

Nutzen der MRT-basierten Fettquantifizierung zur nicht-invasiven Abschätzung des Differenzierungsgrades hepatozellulärer Karzinome

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Darius Kurt
aus Leverkusen
2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Christian Pieper
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Manuel Ritter

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.2025

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methoden	7
1.2.1 Studienpopulation	7
1.2.2 Histologie	7
1.2.3 Magnetresonanztomographie	8
1.2.4 Statistische Analyse	9
1.3 Ergebnisse	10
1.4 Diskussion	14
1.5 Zusammenfassung	18
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	19
2. Veröffentlichung	23
3. Erklärung zum Eigenanteil	24

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
MRT	Magnetresonanztomographie
PDFF	Proton density fat fraction
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Diagnosestellung von malignen Neoplasien erfordert oft die biotische Gewinnung von Tumorgewebe. Da diese invasiven Maßnahmen jedoch Risiken wie etwa Infektionen, Blutungen oder Organverletzungen mit sich bringen, ist die Entwicklung und Etablierung idealerweise nicht-invasiver Methoden für die Diagnostik von Tumorerkrankungen wünschenswert. Für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist – eine klinische Diagnose einer Leberzirrhose vorausgesetzt – eine solche nicht-invasive Diagnosestellung anhand von typischen Charakteristika in der Bildgebung möglich und bereits seit vielen Jahren in Leitlinien verankert (Chernyak et al., 2018). Das HCC stellt dabei die häufigste primäre maligne Erkrankung der Leber dar und ist die sechsthäufigste Krebserkrankung weltweit sowie die vierthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung (Villanueva, 2019). Um Morbidität und Mortalität des HCCs zu senken, ist eine frühe Diagnosestellung sowie die Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten von größter Bedeutung. Klinische Realität ist jedoch, dass die Diagnosestellung eines HCC oft erst in fortgeschrittenem Stadium erfolgt (Fernandes et al., 2021; Thomas et al., 2010), was in erster Linie auf die spät einsetzende Symptomatik zurückzuführen ist. Der Tatsache, dass eine frühe Diagnosestellung für eine gute Prognose von Bedeutung ist, wird auch in der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation Rechnung getragen. An diesem Klassifikationsalgorithmus orientiert sich das klinische Management von Patienten mit HCC. Patienten mit geringer Tumorlast können demnach sogar potenziell kurativ behandelt werden (z.B. durch lokale Tumorablation), während Patienten mit fortgeschrittener Tumorlast häufig nur noch palliativ behandelt werden können (z.B. in Form einer systemischen Therapie mit Sorafenib) (Reig et al., 2022). Prognostisch ebenfalls von Interesse ist das histopathologische Grading des HCCs. Ein geringerer Differenzierungsgrad ist in der Regel mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Martins-Filho et al., 2017). Die Bildgebung spielt in der Diagnostik des HCCs eine zunehmend größere Rolle, sodass in zirrhotisch veränderten Lebern heutzutage eine definitive Diagnose bereits allein durch diese möglich ist (Cerny et al., 2018), wodurch das invasive Verfahren der Leberbiopsie zur Diagnosestellung in den Hintergrund rücken kann. Insbesondere der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) kommt

hierbei eine große Bedeutung zu. Mithilfe der sog. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)-Klassifikation können fokale Leberläsionen anhand der Bildgebung hinsichtlich ihrer Malignitätswahrscheinlichkeit sowie – wenngleich nur in begrenztem Umfang – ihrer Entität eingestuft und beurteilt werden (Chernyak et al., 2018). Hierbei finden als wesentliche Kriterien u.a. die arterielle, nicht-randbildende Kontrastmittelanreicherung („Wash-in“) und das schnelle nicht-periphere portalvenöse Auswaschen („Wash-out“) von umschriebenen Läsionen Anwendung. Neben diesen Hauptkriterien zur Einordnung fokaler Leberläsionen als HCC existieren Nebenkriterien, die isoliert betrachtet nicht für die Diagnosestellung hinreichend sind, die Vermutung der Diagnose aber unterstützen können. Zu diesen Kriterien gehört unter anderem der Nachweis von Fettgewebe innerhalb des Tumors. Kutami et al. (2000) konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen diesem intraläisionalen Fettgehalt und dem Differenzierungsgrad eines HCCs besteht. Weitere Studien legen insofern einen prognostischen Wert des intraläisionalen Fettgehalts nahe, als dass hier bereits beobachtet werden konnte, dass fetthaltige HCCs erst zu einem späteren Zeitpunkt metastasieren als nicht fetthaltige HCCs, und dass fetthaltige HCCs ein längeres Zeitintervall zwischen erster Therapie und einem Tumorprogress haben, als es bei nicht fetthaltigen HCCs der Fall ist (Siripongsakun et al., 2012). Allerdings wurden dabei bis dato nur qualitative bildgebende Fettmessungen durchgeführt. Mithilfe der Proton density fat fraction (PDFF)-Kartierung steht heutzutage eine bereits gut validierte Methode für die quantitative Messung des hepatischen Fettgehalts in der MRT zur Verfügung (Reeder et al., 2012), die eine gute Korrelation mit dem histologisch bestimmten Fettgehalt zeigt (Kukuk et al., 2015) und dementsprechend zunehmend der Biopsie zur Bestimmung des Fettgehaltes ihren Ruf als Goldstandard streitig macht. Somit liegt in dieser Bildgebungstechnik ein vielversprechender Ansatz für eine radiologisch-histopathologische Korrelation von Fettgehalt und dem Grading des Tumorgewebes von HCCs. Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine Applikation der PDFF-Kartierung an fokalen Leberläsionen allerdings noch nicht systematisch untersucht worden. Da eine nicht-invasive Prädiktion des Tumorgradings eine Rolle als prognostisches Instrument spielen und zukünftig potenziell therapeutische Entscheidungen beeinflussen könnte, war es das Ziel dieser Arbeit, einen möglichen Zusammenhang zwischen radiologisch bestimmtem Fettgehalt und histopathologischem Differenzierungsgrad zu untersuchen. Die

Hypothese, die in dieser Arbeit überprüft wurde, lautete, dass bei steatotischen hepatzellulären Karzinomen (HCCs) eine Korrelation zwischen dem intraläsionalen Fettgehalt, gemessen mittels PDFF-Kartierung, und dem histologischen Differenzierungsgrad besteht.

1.2 Material und Methoden

Die vorliegende retrospektive Studie wurde unter der fortlaufenden Ethiknummer 091/15 durchgeführt.

1.2.1 Studienpopulation

Es wurden alle Patienten im Zeitraum von Dezember 2013 bis Juli 2020 im elektronischen Bildarchivierungssystems (IMPAX EE, Agfa HealthCare, Mortsel, Belgien) der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn identifiziert, die eine klinisch indizierte MRT-Untersuchung des Abdomens inklusive einer PDFF-Kartierung des Oberbauches zur Quantifizierung des hepatischen Fettgehalts („mDixonQuant“, Philips Healthcare, Best, Niederlande) erhalten haben. Im Anschluss wurden diesen Daten mit der elektronischen Datenbank des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Bonn abgeglichen. Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines HCCs, bei denen die Diagnose innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der entsprechenden MRT-Bildgebung mittels Biopsie oder Resektion bestätigt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die zuvor gemäß des elektronischen Patientendokumentationssystems der Universitätsklinik (Orbis KIS, Dedalus Healthcare Group, Bonn, Deutschland) bereits eine Behandlung des HCCs erhalten hatten; hierzu zählen Resektion, medikamentöse Tumortherapien, ablative Verfahren und intraarterielle Therapieverfahren (transarterielle Chemoembolisation, selektive interne Radiotherapie). Schließlich wurden mithilfe von Region of interest (ROI)-Messungen in den PDFF-Karten (siehe unten) die Fettgehalte der HCCs bestimmt und solche mit einem Fettgehalt unter 2,2 % als fettfrei definiert und ausgeschlossen (Hong et al., 2019).

1.2.2 Histologie

Für die fetthaltigen HCC-Läsionen wurde mit Hilfe der elektronischen Datenbank des Instituts für Pathologie das histopathologische Grading bestimmt. Dabei wurden die

Differenzierungsgrade der Tumoren nach dem Schema der WHO (Nagtegaal et al., 2020) in die Stufen G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) unterteilt. Weiterhin wurden Daten hinsichtlich Methode der Materialgewinnung und Lokalisation der untersuchten Läsion aus der Datenbank entnommen. Läsionen, die mittels Resektion gesichert wurden, wurden durch einen erfahrenen Pathologen (>10 Jahre Erfahrung) hinsichtlich des Fettgehaltes semiquantitativ eingeschätzt. Dabei wurde eine vierstufige Skala verwendet (Grad 0: <=2 %; Grad 1: >2-5 %; Grad 2: >5-10 %; Grad 3: >10 %).

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) bzw. 3 Tesla (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Während der Untersuchungen wurden verschiedene native Sequenzen, die standardmäßig zur abdominalen Bildgebung eingesetzt werden, sowie auch kontrastmittelunterstützte Sequenzen (Gadovist, Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland) akquiriert. Des Weiteren enthielten die Untersuchungsprotokolle eine dedizierte mDixon-Sequenz für das Proton density fat fraction (PDFF)-Mapping („mDixonQuant“, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Diese Sequenz erlaubt es, über die Messung des Signals mobiler Protonen in Lipiden und die Abgrenzung gegenüber den Signals mobiler Protonen in anderen Molekülen (z.B. Wasser) quantitativ den Fettgehalt des betrachteten Gewebes zu bestimmen (Reeder und Sirlin, 2010). In Kenntnis der Lokalisation der histologisch gesicherten Tumorläsion, wurde die Bildanalyse von 2 Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Auf den kontrastmittelunterstützten Bildserien wurde von einem der beiden Untersucher die größte axiale Ausdehnung der Tumoren gemessen. Für den anderen Untersucher war sichtbar, in welcher Schicht die Tumorausdehnung gemessen worden war, und er korrigierte die Messung, falls notwendig. Nachfolgend wurde in der gleichen Ebene auf T2-gewichteten Bildern eine Region of interest (ROI) um die Läsion erstellt. Es wurde darauf geachtet, Gefäßstrukturen und eine eventuell vorliegende Tumorkapsel nicht in die ROIs miteinzuschließen, um eine dadurch entstehende Verzerrung der Fettwerte zu vermeiden. Im folgenden Arbeitsschritt wurden die ROIs auf die PDFF-Karten kopiert, um den Fettgehalt der Läsion zu bestimmen. Im Falle sichtbarer Fehlregistrierungen der T2-gewichteten Serien mit den

PDFF-Bildern wurden die ROIs manuell in Position und Bildhöhe korrigiert, sodass eine visuelle Überlagerung der Bildabschnitte hergestellt wurde. Die aus den ROIs berechneten durchschnittlichen Fettwerte für den Bildausschnitt wurden mit den Fettwerten der Läsionen gleichgesetzt. Dieser Arbeitsschritt wurde von beiden Untersuchern für jede Läsion dreimal wiederholt und die Ergebnisse jedes Untersuchers wurden gemittelt. Aus anderen Studien geht bereits hervor, dass bei der PDFF-Kartierung gemessene Fettwerte unter 2,2 % dem Bildrauschen zuzuordnen sind (Hong et al., 2019), sodass Läsionen mit Werten unterhalb dieser Grenze als nicht-fetthaltig klassifiziert und daher nicht in die Studie aufgenommen wurden. Das Vorliegen einer Leberverfettung (Steatosis hepatis) wurde ebenfalls durch die Anwendung von ROIs in Lebergewebe ermittelt. Dafür wurden 3 ROIs (2 im rechten Leberlappen, 1 im linken Leberlappen) auf gleicher Bildebene außerhalb des Tumors erstellt und die durchschnittlichen Fettwerte dieser 3 ROIs gemittelt. Ergab sich dabei ein Fettgehalt des Lebergewebes >5,0 %, wurde dies als Steatosis hepatis gewertet (Reeder und Sirlin, 2010). Für die statistischen Analysen wurden die gemessenen PDFF-Werte des erfahreneren Untersuchers verwendet, die Werte des Untersuchers mit weniger Erfahrung wurden zur Analyse der Interrater-Reliabilität hinzugezogen. Das Vorliegen einer Leberzirrhose wurde bildgebend anhand typischer Charakteristika wie z.B. einer irregulären Leberoberfläche oder histologisch anhand der Biopsate und Resektate, beurteilt. Weiterhin wurde als morphologisches Charakteristikum der Tumordurchmesser bestimmt. Es wurde ebenfalls auf bildgebende Charakteristika der Läsionen geachtet, welche als typisch für HCCs gelten (arterielle Kontrastmittelaufnahme, portalvenöses Wash-out). Der Einfluss des Eisengehaltes auf die PDFF-Messwerte der HCCs und des Leberparenchyms wurde durch äquivalente ROI-basierte Messungen auf simultan generierten Karten zur T2*-Relaxometrie ermittelt, indem die T2*-Werte in R2*-Werte umgerechnet ($1/T2^*$) und dann mithilfe kürzlich veröffentlichter Daten (Hernando et al., 2023) zur Berechnung des Lebereisengehaltes quantifiziert wurden.

1.2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 26 und Version 28 (IBM Corp., Armonk, NY), sowie mit Stata Statistics Software, Version 14.2 (Stata Corp., College Station, TX) und Prism 9.0 (GraphPad

Software, Inc., La Jolla, CA) durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurden deskriptive Statistiken in Form von Median und Perzentilen bzw. in Form von Mittelwert und Standardabweichung angegeben, für nominale Variablen wurden diese in Form von Proportionen angegeben. Die fetthaltigen HCCs wurden je nach Grading in Gruppen eingeteilt und hinsichtlich eines Unterschiedes in der Verteilung des Fettgehalts zwischen den Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Test für Mehrfachvergleich untersucht. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem P-Wert von <0,05 gewertet. Zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Fettgehaltes zwischen den unterschiedlichen Gruppen, wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests ein paarweiser Vergleich von zwei Gradings miteinander vorgenommen. Die Tumoren wurden weiterhin auf einen signifikanten Unterschied im Tumordurchmesser zwischen den unterschiedlichen Differenzierungsgraden untersucht. Im Anschluss wurde eine Receiver operating characteristics (ROC) Analyse durchgeführt, um den optimalen Fettgehalt zu identifizieren, der sich als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen gut differenzierten Tumoren (G1) und weniger gut differenzierten Tumoren (G2 und G3) eignet. Der Grenzwert wurde dabei mithilfe des Youden's Index bestimmt. Diese Untersuchung wurde für Tumoren in verfetteten und nicht verfetteten Lebern sowie für Tumoren in zirrhotischen und nicht zirrhotischen Lebern wiederholt. Es wurde außerdem der Korrelationskoeffizient nach Spearman hinsichtlich einer Korrelation zwischen Fettgehalt und Tumordurchmesser berechnet. Mithilfe eines Chi Quadrat-Tests wurden die nach Differenzierungsgrad gruppierten HCC-Läsionen hinsichtlich des Anteils an Läsionen mit dem für das HCC typischen Kontrastmittelanreicherungsverhalten verglichen, um zu überprüfen, ob dies als alleiniges Unterscheidungsmerkmal hinreichend geeignet ist. Durch den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten wurde die Interrater-Reliabilität überprüft und die Korrelation zwischen PDFF-basierter Fettquantifizierung und semiquantitativer histologischer Einschätzung des Fettgehalts resezierter HCCs wurde mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizient bewertet.

1.3 Ergebnisse

Von 5153 Patienten standen MRT-Untersuchungen mit PDFF-Mapping im Studienzeitraum zur Verfügung. Bei 155 hiervon war ein HCC histologisch gesichert worden. Da 68 Patienten bereits eine onkologische Therapie erhalten hatten, wurden

diese aus der Studie ausgeschlossen. Aufgrund fehlenden Tumorfettgehalts in der PDFF-Kartierung wurden wiederum 40 HCCs bzw. 30 Patienten exkludiert, sodass letztlich 57 Patienten mit einer Gesamtzahl von 62 Einzelläsionen in die Studie aufgenommen werden konnten. Das Vorgehen bei der Patientenselektion ist in Abbildung 1 dargestellt. Unter den 57 Patienten befanden sich 51 Patienten (89 %) und 6 Patientinnen (11 %). Das gemittelte Alter bei Erstdiagnose betrug 67,6 Jahre ($SD \pm 9,2$ Jahre). Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 der Originalpublikation aufgeführt (Kupczyk et al., 2023). Die Diskrepanz in der Patientenzahl und der Anzahl an Läsionen ist dadurch zu erklären, dass 5 Patienten (9 %) jeweils 2 Tumorzellen hatten, die alle separaten pathologischen Untersuchungen unterzogen worden waren. Von den 62 Läsionen wurden 26 (42 %) mittels Stanzbiopsie und 36 (58 %) mithilfe einer Tumorresektion histologisch gesichert. Dabei zeigten 12 Tumoren einen hohen Differenzierungsgrad (G1, 19 %), 44 einen mäßigen (G2, 71 %) und 6 einen schlechten Differenzierungsgrad (G3, 10 %).

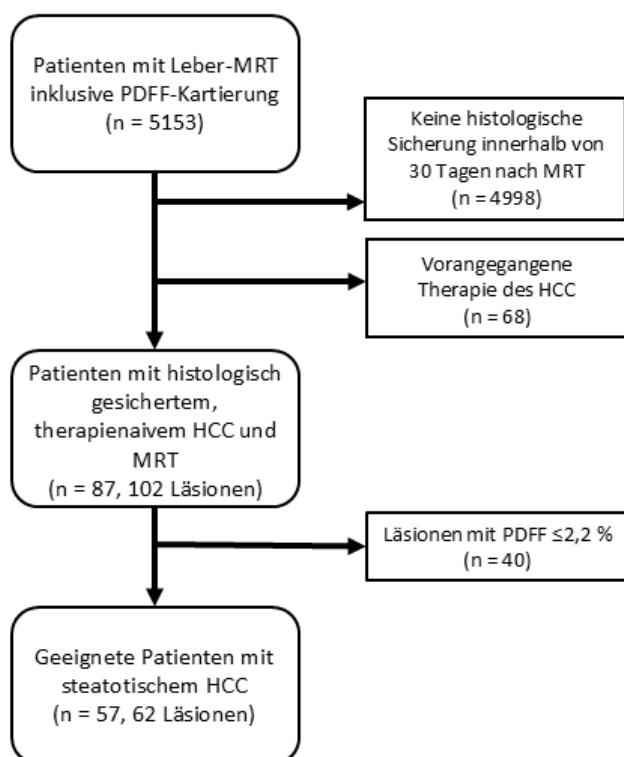


Abb. 1: Flowchart der Patientenselektion, modifiziert nach Kupczyk et al. 2023. PDFF = Proton density fat fraction, HCC = hepatzelluläres Karzinom

41 der 62 Läsionen (66 %) wurden bei der ersten Bildgebung in einem Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla dargestellt, die verbleibenden 21 Läsionen (34 %) mit einer Feldstärke von 3 Tesla.

Bei 27 der 57 Patienten (47 %) wurde mittels oben erläuterter, etablierter bildgebender Quantifizierung (siehe Abschnitt 1.2.3) eine Steatosis hepatis festgestellt, während 42 der 57 Patienten (74 %) eine Leberzirrhose hatten.

Der mediane Fettgehalt der fetthaltigen Tumoren lag über alle Gruppen hinweg bei 5,20 % (IQR 4,13 %) und unterschied sich zwischen den unterschiedlichen Differenzierungsgraden signifikant ($p = 0,004$). Im paarweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied des medianen Fettgehalts zwischen Tumoren des Grades G1 und G2 (7,90 % vs. 4,35 %; $p = 0,001$) und zwischen Tumoren des Grades G1 und G3 (7,90 % vs. 4,65 %; $p = 0,036$), während der Unterschied zwischen Tumoren der Grade G2 und G3 nicht signifikant war (4,35 % vs. 4,65 %; $p = 0,976$). Siehe hierzu Tabelle 2 in der Originalpublikation (Kupczyk et al., 2023). Bei Betrachtung von ausschließlich fetthaltigen Läsionen in steatotischen Lebern war ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied des medianen Fettgehalts zwischen den verschiedenen Differenzierungsgraden zu sehen ($p = 0,008$). Der mediane Fettgehalt lag für alle fetthaltigen Läsionen in steatotischen Lebern bei 6,45 % (IQR 4,70 %). Im paarweisen Vergleich war der Unterschied des medianen Fettgehalts zwischen Tumoren des Grades G1 und G2 signifikant (10,55 % vs. 5,70 %; $p = 0,002$), während die Unterschiede zwischen G1 und G3 (10,55 % vs. 6,10 %; $p = 0,066$) und zwischen G2 und G3 (5,70 % vs. 6,10 %; $p = 0,821$) nicht signifikant waren. Die Untersuchung fetthaltiger Tumoren in zirrhotischen Lebern zeigte für diese Läsionen einen medianen Fettgehalt von 5,20 % (IQR 4,25 %) und ebenfalls einen signifikanten Unterschied für den medianen Fettgehalt verschiedener Differenzierungsgrade ($p = 0,012$). Der paarweise Vergleich zeigte auch hier, dass ein signifikanter Unterschied zwischen G1-Tumoren und G2-Tumoren (7,00 % vs. 4,40 %; $p = 0,006$) sowie zwischen G1-Tumoren und G3-Tumoren (7,00 % vs. 3,20 %; $p = 0,022$), nicht aber zwischen G2-Tumoren und G3-Tumoren (4,40 % vs. 3,20 %; $p = 0,569$) besteht. In nicht steatotischen Lebern ($p = 0,099$) und nicht zirrhotischen Lebern ($p = 0,093$) war jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied des medianen Tumorfettgehalts zwischen den verschiedenen Differenzierungsgraden fetthaltiger

Tumoren auszumachen. Dargestellt sind diese Ergebnisse in Tabelle 4 der Originalpublikation (Kupczyk et al., 2023). Im Anschluss wurde mittels ROC-Analyse gezeigt, dass die Quantifizierung des Tumorfettgehalts eine Differenzierung zwischen fetthaltigen G1- und G2/G3-Tumoren mit einer Area under curve (AUC) von 0,81 (optimaler Grenzwert = 5,75 %; p = 0,001) ermöglicht. Dies ist in Abbildung 3 der Originalpublikation visualisiert (Kupczyk et al., 2023). Bei gleichzeitiger Lebersteatose konnte die PDFF sogar eine AUC von 0,92 und somit eine noch höhere Genauigkeit in der Differenzierung zwischen fetthaltigen G1- und G2/3-Tumoren erzielen (optimaler Grenzwert = 8,75 %; p = 0,002). In zirrhotischen Lebern zeigten sich ähnliche Werte wie bereits für alle fetthaltigen Läsionen unabhängig von Steatose oder Zirrhose (AUC = 0,792; optimaler Grenzwert = 5,75 %; p = 0,003).

Der mediane Tumordurchmesser aller fetthaltigen Läsionen betrug 34,40 mm (Interquartilsabstand [IQR] 32,08 mm). Der Unterschied medianer Durchmesser der Läsionen unterschiedlicher Differenzierungsgrade war bei Betrachtung fetthaltiger Läsionen nicht signifikant (p = 0,058). Dabei waren G1-Tumoren am größten (44,3 mm), gefolgt von G3-Tumoren (41,2 mm) und letztlich den G2-Tumoren (31,5 mm). Der mediane Fettgehalt von fetthaltigen Tumoren \geq 20 mm und von fetthaltigen Tumoren < 20 mm war nicht signifikant unterschiedlich (5,70 vs. 4,20 %; p = 0,230).

Von den insgesamt 62 Läsionen zeigten 45 % (n = 28) typische HCC-Charakteristika in der Bildgebung, welche in den weiteren 55 % (n = 34) nicht nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich wurde die Korrelation des PDFF-Wertes und einer semiquantitativen Einschätzung des histologischen Fettgehalts der Läsionen untersucht. Dabei konnten 28 der 36 mittels Resektion gesicherten HCCs histologisch hinsichtlich ihres Fettgehaltes quantifiziert werden. Fünf der 36 Präparate waren nicht mehr vorhanden und somit nicht länger für eine weitergehende Untersuchung des Fettgehalts verfügbar und 3 der 36 Präparate waren für eine weitere Untersuchung zu stark beschädigt. In Tabelle 5 der Originalpublikation ist zu sehen, dass sich eine signifikante, insgesamt moderate positive Korrelation ($r = 0,61$; $p < 0,01$) zwischen den PDFF-Werten und den semiquantitativen histopathologischen Fettwerten zeigte (Kupczyk et al., 2023). In 7 der 28 Resektate (25 %) wurde histologisch kein Fett gefunden, obwohl die Läsionen ausweislich der PDFF-Kartierung fetthaltig waren.

Es wurden die medianen R2*-Werte für das Leberparenchym und die HCC-Läsionen bei unterschiedlichen Feldstärken bestimmt: im Leberparenchym betrugen sie 35 s^{-1} (IQR, $31\text{-}43\text{ s}^{-1}$) bei 1,5 Tesla und 52 s^{-1} (IQR, $48\text{-}72\text{ s}^{-1}$) bei 3 Tesla, in den HCCs betragen sie 27 s^{-1} (IQR, $21\text{-}31\text{ s}^{-1}$) bei 1,5 Tesla und 35 s^{-1} (IQR, $27\text{-}41\text{ s}^{-1}$) bei 3 Tesla. Mithilfe der kürzlich veröffentlichten Daten von Hernando et al. zur Quantifizierung des Lebereisengehaltes entsprach dies einem medianen Lebereisengehalt von 0,7 mg/g Trockengewicht und einem medianen Eisengehalt der Läsionen von 0,5 mg/g Trockengewicht. Da sich diese Werte im Referenzbereich des physiologischen Lebereisengehalts ($< 1,8\text{ mg/g}$ Trockengewicht) befinden, ist kein relevanter Einfluss des Eisengehaltes auf die PDFF-Werte zu erwarten.

Die Interrater-Reliabilität der PDFF-Werte zeigte mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,96 ($p < 0,01$) eine hervorragende Übereinstimmung der gemessenen Werte der beiden Untersucher.

1.4 Diskussion

Die Auswertung der vorliegenden Daten untermauert die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad fetthaltiger hepatzellulärer Karzinome (HCCs) und dem Fettgehalt der Tumoren besteht, der im MRT mittels Proton density fat fraction (PDFF)-Mapping nicht-invasiv gemessen werden kann. Dabei zeigen gut differenzierte steatotische HCCs (G1-Tumoren) signifikant höhere Fettwerte als weniger gut differenzierte steatotische HCCs (G2-/G3-Tumoren). Die ROC-Analyse zeigt überdies, dass die PDFF als Parameter zur Unterscheidung zwischen gut und geringer differenzierten steatotischen HCCs eingesetzt werden kann. Somit wird eine Nutzung der Fettquantifizierung mithilfe der PDFF als nicht-invasives Tool zur Vorhersage des Gradings in Aussicht gestellt, wodurch die Relevanz der bildgebenden Diagnostik unterstrichen und ihr Informationsgehalt weiter gesteigert werden kann. Dies könnte zukünftig zur Reduktion invasiver Maßnahmen zur Probengewinnung für histologische Untersuchungen beitragen. Der Zusammenhang zwischen Fettgehalt und Differenzierungsgrad wird noch deutlicher, konzentriert man sich auf steatotisch veränderte Lebern, in denen die PDFF noch besser zwischen gut und weniger gut differenzierten hepatzellulären Karzinomen differenziert. Das Auftreten von fetthaltigen

HCCs macht insgesamt bis zu 35 % aller HCCs aus (Kutami et al., 2000) und ist daher klinisch von erheblicher Relevanz für die Versorgung von Patienten mit HCC. Hinsichtlich der Pathogenese von fetthaltigen HCCs wird zum aktuellen Zeitpunkt die Ansicht vertreten, dass diese vornehmlich auf einer transienten Hypoxie beruht (Kutami et al., 2000). Die Verfettung dient dabei als Indikator für den Übergang einer prämaligen Läsion in eine maligne Läsion, was durch die Änderung der tumoralen Blutversorgung begünstigt wird. In frühen Stadien erfolgt die Blutversorgung des Nodulus primär aus Ästen des portalvenösen Systems. Mit zunehmender Größe kommt es jedoch durch Neovaskularisation zu einer Arterialisierung der Blutversorgung. Im Laufe dieses Prozesses resultiert eine transiente Hypoxie, welche dazu führt, dass die Verstoffwechselung von Fettsäuren in den Mitochondrien der Hepatozyten nicht mehr vollständig erfolgen kann. In der Folge kommt es zu einer Akkumulation von Fettsäuren in den Tumorzellen und damit zur Verfettung des HCCs. Da dieser Prozess in frühen Phasen der Karzinogenese stattfindet, ist es plausibel, dass höhere Fettgehalte in guten, weniger malignen Differenzierungsgraden zu finden sind. Die Daten unserer Studie untermauern diese Hypothese. Nichtsdestotrotz kann bei zunehmender Entdifferenzierung ein Ungleichgewicht zwischen Blutversorgung und Tumordurchmesser auftreten (Asayama et al., 2008), so dass auch bei geringer differenzierten Karzinomen eine transiente Hypoxie mit einhergehender Akkumulation von Fettsäuren entstehen kann, was einen sekundären Anstieg des intratumoralen Fettgehalts in fortgeschrittenen Tumorstadien erklären könnte. Des Weiteren suggerieren unsere Untersuchungsergebnisse, dass der Unterschied im Fettgehalt zwischen gut und weniger gut differenzierten HCCs in steatotischen Lebern noch prominenter ist. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass in steatotischen Lebern der Fettgehalt des Parenchyms ohnehin höher ist und frühe HCC-Läsionen hier noch über die Fähigkeit zum gesteigerten Lipidmetabolismus verfügen. In den Liver Imaging and Reporting Data System (LI-RADS) Kriterien stellt intraläsionales Fett bereits ein Nebenkriterium dar, welches für das Vorhandensein eines malignen Tumors spricht (Cerny et al., 2018). Als diagnostische Eigenschaft wird dieses intraläsionale Fett aber bis dato nur selten verwendet, da bislang nur wenige Studien zur nicht-invasiven Quantifizierung des Fettgehalts vorliegen (Martín et al., 1995; Yu et al., 2007), obwohl mit der PDFF bereits ein für die Lebersteatose validiertes Instrument zur robusten Quantifizierung des Fettgehalts zur Verfügung steht.

Tatsächlich wurde der intratumorale Fettgehalt bereits als Surrogatparameter für den Differenzierungsgrad und das Therapieansprechen diskutiert (Siripongsakun et al., 2012; Yoneda et al., 2019). Die nicht-invasive Messung des Fettgehalts scheint somit ein vielversprechendes Instrument zur Einschätzung von Grading und Prognose zu sein. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen eine moderate Korrelation zwischen radiologischer und histopathologischer Fettquantifizierung, allerdings sei angemerkt, dass es sich um eine subjektive und semiquantitative histopathologische Analyse handelt, welche bekanntermaßen eine geringe Interrater-Reliabilität hat (El-Badry et al., 2009). Aufgrund der Analyse der chemischen Zusammensetzung des Gewebes mittels PDFF erscheint es plausibel, dass diese Methode sensitiver ist als die histopathologische Analyse, deren Qualität mitunter von der räumlichen Auflösung des Lichtmikroskopes abhängt, was möglicherweise die Diskrepanz bei der Einstufung von 7 der 28 HCCs als nicht-fetthaltig durch die histopathologische Analyse erklären könnte. Dass die Unterscheidung von gut differenzierten und weniger gut differenzierten Läsionen auch in zirrhotischen Lebern möglich ist, ist insofern von Bedeutung, als dass insbesondere bei diesen Patienten hierdurch Vorteile erzielt werden könnten. Einerseits können nicht-invasiv möglicherweise prognostische Informationen gesammelt werden, ohne dass eine Biopsie notwendig ist, welche bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem höheren Komplikationsrisiko assoziiert ist (Thomaides-Brears et al., 2022; Norman Oneil Machado, 2011). Außerdem sind diese Patienten meist in Screening-Programmen angebunden, weil sie ein höheres Risiko für die Entwicklung von HCCs haben (Sherman, 2005), wodurch sich die Möglichkeit ergibt, frühe, gut differenzierte Tumoren zu identifizieren. Das histopathologische Tumorgrading ist bereits als prädiktiver Marker für HCCs identifiziert worden und unsere Ergebnisse legen nahe, dass die PDFF einen wichtigen Stellenwert zur Abschätzung des Differenzierungsgrades von fetthaltigen HCCs einnehmen könnte. Weitere Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Tumorfettgehalt und Therapieansprechen von HCCs könnten Aufschluss darüber geben, ob die Bestimmung des PDFF-Wertes das Potenzial dazu hat, zukünftig in etablierten Klassifikationssystemen zur Therapiestratifizierung berücksichtigt zu werden. Ein weiterer potenziell relevanter Aspekt ist die Möglichkeit einer nicht-invasiven Differenzierung histologischer HCC-Subtypen. Wie in vorherigen Studien bereits gezeigt werden konnte, enthalten die drei häufigsten histologischen HCC-Subtypen intraläsionales Fett (Cannella

et al., 2021). Zum aktuellen Zeitpunkt ist noch nicht klar, ob ein Zusammenhang zwischen dem quantitativen intraläsionalen Fettgehalt und den Subtypen besteht. Durch das PDFF-Mapping ließe sich in diesem Fall jedoch eine diagnostische Einordnung der Subtypen erzielen und somit ein weiterer Nutzen aus der PDFF-Sequenz ziehen. Hinsichtlich der Limitationen der Studie ist zu beachten, dass mit 62 eingeschlossenen Läsionen eine kleine Studienpopulation untersucht wurde. Da nur histologisch gesicherte Läsionen in der Studie berücksichtigt wurden, handelte es sich hierbei überwiegend um frühere Erkrankungsstadien mit einer Überrepräsentation von G1- und G2-Tumoren. Hierdurch könnte ein signifikanter Unterschied im Fettgehalt zwischen G2- und G3-Läsionen eventuell unentdeckt geblieben sein. Allerdings spiegelt dies die klinische Realität wider, sodass hierdurch die Bedeutung der Ergebnisse unterstrichen wird. Die Ergebnisse sollten in umfangreicherem, idealerweise prospektiven Studien überprüft werden. Bei biotischer Sicherung von Gewebeproben ist aufgrund einer eventuellen Heterogenität des Tumors immer die Möglichkeit eines sampling errors in Betracht zu ziehen. Insgesamt wurden 58 % der Histologien in der vorliegenden Studie jedoch durch Resektion gesichert, so dass ein sampling error von untergeordneter Bedeutung ist. Weiterhin wurden die MRT-Aufnahmen, einschließlich der PDFF-Kartierung, bei zwei unterschiedlichen Feldstärken (1,5 Tesla und 3 Tesla) angefertigt, was die Frage der Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Feldstärken aufwirft. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei unterschiedlichen Feldstärken vergleichbare Ergebnisse erzielbar sind (Artz et al., 2015; Kang et al., 2011; Zhao et al., 2021). Ferner ist der Grenzwert für die Definition von fetthaltigen HCCs mit 2,2 % empirisch aus einer Studie abgeleitet, die sich auf Messungen des Fettgehaltes der Milz stützt (Hong et al., 2019). Es existiert jedoch keine einheitliche Definition für die histopathologische Diagnose und Quantifizierung von fetthaltigen HCCs. Zusätzlich gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine systematische Untersuchung, die eine quantitative Fettbestimmung mit (semi-)quantitativer histopathologischer Fettbestimmung steatotischer HCCs vergleicht. Ungeachtet dessen bleibt die Fettquantifizierung in der Pathologie als Goldstandard umstritten; weiterführende vergleichende Untersuchungen zu einer möglichen Überlegenheit des MR-basierten PDFF-Mappings in Bezug auf Sensitivität und Genauigkeit der Fettquantifizierung bleiben abzuwarten.

1.5 Zusammenfassung

Mithilfe des Proton density fat fraction (PDFF)-Mappings ist eine MRT-basierte, nicht-invasive Differenzierung von gut differenzierten (G1) und weniger gut differenzierten (G2/G3) steatotischen hepatzellulären Karzinomen (HCC) anhand einer Quantifizierung des Fettgehaltes möglich. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der quantitativen Untersuchung des Fettgehalts von HCCs sollten erfolgen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Artz NS, Haufe WM, Hooker CA, Hamilton G, Wolfson T, Campos GM, Gamst AC, Schwimmer JB, Sirlin CB, Reeder SB. Reproducibility of MR-based liver fat quantification across field strength: Same-day comparison between 1.5T and 3T in obese subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015; 42: 811–817

Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, Honda H. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology* 2008; 190: W28-34

Cannella R, Dioguardi Burgio M, Beaufrère A, Trapani L, Paradis V, Hobeika C, Cauchy F, Bouattour M, Vilgrain V, Sartoris R, Ronot M. Imaging features of histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Implication for LI-RADS. *JHEP reports : innovation in hepatology* 2021; 3: 100380

Cerny M, Chernyak V, Olivié D, Billiard J-S, Murphy-Lavallée J, Kielar AZ, Elsayes KM, Bourque L, Hooker JC, Sirlin CB, an Tang. LI-RADS Version 2018 Ancillary Features at MRI. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2018; 38: 1973–2001

Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, Kono Y, Do RK, Mitchell DG, Singal AG, an Tang, Sirlin CB. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018; 289: 816–830

EI-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L, Puhan MA, Slankamenac K, Graf R, Clavien P-A. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Annals of surgery* 2009; 250: 691–697

Fernandes GdS, Campos D, Ballalai A, Palhares R, Da Silva MRA, Palhares DMF, Neto B-HF, Barros, Fabio M. do R., Gil RdA, Chagas A, Carrilho FJ. Epidemiological and Clinical Patterns of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma in Brazil: the Need for Liver Disease Screening Programs Based on Real-World Data. *J Gastrointest Canc* 2021; 52: 952–958

Hernando D, Zhao R, Yuan Q, Aliyari Ghasabeh M, Ruschke S, Miao X, Karampinos DC, Mao L, Harris DT, Mattison RJ, Jeng MR, Pedrosa I, Kamel IR, Vasanawala S, Yokoo T, Reeder SB. Multicenter Reproducibility of Liver Iron Quantification with 1.5-T and 3.0-T MRI. *Radiology* 2023; 306: e213256

Hong CW, Hamilton G, Hooker C, Park CC, Tran CA, Henderson WC, Hooker JC, Fazeli Dehkordy S, Schwimmer JB, Reeder SB, Sirlin CB. Measurement of spleen fat on MRI—proton density fat fraction arises from reconstruction of noise. *Abdominal radiology (New York)* 2019; 44: 3295–3303

Kang GH, Cruite I, Shiehmorteza M, Wolfson T, Gamst AC, Hamilton G, Bydder M, Middleton MS, Sirlin CB. Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011; 34: 928–934

Kukuk GM, Hittatiya K, Sprinkart AM, Eggers H, Gieseke J, Block W, Moeller P, Willinek WA, Spengler U, Trebicka J, Fischer H-P, Schild HH, Träber F. Comparison between modified Dixon MRI techniques, MR spectroscopic relaxometry, and different histologic quantification methods in the assessment of hepatic steatosis. *European radiology* 2015; 25: 2869–2879

Kupczyk PA, Kurt D, Endler C, Luetkens JA, Kukuk GM, Fronhoffs F, Fischer H-P, Attenberger UI, Pieper CC. MRI proton density fat fraction for estimation of tumor grade in steatotic hepatocellular carcinoma. *European radiology* 2023; 33: 8974–8985

Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *Journal of hepatology* 2000; 33: 282–289

Martín J, Sentís M, Zidan A, Donoso L, Puig J, Falcó J, Bella R. Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical shift gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 125–130

Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, Alves VAF. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. *Frontiers in medicine* 2017; 4: 193

Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182–188

Norman Oneil Machado. Complications of liver biopsy- Risk factors, management and recommendations - 2011

Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2012; 36: 1011–1014

Reeder SB, Sirlin CB. Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 2010; 18: 337-57, ix

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 2022; 76: 681–693

Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Seminars in liver disease* 2005; 25: 143–154

Siripongsakun S, Lee JK, Raman SS, Tong MJ, Sayre J, Lu DS. MRI detection of intratumoral fat in hepatocellular carcinoma: potential biomarker for a more favorable prognosis. *AJR. American journal of roentgenology* 2012; 199: 1018–1025

Thomaides-Brears HB, Alkhouri N, Allende D, Harisinghani M, Noureddin M, Reau NS, French M, Pantoja C, Mouchti S, Cryer DRH. Incidence of Complications from Percutaneous Biopsy in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 3366–3394

Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, Belghiti J, Curley S, Fong Y, Gores G, Kerlan R, Merle P, O'Neil B, Poon R, Schwartz L, Tepper J, Yao F, Haller D, Mooney M, Venook A. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 3994–4005

Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2019; 380: 1450–1462

Yoneda N, Matsui O, Kobayashi S, Kitao A, Kozaka K, Inoue D, Yoshida K, Minami T, Koda W, Gabata T. Current status of imaging biomarkers predicting the biological nature of hepatocellular carcinoma. *Japanese journal of radiology* 2019; 37: 191–208

Yu J-S, Chung J-J, Kim JH, Kim KW. Fat-containing nodules in the cirrhotic liver: chemical shift MRI features and clinical implications. *AJR. American journal of roentgenology* 2007; 188: 1009–1016

Zhao R, Hernando D, Harris DT, Hinshaw LA, Li K, Ananthakrishnan L, Bashir MR, Duan X, Ghasabeh MA, Kamel IR, Lowry C, Mahesh M, Marin D, Miller J, Pickhardt PJ, Shaffer J, Yokoo T, Brittain JH, Reeder SB. Multisite multivendor validation of a quantitative MRI and CT compatible fat phantom. *Medical Physics* 2021; 48: 4375–4386

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Kupczyk PA, Kurt D, Endler C, Luetkens JA, Kukuk GM, Fronhoffs F, Fischer HP, Attenberger UI, Pieper CC. MRI proton density fat fraction for estimation of tumor grade in steatotic hepatocellular carcinoma. Eur Radiol. 2023 Dec; 33(12):8974-8985.

<https://doi.org/10.1007/s00330-023-09864-x>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit ist in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Patrick Kupczyk, Mitarbeiter der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Bonn, entstanden und wurde von Herrn PD Dr. med. Kupczyk in seiner kumulativen Habilitationsschrift verwendet. Dabei wurde die Arbeit von ihm initiiert, konzeptualisiert und supervidiert. Ich habe die ausgedehnte Recherche im elektronischen Bildarchivierungssystem sowie in der pathologischen Datenbank zur Identifizierung geeigneter Patienten, die Erhebung klinischer und bildgebender Parameter und einen wesentlichen Teil der Fettmessungen durchgeführt. Die statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken erfolgte gemeinsam. Meinen anschließend angefertigten Entwurf des Manuskripts der Arbeit legte ich Herrn PD Dr. med. Kupczyk vor; dieser wurde von ihm überarbeitet und korrigiert. Die Revisionen im Rahmen des Peer-Review-Prozesses wurden durch Herrn PD Dr. med. Kupczyk durchgeführt. Nur durch die Zusammenarbeit konnte die Arbeit entsprechend erfolgreich veröffentlicht werden, sodass eine geteilte Erstautorenschaft angemessen ist.