriterien gesichert. Es kamen lokoregionäre Therapieformen zum Einsatz. Die Patienten erhielten eine TACE, TAELE oder SIRT. Bevorzugt wurden Läsionen im Bereich des rechten Leberlappens begutachtet, um Störfaktoren durch die Herzaktion zu minimieren (Mürtz *et al.*, 2002).

Es wurden MRT-Aufnahmen vor und 6 Wochen nach der Therapie durchgeführt. Ausschlusskriterien waren anderweitige lokoregionäre oder systemische Chemotherapie und Radiotherapie vor der ersten MRT-Untersuchung und eine mangelhafte Bildqualität der Untersuchungssequenz. Das Kollektiv beinhaltet insgesamt 25 Patienten (5 weibliche und 20 männliche im mittleren Alter von  $66 \pm 11$  Jahren, im Bereich von 40-83 Jahren), wobei 12 mittels TACE, 2 mittels TAELE und 11 mittels SIRT therapiert wurden. Insgesamt wurden 31 HCCs ausgewertet.

Verwendet wurden zur TACE Doxorubicin (AdriblastinHL™; Pharmacia, Erlangen) in Kombination mit ethiodisiertem Öl (Lipidol Ultra-Fluid, Guerbet, Frankreich) auf Stärke-Mikrosphären (EmboCept®S; PharmaCept, Berlin) oder nicht-lösliche Tandembeads (Embozene Tandem™ Microspheres; CeloNova BioSciences, San Antonio, Texs, USA).

Zur TAELE wurde Ethanol 95 % mit ölhaltigem Röntgenkontrastmittel (Lipidol Ultra-Fluid, Guerbet, Frankreich) injiziert. Bei der SIRT kamen Sphären unterschiedlicher Hersteller zum Einsatz. Bei 7 Patienten wurden SIR-Sphären (SIRTEX Medical Limited, North Sidney, Australien) verwendet, bei 4 Patienten TheraSphere (BTG International,

Kanada). Die Behandlung erfolgte bei 18 Patienten am rechten Leberlappen, bei 4 Patienten am linken Leberlappen, bei 3 Patienten an beiden Leberlappen.

Die mittlere Zeit zwischen prätherapeutischer MRT-Untersuchung und therapeutischer Intervention lag bei  $13\pm 15$  Tagen (Bereich 0-47 Tage), zwischen Therapie und erster MRT-Kontrolle lagen  $44\pm 21$  Tagen (Bereich 21-113 Tage). Bei 22 von 25 Patienten war eine weitere MRT-Bildgebung durchgeführt worden. Die mittlere Zeit lag bei  $104\pm 28$  Tagen (Bereich 51-177 Tage). 3 Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Kontrolluntersuchung oder waren zu stark erkrankt, um einer Folgeuntersuchung ausgesetzt werden zu können. Posttherapeutisch wurde bei 20 Patienten die Überlebensrate dokumentiert. 4 Patienten hatten zur Zeit der Datenanalyse überlebt ( $>1000$  Tage nach Intervention).

**Tab. 1:** Übersicht Patientenkollektiv, Anzahl der HCC-Herde und Zuordnung der Therapieformen, Messzeitpunkte der MRT-Aufnahmen

	<b>Alle</b>	<b>TACE / TAELE</b>	<b>SIRTEX®</b>	<b>TheraSphere®</b>
<b>Patienten</b>				
- Anzahl	n=25	n=14	n=7	n=4
- w/m	5 / 20	2 / 12	2 / 5	1 / 3
- Alter [Jahre]	66±11 (40...83)	64±11 (40...75)	71±8 (58...83)	63±10 (55...79)
- Histologie	n=8	n=4	n=2	n=2
<b>HCC-Herde</b>				
- Anzahl	n=31	n=17	n=7	n=7
- Durchmesser [mm]	54±27 (19...143)	50±25 (19...96)	66±36 (40...143)	56±25 (31...97)
<b>Messzeitpunkt [Tage]</b>				
- vor Therapie	13±15 (0...47)	14±16 (0...47)	8±11 (1...30)	16±16 (1...38)
- 1. Kontrolle	44±21 (21...113)	46±12 (28...68)	38±19 (25...81)	49±43 (21...113)

## 2.2 MRT-Bildgebung

Die Untersuchungen wurden an 1,5 Tesla-Magnetresonanztomographen (Gyrosan In-tera und ACS-NT; 1,5 T; Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Im verwendeten Gradientensystem betrug die maximale Amplitude 30 mT/m und die maximale Anstiegsrate 150 T/m/s.

Es wurde eine handelsübliche 4-Kanal-Oberflächenspule verwendet. Die gewählte DWI-Sequenz (Tab. 2) ist eine atemgetriggerte Single-Shot-Spin-Echo-EPI-Variante mit 28 transversalen Schichten bei einer Dicke von 7 mm und einer Lücke (gap) von 0,7 mm.

Das Messfeld (FOV für field of view) betrug  $380 \times 326 \text{ mm}^2$ , die Akquisitionsmatrix  $112 \times 93$ , die Inplane-Auflösung  $3,4 \times 3,5 \text{ mm}^2$ , die Repetitionszeit betrug einen Atemzyklus, die Echo Time 63 ms, die Akquisitionsdauer/Atemzyklus 1648 ms und der EPI-/Half Fourier-/SENSE-Faktor 51/0,6/2.

Die Diffusionsgradienten wurden in einer Zeit von 22,3 ms und einem Abstand von 32 ms in drei orthogonale Richtungen geschaltet. Nach der Untersuchung wurden durch Mittelung der drei gemessenen Diffusionsrichtungen isotrope DWI-Sequenzen online im MRT-System rekonstruiert. Insgesamt wurden 3  $b$ -Werte akquiriert ( $b_0=0$ ,  $b_1=50$ ,  $b_2=800 \text{ s/mm}^2$ ),  $b_0$  und  $b_1$  wurden über zwei Mittelungen (NSA für number of averages) und  $b_3$  über sechs NSA erzeugt.

Die Untersuchungen fanden in Rückenlage statt. Bei jedem Patienten wurde bei der Untersuchung vor Behandlungsbeginn und nach Therapie dasselbe MRT-Gerät verwendet. Die Sequenz wurde vor Kontrastmittelgabe absolviert. Im Messprotokoll waren ebenfalls eine T2-Sequenz mit und ohne Fettunterdrückung, eine T1-Sequenz und eine T1-gewichtete, dynamische Kontrastmittelsequenz enthalten. Ohne Fettunterdrückung würde das Signal von Fett die Diffusionsmessung verfälschen.

**Tab. 2:** DWI-Sequenz-Parameter; AP: anterior-posterior; BW: Bandbreite; EPI: echo-planar imaging; FOV: field of view; NSA: number of averages; RL: right-left; SENSE: parallel imaging with sensitivity encoding; SPIR: spectral presaturation by inversion recovery

Name	Wert
FOV (RL x AP) /Orientierung	380x326 mm/transversal
Schichten/Dicke/Lücke	28/7,0 mm/0,7 mm
Matrix/Auflösung	112x93/3,4x3,5 mm <sup>2</sup>
Echo time	63 ms
Repetitionszeit	1 Atemzyklus
Akquisitionszeit/Atemzyklus	1.648 ms
EPI/Half-Fourier/SENSE-Faktor	51/0,6/2
Diffusionsgradienten	3 orthogonale Richtungen
Dauer/Abstand der Gradienten	22,3 ms/32,0 ms
<i>b</i> -Werte	0 (2 NSA), 50 s/mm <sup>2</sup> (2 NSA x 3 Richtungen), 800 s/mm <sup>2</sup> (6 NSA x 3 Richtungen)
Fettunterdrückung	SPIR
Water-fat shift/BW	9,2 pixel/23,6 Hz
BW in EPI-Frequenzrichtung	1.680,3 Hz
Akquisitionszeit	~ 3 min (72 s netto, je nach Atemfrequenz)

### 2.3 Bildanalyse

Für die Bildanalyse wurde das IVIM-Modell verwendet. Das IVIM-Modell bezieht zwei Kompartimente in die Bildanalyse ein. Neben dem Extravasalraum wird zusätzlich der Intravasalraum analysiert. Hierdurch entsteht ein biexponentiales Signalmodell:

$$\frac{S(b)}{S(0)} = f \cdot \exp(-b \cdot D^*) + (1 - f) \cdot \exp(-b \cdot D) \quad (1)$$

$D$  ist der Diffusionskoeffizient,  $D^*$  ist der Pseudodiffusionskoeffizient  $f$  ist die Perfusionsfraktion,  $S(b)$  und  $S(0)$  sind die Signalintensitäten mit und ohne den entsprechenden Bewegungsgradienten.  $D$  und  $f$  wurden nach Le Bihan durch folgende Formeln angenähert, die verwendeten 3  $b$ -Werte ( $b_0=0$ ,  $b_1=50$ ,  $b_2=800$  s/mm<sup>2</sup>) werden standardmäßig in den Messprotokollen der DWI-Abdomenbildgebung verwendet (Le Bihan *et al.*, 1988; Mürtz *et al.*, 2016; Penner *et al.*, 2013).

$$D' = \text{ADC}(50,800) = (\ln(S(b_1)) - \ln(S(b_2)))/(b_2 - b_1) \quad (2)$$

$$f = 1 - S(b_1)/(S(0) \cdot \exp(-b_1 \cdot \text{ADC}(50,800))) \quad (3)$$

Der sonst übliche ADC-Wert aus 2  $b$ -Werten wurde ebenfalls berechnet:

$$\text{ADC}(0,800) = (\ln(S(b_0)) - \ln(S(b_2)))/(b_2 - b_0) \quad (4)$$

Die Parameter Maps wurden offline mit Hilfe von MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA) berechnet. Sämtliche HCCs wurden durch einen radiologischen Facharzt mit über 11 Jahren klinischer Erfahrung in der MRT-Bildgebung diagnostiziert. Die Diffusionssequenzen wurden durch eine Physikerin mit über 16-jähriger Erfahrung in Diffusionsbildgebung begutachtet.

Um Partialvolumeneffekte zu vermeiden wurden ausschließlich Tumore ab einem Durchmesser von 2 cm verwertet. Ein ROI (Region of Interest) wurde über den gesamten Tumor in einer zentralen Schicht, die keine Bewegungsartefakte, Pixelverschiebungen oder Suszeptibilitätsartefakte aufweist, manuell platziert. Für jede Läsion wurde ein

möglichst großer ROI in das diffusionsgewichtete Bild mit einem  $b$ -Wert von  $800 \text{ s/mm}^2$  gelegt. Randbereiche mit initial niedrigem SNR oder Bereiche mit Einblutungen wurden ausgespart. Die anatomischen Positionen wurden in den Bildern mit  $b$ -Werten von 0, 50 und  $800 \text{ s/mm}^2$  gegengeprüft. Hiernach wurde der ROI kopiert und in die restlichen Parameter Maps kopiert und die Mittelwerte und die Standardabweichung ermittelt (Mürtz *et al.*, 2016).

Die klinische Beurteilung des Therapieerfolges erfolgte anhand zweidimensionaler MRT-Aufnahmen. Es wurde die Änderung des maximalen Längendurchmessers des Tumors (LDT) in der ersten und ggf. zweiten MRT-Kontrolluntersuchung gemessen (nach RECIST-Kriterien). Zusätzlich erfolgte eine Messung der Änderung des maximalen Längendurchmessers der Stellen mit Kontrastmittelanreicherung (LDCE) in der arteriellen Phase (nach mRECIST-Kriterien). Hierfür wurden Subtraktionsaufnahmen (Kontrastaufnahmen minus Nativaufnahmen) zur Messung des maximalen Längendurchmessers bei HCCs verwendet, wenn die Läsion in den Nativaufnahmen durch eine Lipidol-Ablagerung hyperintens erschien.

Die HCCs wurden in 2 Gruppen unterteilt, in die Gruppe der Responder (Gruppe A) und Non-Responder (Gruppe B). Eine Zuordnung zur Gruppe A erfolgte, wenn der LDT in der ersten Kontrolluntersuchung eindeutig reduziert (um mindestens 5 %) und in der 2. Kontrolluntersuchung, sofern diese vorhanden war, unverändert oder weiter reduziert war. Zusätzlich musste der LDCE um mindestens 5 % reduziert sein.

Eine Zuordnung zur Gruppe B erfolgte, wenn der LDT in der ersten Kontrolluntersuchung weniger als 5 % reduziert oder angestiegen und in der zweiten Kontrolluntersuchung unverändert oder weiter angestiegen war (wenn nicht weitere Therapien in der Zwischenzeit durchgeführt worden waren). Zusätzlich musste der LDCE weniger als 5 % reduziert oder angestiegen sein.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Zur Untersuchung der statistisch signifikanten Unterschiede ( $P < 0,05$ ) zwischen den Gruppen wurden für die unabhängigen Proben der parameterfreie Mann-Whitney-U-Tests verwendet. Mit Hilfe des  $t$ -Test wurden die gepaarten Proben untersucht. Der Nachweis der Gaußschen Normalverteilung wurde zuvor mittels Kolmogorov-Smirnov-

Test erbracht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels ROC (Receiver-Operation-Characteristics) analysiert. Statistiken wurden mit Statistical Package for Social Sciences (Version 21.0; IBM, Armonk, NY, USA) ermittelt.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 31 HCCs in die Auswertung einbezogen. Bei 21 Patienten wurde ein HCC pro Patient ausgewertet. In 3 Fällen wurden jeweils zwei HCCs begutachtet, bei einem Patienten vier HCCs. Vor Therapie hatten die Läsionen eine mittlere Größe von  $54 \pm 27$  mm (Spanne 19-143 mm).

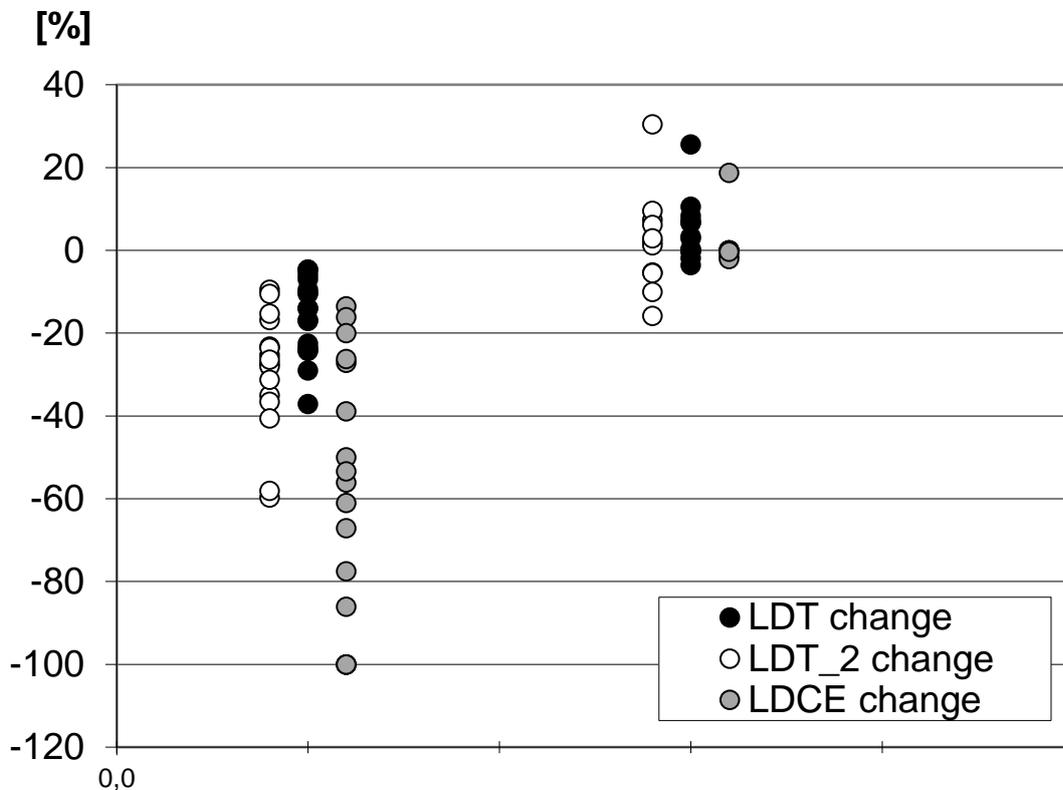
Es wurden 17 HCCs als Responder in Gruppe A zugeteilt. 14 HCCs fielen in Gruppe B, die Non-Responder. In Gruppe A betrug die Änderung des LDT im Vergleich zur Voraufnahme im Mittel -16 % (Spanne -37 % bis -5 %, n=17), bei der ersten Kontrolluntersuchung und -29 % (Spanne -60 % bis -10 %, n=16) bei der zweiten Kontrolluntersuchung.

Die Änderung des LDCE bei der ersten Kontrolluntersuchung betrug im Mittel -58 % (Spanne -100 % bis -14 %, n=17).

In Gruppe B betrug die Änderung des LDT im Mittel +5 % (Spanne -4 % bis +26 %, n=14) bei der ersten Kontrolluntersuchung +2 % (Spanne -16 % bis +31 %, n=11) bei der zweiten Kontrolluntersuchung. In 4 Fällen kam es zu einer Verringerung des LDT bei der zweiten Kontrolluntersuchung, da in der Zwischenzeit weitere Therapien durchgeführt worden waren. Die Änderung des LDCE betrug im Mittel +2 % (Spanne -2 % bis +19 %, n=9).

In 5 Fällen konnten die Kontrastmittel-Bilder nicht ausgewertet werden, da die Bildqualität durch Bewegungsartefakte stark eingeschränkt (n=3) oder keine Kontrastmittelanreicherung (Minderdurchblutung) in allen dynamischen Phasen vorhanden war (n=2). Eine Übersicht über die Änderungen von LDT und LDCE ist in Abb. 1 dargestellt.

Die mittlere Überlebenszeit in Gruppe A ( $744 \pm 484$  Tage, Bereich 81-1637 Tage) war länger als in Gruppe B ( $654 \pm 643$  Tage, Bereich 129-1861 Tage), statistisch war sie jedoch nicht signifikant.



**Abb. 1:** Änderungen von LDT und LDCE in Gruppe A (links) und Gruppe B (rechts)

Bei den prätherapeutisch gemessenen Parameter-Werten konnte kein Unterschied in Gruppe A und B festgestellt werden.

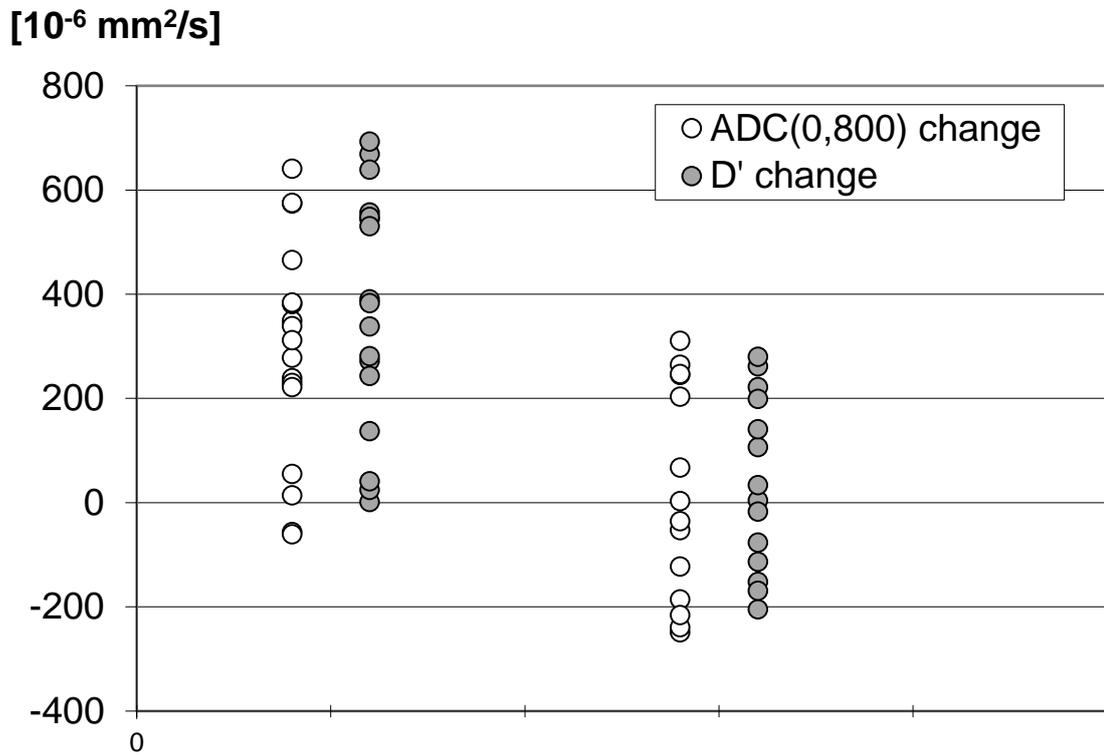
Posttherapeutisch zeigte sich in Gruppe A im Mittel ein Anstieg des ADC(0,800)-Wertes von etwa 30 % ( $P=0,00004$ ) und ein Anstieg des  $D'$ -Wertes von etwa 42 % ( $P=0,00001$ ) (Abb.2). Der Wert von  $f'$  sank im Mittel um etwa 37 % ( $P=0,00094$ ) (Abb.3).

In Gruppe B waren posttherapeutisch keine signifikanten Änderungen zu verzeichnen.

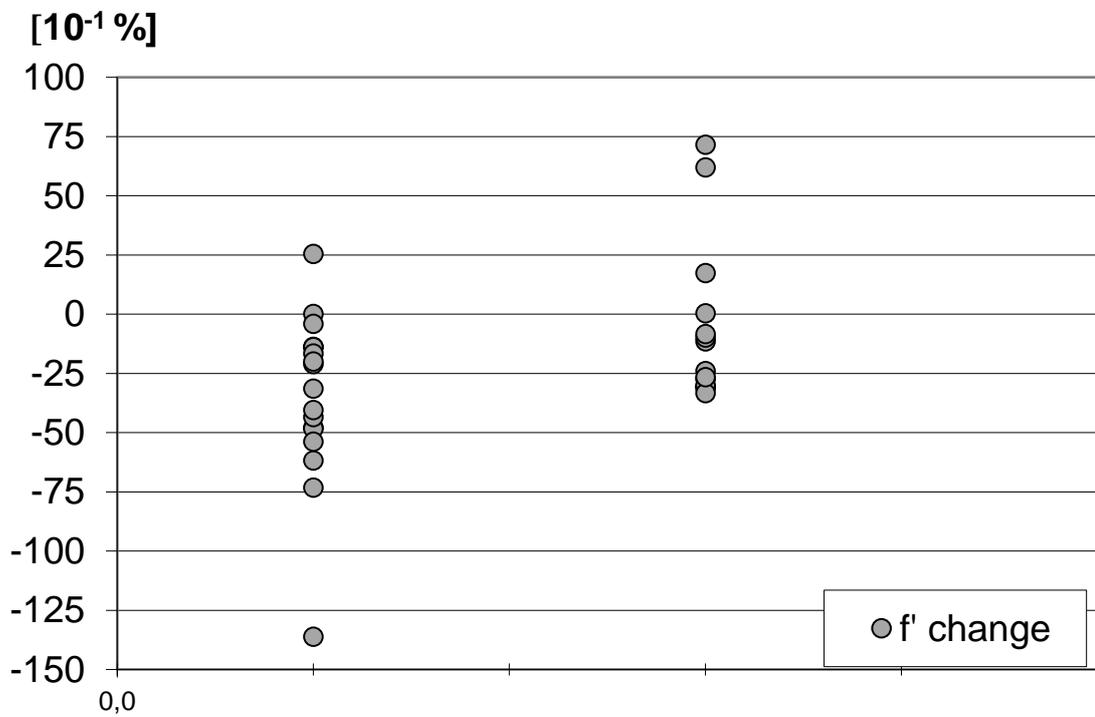
Im Vergleich von Gruppe A zu Gruppe B waren die posttherapeutischen Werte für  $D'$  signifikant größer ( $P=0,029$ ), die Werte für  $f'$  signifikant kleiner ( $P=0,0017$ ), der ADC(0,800)-Wert zeigte lediglich tendenziell größere Werte.

Die Änderung der Parameter-Werte (Unterschiede in den prä- und posttherapeutischen Werten) zeigten folgende signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe A und der Gruppe B:

- Die ADC(0,800)- und  $D'$ -Werte waren in Gruppe A signifikant stärker angestiegen als in Gruppe B ( $P=0,00190$  und  $P=0,00016$ ).
- Der Wert von  $f'$  war in Gruppe A signifikant stärker abgesunken als in Gruppe B ( $P=0,04384$ ).



**Abb 2:** Änderung ADC(0,800) und D' in Gruppe A (links) und B (rechts)



**Abb. 3:** Änderung  $f'$  in Gruppe A (links) und B (rechts)

Responder und Non-Responder konnten besser anhand der Änderungen von  $D'$  als anhand der Änderungen von  $ADC(0,800)$  oder  $f'$ , oder anhand der Änderung der posttherapeutischen Werte von  $D'$  und  $f'$  unterschieden werden. Dies zeigen die Ergebnisse der ROC-Analyse (Tab. 3).

**Tab. 3:** ROC-Analyse der ermittelten IVIM-Parameter im Vergleich zum gemessenen  $ADC(0,800)$ -Wert; a unter der nicht parametrischen Annahme; b Nullhypothese ist wahr mit einem Bereich von 0,5

Testergebnisvariable	Bereich	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Sig. <sup>b</sup>	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Diff. $ADC(0,800)$	0,819	0,074	0,00255	0,674	0,965
Diff. $D'$	<b>0,878</b>	0,060	0,00035	0,760	0,996
Diff. $f'$	0,714	0,094	0,04293	0,531	0,898

Die folgende Tabelle (Tab. 4) zeigt die Ergebnisse der DWI-Analyse:

**Tab. 4:** Größenänderung der Läsion nach RECIST- und mRECIST-Kriterien; Berechnung von  $ADC(0,800)$ ,  $D'$  und  $f'$  anhand des IVIM-Modells vor und nach Intervention

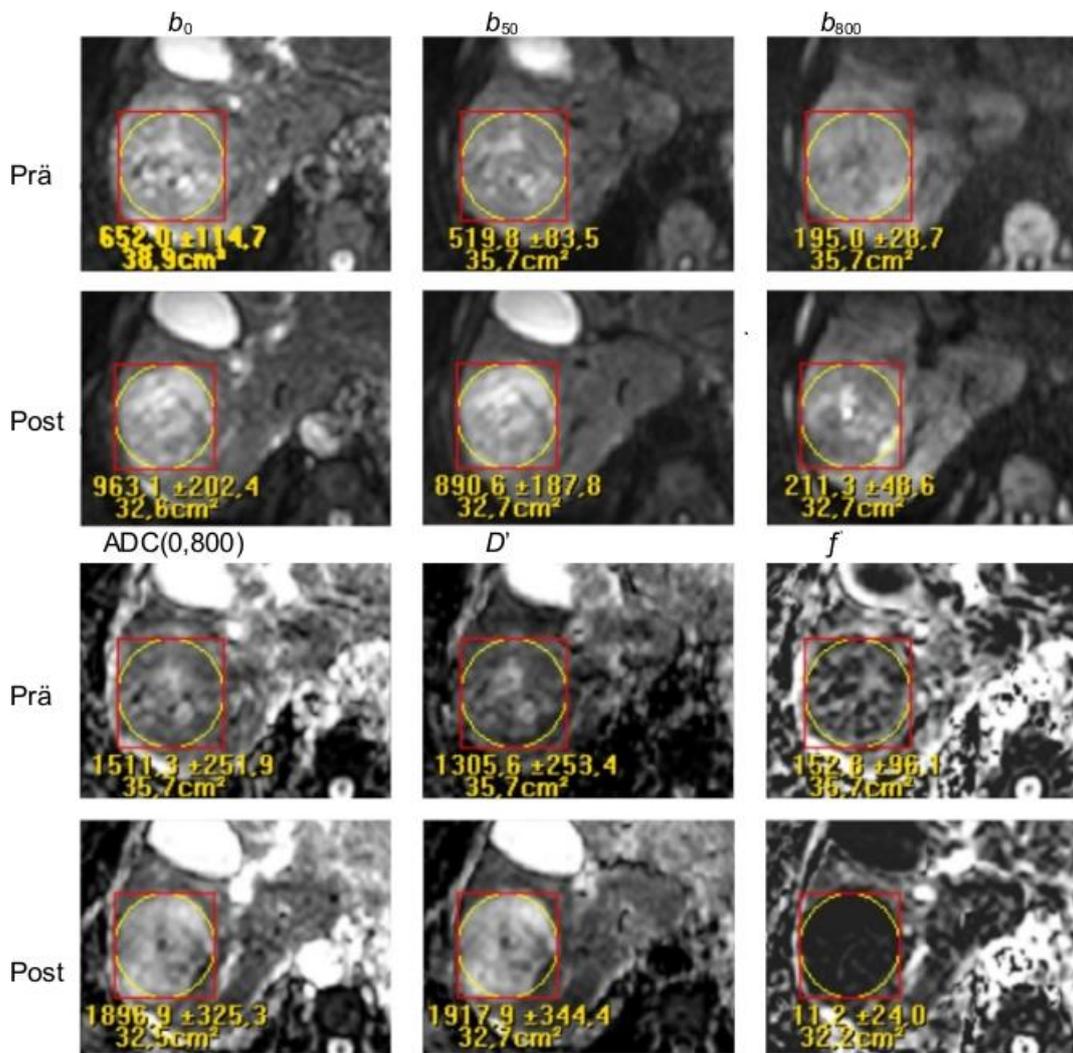
	LDT	LDCE	LDT_2	ADC(0,800)			D'			f'		
	[%]			[10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]			[10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]					
	rdiff	rdiff	rdiff	prä	post	diff	prä	post	diff	prä	post	diff
<b>A:</b>												
<b>Mittel</b>	-16	-58	-29	1067	1358	291	953	1323	370	0.087	0.052	-0.035
<b>SD</b>	9	32	15	262	258	213	218	263	229	0.042	0.037	0.036
<b>n</b>	17	17	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17
<b>Min</b>	-37	-100	-60	691	928	-61	592	864	1	0.032	0.002	-0.136
<b>Max</b>	-5	-14	-10	1591	1822	641	1317	1823	693	0.192	0.152	0.026
<b>B:</b>												
<b>Mittel</b>	5	2	2	1190	1207	17	1067	1103	37	0.094	0.088	-0.006
<b>SD</b>	7	6	12	260	285	205	233	259	167	0.036	0.044	0.034
<b>n</b>	14	9	11	14	14	14	14	14	14	14	14	14
<b>Min</b>	-4	-2	-16	775	748	-249	731	685	-205	0.045	0.020	-0.033
<b>Max</b>	26	19	31	1774	1721	310	1628	1633	280	0.170	0.170	0.072
<b>P-Wert</b>				ns	ns	<b>0.00190</b>	ns	<b>0.02902</b>	<b>0.00016</b>	ns	<b>0.01706</b>	<b>0.04384</b>

In den folgenden Abbildungen werden Beispiele von DWI-Bildern und  $ADC(0,800)$ ,  $D'$  und  $f'$ -Maps veranschaulicht und die unterschiedliche Reaktion der Responder auf die Therapie veranschaulicht. Die Werte veranschaulichen einen Nettoeffekt im gemessenen ROI.

### 3.1 Beispiel: Responder nach TACE

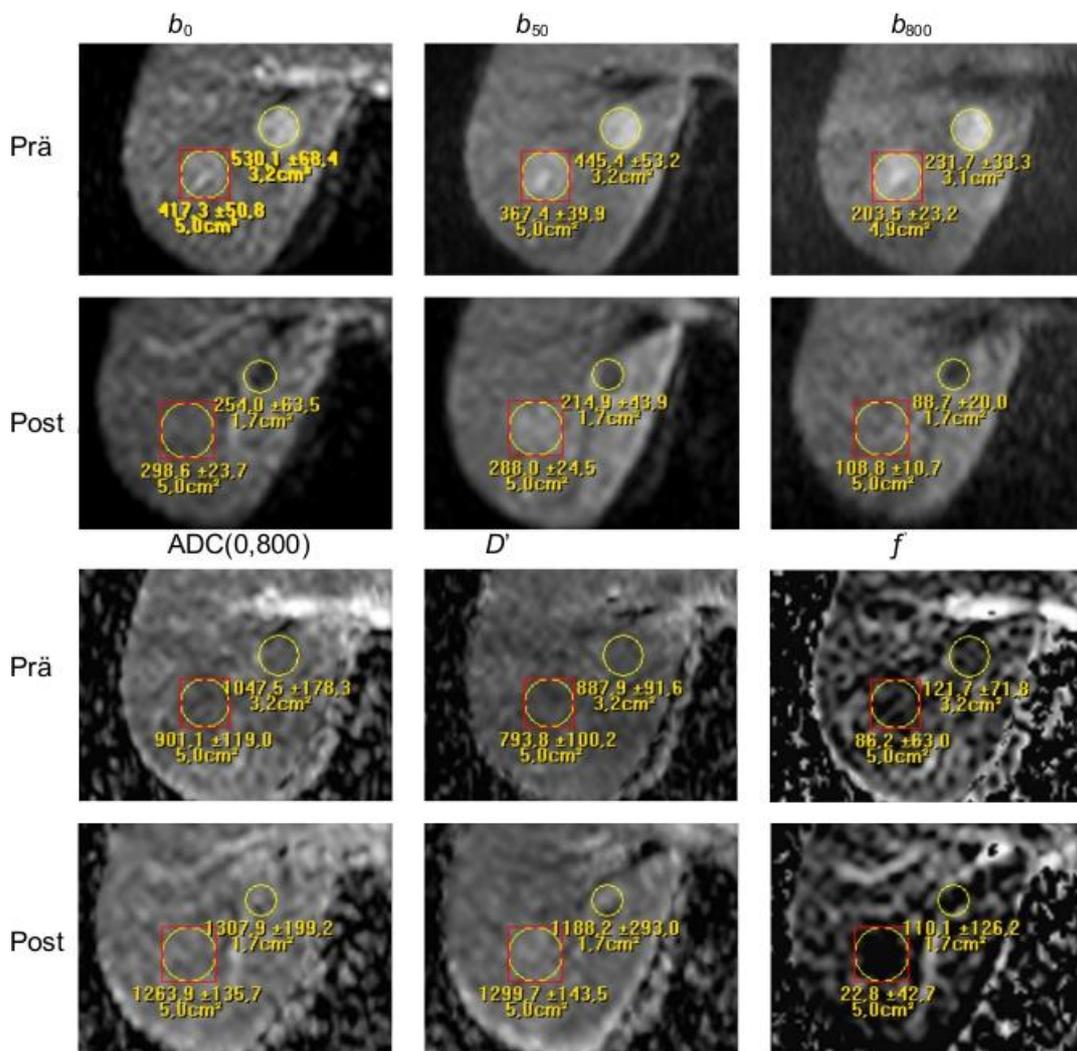
Im folgenden Beispiel wird eine einheitliche Reaktion auf die therapeutische Intervention veranschaulicht. Das HCC in der folgenden Abbildung wurde mittels TACE therapiert. Es konnte eine Reduktion des LDT um 24 % und LDCE um 100 % verzeichnet werden. Die Hyperintensität auf dem DWI  $b_{800}$ -Bild nahm ab. Der  $ADC(0,800)$ -Wert nahm zu und es zeigte sich ein deutlicher Anstieg von  $D'$  und eine Abnahme von  $f'$  im gesamten Tumor.

Die homogene Steigerung der  $ADC(0,800)$ -Wert weist hierbei möglicherweise auf ein Nekroseareal über den gesamten Tumor hin. Diese Annahme wird durch den starken Anstieg von  $D'$  und den Abfall von  $f'$  unterstützt. Der Grad der Nekrose mag durch den  $ADC(0,800)$ -Wert unterschätzt werden (Abb. 4a).



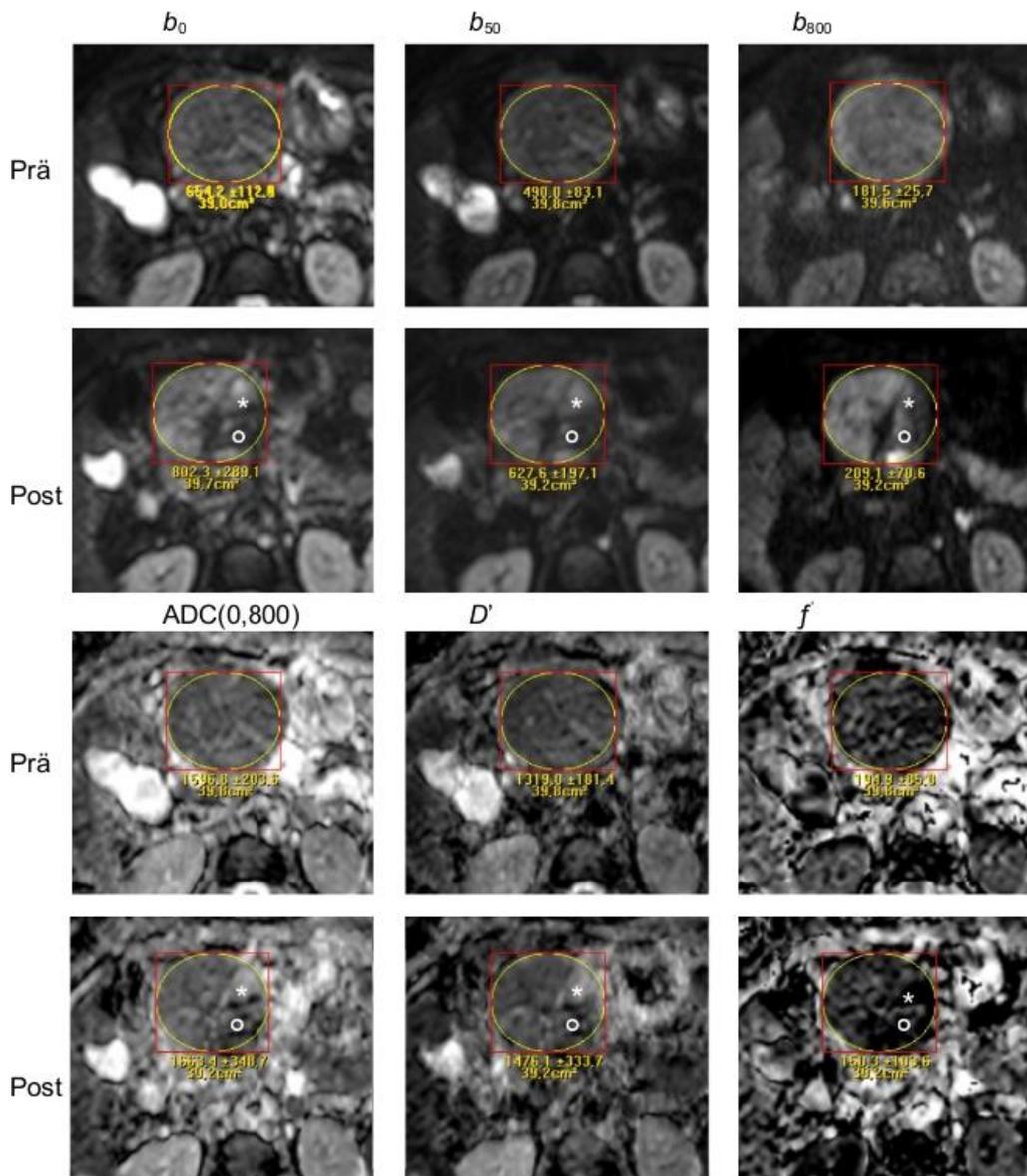
**Abb. 4a:** DWI-Bilder eines Responders vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800),  $D'$  und  $f'$ : Anstieg des ADC (0,800), Anstieg  $D'$  und Abfall  $f'$  nach Therapie

Einige HCCs wiesen zusätzlich eine verminderte Hyperintensität im DWI  $b_0$ -Bild auf. Die folgende Abbildung zeigt zwei HCC-Herde vor und nach TACE. In beiden Läsionen waren der LDT um 10 % und der LDCE um 100 % reduziert. Nach Therapie stieg der ADC(0,800)-Wert in beiden Läsionen an und sie stellten sich in der Aufnahme isointens dar. Vor Therapie waren beide Läsionen jedoch leicht hypointens. In den DWI-Bildern nach Therapie sieht man zwei hypointense Läsionen, welche sich so ebenfalls im  $b_0$ -Bild darstellen. Dies mag auf eine Koagulations-Nekrose zurückzuführen sein. Unterstützt wird diese Annahme durch den starken Anstieg von  $D'$  und den Abfall von  $f'$  (Abb. 4b).



**Abb. 4b:** DWI Bilder eines Responders mit 2 HCC-Herden vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800),  $D'$  und  $f'$ : Anstieg des ADC(0,800), Anstieg  $D'$  und Abfall  $f'$  nach Therapie

Mehrere HCCs zeigten eine heterogene Antwort: Folgendes HCC zeigte eine Abnahme des LDT von 5 % und des LDCE von 67 %. Der größte Teil war posttherapeutisch im  $b_{800}$ -Bild hyperintens, jedoch ohne Änderung im ADC(0,800).  $D'$  und  $f'$  weisen auf vitales Tumorgewebe hin. Ein kleiner Bereich (Stern-Markierung) zeigt einen klaren Anstieg des (ADC0,800)-Wertes und  $D'$  mit einer Abnahme von  $f'$ , was auf eine Nekrose zurückzuführen ist. Ein weiterer Bereich (Kreis-Markierung), der sich in allen DWI-Bildern hypointens darstellt, zeigt keinen Anstieg des ADC(0,800)-Wertes und von  $D'$ ,  $f'$  fällt jedoch ab. Dies kann ein Hinweis auf eine Koagulations-Nekrose, eine Einblutung oder eine Embolisation sein (Abb. 4c).

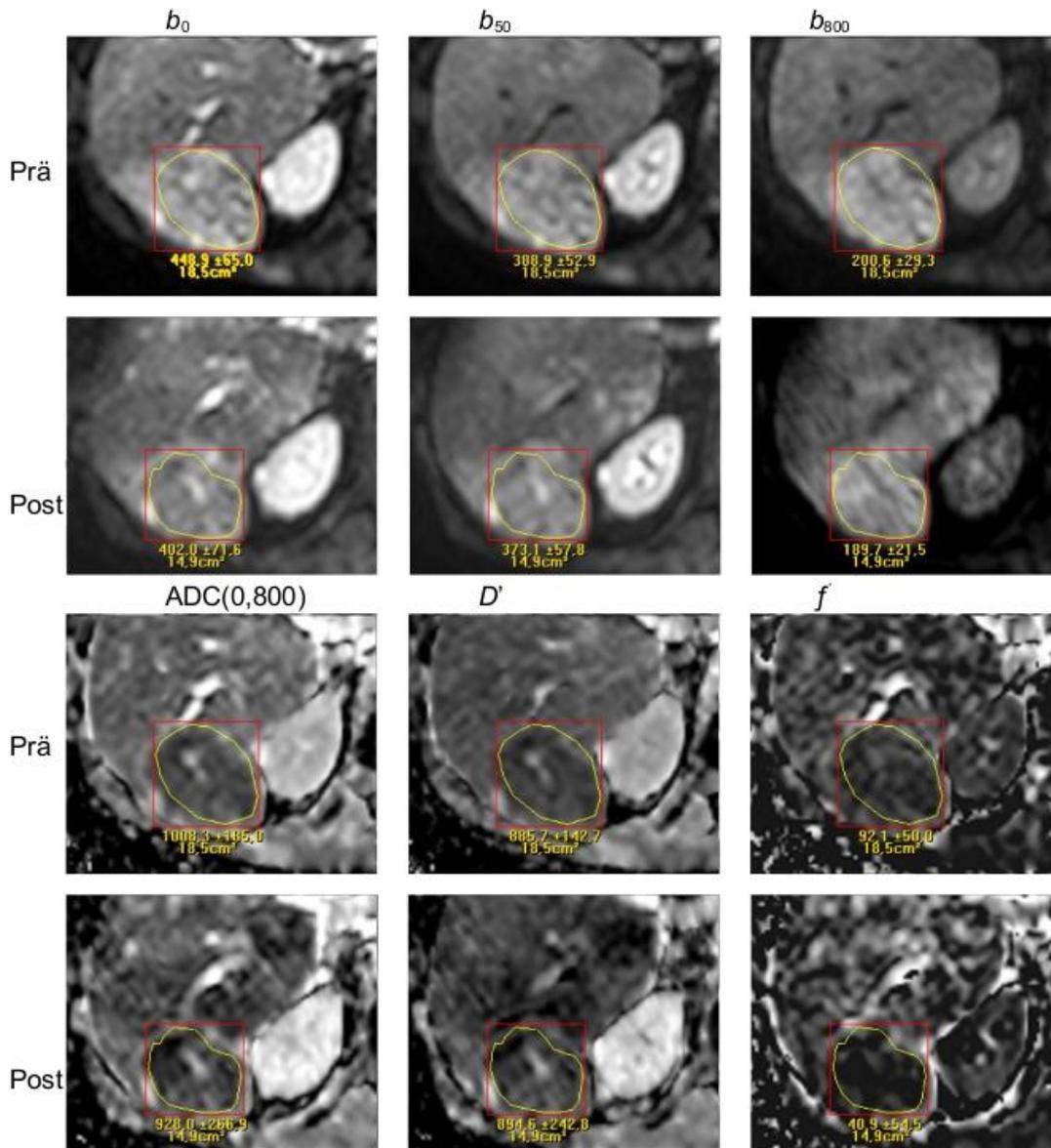


**Abb. 4c:** DWI-Bilder eines Responders vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800),  $D'$  und  $f'$ ; heterogene Antwort des Tumors: überwiegend keine Änderung des ADC(0,800),  $D'$  und  $f'$ ; Sternmarkierung: Anstieg ADC(0,800) und  $D'$ , Abfall  $f'$ ; Kreismarkierung: kein Anstieg ADC(0,800) und  $D'$ , jedoch Abfall  $f'$

### 3.2 Beispiel Responder nach SIRT

In der folgenden Abbildung wird die Veränderung eines HCCs nach SIRT veranschaulicht. Das HCC zeigt eine Abnahme des LDT von 10 % und des LDCE von 27 %. Die kontrastmittelverstärkten Bilder zeigten ebenfalls eine Abnahme der Intensität. In den DWI-Aufnahmen war die Hyperintensität im Bereich der Läsion gestiegen, der

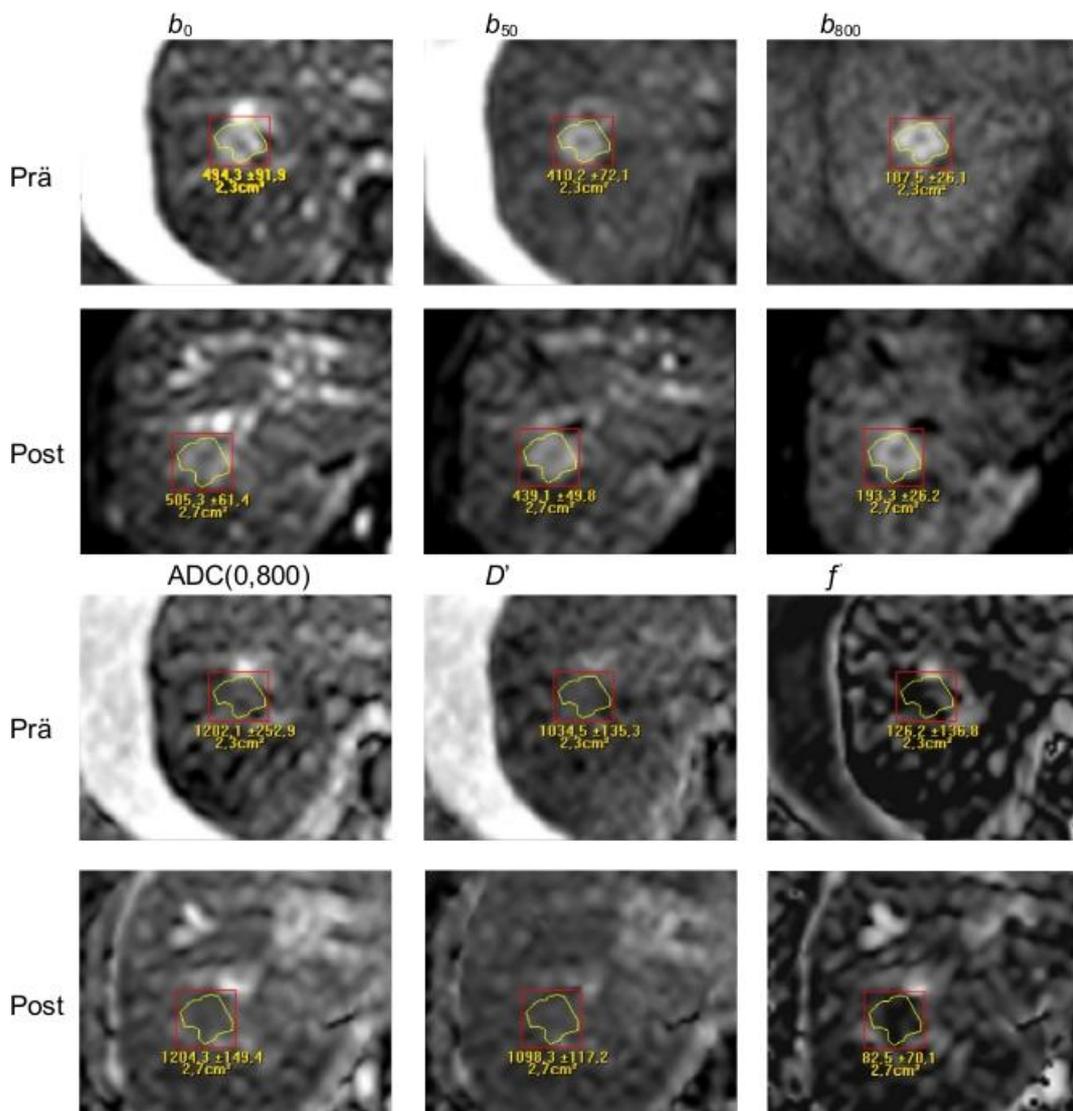
ADC(0,800)-Wert zeigte jedoch nur einen leichten Abfall. Die Werte von  $D'$  und  $f'$  belegen, dass der Abfall des ADC(0,800)-Wertes durch den Abfall von  $f'$  verursacht wird.  $D'$  stellt sich weitestgehend unverändert dar. Dies kann durch eine Embolisation oder eine geringgradige Nekrose verursacht sein (Abb. 4d).



**Abb. 4d:** DWI-Bilder eines Responders vor und nach SIRT mit Maps des ADC(0,800),  $D'$  und  $f'$ : leichter Abfall des ADC(0,800),  $D'$  ist nahezu gleich geblieben, leichter Abfall von  $f'$

### 3.3 Beispiel Non-Responder

Die folgende Abbildung zeigt ein HCC nach TACE, welches nicht auf die Therapie angesprochen hat. Der LDT war um 11 %, der LDCE und 19 % angestiegen. In den DWI-Bildern war ebenfalls ein leichter Anstieg der Hyperintensität in der betroffenen Region zu verzeichnen. Der ADC(0,800)- und der  $D'$ -Wert waren nahezu unverändert. Dies ist ein Zeichen für vitales Tumorgewebe. Die leichte Abnahme von  $f'$  mag durch die Embolisation verursacht sein (Abb. 4e)



**Abb. 4e:** DWI-Bilder eines Non-Responder vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800),  $D'$  und  $f'$ : es zeigen sich nahezu keine Änderungen der Werte, lediglich ein leichter Abfall von  $f'$

## 4. Diskussion

In der Studie zu der vorliegenden Arbeit wurde die Diffusionsbildgebung von HCCs vor und nach Behandlung mit lokoregionären Therapien ausgewertet. Hierfür wurde ein vereinfachtes IVIM-Modell angewendet, um therapieinduzierte Veränderungen von Perfusions- und Diffusionseigenschaften in den Tumoren zu erfassen (Mürtz *et al.*, 2016).

Nach der Auswertung wurde eine Gruppeneinteilung in Responder und Non-Responder vorgenommen. Die Responder zeigten vor allem einen Anstieg des ermittelten Diffusionskoeffizienten  $D'$  und einen Abfall der ermittelten Perfusionsfraktion  $f'$ .

Bei den Non-Respondern konnten keine signifikanten Veränderungen ausgemacht werden. Eine Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern war besser anhand der Änderungen von  $D'$ , als anhand der Änderungen des konventionell bestimmten ADC(0,800)-Wertes möglich. Außerdem waren die Änderungen von  $D'$  auch besser zur Differenzierung geeignet, als die Änderungen von  $f'$  oder die posttherapeutischen Werte von  $D'$  und  $f'$ . Die prätherapeutischen Parameter-Werte zeigten keine Gruppenunterschiede und ließen daher keine Vorhersage bezüglich der zu erwartenden Therapieantwort zu.

Betrachtet man andere Studien zur Beurteilung des Ansprechens einer lokoregionären Therapie an HCCs findet man in erster Linie Veröffentlichungen, die die Änderungen des ADC-Wertes auswerten. In den Studien kamen als lokoregionäre Therapieformen ebenfalls SIRT und TACE zum Einsatz (Chen *et al.*, 2006; Deng *et al.*, 2006; Dong *et al.*, 2012; Goshima *et al.*, 2008; Kamel *et al.*, 2006; Mannelli *et al.*, 2009; Mannelli *et al.*, 2013; Rhee *et al.*, 2008). Allerdings wurde in den Studien ein verhältnismäßig niedriger maximaler  $b$ -Wert von 500 s/mm<sup>2</sup> verwendet. Das hat den Nachteil, dass der ermittelte ADC-Wert vermehrt durch Perfusionseffekte beeinflusst wird.

In einer später veröffentlichten Studie wurde deshalb ein höherer maximaler  $b$ -Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup> verwendet, um den Anteil der Perfusion in der Ermittlung des ADC zu minimieren. Zusätzlich wurde auch eine Korrelation des histopathologischen Grades einer Nekrose mit einer Änderung im ADC-Wert in Zusammenhang gebracht (Vandecaveye *et al.*, 2014).

Die Studie zu der vorliegenden Arbeit geht davon aus, dass der Diffusionskoeffizient  $D'$  besser mit dem Nekrosegrad korreliert als der durch Perfusionseffekte mit beeinflusste ADC. In der Gruppe der Non-Responder war vermehrt ein unveränderter oder reduzierter Wert für  $D'$  zu finden, was ein Hinweis auf vitales Tumorgewebe sein kann (Lewin *et al.*, 2011; Thoeny und Ross 2010).

Die IVIM-Parameter  $f$  (Perfusionsfraktion) und der  $D^*$  (Pseudodiffusionskoeffizient) liefern Informationen über die Perfusion (Koh 2014; Koh *et al.*, 2011; Mürtz *et al.*, 2016). Eine Studie konnte dies anhand eines Nacktmaus-Modells nachweisen. Es zeigte sich, dass  $f$  in Korrelation zur histologischen Dichte kleiner Blutgefäße steht (MVD für microvessel density) (Lee *et al.*, 2014).

In der Leber stellt die voxelweise gleichzeitige Bestimmung der IVIM-Parameter  $D$ ,  $f$  und  $D^*$  mittels nichtlinearem biexponentiellen Fit eine große Herausforderung dar, da Bewegungsartefakte und niedrige SNR die Datenqualität reduzieren (Koh *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2015). Niedrige SNR verursachen bei der Auswertung überschätzte Werte für  $f$  (Neil und Bretthorst, 1993; Pekar *et al.*, 1992). Um die Datenqualität zu verbessern, müsste man viele  $b$ -Werte mit vielen Mittelungen akquirieren, was aber sehr lange Untersuchungszeit benötigen würde, vor allem bei der Verwendung eines 1,5-Tesla-Gerätes (Cohen *et al.*, 2015; Lemke *et al.* 2011).

Um die Stabilität des biexponentiellen Fits zu erhöhen, hat man versucht für  $D^*$  einen konstanten Wert zu verwenden (Lee *et al.*, 2012). Um das SNR zu verbessern, wurde anstelle der voxelweisen Auswertung eine ROI-basierte Auswertung durchgeführt (Cohen *et al.*, 2015; Lu *et al.*, 2014; Parente *et al.*, 2015).

Die IVIM-Analyse bei malignen Leberläsionen ist zusätzlich erschwert, da der Pseudodiffusionskoeffizient  $D^*$  und die Perfusionsfraktion  $f$  niedriger sind, als im gesunden, umliegenden Lebergewebe (Andreou *et al.*, 2013; Kakite *et al.*, 2015; Woo *et al.*, 2014). Dies gilt vor allem in hypovaskularisierten Läsionen und nekrotischen Arealen (Wagner *et al.*, 2012; Yoon *et al.*, 2014). Verlangsamter oder stagnierender Blutfluss in kleinen, beschädigten Tumorgefäßen kann zu sehr niedrigen Werten für  $D^*$  (und indirekt auch zu niedrigen Werten für  $f$ ) führen. Diese Hypothese stimmt mit einem Mamma-Karzinom Maus-Modell überein, in dem  $D^*$  eine negative Korrelation zum interstitiellen Flüssig-

keitsdruck (IFP für interstitial fluid pressure) zeigte. Der IFP beeinflusst den Blutfluss (Kim *et al.*, 2012). Sind die Wert für  $D^*$  und  $f$  klein, zeigen die Kurven des Signalabfalls ein schwaches biexponentielles Verhalten, was bei der Verwendung von nichtlinearen biexponentiellen Fits zu Fitfehlern führt (Cho *et al.*, 2012).

Für HCCs und Lebermetastasen wurde daher eine inakzeptabel niedrige Reproduzierbarkeit besonders für  $D^*$  gefunden (Kakite *et al.*, 2015; Andreou *et al.*, 2013). Die Bestimmung niedriger  $D^*$ -Werte stellt eine große Herausforderung dar.

Daher wurde in der Studie zu dieser Arbeit nur  $D$  und  $f$  mittels expliziter Näherungsformeln von nur 3  $b$ -Werten bestimmt wie es von Le Bihan vorgestellt worden war und kürzlich von der Bonner Arbeitsgruppe erfolgreich zur Charakterisierung von Leberläsionen angewendet wurde (Le Bihan *et al.*, 1988; Penner *et al.*, 2013). Diese Methode ermöglicht eine stabile voxelweise Auswertung in Kombination mit einer klinisch geeigneten Akquisitionszeit.

Der Wert von  $f'$  ist von den gewählten  $b$ -Werten abhängig und wird auch von  $D^*$  beeinflusst. Dennoch kann  $f'$  als guter zusätzlicher Parameter zur Einschätzung von Perfusionseffekten dienen. Die voxelweise Bestimmung ist ein großer Vorteil bei der Evaluation von Therapieerfolgen, da sie eine räumlich aufgelöste Beurteilung ermöglicht.

Die prätherapeutisch gemessenen Werte von  $f'$  von Gruppe A ( $0,087 \pm 0,045$ ) und von Gruppe B ( $0,094 \pm 0,036$ ) aus der aktuellen Studie stimmen mit den Werten aus der vorausgegangenen Studie, die in der Bonner Arbeitsgruppe von Penner *et al.* ( $0,089 \pm 0,045$ ) durchgeführt worden war, überein (Mürtz *et al.*, 2016; Penner *et al.*, 2013). Die Werte für  $f$ , die in anderen Studien gefunden wurden, waren höher (Kakite *et al.*, 2015; Lewin *et al.*, 2011; Woo *et al.*, 2014). Dies war zu erwarten, da die Werte von  $D'$  den „echten“ Diffusionskoeffizient  $D$  eher überschätzt und  $f'$  die „echte“ Perfusionsfraktion  $f$  eher unterschätzt, besonders in Gewebe mit einem niedrigen Pseudodiffusionskoeffizienten  $D^*$  (Penner *et al.*, 2013).

Im Allgemeinen können die Ergebnisse unterschiedlicher Studien auch durch die unterschiedlich verwendeten  $b$ -Werte variieren. Auch können die Parameterwerte von der Lokalisation der HCCs in der Leber abhängen, der verwendeten MRT-Gating-Technik, der Kontrastmittelinjektion und der Echo- und Repetitionszeiten (Lee *et al.*, 2015; Lemke

*et al.*, 2010; Luciani *et al.*, 2008; Penner *et al.*, 2013, Woo *et al.*, 2014) Die Verwendung derselben MRT-Scanner-Hardware und desselben DWI-Sequenz-Protokolls für die Kontrollaufnahmen und Auswertung ist unerlässlich und wurde in der aktuellen Studie eingehalten.

Der derzeitige Wissensstand zur IVIM-Analyse bei der Beurteilung von Therapieansprechverhalten in der Leber ist limitiert. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie, dass im Falle von Therapieansprechen  $D'$  erhöht und  $f'$  erniedrigt ist, sind in Einklang mit erhöhten  $D$  und erniedrigtem  $f$  und  $D^*$  in histologisch bestätigter Koagulationsnekrose in VX2-Tumoren in Kaninchen, welche mit Radiofrequenzablation behandelt wurden (Guo *et al.*, 2015).

In einer anderen Studie wurde das frühe Ansprechverhalten von Lebermetastasen aus kolorektalen Karzinomen, welche antiangiogenetisch und zytotoxisch behandelt wurden, untersucht. Responder zeigten keine Änderungen in  $D$  und  $D^*$ , jedoch erniedrigte Werte für  $f$ . Dies ist ein Hinweis auf eine verminderte Dichte an kleinen Blutgefäßen. Erklärt wurde dieser Zusammenhang anhand der kurzen Intervallzeit zwischen Medikamentenapplikation und Kontrollmessung von 2 Wochen. In dieser Zeit war die induzierte Apoptose der Tumorzellen noch nicht nachweisbar, sondern nur die verminderte Perfusion. Die Autoren nahmen an, dass es durch die kombinierte Therapie zunächst zu einer „Normalisierung“ der Vaskularisierung im Tumor kam, bevor die Zerstörung der tumorversorgenden Gefäße einsetzt hat (Granata *et al.*, 2015).

In einem anderen VX2-Tumor-Modell in Kaninchen-Lebern konnte eine Änderung der Perfusion anhand  $f$  und  $D^*$  nach der Applikation eines gefäßzerstörenden Wirkstoffes festgestellt werden (Joo *et al.*, 2014).

In einer anderen Studie der Bonner Arbeitsgruppe wurden vitale Tumorareale von Lebermetastasen neuroendokriner Tumore nach SIRT ausgewertet. In einer fraktionierten ADC-Analyse waren bei den Respondern bereits prätherapeutisch niedrigere Werte des ADC(0,50), der stark perfusionsbeeinflusst ist, auszumachen. Posttherapeutisch zeigte sich dann im Falle des Therapieansprechens ein deutlicher Anstieg dieses Parameters (Kukuk *et al.*, 2014). Niedrigere prätherapeutische Perfusionswerte könnten durch höhere prätherapeutische IFPs verursacht werden und ein posttherapeutischer Anstieg der

Werte vermag auf einen Abfall des IFP hinweisen, welcher durch die Embolisation bedingt ist. Hierdurch wird die Wirksamkeit der Therapeutika verbessert (Liang *et al.*, 2015).

In der Studie von Lewin *et al.*, in der fortgeschrittene HCCs mit Sorafenib therapiert wurden, war die Beurteilung des Therapieansprechens anhand der Perfusionsfraktion  $f$  erfolgreich. Der Diffusionseffekt  $D$  zeigte sich unverändert, was ein Hinweis auf ein Ausbleiben eines nekrotischen Umbaus darstellt. Die Perfusionsfraktion  $f$  ließ eine Trennung in Responder und Non-Responder zu. Prätherapeutisch zeigten sich für  $f$  in der Gruppe der Responder bereits niedrigere Werte und ein Anstieg der Werte für  $f$  nach der Therapie (Lewin *et al.*, 2011). Diese Tatsache ließe sich mit einem bereits höherem prätherapeutischen IFP in der Gruppe der Responder erklären, welcher nach der therapeutischen Intervention aufgrund einer verminderten Undichtigkeit der kleinen Gefäße abnimmt. Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass die beobachtete Änderung in  $f$  ebenso anteilig durch Änderung in den Relaxationszeiten verursacht werden könnte (Lemke *et al.*, 2010). Dies bedeutet, dass die gemessene Reduktion von  $f'$  neben der Zerstörung der Gefäße durch Nekrose und Embolisation ebenso durch den Anstieg der T2-Relaxationszeit im nekrotischen Gewebe verursacht wird.

Zum Schluss sollte noch angemerkt werden, dass in der durchgeführten retrospektiven Studie erst 6 Wochen postinterventionell Änderungen in funktionalen IVIM-Werten im Rahmen der normalen ersten MRT-Kontrolluntersuchung ermittelt worden sind. Die DWI hat aber das Potential postinterventionell frühe Änderungen in Tumoren aufzuzeigen, zu einem Zeitpunkt, zu dem die Tumogröße noch keine Änderungen aufweist. Dies wurde bereits für HCCs, welche mittels TACE behandelt wurden gezeigt (Kamel *et al.*, 2009).

Demnach sollte in zukünftigen Studien der optimale Zeitpunkt für die Erhebung des Antwortverhaltens durch die Messung der Werte  $D'$  und  $f'$  ermittelt werden. Zusätzlich sollte die Reproduzierbarkeit der Parameter, welche anhand des vereinfachten IVIM-Modells gewonnen werden weiterhin analysiert werden. Die Analyse des Ansprechverhaltens sollte zudem separat für die verschiedenen Therapieformen durchgeführt werden, um therapiespezifische Response-Kriterien zu etablieren.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit liefert orts aufgelöste Informationen über die Änderung von Perfusion und Diffusion in HCCs nach lokoregionärer Therapie. Hierfür wurden insgesamt 31 HCCs bei 25 Patienten nach SIRT oder TACE untersucht. Anschließend erfolgte eine Einteilung in Responder- und Non-Responder-Gruppen nach den etablierten RECIST- und mRECIST-Kriterien.

Die Auswertung erfolgte anhand einer DWI-Sequenz mit 3  $b$ -Werten und einem vereinfachten IVIM-Modell nach der Vorlage von Denis Le Bihan, welches bereits 1988 postuliert wurde. Dieses IVIM-Modell erlaubt durch die Verwendung von mehreren  $b$ -Werten eine Unterteilung in Diffusions- und Perfusionseffekte.

Die Auswahl der  $b$ -Werte zur Trennung der Diffusions- und Perfusionseffekte erfolgte anhand im Vorfeld durchgeführter Studien. Zudem wurden so vertretbare Akquisitionszeiten sichergestellt.

Im Vergleich war  $D'$  besser zur Erfassung von Änderungen in der Diffusion geeignet, als der herkömmliche  $ADC(0,800)$ -Wert. Im Falle der Responder zeigte sich eine  $D'$ -Erhöhung und eine  $f'$ -Erniedrigung. Die Non-Responder zeigten keine Änderungen in  $D'$  und  $f'$ . Die Responder konnten von den Non-Respondern besser durch Änderungen in  $D'$  als durch Änderungen in  $ADC(0,800)$  unterschieden werden. Dies liegt daran, dass der  $ADC(0,800)$  entgegengesetzt von den Diffusions- und den Perfusionseffekten beeinflusst wird.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine vereinfachte IVIM-Analyse, im Vergleich zu einer konventionellen ADC-Analyse, das Potential beinhaltet die Beurteilung von HCCs nach lokoregionärer Therapie zu verbessern.

## 6. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Änderungen von LDT und LDCE in Gruppe A und Gruppe B	27
Abb. 2: Änderung ADC(0,800) und $D'$ in Gruppe A und B	29
Abb. 3: Änderung $f'$ in Gruppe A und B	29
Abb. 4a: DWI-Bilder eines Responders vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800), $D'$ und $f'$ : Anstieg des ADC (0,800), Anstieg $D'$ und Abfall $f'$ nach Therapie	33
Abb. 4b: DWI Bilder eines Responders mit 2 HCC-Herden vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800), $D'$ und $f'$ : Anstieg des ADC(0,800), Anstieg $D'$ und Abfall $f'$ nach Therapie	34
Abb. 4c: DWI-Bilder eines Responders vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800), $D'$ und $f'$ ; heterogene Antwort des Tumors: überwiegend keine Änderung des ADC(0,800), $D'$ und $f'$ ; Sternmarkierung: Anstieg ADC(0,800) und $D'$ , Abfall $f'$ ; Kreismarkierung: kein Anstieg ADC(0,800) und $D'$ , jedoch Abfall $f'$	36
Abb. 4d: DWI-Bilder eines Responders vor und nach SIRT mit Maps des ADC(0,800), $D'$ und $f'$ : leichter Abfall des ADC(0,800), $D'$ ist nahezu gleich geblieben, leichter Abfall von $f'$	37
Abb. 4e: DWI-Bilder eines Non-Responder vor und nach TACE mit Maps des ADC(0,800), $D'$ und $f'$ : es zeigen sich nahezu keine Änderungen der Werte, lediglich ein leichter Abfall von $f'$	38

## 7. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Übersicht Patientenkollektiv, Anzahl der HCC-Herde und Zuordnung der Therapieformen, Messzeitpunkte der MRT-Aufnahmen	20
Tab. 2: DWI-Sequenz-Parameter	22
Tab. 3: ROC-Analyse der ermittelten IVIM-Parameter im Vergleich zum gemessenen ADC(0,800)-Wert; <sup>a</sup> unter der nicht parametrischen Annahme; <sup>b</sup> Nullhypothese ist wahr mit einem Bereich von 0,5	30
Tab. 4: Größenänderung der Läsion nach RECIST- und mRECIST-Kriterien; Berechnung von ADC(0,800), $D'$ und $f'$ anhand des IVIM-Modells vor und nach Intervention	31

## 8. Literaturverzeichnis

Abi-Jaoudeh N, Duffy A, Greten T, Kohn E, Clark T, Wood B. Personalized Oncology in Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1083-1092

Allgaier HP. Das hepatozelluläre Karzinom. Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG, 2002: 23-24

Andreou A, Koh D, Collins D, Blackledge M, Wallace T, Leach M, Orton M. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases. *Eur Radiol* 2013; 23: 428-434

Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathology* 1954; 30: 969-977

Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150: 835-853

Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiology* 2010; 76:348-358

Chen CY, Li, CW, Kuo YT, Jaw TS, Wu DK, Jao JC, Hsu JS, Liu GC. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants—initial experience. *Radiology* 2006; 239: 448-456

Chiaradia M, Baranes L, Van Nhieu JT, Vignaud A, Laurent A, Decaens T, Charles-Nelson A, Brugières P, Katsahian S, Djabbari M, Deux JF, Sobhani I, Karoui M, Rahmouni A, Luciani A. Intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging of colorectal liver metastases: are we only looking at tumor necrosis? *J Magn Reson Imaging* 2014; 39:317-325

Cho GY, Kim S, Jensen JH, Storey P, Sodickson DK, Sigmund EE. A versatile flow phantom for intravoxel incoherent motion MRI. *Magn Reson Med* 2012; 67: 1710-1720

Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, Neri D, Boccagni P, Srsen N, D'Amico F, Ciarleglio FA, Brida A, D'Amico DF. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723-731

Cohen AD, Schieke MC, Hohenwarter MD, Schmainda KM. The effect of low b-values on the intravoxel incoherent motion derived pseudodiffusion parameter in liver. *Magn Reson Med* 2015; 73: 306-311

Deng J, Miller FH, Rhee TK, Sato KT, Mulcahy MF, Kulik LM, Salem R, Omary RA, Larson AC. Diffusion-weighted MR imaging for determination of hepatocellular carcinoma response to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1195-1200

Dong S, Ye XD, Yuan Z, Xu LC, Xiao XS. Relationship of apparent diffusion coefficient to survival for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma after chemoembolization. *Eur J Radiol* 2012; 81: 472-477

EASL: European Association for the Study of the Liver, 2017. Non-invasive diagnosis. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-hepatocellular-carcinoma-easl-eortc-clinical-practice-guidelines/report/5>.(Zugriffsdatum 01.09.2017)

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247

Ferlay J, Shin HR, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917

Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 97-104

Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O'Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017;8: 215-228

Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Tsuge Y, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N. Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator? *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 834-839

Granata V, Fusco R, Catalano O, Filice S, Amato DM, Nasti G, Avallone A, Izzo F, Pettrillo A. Early assessment of colorectal cancer patients with liver metastases treated with antiangiogenic drugs: the role of intravoxel incoherent motion in diffusion-weighted imaging. *PLoS One* 2015; 10: e0142876

Grimm J, Müller-Hülsbeck S, Blume J, Biederer J, Heller M. Vergleich von Doppel-Spiral-CT und MnDPDP-verstärkter MRT zur Erfassung und Charakterisierung von Leberläsionen. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: 266-272

Gu YK, Luo RG, Huang JH, Si QJ, Li XX, Gao F. Transarterial embolization ablation of hepatocellular carcinoma with a lipiodol-ethanol mixture. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5766-5772

Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, Iacono C. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597-604

Guiu B, Petit JM, Capitan V, Aho S, Masson D, Lefevre PH, Favelier S, Loffroy R, Verges B, Hillon P, Krause D, Cercueil JP. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in nonalcoholic fatty liver disease: a 3.0-T MR study. *Radiology* 2012; 265: 96-103

Guo Z, Zhang Q, Li X, Jing Z. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted MR Imaging for monitoring the instantly therapeutic efficacy of radiofrequency ablation in rabbit VX2 Tumors without evident links between conventional perfusion weighted images. *PLoS One* 2015; 10: e0127964

Herold G. *Innere Medizin* 2017. Köln, 2017: 560-561

Joo I, Lee JM, Han JK, Choi BI. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for monitoring the therapeutic efficacy of the vascular disrupting agent CKD-516 in rabbit VX2 liver tumors. *Radiology* 2014; 272: 417-426

Kakite S, Dyvorne H, Besa C, Cooper N, Facciuto M, Donnerhack C, Taouli B. Hepatocellular carcinoma: short-term reproducibility of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion parameters at 3.0T. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 149-156

Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, Liapi E, Messersmith W, Reyes DK, Geschwind JF. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 505-512

Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind JF. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology* 2009; 250: 466-473

Khalili K, Kim, TK, Jang HJ, Haider MA, Guidini M, Sherman M. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011; 54: 723-728

Kim JE, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W758-765

Kim S, Decarlo L, Cho GY, Jensen JH, Sodickson DK, Moy L, Formenti S, Schneider RJ, Goldberg JD, Sigmund EE. Interstitial fluid pressure correlates with intravoxel incoherent motion imaging metrics in a mouse mammary carcinoma model. *NMR Biomed* 2012; 25: 787-794

Kim SY, Lee SS, Park B, Kim N, Kim JK, Park SH, Byun JH, Song KJ, Koo JH, Choi EK, Lee MG. Reproducibility of measurement of apparent diffusion coefficients of malignant hepatic tumors: effect of DWI techniques and calculation methods. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 1131-1138

Koh DM. Science to practice: can intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging be used to assess tumor response to antivascular drugs? *Radiology* 2014; 272: 307-308

Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *AJR* 2007; 188: 1622-1635

Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:1351-1361

Kukuk GM, Mürtz P, Träber F, Meyer C, Ullrich J, Gieseke J, Ahmadzadehfar H, Ezziddin S, Schild HH, Willinek WA. Diffusion-weighted imaging with acquisition of three b-values for response evaluation of neuroendocrine liver metastases undergoing selective internal radiotherapy. *Eur Radiol* 2014; 24: 267-276

Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A 3rd, Nemcek AA Jr, Gates VL, Abecassis M, Omary RA, Salem R. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71-81

Kritzinger J, Klass D, Ho S, Lim H, Buczkowski A, Yoshida E, Liu D. Hepatic embolotherapy in interventional oncology: Technology, techniques, and applications. *Clinical Radiology* 2013, 68: 1-15

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168: 497-505

Lee HJ, Rha SY, Chung YE, Shim HS, Kim YJ, Hur J, Hong YJ, Choi BW. Tumor perfusion-related parameter of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: correlation with histological microvessel density. *Magn Reson Med* 2014; 71: 1554-1558

Lee JT, Liao J, Murphy P, Schroeder ME, Sirlin CB, Bydder M. Cross-sectional investigation of correlation between hepatic steatosis and IVIM perfusion on MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 572-578

Lee Y, Lee SS, Kim N, Kim E, Kim YJ, Yun SC, Kühn B, Kim IS, Park SH, Kim SY, Lee MG. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of the liver: effect of triggering methods on regional variability and measurement repeatability of quantitative parameters. *Radiology* 2015; 274: 405-415

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriffsdatum: 01.08.2017, 17.08.2017, 28.08.2017)

Lemke A, Laun FB, Simon D, Stieltjes B, Schad LR. An in vivo verification of the intravoxel incoherent motion effect in diffusion-weighted imaging of the abdomen. *Magn Reson Med* 2010; 64: 1580-1585

Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, Laun FB. Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 766-776

Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, Martin RC, O'Grady E, Real MI, Vogl TJ, Watkinson A, Geschwind JF. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBOX): technical recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 980-985

Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60

Lewin M, Fartoux L, Vignaud A, Arrivé L, Menu Y, Rosmorduc O. The diffusion-weighted imaging perfusion fraction  $f$  is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur Radiol* 2011; 21: 281-290

Li SP, AR Padhani. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 745–763

Liang B, Chen S, Li L, Liu Y, Xiong F, Dong X, Feng G, Gupta S, Zheng C. Effect of transcatheter intra-arterial therapies on tumor interstitial fluid pressure and its relation to drug penetration in a rabbit liver tumor model. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1879-1886

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338

Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; for the Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santaro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390

Lu PX, Huang H, Yuan J, Zhao F, Chen ZY, Zhang Q, Ahuja AT, Zhou BP, Wáng YX. Decreases in molecular diffusion, perfusion fraction and perfusion-related diffusion in fibrotic livers: a prospective clinical intravoxel incoherent motion MR imaging study. *PLoS One* 2014; 9: e113846

Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, Laurent A, Deux JF, Brugieres P, Rahmouni A. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging – pilot study. *Radiology* 2008; 249: 891-899

Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1044-1052

Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb J, Taouli B. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 577-582

Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2008; 41: 707-716

Mürtz P, Flacke S, Träber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: Diffusion-weighted MR Imaging with Pulse-triggered Single-Shot Sequences. *Radiology* 2002; 224: 258-264

Mürtz P, Penner AH, Pfeiffer AK, Sprinkart AM, Pieper CC, König R, Block W, Schild HH, Willinek WA, Kukuk GM. Intravoxel incoherent motion model-based analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with 3 b-values for response assessment in locoregional therapy of hepatocellular carcinoma. *Onco Targets and Therapy* 2016; 9: 6426-6433

Neil JJ, Bretthorst GL. On the use of Bayesian probability theory for analysis of exponential decay data: an example taken from intravoxel incoherent motion experiments. *Magn Reson Med* 1993; 29: 642-647

Orton MR, Koh DW, Leach MO. Improved intravoxel incoherent motion analysis of diffusion weighted imaging by data driven Bayesian modeling. *Magn Reson Med* 2014; 71: 411-420

Ouderk M, Torres CG, Song B, König M, Grimm J, Fernandez-Cuadrado J, O de Beeck B, Marquardt M, van Dijk P, de Groot JC. Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiology* 2002; 223: 517-524

Padhani AR, Liu G, Koh, DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11: 102-125

Parente DB, Paiva FF, Oliveira Neto JA, Machado-Silva L, Figueiredo FA, Lanzoni V, Campos CF, do Brasil PE, Gomes Mde B, Perez Rde M, Rodrigues RS. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging at 3.0 T: assessment of steatosis hepatitis and fibrosis compared with liver biopsy in type 2 diabetic patients. *PLoS One* 2015; 10: e0125653

Park HJ, Kim SH, Jang KM, Lim S, Kang TW, Park HC, Choi D. Added value of diffusion-weighted MRI for evaluating viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with radiotherapy in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 92-101

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108

Pekar J, Moonen CT, van Zijl PC. On the precision of diffusion/perfusion imaging by gradient sensitization. *Magn Reson Med* 1992; 23: 122-129

Penner AH, Sprinkart AM, Kukuk GM, Gütgemann I, Gieseke J, Schild HH, Willinek WA, Mürtz P. Intravoxel incoherent motion model-based liver lesion characterisation from three b-value diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2013; 23: 2773-2783

Rhee TK, Naik NK, Deng J, Atassi B, Mulcahy MF, Kulik LM, Ryu RK, Miller FH, Larson AC, Salem R, Omary RA. Tumor response after yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of diffusion-weighted functional MR imaging with anatomic MR imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1180-1186

Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe. Berlin, 2015: 42

Rossi L, Zoratto F, Papa A, Iodice F, Minozzi M, Frati L, Tomao S. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 348-359

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303-1310

Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 604-611

Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, Mulcahy M, Liu D, Chrisman H, Resnick S, Nemcek AA Jr, Vogelzang R, Salem R. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:522-529

Sinkus R, Van Beers B, Vilgrain V, DeSouza N, Waterton J. Apparent diffusion coefficient from magnetic resonance imaging as a biomarker in oncology drug development. *Eur J Cancer* 2012; 48: 425-431

Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 2-16

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108

Vandecaveye V, Michielsen K, De Keyzer F, Laleman W, Komuta M, Op de Beeck K, Roskams T, Nevens F, Verslype C, Maleux G. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: 1-month response determined with apparent diffusion coefficient is an independent predictor of outcome. *Radiology* 2014; 270: 747-757

Wagner M, Doblaz S, Daire JL, Paradis V, Haddad N, Leiato H, Garteiser P, Vilgrain V, Sinkus R, Van Beers BE. Diffusion-weighted MR imaging for the regional characterization of liver tumors. *Radiology* 2012; 264: 464-472

Wang EA, Broadwell SR, Bellavia RJ, Stein JP. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017a; 8: 266-278

Wang EA, Stein JP, Bellavia RJ, Broadwell SR. Treatment options for unresectable HCC with a focus on SIRT with Yttrium-90 resin microspheres. *Int J Clin Pract* 2017b: e12972

Weishaupt D, Koechli VD, Marincek B: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009: S. 80

Woo S, Lee JM, Joo I, Han JK, Choi BI. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade. *Radiology* 2014; 270: 758-767

Yoon JH, Lee JM, Yu MH, Kiefer B, Han JK, Choi BI. Evaluation of hepatic focal lesions using diffusion-weighted MR imaging: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived parameters. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 276-285