

Aus der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Maciej Pech
und
Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Kommissarische Direktorin: Prof. Dr. med. Dörthe Jechorek

Diffusionsgewichtete Bildgebung und histologische Parameter von
hepatozellulären Karzinomen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Kai Ina Schramm (geb. Eger)
aus Oberhausen
Magdeburg 2023

Betreuer:in:
Prof. Dr. med. Alexey Surov
Prof. Dr. med. Dörthe Jechorek

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Schramm (geb. Eger), Kai Ina:

DWI und histologische Parameter von hepatozellulären Karzinomen. - 2023. - 60 Bl., 22 Abb..

Kurzreferat

In dieser Arbeit soll erörtert werden, inwieweit die diffusionsgewichtete Bildgebung bei der Bestimmung histologischer Charakteristika in hepatozellulären Karzinomen eine nicht-invasive Alternative zu einer Biopsie darstellt. Hierzu wurden Biopsieproben von 53 Patient:innen mikroskopisch sowie immunhistochemisch untersucht und bezüglich der Zellularität, dem Tumor-Stroma-Verhältnis, der proliferativen Aktivität (Ki67) und den tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CD45) mit den Apparent Diffusion Coefficienten (ADC) der diffusionsgewichteten Bildgebung verglichen. Die erstellten ADCmaps entsprachen mithilfe der eingezeichneten Region of interest genau dem Areal der Biopsienadel. Die Ergebnisse stellen eine antiproportionale Korrelation zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl ($r=-0,683$; $p<0,001$), ADCmin sowie ADCmean und Ki67 ($r=0,250$; $p<0,001$ / $r=0,320$; $p=0,024$) und zudem eine proportionale Korrelation zwischen ADCmin sowie ADCmean und dem Tumor-Stroma-Verhältnis dar ($r=-0,348$; $p=0,011$ / $r=-0,295$; $p=0,032$). Eine Wechselbeziehung zwischen den ADC-Werten und den TIL konnte nicht bewiesen werden. Aus den Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass die ADC-Werte als Surrogat-Marker für die Tumorzellzahl, die proliferative Aktivität und das Tumor-Stroma-Verhältnis genutzt werden können und somit die DWI als nicht invasives Medium für die Prognostik hepatozellulärer Karzinome Verwendung finden kann.

Schlüsselwörter

ADC

CD45

DWI

Hepatozelluläres Karzinom

Ki67

MRT

Tumorinfiltrierende Lymphozyten

Zellzahl

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1. EINFÜHRUNG	7
1.1 HEPATOZELLULÄRE KARZINOME	7
1.1.1. HISTORISCHE ASPEKTE, EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHE BEFUNDE	7
1.1.2. HISTOLOGISCHE PARAMETER	8
1.2. PROLIFERATIVE AKTIVITÄT - Ki67	9
1.3. TUMORINFILTRIERENDE LYMPHOZYTEN - CD45	10
1.4. MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	10
1.4.1.HISTORISCHE ASPEKTE	10
1.4.2. PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN.....	11
1.5. DIFFUSIONSBILDGEBUNG	13
1.6. ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DWI UND HISTOPATHOLOGIE	14
1.7. ZIELSTELLUNG	16
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 PATIENT:INNEN	18
2.2. RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	18
2.2.1. BILDGEBUNG	18
2.2.2. ANALYSE DER BILDGEBUNG	19
2.3. HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	19
2.3.1. FIXIERUNG, EINBETTUNG UND HISTOCHEMISCHE FÄRBUNG	19
2.3.2. IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG	20
2.3.3. HISTOPATHOLOGISCHE PARAMETER	20
2.4. STATISTISCHE ANALYSE	21
3. ERGEBNISSE	22
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV	22
3.2. ADC-WERTE	22
3.3. VERHÄLTNIS VON ADC ZUR ZELLZAHL	25
3.4. VERHÄLTNIS VON ADC ZUM TUMOR-STROMA-VERHÄLTNIS	29
3.5. VERHÄLTNIS VON ADC ZU DER PROLIFERATIVEN AKTIVITÄT/Ki67	31
3.6. VERHÄLTNIS VON ADC ZU DEN TUMORINFILTRIERENDEN LYMPHOZYTEN/CD45	34
4. DISKUSSION	37
4.1. BEDEUTUNG DER DWI BEI HEPATOZELLULÄREN KARZINOMEN	37
4.1.1. ZUR EINSCHÄTZUNG DER ZELLZAHL	38
4.1.2. ZUR EINSCHÄTZUNG DES TUMOR-STROMA-VERHÄLTNISSES	39
4.1.3. ZUR EINSCHÄTZUNG DER PROLIFERATIVEN AKTIVITÄT	39

4.1.4. ZUR EINSCHÄTZUNG DER TUMORINFILTRIERENDEN LYMPHOZYTEN	40
4.2. ERGEBNISSE IM HINBLICK AUF STUDIEN ANDERER TUMORENTITÄTEN	40
4.3. STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ARBEIT	42
4.4. AUSBLICK	43
5. ZUSAMMENFASSUNG	45
6. LITERATURVERZEICHNIS	46
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	54
8. DANKSAGUNGEN	56
9. EHRENERKLÄRUNG	57
10. DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES.....	58

Abkürzungsverzeichnis

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

Bzw. – beziehungsweise

DWI – Diffusion Weighted Imaging

HCC – Hepatozelluläres Karzinom

HPF – High Power Field

MRT – Magnetresonanztomograf(-ie)

MR – Magnetresonanz

ROI – Region of interest

TIL – tumorinfiltrierende Lymphozyten

1. Einführung

1.1 Hepatozelluläre Karzinome

1.1.1. Historische Aspekte, Epidemiologie und klinische Befunde

Die erste Beschreibung, die zurückblickend hepatozellulären Karzinomen zugeordnet werden kann, erfolgte bereits in der zweiten Hälfte des zweiten Jahrhunderts durch Aretaeus von Cappadocia. Die erste wissenschaftliche Veröffentlichung mit einer genauen Beschreibung primärer Leberkarzinome folgte 1812 durch Gaspard-Laurent Bayle (Natarajan & El-Serag, 2021).

Karzinome der Leber machten 2018 bei Männern 2,5% und bei Frauen 1,2% der Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus und stehen bei Männern somit an 12. und bei Frauen an 18. Stelle der Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2022). Weltweit standen sie 2018 sogar an 6. Stelle der Liste der diagnostizierten Karzinome (Bray, et al., 2018).

Relativ gesehen sind sie selten, jedoch zählen sie in Deutschland aufgrund der schlechten Prognose mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 18% bei Männern sowie 14% bei Frauen zu den häufigsten Krebstodesursachen.

2018 gab es weltweit 821.080 Neuerkrankungen und 781.631 Todesfälle durch hepatozelluläre Karzinome (Bray, et al., 2018). 2020 wurden sie in Deutschland in insgesamt 4.538 Fällen als Todesursache angegeben, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen (3.443:1.095) (DESTATIS, 2022; Ahmadvand, et al., 2019).

Das mittlere Erkrankungsalter der Leberkarzinome lag 2018 bei 71 Jahren (Männer) beziehungsweise 75 Jahren (Frauen) (Robert-Koch-Institut, 2022).

Ursache der hepatozellulären Karzinome ist in den meisten Fällen die Leberzirrhose, welche sich wiederum aus einer langen Periode einer chronischen Lebererkrankung entwickelt. Als Auslöser einer chronischen Lebererkrankung sind vor allem Infektionen mit Hepatitis-Viren zu nennen, wobei die Hälfte der Fälle von hepatozellulären Karzinomen eine Assoziation mit einer Hepatitis B-Virus-Infektion und weitere 25% eine Assoziation mit einer Hepatitis C-Virus-Infektion zeigen.

Die Leberzirrhose weist eine verringerte Proliferation der Hepatozyten als Resultat einer erschöpften Regenerationsfähigkeit der Leber auf und zeichnet sich durch eine Fibrose

und Zerstörung von Leberzellen aus. Diese Veränderungen können in der Ausbildung von Karzinomknoten enden.

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms sind die alkoholische Lebererkrankung, die nichtalkoholische Fettlebererkrankung, die Aufnahme von Aflatoxin-kontaminierter Nahrung, Diabetes mellitus und Fettleibigkeit (Sanyal, et al. 2010). Nur selten entstehen hepatozelluläre Karzinome durch eine maligne Transformation aus hepatozellulären Adenomen, einer benignen hepatozellulären Neubildung (Micchelli, et al., 2008).

Der chronische Leberschaden und die damit einhergehende gesteigerte hepatozelluläre Proliferation führen letztendlich durch molekulare Alterationen teilweise über eine Leberzell dysplasie und dysplastische Knoten zu der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Die unterschiedlichen und vielseitigen Mutationen führen dabei zu verschiedenen histologischen Subtypen des hepatozellulären Karzinoms (Calderaro, et al., 2017).

Hepatozelluläre Karzinome treten häufig, insbesondere in einer zirrhotischen Leber, multifokal auf. Dabei kann es sich sowohl um synchron auftretende Karzinome als auch um intrahepatische Metastasen handeln. Die intrahepatische Metastasierung erfolgt dabei über die Portalvenen. Die extrahepatische Metastasierung erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen. Metastasen kommen dabei am häufigsten in der Lunge, in Lymphknoten, in Knochen und in den Nebennieren vor (Oikawa, et al., 2005). Klinisch auffällig sind die Patient:innen unter anderem mit Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens, Gewichtsverlust und einer rasanten Verschlechterung der Leberzirrhose, sowie damit einhergehenden Symptomen wie beispielsweise einem Ikterus, Müdigkeit und Ödemen (Torbenson, et al. 2022).

Die Bildgebung zur Detektion und für das Staging wird mittels kontrastmittelgestützter Sonographie, kontrastmittelgestützter Computertomographie und Magnetresonanztomographie durchgeführt.

1.1.2. Histologische Parameter

Hepatozelluläre Karzinome sind maligne, primäre Lebertumore, die aus Hepatozyten entstehen. Sie machen 75-85% der primären Lebertumore aus, wobei es sich bei den

restlichen Fällen meist um intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome oder seltene Tumorentitäten handelt (Torbenson, et al. 2022).

Essentielle diagnostische Kriterien sind zunächst die hepatozelluläre Differenzierung, welche sowohl histologisch anhand der Morphologie als auch unterstützend mittels immunhistochemischer Untersuchungen (Arginase-1, Hep Par-1, Polyclonal CEA, CD10, AFP) belegt werden kann. Zudem eine anhand histologischer Kriterien bewiesene Malignität und ein Fehlen heterotroper, nicht-hepatozellulärer Differenzierung wie zum Beispiel eine cholangiozelluläre Differenzierung bei kombinierten hepatozellulär-Cholangiokarzinomen (Torbenson, et al. 2022). Als histologische Hinweise auf Malignität werden unter anderem die Zellularität, Mitosefiguren, erhöhte proliferative Aktivität und nukleäre Pleomorphie gewertet (Takenaka, et al., 1999). Hepatozelluläre Karzinome können vier unterschiedliche Wachstumsmuster, die unterschiedliche Prognosen hinsichtlich der Überlebensraten enthalten, aufweisen. Es handelt sich dabei um trabekuläres, solides, pseudoglanduläres und makrotrabekuläres Wachstum. Über die Hälfte der resezierten hepatozellulären Karzinome besitzt ein gemischtes Wachstumsmuster (Nzeako, et al. 1995; Lauwers, et al., 2002). Anhand ihres morphologischen Differenzierungsgrades werden sie als gut, mäßig oder gering differenziert eingestuft, wobei bei inhomogenen Tumoren mit unterschiedlicher Differenzierung der geringste Differenzierungsgrad entscheidend ist.

Die pathologische Klassifikation des Primärtumors folgt der klinischen Klassifikation und wird anhand der Größe, sowie eventueller Invasionen größerer Venenäste beziehungsweise von Nachbarorganen vorgenommen (Wittekind, 2020).

1.2. Proliferative Aktivität - Ki67

Ki67 ist ein monoklonaler Mausantikörper, der ein nukleäres Antigen in proliferierenden Zellen, nicht jedoch in ruhenden Zellen (G_0 -Phase) detektiert. Somit ist Ki67 ein geeignetes Werkzeug, um eine schnelle und einfache Evaluation der Proportion proliferierender Zellen in einem Tumor beziehungsweise in Tumorbiopsien vorzunehmen und dadurch die proliferative Aktivität anzugeben (Gerdes, et al. 1983). Die proliferative Aktivität korreliert mit dem Grading und der Prognose von Tumoren.

1.3. Tumorinfiltrierende Lymphozyten - CD45

In den letzten Jahren haben tumorinfiltrierende Lymphozyten immer mehr an Bedeutung gewonnen. Sie repräsentieren die Immunantwort auf einen Tumor und stehen somit stark in Wechselbeziehung mit dem klinischen Outcome (Ahmadvand, et al., 2019; Xu, et al. 2016). Da die TILs nicht nur eine Antwort in Sinne des Erkennens von abnormen Zellen liefern, sondern auch bei der Bekämpfung dieser Zellen eine Rolle spielen werden sie für mehrere Karzinome als Biomarker für eine günstigere Prognose in Bezug auf das Progressions-freie, krankheitsfreie, Rezidiv-freie und allgemeine Überleben genutzt (Jun, et al. 2017; Federico, et al., 2022). Abgesehen von dem prognostischen Wert können TIL auch therapeutisch wie etwa in Form eines adoptiven Zelltransfers genutzt werden. Dazu werden den Patient:innen TIL entnommen, außerhalb des Körpers vermehrt sowie behandelt und den Patient:innen anschließend zur Zerstörung der Tumorzellen wieder eingesetzt (Kumar, et al. 2021). CD45, auch lymphocyte common antigen genannt, wird auf allen Leukozyten exprimiert. Immunhistochemische Untersuchungen bezüglich CD45 können somit Leukozyten darstellen und helfen damit bei der Detektion von tumorinfiltrierenden Lymphozyten.

1.4. Magnetresonanztomografie

1.4.1. Historische Aspekte

Die Magnetresonanztomografie ist ein bildgebendes Verfahren, welches im heutigen klinischen Alltag kaum wegzudenken ist.

Entgegen anderen Verfahren kommt sie ohne ionisierende Strahlungen wie zum Beispiel den elektromagnetischen Strahlungen der Computertomographie aus und bedient sich der Kernspinresonanz, weswegen sie auch als Kernspintomographie bekannt ist.

Bereits 1924 sprach Wolfgang Pauli als theoretischer Physiker von der Existenz eines Kernspins. Der indirekte Nachweis dessen erfolgte jedoch erst neun Jahre später durch Walther Gerlach und Otto Stern. 1946 konnten sowohl Felix Bloch als auch Edward M. Purcell den Kernspin letztendlich experimentell nachweisen. Sie wurden dafür 1952 mit dem Physiknobelpreis belohnt. Mit Zugriff auf das Rückprojektionsverfahren der Computertomographie hatte Paul Lauterbur 1971 die Idee, eine räumliche Darstellung der elektromagnetischen Welle zu erlangen, indem er das bisweilen statische

Magnetfeld mit einem Magnetfeldgradienten überlagerte. Es gelang ihm 1974 eine lebende Maus zweidimensional darzustellen. 1978 folgte dann die erste mittels MRT gewonnene Abbildung des menschlichen Kopfes. Seit Beginn der 1980er Jahre erfolgt der routinemäßige Einsatz im klinischen Alltag (Kramme & Nitz, 2016).

1.4.2. Physikalische Grundlagen

Der zuvor erwähnte Kernspin ist ein Eigendrehimpuls des Wasserstoffatomkerns um seinen eigenen Schwerpunkt, welcher mit einem magnetischen Moment verknüpft ist (Semmler, et al., 2022). Der Eigendrehimpuls ist eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen, wobei jedes Element eine typische und feste Frequenz besitzt. Die Drehimpulse beziehen sich dabei lediglich auf die Protonen, also die positiven Ladungen, von denen Wasserstoffatomkerne ein einziges haben. Bewegte Ladungen besitzen ein magnetisches Moment, woraus ein messbares magnetisches Feld entsteht. Da die magnetischen Momente im Körper ungeordnet und zufällig verteilt sind, resultiert nach außen gerichtet kein Magnetfeld. Setzt man die Wasserstoffatome einem starken, äußeren Magnetfeld (B_0) aus, verlaufen die Kernspinachsen an parallel zueinander liegenden Feldlinien aus. Man spricht von einer Längsmagnetisierung. Die Protonen selbst breiten sich dabei parallel und antiparallel im Feld in einem Verhältnis von 1.000.007:1.000.000 bei 1 Tesla aus. Die parallele Ausrichtung überwiegt dabei zu einem kleinen Teil, da sie energetisch günstiger ist. Parallele und antiparallele Ausrichtung heben sich zunächst gegenseitig auf. Der nur minimale Überschuss an paralleler Orientierung reicht bei der hohen Protonenanzahl im Körper aus.

Die Kernspinachsen sind jedoch niemals ganz an den Feldlinien ausgerichtet, sondern nähern sich lediglich immer dichter an. Die Präzisionsbewegung um die Achse herum, welche direkt parallel zu den Feldlinien verläuft erfolgt in sehr hoher Frequenz. Diese Frequenz wird als Larmorfrequenz (ω_0) bezeichnet. Die Larmorfrequenz berechnet sich wie folgt:

$$\omega_0 = \gamma * B_0$$

γ ist die gyromagnetische Konstante, welche für Protonen 42,58 MHz/T beträgt. B_0 ist die Stärke des äußeren Feldes, die üblicherweise 1-3 Tesla beträgt.

Um das Signal zu erhalten, das für die Magnetresonanztomographie benötigt wird, muss ein Hochfrequenzimpuls zur Protonensynchronisation in das Magnetfeld

eingearbeitet werden. Dieser Hochfrequenzimpuls sollte der Larmorfrequenz entsprechen, sodass die Resonanzeffekte genutzt werden können. In Anschluss an den Hochfrequenzimpuls wird die durch ihn zugeführte Energie in Form von elektromagnetischen Wellen wieder abgegeben, da sich die Kernspins der Wasserstoffatome wieder an den Gleichgewichtszustand mit paralleler Ausrichtung an B_0 annähern. Dieser Vorgang wird relaxieren genannt. Die Energie, die als elektromagnetische Wellen abgegeben wird, ist die Magnetresonanz. Sie kann mittels Empfangsspulen detektiert werden.

Die longitudinale Relaxation, auch T1-Relaxation, drückt dabei das Zurückkippen des resultierenden Vektors aus allen Protonen-Vektoren nach dem Hochfrequenzpuls zum Magnetfeld aus. Die Zeitkonstante T1 gibt die Zeit an, in der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung (Ausrichtungen parallel zu dem Magnetfeld) wieder erreicht sind und zeigt somit, wie schnell das Gewebe wieder angeregt werden kann. Sie ist unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 . Typische T1-Zeiten in lebendem Gewebe betragen 100 bis 2000 ms, wobei die T1-Zeit der Leber 490 ms beträgt.

Die transversale Relaxation, T2-Relaxation, beschreibt den Verlust der Phasengleichheit. Da durch den Hochfrequenzimpuls manche Protonen-Vektoren um 180° kippen, sind sie antiparallel ausgerichtet und nicht mehr phasengleich. Die T2-Zeit gibt an, in welcher Zeit die Transversalmagnetisierung auf 37% des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist und ist somit ein Maß für die Dauer des Signals. Die T2-Zeit der Leber beträgt 43 ms.

Die longitudinale und transversale Relaxation laufen zeitgleich, aber unabhängig voneinander ab.

Das Magnetresonanzsignal ist abhängig von der Protonendichte, der T1-Relaxationszeit, der T2-Relaxationszeit und von dem Magnetfeld B_0 des Tomographen. Die Protonendichte, die T1-Relaxationszeit und die T2-Relaxationszeit wiederum sind abhängig von dem jeweiligen Gewebe, wodurch sich die unterschiedlichen Gewebekontraste berechnen lassen.

Im Rahmen einer Magnetresonanzbildgebung wird jede einzelne Schicht mehrfach angeregt und gemessen. Der jeweilige Bildkontrast wird dabei durch die Gewichtung bestimmt. Es gibt zum einen die T1-Gewichtung, die Repetitionszeit, welche sich die Zeit zwischen dem Hochfrequenzimpuls und der longitudinalen Relaxation zunutze

macht. Gewebe mit einer kurzen T1-Relaxationszeit geben ein hohes Signal in der T1-Gewichtung ab, wodurch sich Flüssigkeiten wie Liquor und Blut dunkel darstellen und Gewebe mit Fett, einem hohen Proteingehalt, sowie MR-Kontrastmittel sich hell darstellen. Zum anderen gibt es die T2-Gewichtung, die Echozeit, welche die Zeit zwischen dem Hochfrequenzimpuls und der Messung des MR-Signals angibt. Flüssigkeiten werden in T2-gewichteten Bildern hell dargestellt.

Um einzelne Schichten in der MRT messen zu können wird das Magnetfeld inhomogen gemacht und fällt dadurch zum Fußende hin ab. Durch diesen Z-Gradienten benötigt jede Schicht ihre eigene Larmorfrequenz. Zudem wird ein Y-Gradient, die Phasencodierung, erzeugt. Der Y-Gradient wird nach dem Larmorfrequenzimpuls ein- und wieder ausgeschaltet. Er resultiert in einer kontrollierten Dephasierung der Kernspins, wodurch jede Bildzeile eine andere Phase der Präzisionsbewegung aufweist. Der X-Gradient wird mit dem Z-Gradienten zugeschaltet und bewirkt, dass die Larmorfrequenz mit dem Gradienten zunimmt, wodurch die Energieabgabe bei der Relaxation wieder in unterschiedlichen Frequenzen endet.

Aus Zeitgründen werden nicht einzelne Bildpunkte, sondern eine gesamte angeregte Schicht gemessen. Die Rohdatenmatrix, die derartig gewonnen wird, nennt man K-Raum. Mittels der Fouriertransformationen und Visualisierungsalgorithmen wird dieser K-Raum dann in ein zweidimensionales Bild transferiert.

Neben der Strahlenfreiheit ist ein weiterer Vorteil der MR-Bildgebung eine hohe Kontrastauflösung. Diese ist zehnmal größer als die einer Computertomographie und demzufolge besonders für Weichteile gut geeignet. Der Kontrast kann zudem mittels Kontrastmittel noch gesteigert werden (Pabst, 2013).

1.5. Diffusionsbildgebung

Die Grundlagen der Diffusionsbildgebung (Diffusion weighted imaging, DWI) wurden schon 1954 durch Herman Y. Carr und Edward M. Purcell in Form der Carr-Purcell-Pulssequenz beschrieben (Carr & Purcell, 1954). Erstmals an einem menschlichen Gehirn angewandt wurde sie jedoch erst 1986 (Le Bihan, et al., 1986).

Als biologische Grundlage dient die Selbstdiffusion des Wassers, welche aufgrund thermischer Energie ständig erfolgt und erstmals 1827 durch Robert Brown beschrieben wurde. Im Körper, welcher zum Großteil aus Wasser besteht, ist diese Diffusion jedoch

nicht frei, sondern durch beispielsweise Zellmembranen und Makromoleküle eingeschränkt. Dem entgegen steht der schnellere Flüssigkeitstransport zum Beispiel in Lymph- und Blutgefäßen.

Grundsätzlich entsprechen die physikalischen Grundlagen der Diffusionsbildgebung denen der Magnetresonanztomographie. Sie ist eine T2-ähnliche Sequenz zur Darstellung von Protonen deren molekulare Protonenbewegung (Brown'sche Molekularbewegung) eingeschränkt ist (Pabst, 2013). Nach der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses wird ein zusätzliches Gradientenfeld zugeschaltet, welches die Feldstärke sowie damit einhergehend die Larmorfrequenz entsprechend seiner Ausrichtung variiert. Die Protonen werden somit außer Phase gebracht und die Spannung in der Messspule wird eliminiert. Nach einem erneuten Hochfrequenzimpuls mit einer um 180° gedrehten Phase wird die Drehrichtung der Protonen umgekehrt und noch einmal das Gradientenfeld angelegt. Die Protonen werden somit aufgrund der umgekehrten Drehrichtung und damit der Aufhebung der ursprünglichen Gradientenmagnetisierung wieder in Phase gebracht. Dies geschieht jedoch nur, wenn keine Diffusion der Wasserstoffatome stattfindet. Findet eine Diffusion statt befinden sich die Wasserstoffatome, wenn das Gradientenfeld erneut angeschaltet wird nicht mehr an derselben Stelle und werden deshalb nicht wieder exakt in Phase gebracht. Das Magnetresonanzsignal verringert sich. Anhand der Größe des Signalverlustes lassen sich quantitative Aussagen über die Diffusion in der Gradientenrichtung treffen. Da nicht über eine unendliche Zeit gemessen wird und auch nur Diffusionen entlang der Gradientenrichtung detektiert werden können, spricht man von dem apparent diffusion coefficient (ADC), welcher für jedes Voxel berechnet und auf einer ADC-Karte (ADCmap) dargestellt wird. Die Stärke des Gradientenfeldes und die Diffusionszeit werden in Form des sogenannten b-Wertes zusammengefasst. Dieser liegt gewöhnlich zwischen 0 und 1000 s/mm² (Padhani, et al., 2009).

1.6. Zusammenhänge zwischen DWI und Histopathologie

In mehreren unabhängigen Studien wurde die diffusionsgewichtete Bildgebung als nützliches Werkzeug zur Differenzierung und Charakterisierung unterschiedlicher Läsionen beschrieben. Bisweilen konnte gezeigt werden, dass sie die Mikrostrukturen eines Gewebes spiegelt (Le Bihan D. , 2013).

Bereits seit Anfang der 90er Jahre wird die DWI in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt (Warach, et al. 1992). Es konnte dargestellt werden, dass in ischämischem Gewebe die Diffusion bereits sehr früh abfällt (Mosoley, et al., 1990). Ein möglicher Erklärungsversuch sind Veränderungen der Membranpermeabilität und dadurch eine Änderung des Verhältnisses vom extrazellulären zum intrazellulären Raum mit Zunahme des intrazellulären Raumes (Le Bihan, et al., 2001).

Aufgrund der höheren Zellzahl kann es auch in Tumoren zu einer eingeschränkten Diffusion kommen. Dadurch konnte bereits belegt werden, dass mittels DWI zwischen bestimmten malignen und benignen Tumoren differenziert werden kann, so wurde zum Beispiel herausgefunden, dass maligne Tumoren einen niedrigeren apparent diffusion coefficient ADC besitzen als benigne Tumoren (Wang, et al., 2001; Eida, et al, 2007). ADC-Werte kleiner als $1,00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ deuten dabei auf maligne Läsionen hin (Wang, et al., 2001). Allerdings gibt es auch Arbeiten in denen gezeigt wurde, dass einige benigne Läsionen ein malignes Geschehen simulieren und ebenfalls einen sehr niedrigen ADC-Wert besitzen (Surov, et al. 2014; Ikeda, et al., 2004).

Neben der Dignität kann in einigen Karzinomen mit Hilfe des ADC-Wertes zwischen gut differenzierten und schlecht differenzierten Karzinomen unterschieden werden. So gibt der ADC-Wert beispielweise in Ovarialkarzinomen einen Hinweis auf ein high- oder low-grade Geschehen (Li, et al., 2017). Dementsprechend zeigt sich hier genauso wie bei Mammakarzinomen und Lungenkarzinomen eine Verbindung zwischen den ADC-Werten und der proliferativen Aktivität (Ki67) (Zhang, et al., 2014).

Der apparent diffusion coefficient in Lungenkarzinomen und Karzinomen des Larynx und Hypopharynx ist zudem reziprok proportional zu der Zellzahl in histologischen Untersuchungen (Matoba, et al., 2007; Driessen, et al., 2014). Dem entgegen steht unter anderem die proportionale Korrelation zwischen der Zellularität von Weichteilsarkomen und deren ADC-Wert (Schnappauff, et al., 2009). Keine Verbindung zwischen der Zellzahl und dem ADC-Wert konnte hingegen bei diffusen B-Zell-Lymphomen sowie folliculären Lymphomen belegt werden (Wu, et al., 2013).

Neben alldem wurde bereits für Mammakarzinome und Ösophagustumore eine Wechselbeziehung zwischen der diffusionsgewichteten Bildgebung und dem Tumor-Stroma-Verhältnis bewiesen (Yamaguchi, et al., Tumor-stromal ratio (TSR) of invasive

breast cancer: correlation with multi-parametric breast MRI findings, 2019) (Aoyagi, et al., 2012).

Zuletzt wurde unter anderem in oropharyngealen Karzinomen und Mammakarzinomen ein Zusammenhang zwischen dem ADC-Wert und den tumorinfiltrierenden Lymphozyten gezeigt. Dabei ist die Verbindung in Mammakarzinomen proportional und in oropharyngealen Karzinomen reziprok proportional (Swartz, et al., 2018; Fogante, et al., 2019).

In hepatozellulären Karzinomen konnte mit Hilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung ein Hinweis auf das Tumorigradung, aber auch auf mikroskopisch nachweisbare Gefäßinfiltrationen gegeben werden (Surov, et al., 2021). Auch eine Korrelation bezüglich der proliferativen Aktivität in hepatozellulären Karzinomen ist wiederholt dargelegt worden, führte jedoch teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen mit einem teils proportionalen, teils antiproportionalen Verhältnis mit den ADC-Werten (Huang, et al., 2015; Hu, et al., 2016).

1.7. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es histologische Gegebenheiten von hepatozellulären Karzinomen anhand eines dafür passenden Parameters in der diffusionsgewichteten Bildgebung sicher hervorzusagen.

Hierzu wurden retrospektiv vorhandene DWI-Daten der Patient:innen ausgewertet, ADC-maps erstellt, ADCmin und ADCmax bestimmt und anschließend mit den histologischen Parametern der entsprechenden Präparate korreliert.

Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Zellularität und des ADC herstellen?
- Gibt es eine Wechselbeziehung zwischen dem Tumor-Stroma-Verhältnis und dem ADC?
- Lässt sich anhand des ADC eine Vorhersage bezüglich der proliferativen Aktivität treffen?
- Korreliert der ADC mit den tumorinfiltrierenden Lymphozyten?

- Können aus den gefundenen Korrelationen klinisch relevante Folgerungen gezogen werden, die eine chirurgische Resektion und eine histologische Untersuchung gegebenenfalls überflüssig oder auch erforderlich machen?

2. Material und Methoden

2.1 Patient:innen

Für die vorliegende Arbeit wurde retrospektiv die radiologische Datenbank der Universitätsklinik Magdeburg für den Zeitraum von 2012 bis 2021 computergestützt durchsucht, um Fälle mit hepatozellulären Karzinomen zu detektieren, welche nadelbiopsiert wurden, eine MR-Bildgebung mit DWI erhalten haben und bei denen eine gute Bildqualität erreicht wurde.

Die Einschlusskriterien für diese Arbeit waren:

- Dokumentierte Position der Biopsienadel in der CT/MR-Bildgebung,
- Vorhandene MRT mit ADC-Bildgebung vor der Biopsie,
- Größe der Läsion >5 mm,
- Vorhandenes und ausreichendes Paraffin-eingebettetes Material der Läsion.

Ausschlusskriterien hingegen waren:

- Fehlende Bildgebung der Nadelposition während der Biopsie,
- Fehlende MRT und ADC-Bildgebung vor der Biopsie,
- Signifikante Artefakte in der ADC-Bildgebung,
- Größe der Läsion <5 mm,
- Fehlendes oder zu wenig Paraffin-eingebettetes Material der Läsion.

Insgesamt wurden 53 Patient:innen mit den genannten Kriterien gefunden und in die Arbeit eingeschlossen.

2.2. Radiologische Untersuchungen

2.2.1. Bildgebung

Bei allen Patient:innen wurde die MRT der Leber an einen 1,5 T Gerät durchgeführt (Achieva, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Das Bildprotokoll inkludierte axiale T2-gewichtete single-shot und Turbo-Spin-Echo-Sequenzen mit und ohne Fettsupprimierung (TR/TE 1600:100). Die dynamischen Kontrast-verstärkten Scans wurden nach Gabe von GD-EOB-DTPA (0.1 mmol/kg body weight, Primovist®, Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland) erlangt: T1 gewichtete Gradientenecho-Sequenz in der arteriellen, portal-venösen und venösen Phase ebenso wie eine hepatobiliäre Bildgebung 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe (TR/TE: 4:2). Die DWI wurde mittels

multi-slice single-shot echo-planarer Bildsequenz (TR/TE: 1959/59 ms; FOV: 360 x 360 mm; Akquisitionsmatrix 144 x 142) erstellt, mit b Werten von 0 und 600 s/mm². Die ADC-maps wurden mit mithilfe einer implementierten Software automatisch generiert.

2.2.2. Analyse der Bildgebung

Lediglich die präinterventionellen MRT-Untersuchungen wurden einbezogen. Die Messungen wurden auf einer Picture Archiving and Communication System (PACS) Workstation durchgeführt (Infinitt, Version 3.0, Infinitt Healthcare, Seoul, Korea). Zunächst wurde für jeden Fall die Bildgebung mit der genauen Position der Biopsienadel analysiert und daraus folgernd die Zielläsion festgelegt. Danach wurde exakt, entsprechend der Biopsienadelpositionen in den ADCmaps, eine zylinderförmige region of interest (ROI) in der zuvor detektierten Zielläsion eingezeichnet. Die ADC-maps wurden ebenso wie die T1-gewichteten 3D-gradienten-Echo-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe eingefügt, um die Korrelation und Visualisierung zu verbessern. Die Analyse der Bildgebung erfolgte unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Radiologen (S.G. mit 2 Jahren Erfahrung in hepatobiliären MRT und A.S. mit 16 Jahren Erfahrung in hepatobiliären MRT), unabhängig voneinander und verblindet bezüglich den histopathologischen Befunden. Für jede einzelne Läsion wurde der Mittlere ADC-Wert sowie der ADCmin- und ADCmax-Wert ermittelt.

2.3. Histopathologische Untersuchungen

2.3.1. Fixierung, Einbettung und histochemische Färbung

Das Biopsiematerial wurde vor jeder Art von Interventionen gewonnen. Das retrospektiv beurteilte Patientenmaterial wurde ursprünglich direkt nach der Entnahme in einer 4%-igen Formalinlösung an das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Magdeburg übersandt. Hier erfolgte anschließend die automatisierte Entwässerung mit Äthylalkohol und Xylol in aufsteigender Konzentration sowie die darauffolgende Einbettung in Paraffin. Im Rahmen dieser Arbeit wurden für die histochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen von dem Paraffin-eingebetteten Gewebe 2µm dicke Schnitte

angefertigt (Mikrotom RM 2155, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland). Die getrockneten Schnitte wurden mittels einer standardisierten Hämatoxilin-Eosin-(H&E)-Färbung histochemisch gefärbt.

2.3.2. Immunhistochemische Färbung

Die immunhistochemische Detektion der Expression von Ki67 und CD45 fand ebenfalls an 2µm dicken Paraffinschnitten statt. Die Schnitte wurden über Nacht dehydriert (60°C), in Xylol entparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert (3x 100%, 2x 96% und 1x 75% Ethanol), sowie zweifach in destilliertes Wasser getunkt.

Die Antigen-Detektion wurde mit Hilfe des vollautomatisierten Färbesystems VENTANA BenchMark ULTRA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), dem VENTANA iVIEW DAB Detection Kit (Roche Diagnostics GmbH) und der indirekten Biotin-Streptavidin Methode durchgeführt, bevor die Kerngegenfärbung mittels Hämatoxylin nach Mayer erfolgte.

Die Antigendemaskierung wurde mittels CC1 mild bewirkt, gefolgt von der Inkubation mit einem spezifischen Primärantikörper für CD45/leucocyte common antigen (polyclonal mouse antibody, clone 2B11 + PD7/26; DAKO/Agilent #M0701) beziehungsweise Ki67 (polyclonal mouse antibody, clone Mib1; DAKO/Agilent #M7240), für 32 Minuten bei 36°C mit einer Verdünnung von 1:500 beziehungsweise 1:100.

2.3.3. Histopathologische Parameter

Die histopathologische Evaluation wurde durch zwei erfahrene Pathologinnen (D.J., K.E.) erhoben. Sie erfolgte verblindet bezüglich der Patientendaten und Daten der Bildgebung unter Verwendung eines Nikon ECLIPSE Ni-E Mikroskops. Die Bilder der Läsionen wurden mittels der Nikon DS-Ri2 Kamera gefertigt und als unkomprimiertes Tagged Image File Format (TIFF) gesichert.

Für jeden histopathologischen Parameter wurden fünf High-Power-Fields (400-fache Vergrößerung; 0,23mm²) begutachtet. Anschließend wurde für jeden Parameter der Mittelwert errechnet.

Die Zelldichte wurde für jede Läsion als durchschnittliche Zellzahl pro fünf High-Power-Fields am HE-gefärbten Schnitt berechnet.

Die Dichte der CD45-positiven tumorinfiltrierenden Leukozyten wurde ebenso als durchschnittliche Zellzahl pro fünf High-power-Fields ermittelt, hierzu wurden die CD45-gefärbten immunhistochemischen Schnitte verwendet.

Das Tumor-Stroma-Verhältnis wurde an den HE-gefärbten Schnitten evaluiert und in Prozenten angegeben.

Die proliferative Aktivität der Tumore ergab sich aus dem prozentualen Anteil der Ki67-positiven Tumorzellen gegenüber allen Tumorzellen (Ki67-Index).

2.4. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das SPSS-Statistik-Softwarepaket (IBM SPSS Statistics for Windows, version 25, Armonk, NY, USA: IBM corporation) verwendet.

Die erhobenen Daten wurden mittels deskriptiver Statistik inklusive absoluter und relativer Häufigkeiten ausgewertet.

Der Vergleich der ADC-Werte und der histopathologischen Parameter wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. P Werte $<0,05$ wurden für alle Ergebnisse als Zeichen statistischer Signifikanz angesehen (Altman, 1991). Die Korrelation der ADC-Werte und histopathologischen Besonderheiten erfolgte mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) wurde zur Quantifizierung der Interreader-Variabilität verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Anhand der zuvor erwähnten Kriterien bezüglich der Auswahl wurden hepatozelluläre Karzinome von 53 Patien:innen detektiert und in die weiteren Untersuchungen eingeschlossen. Das Patientenkollektiv verteilt sich auf ein Alter zwischen 42 und 91 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter der Patient:innen bei 71,81 Jahre (Median: 72 Jahre) liegt. Die Geschlechterverteilung beläuft sich auf circa 1/5 weibliche und 4/5 männliche Patienten (Verhältnis 11:42) (Siehe Abbildung 1).

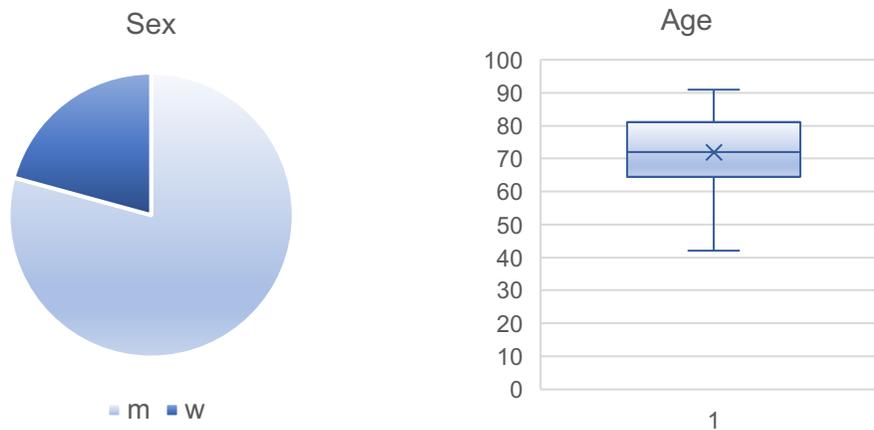


Abbildung 1: Patientenkollektiv mit Geschlechtsverteilung und Alter.

Das Patientenkollektiv beinhaltet 11 weibliche und 42 männliche Patienten (Kreisdiagramm). Das Alter der Patient:innen beträgt im Mittel 71,81 Jahre mit einem Median von 72 Jahren, maximalem Alter von 91 Jahren und minimalem Alter von 42 Jahren (Boxplot).

3.2. ADC-Werte

Für die 53 untersuchten Patient:innen mit hepatozellulären Karzinomen ergaben sich entsprechend der zuvor erläuterten Vorgehensweise (siehe auch Abbildung 3, 4 und 5) ADC_{min}-Werte mit einem arithmetischen Mittel von $753,0 \pm 230,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Spannbreite: $300\text{-}1532 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Median: $700 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), für ADC_{max} $1289,1 \pm 337,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Spannbreite: $700\text{-}2000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Median: $1243 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), sowie ADC_{mean} von $961,2 \pm 280,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Spannbreite: $450\text{-}1721,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Median: $920,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (siehe Abbildung 2)..

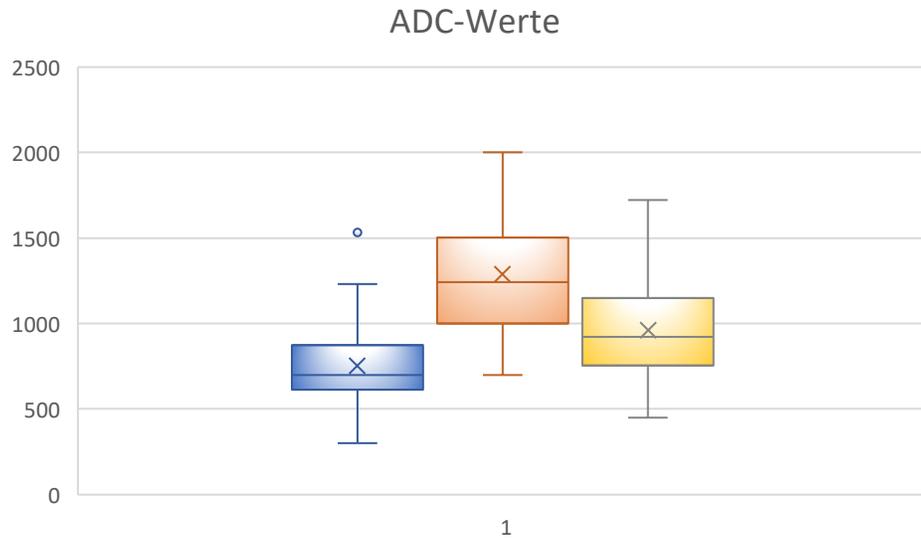


Abbildung 2: Verteilung der ADC-Werte in den untersuchten Läsionen

Darstellung der ADC-Werte als Boxplot: Blau=ADCmin (Durchschnitt $753 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Median $700 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Spannweite $300-1532 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), Rot=ADCmax (Durchschnitt $1289,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Median $1243 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Spannweite $700-2000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), Gelb=ADCmean (Durchschnitt $961,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Median $920,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Spannweite $450-1721,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

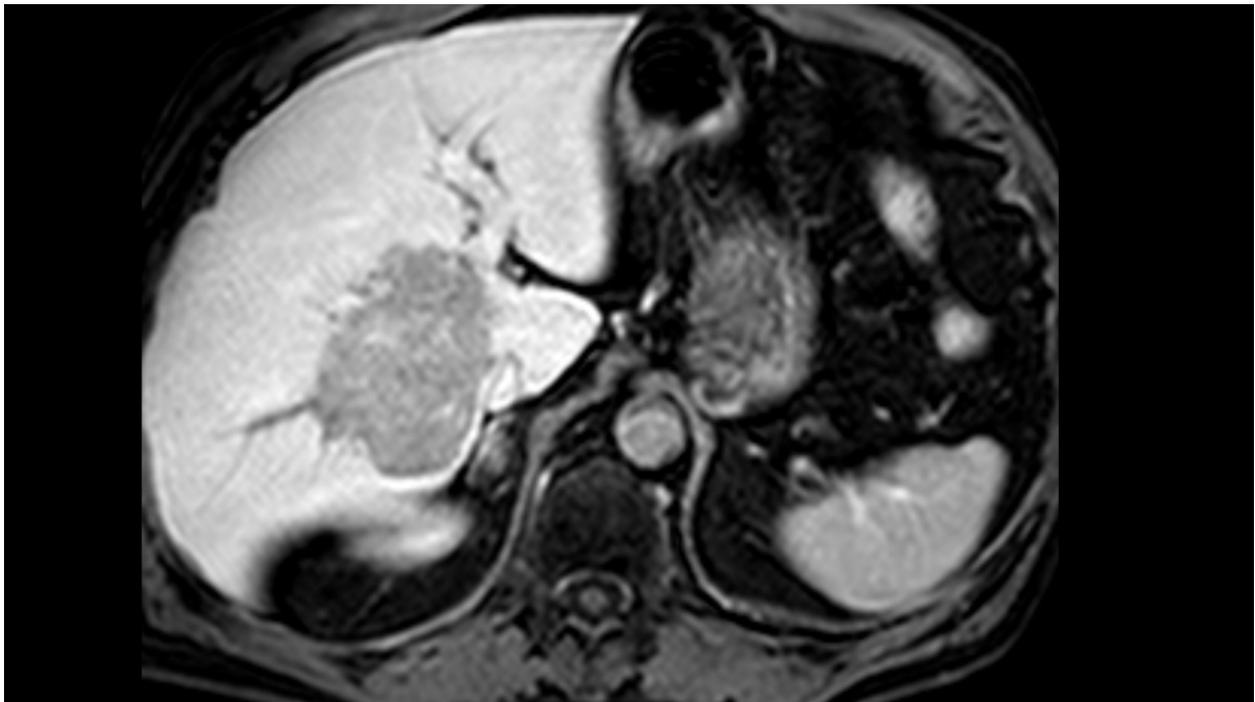


Abbildung 3: Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Aufnahme eines hepatozellulären Karzinoms mit einem Kontrastmittel-Auswaschen in der späten venösen Phase

MRT-Bildgebung auf Höhe der Leber mit einem Hilus-nahem Tumor (grau).



Abbildung 4: Lage der Nadel bei percutaner Leberbiopsie des gleichen hepatozellulären Karzinoms

Die Nadel stellt sich in dieser Bildgebung als scheinender Zylinder im Tumor dar.

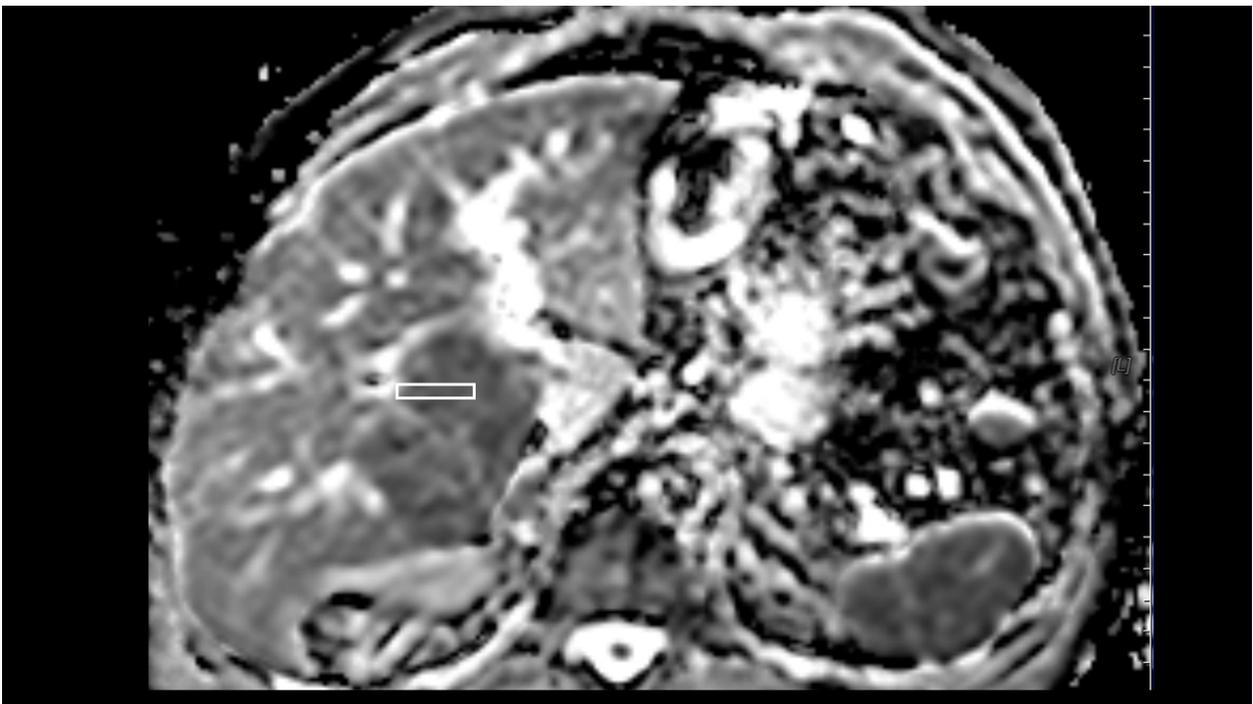


Abbildung 5: ADC-map mit eingezeichneter zylinderförmiger ROI im gleichen hepatozellulären Karzinom

Die ROI wurde genau in der Lage der Nadel auf der ADC-map eingezeichnet (weißes Rechteck)

3.3. Verhältnis von ADC zur Zellzahl

Die erhobenen Zellzahlen (siehe Abbildung 6 und 7) reichten von 33 bis hin zu 440 Zellen pro High Power Field mit einem arithmetischen Mittel von $148 \pm 59,8$ Zellen/HPF (Median: 135 Zellen/HPF) (siehe Abbildung 8).

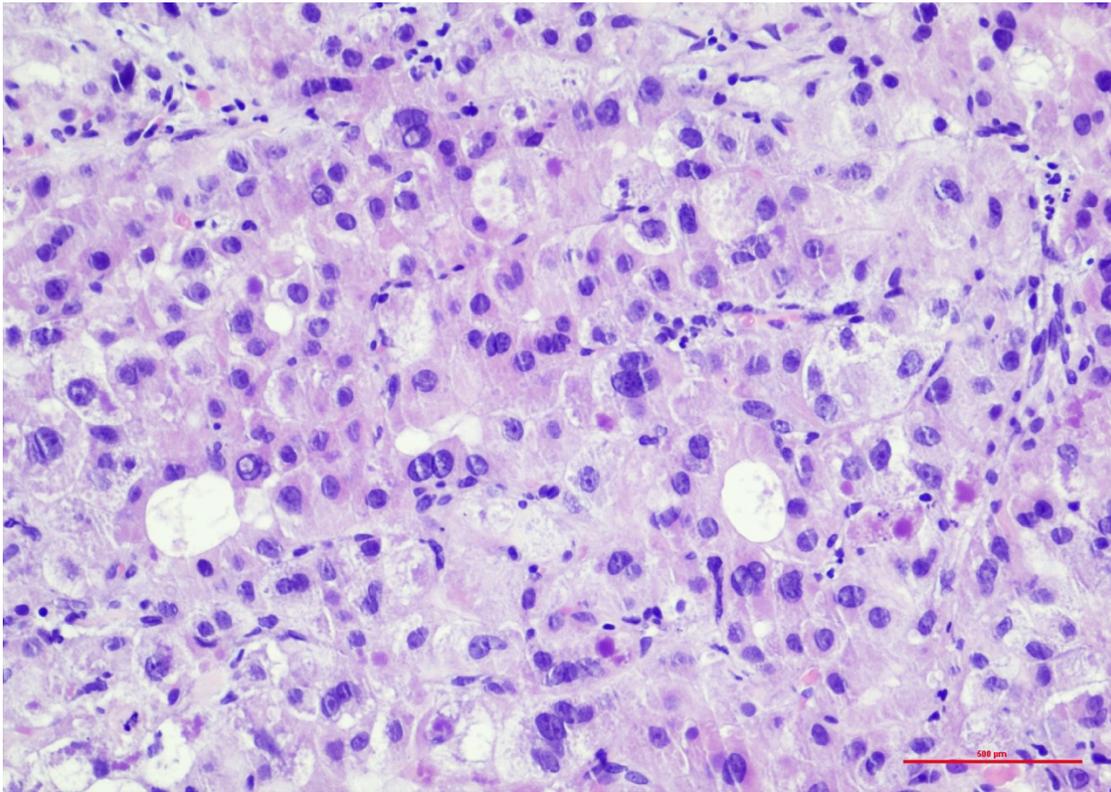


Abbildung 6: HE-gefärbter Schnitt eines hepatozellulären Karzinoms:

Die Zellzahl in diesem Präparat betrug im Mittel 151,2 Zellen/HPF. Die Maßstableiste entspricht 500 μm (Originalvergrößerung 50:1).

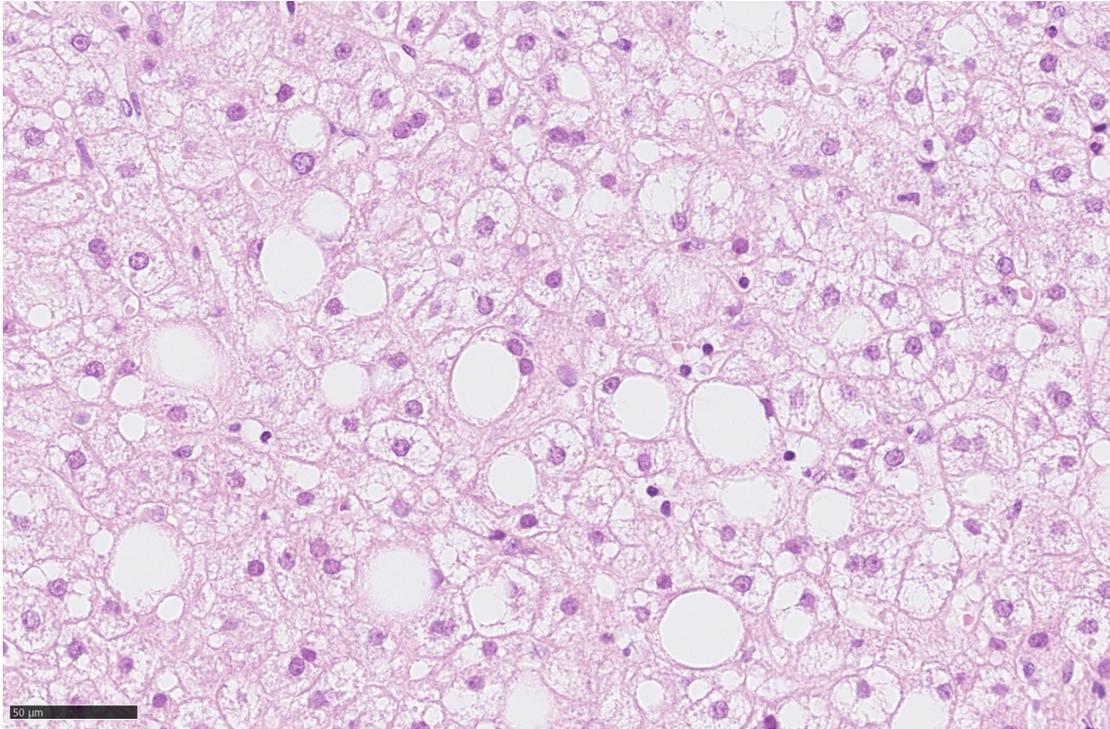


Abbildung 7: HE-gefärbter Schnitt eines hepatozellulären Karzinoms:

Die Zellzahl in diesem Präparat betrug im Mittel 336 Zellen/HPF. Die Maßstableiste entspricht 50 μm (Originalvergrößerung 300:1).

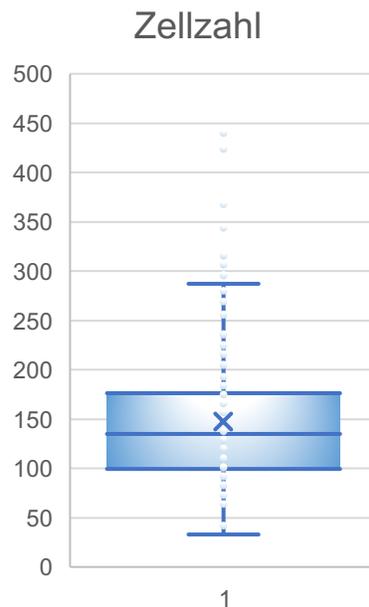


Abbildung 8 Verteilung der Zellzahl in allen untersuchten HPFs

Boxplot mit Darstellung der Zellzahl pro HPF. Mittlere Zellzahl: 148 Zellen, Median: 135 Zellen Spannweite: 33-440 Zellen.

Auffällig hierbei waren signifikante negative Korrelationen zwischen der Zellzahl und ADCmin ($r=-0,548$; $p<0,001$) (siehe Abbildung 9), der Zellzahl und ADCmax ($r=-0,403$; $p=0,003$) (siehe Abbildung 10), sowie zwischen der Zellzahl und ADCmean ($r=-0,683$; $p<0,001$) (siehe Abbildung 11).

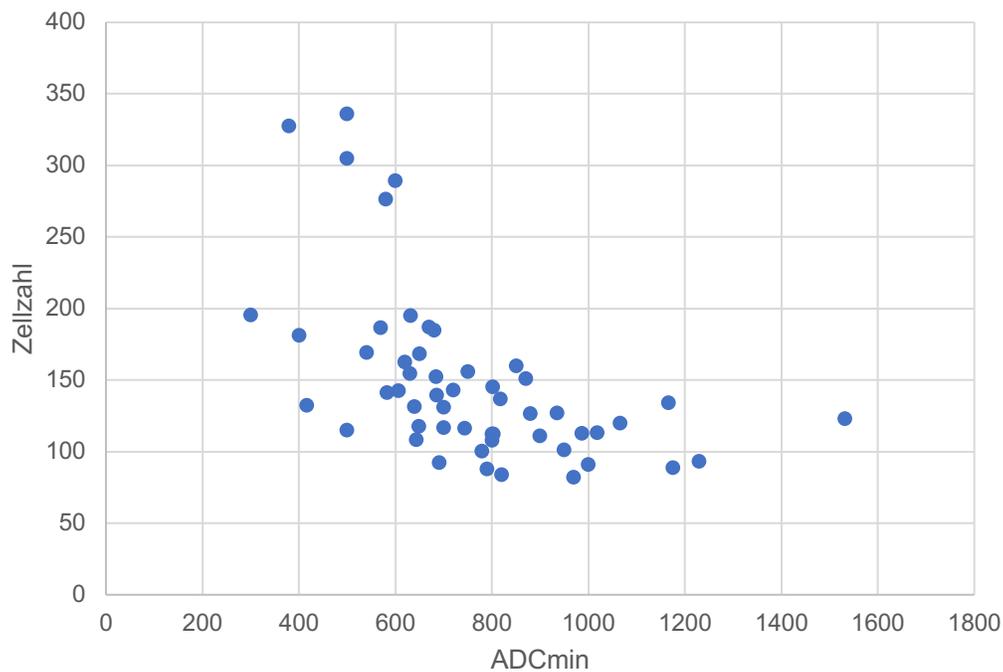


Abbildung 9 Korrelation der Zellzahl gegenüber ADCmin

Streudiagramm zur Veranschaulichung der Zellzahl (y-Achse) gegenüber ADCmin (x-Achse). Es lässt sich eine negative Korrelation erkennen.

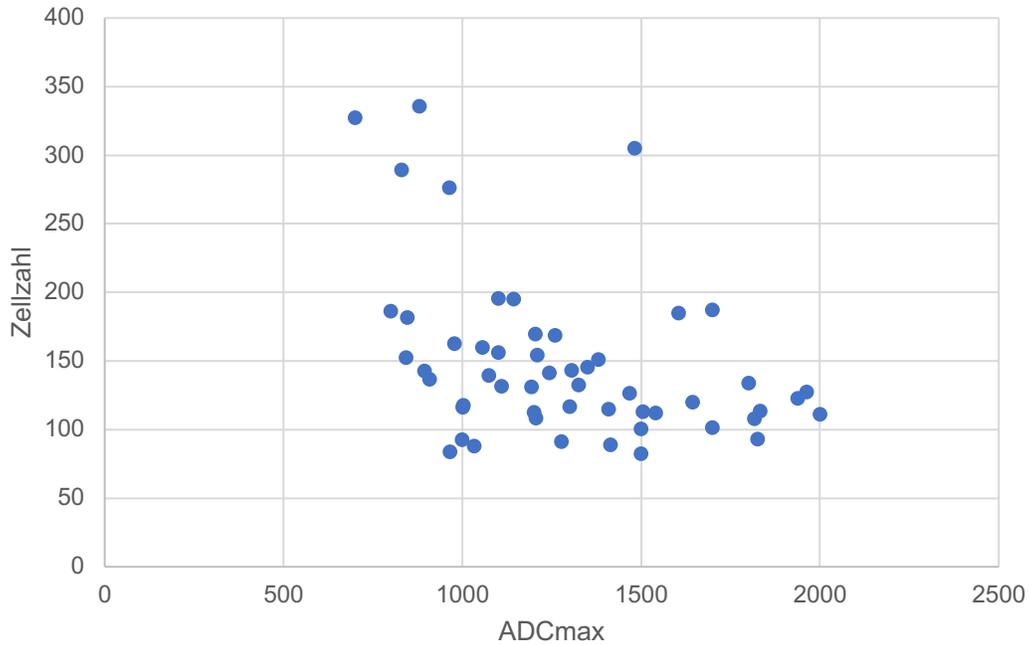


Abbildung 10 Korrelation der Zellzahl gegenüber ADCmax

Streudiagramm zur Veranschaulichung der Zellzahl (y-Achse) gegenüber ADCmax (x-Achse). Es lässt sich eine negative Korrelation erkennen.

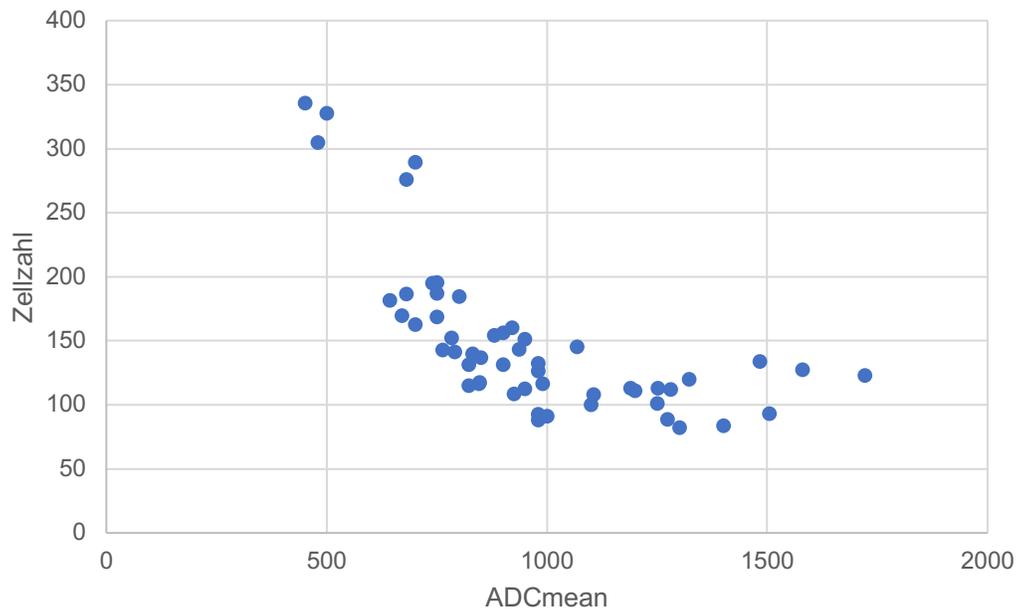


Abbildung 11 Korrelation der Zellzahl gegenüber ADCmean

Streudiagramm zur Veranschaulichung der Zellzahl (y-Achse) gegenüber ADCmin (x-Achse). Es lässt sich eine negative Korrelation erkennen.

3.4. Verhältnis von ADC zum Tumor-Stroma-Verhältnis

Auch hinsichtlich des Tumor-Stroma-Verhältnisses konnten signifikante Korrelationen bewiesen werden. Es wurden Tumor-Stroma-Verhältnisse von 0-100% gefunden. Der Mittelwert bei den untersuchten hepatozellulären Karzinomen betrug dabei 17.1 ± 20.0 (Median: 5%) (siehe Abbildung 12).

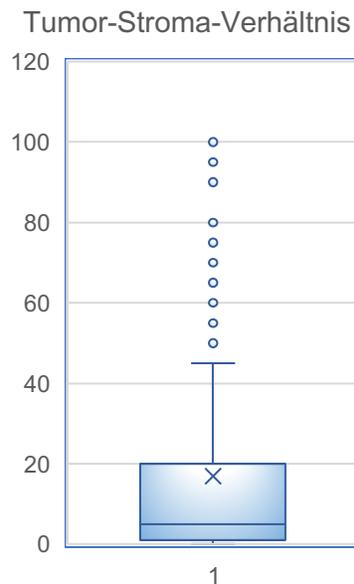


Abbildung 12 Verteilung des Tumor-Stroma-Verhältnisses in allen HPFs

Boxplot mit Darstellung des Tumor-Stroma-Verhältnisses in allen HPFs in Prozent mit einem Durchschnitt von 17,1%, einem Median von 5% und einer Spannbreite von 0-100%.

Die zuvor erwähnten Korrelationen belaufen sich auf das Tumor-Stroma-Verhältnis und ADCmin ($r=0,250$; $p<0,001$) (siehe Abbildung 13) sowie das Tumor-Stroma-Verhältnis und ADCmean ($r=0,320$; $p=0,024$) (siehe Abbildung 14). Darüber hinaus konnte zwischen dem Tumor-Stroma-Verhältnis und ADCmax jedoch keine Signifikanz aufgewiesen werden ($r=0,268$; $p=0,052$).

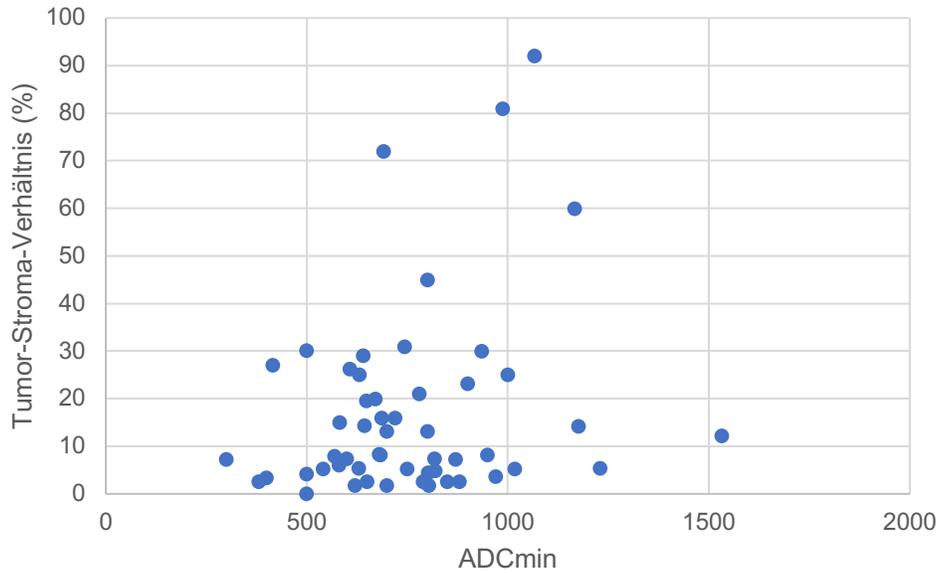


Abbildung 13 Korrelation des Tumor-Stroma-Verhältnisses gegenüber ADCmin

Streudiagramm zur Veranschaulichung des Tumor-Stroma-Verhältnisses (y-Achse) gegenüber ADCmin (x-Achse). Es lässt sich eine positive Korrelation erkennen.

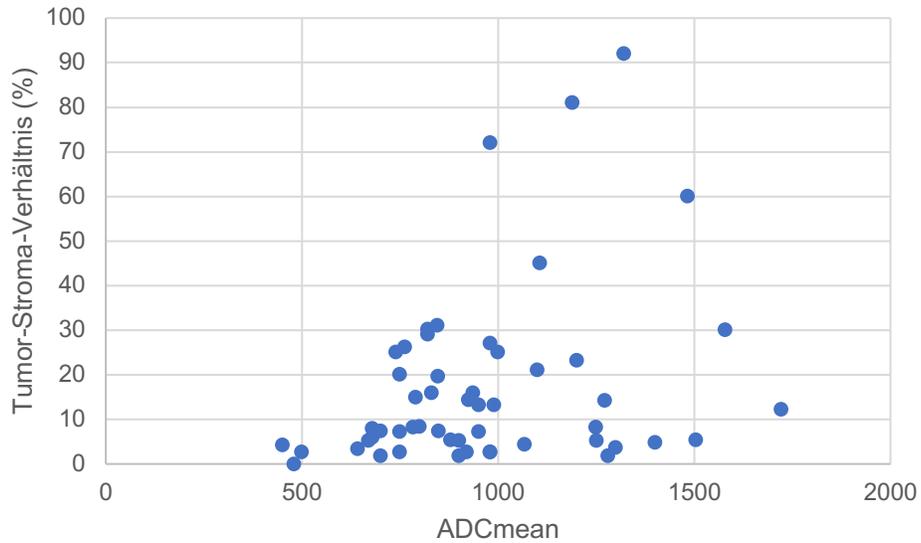


Abbildung 14 Korrelation des Tumor-Stroma-Verhältnisses gegenüber ADCmean

Streudiagramm zur Veranschaulichung des Tumor-Stroma-Verhältnisses (y-Achse) gegenüber ADCmean (x-Achse). Es lässt sich eine positive Korrelation erkennen.

3.5. Verhältnis von ADC zu der proliferativen Aktivität/Ki67

Die mittels des immunhistochemischen Markers Ki67 analysierte proliferative Aktivität in dem untersuchten Biopsiematerial (siehe Abbildung 15 und 16) belief sich im Mittel auf $12,0 \pm 13,4\%$ bei einer Spannweite von 1-75% (Median: 5%) (siehe Abbildung 17).

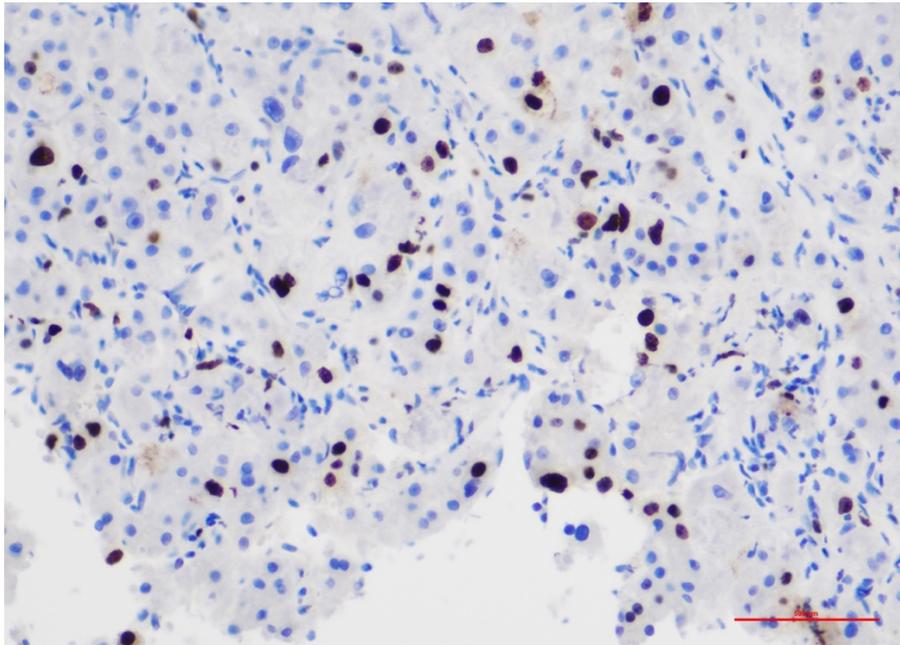


Abbildung 15: Immunhistochemische Untersuchung mittels Ki67

Die proliferative Aktivität in diesem Präparat betrug im Mittel 13%. Die Maßstableiste entspricht $500 \mu\text{m}$ (Originalvergrößerung 40:1).

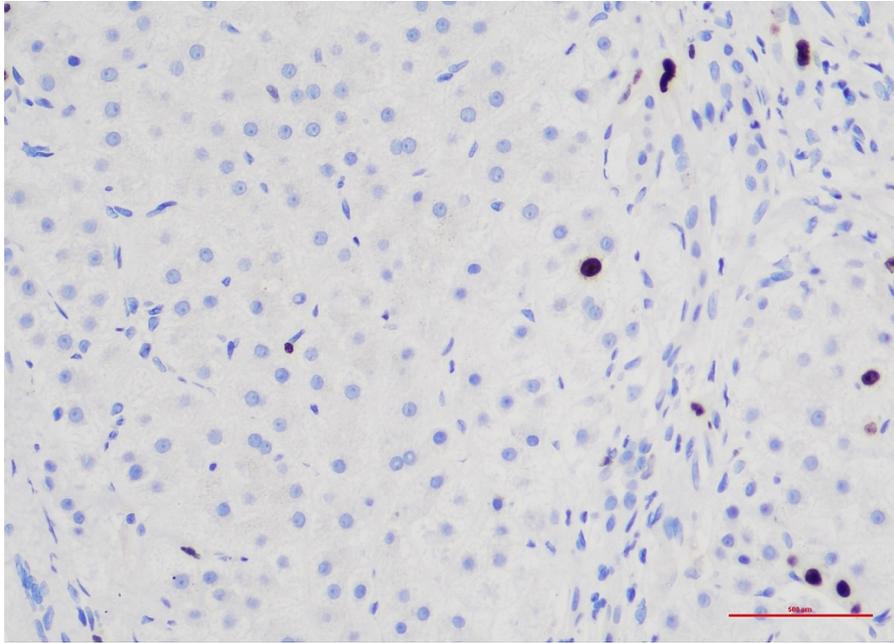


Abbildung 16: Immunhistochemische Untersuchung mittels Ki67

Die proliferative Aktivität in diesem Präparat betrug im Mittel 3,4%. Die Maßstableiste entspricht 500 μm (Originalvergrößerung 40:1).

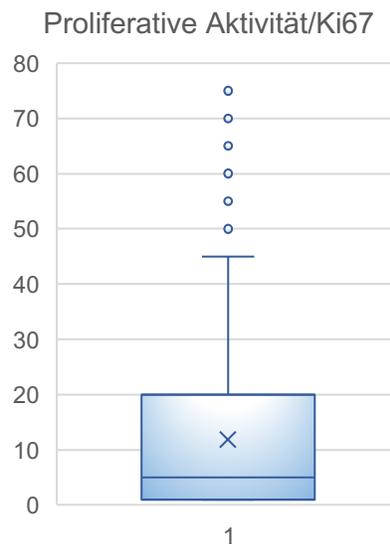


Abbildung 17: Verteilung der proliferativen Aktivität/Ki67 in allen HPFs

Boxplot mit Darstellung der mittels Ki67 detektierten proliferativen Aktivität in allen HPFs in Prozent mit einem Durchschnitt von 12,0 %, einem Median von 5% und einer Spannweite von 1-75%.

Die proliferative Aktivität beziehungsweise Ki67 wies einen auffällig negativen Zusammenhang mit ADCmin ($r=-0,348$; $p=0,011$) (siehe Abbildung 18), sowie mit ADCmean ($r=-0,295$; $p=0,032$) (siehe Abbildung 19) auf. Dies war allerdings nicht bei ADCmax der Fall ($r=-0,255$; $p=0,066$).

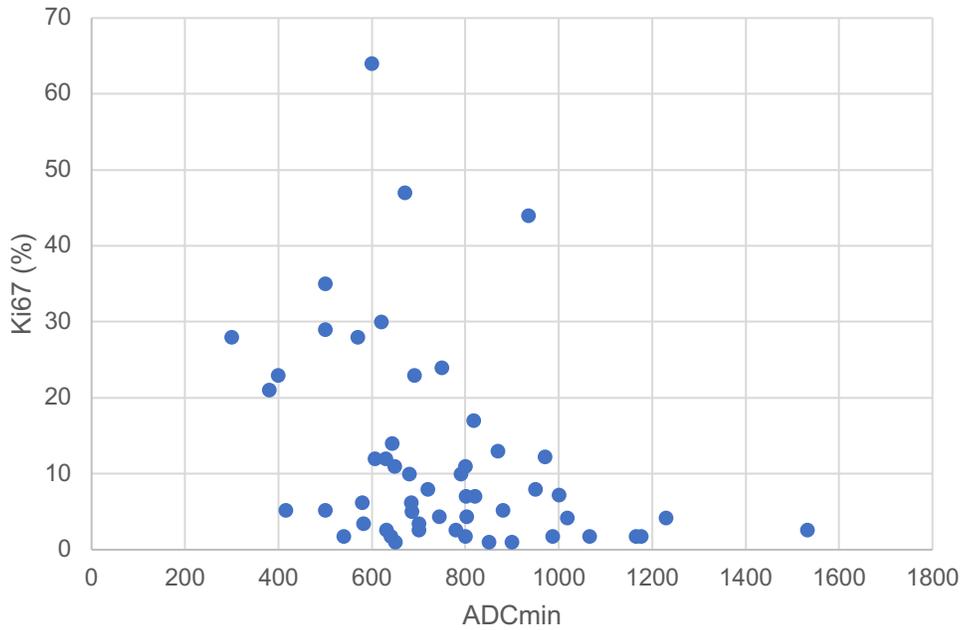


Abbildung 18 Korrelation von Ki67 gegenüber ADCmin

Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation von Ki67 in Prozent (y-Achse) gegenüber ADCmin (x-Achse). Es lässt sich eine negative Korrelation erkennen.

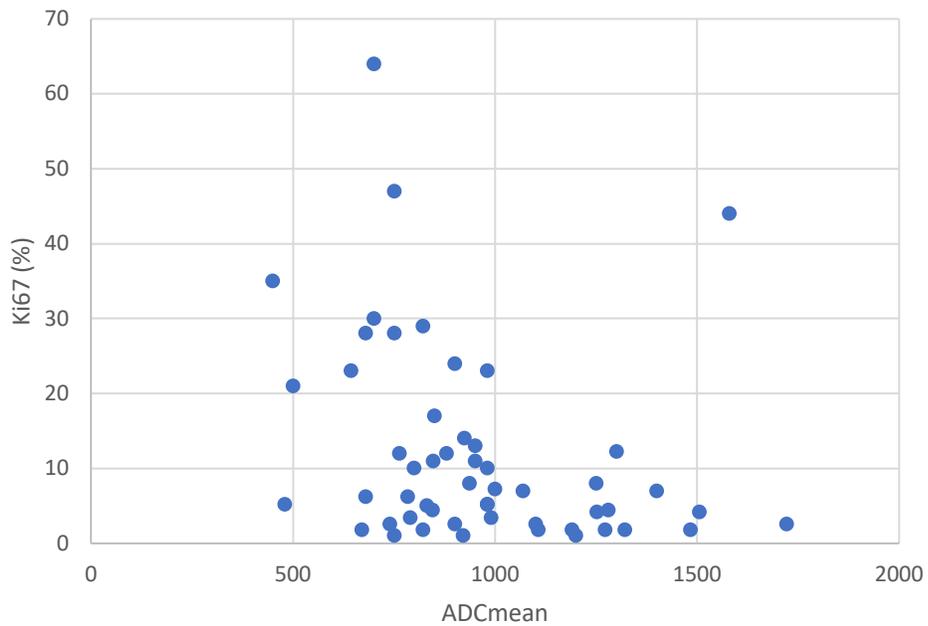


Abbildung 19: Korrelation von Ki67 gegenüber ADCmean

Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation von Ki67 in Prozent (y-Achse) gegenüber ADCmean (x-Achse). Es lässt sich eine negative Korrelation erkennen.

3.6. Verhältnis von ADC zu den tumorinfiltrierenden Lymphozyten/CD45

Die immunhistochemischen Untersuchungen mittels CD45 zur Detektion der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (siehe Abbildung 20 und 21) ergaben durchschnittlich $7,42 \pm 7,97$ TIL in einem High Power Field. Es wurden insgesamt zwischen 0 und 56 Lymphozyten in einem HPF mit Tumorinfiltraten ausgezählt (Median: 4 TIL/HPF) (siehe Abbildung 22).

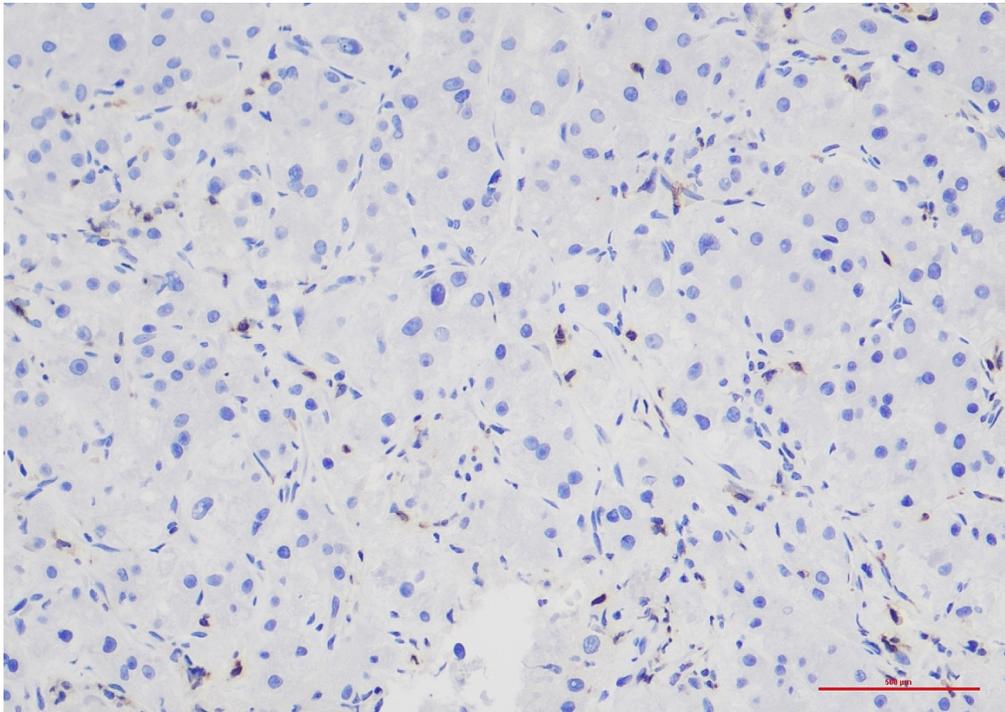


Abbildung 20: Immunhistochemische Untersuchung mittels CD45

Es wurden in diesem Präparat im Mittel 3,8 TIL/HPF gezählt. Die Maßstableiste entspricht $500 \mu\text{m}$ (Originalvergrößerung 40:1).

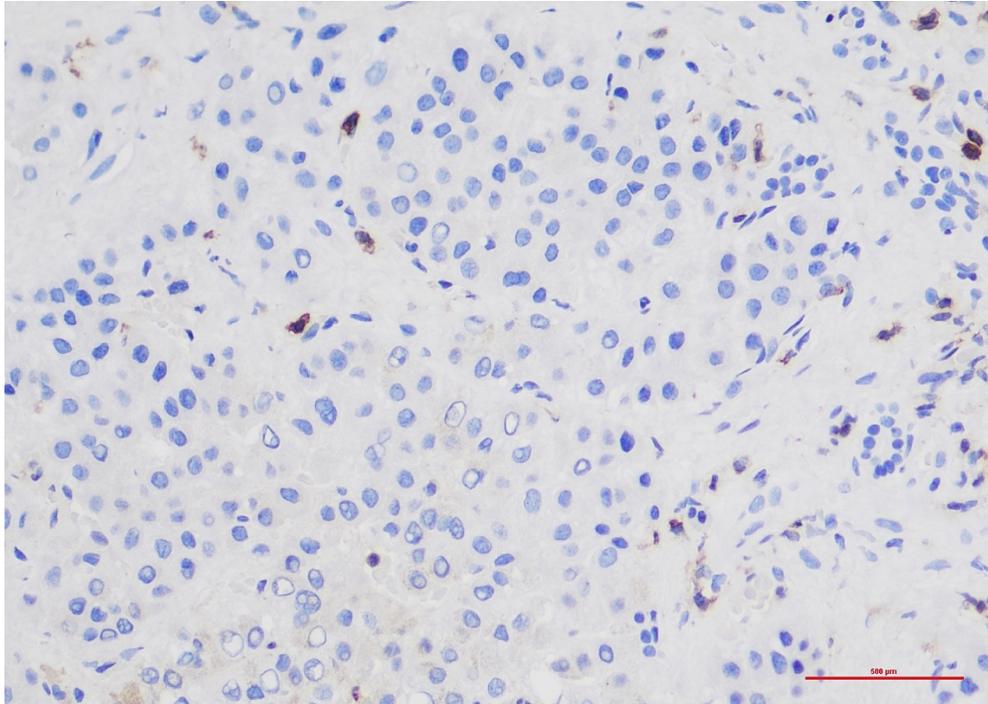


Abbildung 21: Immunhistochemische Untersuchung mittels CD45

Es wurden in diesem Präparat im Mittel 2,6 TIL/HPF ausfindig gemacht. Die Maßstableiste entspricht 500 μm (Originalvergrößerung 40:1).

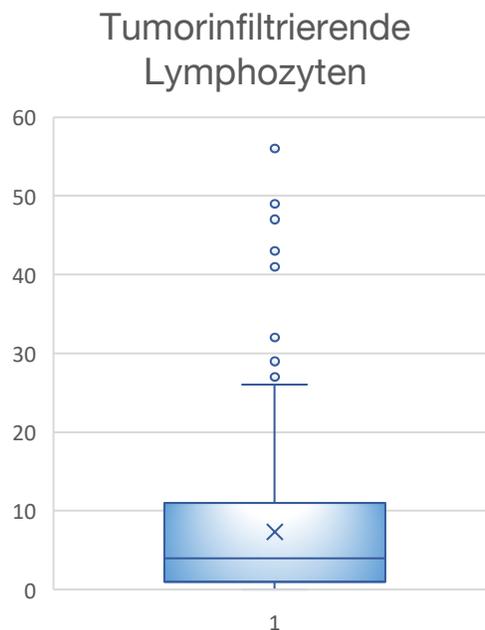


Abbildung 22: Verteilung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten/CD45 in allen HPFs

Boxplot mit Darstellung der mittels CD45 detektierten tumorinfiltrierenden Lymphozyten in allen HPFs mit einem Durchschnitt von 7,42 TIL/HPF, einem Median von 4 TIL/HPF und einer Spannweite von 0-56 TIL/HPF.

Eine signifikante Wechselbeziehung zwischen den tumorinfiltrierenden Lymphozyten und denen in der DWI festgestellten ADC-Werten konnte nicht bewiesen werden. Es ergab sich im Mann-Whitney-U-Test für die TIL und ADCmin: $r=-0,092$ ($p=0,511$), für TIL und ADCmax: $r=-0,264$ ($p=0,056$), sowie für TIL und ADCmean: $r=-0,154$ ($p=0,271$).

4. Diskussion

4.1. Bedeutung der DWI bei hepatozellulären Karzinomen

Im Vorfeld gab es mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die sich auf die Untersuchung von hepatozellulären Karzinomen mittels diffusionsgewichteter Bildgebung konzentriert haben.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeiten liegt speziell auf der Korrelation der DWI mit dem Tumorgrading, sowie mit der Tumorangioneogenese und mit mikrovaskulären Invasionen. Es gibt jedoch teils widersprüchliche Ergebnisse. So konnte nachgewiesen werden, dass die ADCmean-Werte in gering differenzierten hepatozellulären Karzinomen (G3) geringer sind als solche von gut (G1) und mäßig (G2) differenzierten HCCs (Heo, et al., 2010). Gering differenzierte Karzinome gehen gehäuft mit einer erhöhten Zellzahl und einem schnelleren Tumorwachstum einher, was wiederum, wie eingangs erwähnt, eine geringere Diffusion als in weniger zellreichen und so konsekutiv besser differenzierten Karzinomen zur Folge haben kann. In einer Meta-Analyse hingegen wurde anhand der gesammelten Daten und Arbeiten gezeigt, dass zwar die ADCmaps zur Vorhersage des Tumorgradings hilfreich sind, dabei jedoch nicht ADCmean, sondern ADCmin die benötigten Werte liefert (Surov, et al., 2021). Die tumorassoziierte Angiogenese spielt sowohl für das Tumorwachstum, die Invasion, die Metastasierung als auch für Therapieoptionen eine bedeutende Rolle. Es verwundert somit nicht, dass auch dieses mikrostrukturelle Charakteristikum anhand der VEGF-Expression in immunhistologischen Untersuchungen analysiert und mit der Diffusionsbildgebung verglichen wurde. Die Ergebnisse dieser Vergleiche legten eine inverse Korrelation der ADC-Werte, aber auch der Signalintensität in der arteriellen Phase in der Magnetresonanzbildgebung mit der VEGF-Expression und somit der tumorassoziierten Angiogenese offen (Huang, et al., 2014). VEGF reguliert nicht nur die Gefäßversorgung der Tumore, sondern bestimmt auch die vaskuläre Durchlässigkeit und das Überleben der Endothelien. Die inverse Korrelation mit der diffusionsgewichteten Bildgebung lässt sich also durch intakte und wenig durchlässige tumoreigene Blutgefäße erklären.

Ein weiterer wichtiger Faktor für das klinische Outcome inklusive intrahepatischer Metastasen des hepatozellulären Karzinoms ist das Vorhandensein beziehungsweise die Abwesenheit einer (Mikro-)Angioinvasion durch den Tumor. Die vaskuläre Invasion

kann demnach über das weitere klinische Vorgehen entscheiden (Wang, et al., 2021). Auch hinsichtlich der mikrovaskulären Invasion konnte eine signifikante Wechselbeziehung mit ADC_{min} herausgearbeitet werden (Surov, et al., 2021). War eine Invasion vorhanden, waren die ADC_{min}-Werte geringer als in den Karzinomen ohne mikrovaskuläre Invasion.

Darüber hinaus wurden Untersuchungen zur Darstellung eines Verhältnisses zwischen HCCs und der Hypoxie in hepatozellulären Karzinomen durchgeführt. Es konnte zuvor gezeigt werden, dass eine erhöhte immunhistochemische Expression des Hypoxie induzierten Faktors Alpha (HIF- α) mit einer Portalveneninfiltration, Leberkapselinfiltration, sowie einer geringeren Überlebenszeit von Patient:innen mit hepatozellulären Karzinomen assoziiert wird (Wilson, et al. 2014; Yang, et al., 2014). 2015 konnte dann auch ein Zusammenhang zwischen den ADC-Werten und der immunhistochemischen HIF- α -Expression belegt werden (Huang, et al., 2015). Eine vermehrte Hypoxie geht mit einem vermehrten Zellschaden und somit mit einer erhöhten Permeabilität und Diffusion einher, was wiederum die ebenfalls erhöhten ADC-Werte bestätigen.

4.1.1. Zur Einschätzung der Zellzahl

Wie zuvor dargestellt, kann die hohe Tumorzellularität mit einer geringen Diffusion und damit geringen ADC-Werten einhergehen. Auch in dieser Arbeit konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen der Tumorzellularität und ADC_{min}, ADC_{max}, sowie ADC_{mean} festgestellt werden. Somit kann in hepatozellulären Karzinomen auch nichtinvasiv mit Hilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung ein Rückschluss auf das Ansprechen nichtchirurgischer Therapien gegeben werden. Da sowohl durch die lokale Chemotherapie, die transarterielle Chemoembolisation, als auch durch die systemische Chemotherapie eine Störung der zellulären Integration sowie ein erhöhter Zelluntergang verursacht wird, steigt konsekutiv die Diffusion an (Ludwig, et al. 2015). Kostek et al. konnte bereits für das systemische Chemotherapeutikum Sorafenib in der ersten radiologischen Evaluation nach der Einnahme einen Anstieg der ADC-Werte in hepatozellulären Karzinomen beweisen (Kostek, et al., 2018).

4.1.2. Zur Einschätzung des Tumor-Stroma-Verhältnisses

Aufgrund der versorgenden Eigenschaften des Tumorstromas spielt eben dieses eine große Rolle in der nicht-chirurgischen Therapie von Tumoren. Das Tumorstroma ist sowohl für die Entsorgung von Abfallprodukten als auch für die ernährungsphysiologische Versorgung der Tumorzellen zuständig. Abgesehen von der Ver- und Entsorgung des Tumors stellt das Stroma auch eine Art Barriere dar. Besitzt ein Tumor viel Stroma mit wenig Gefäßen, so ist die Versorgung der einzelnen Tumorzellen reduziert, was wiederum mit einer erhöhten Diffusionsstrecke eventueller Chemotherapeutika einhergeht. Ein Tumor mit viel Stroma hat demnach ein geringeres Ansprechen auf das Therapeutikum (Werb & Lu, 2015). Des Weiteren spielt das Tumorstroma auch nach initialer Chemotherapie eine Rolle in der Reaktivierung von Tumorzellen und somit in der Entstehung von Rezidiven und dem klinischen Outcome (Valkenburg, et al. 2018). Für Stroma-arme hepatozelluläre Karzinome konnte eine günstigere Überlebensrate sowie eine Assoziation mit einem rezidivfreien Überleben aufgezeigt werden (Lv, et al., 2015).

Entsprechend der theoretischen Grundlagen konnte die vorliegende Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen ADC_{min} beziehungsweise ADC_{mean} und dem Tumor-Stroma-Verhältnis zeigen. Hohe ADC_{min}- und ADC_{mean}-Werte können somit als positiver prognostischer Marker bezüglich der Überlebensrate und Rezidiven herangezogen werden.

4.1.3. Zur Einschätzung der proliferativen Aktivität

Ki67 und damit die proliferative Aktivität werden als prognostischer Marker vieler maligner Tumore verwendet. Auch bei hepatozellulären Karzinomen weist eine hohe proliferative Aktivität auf eine geringere Differenzierung hin und gilt als ungünstiger Faktor im Hinblick auf ein rezidivfreies Überleben und das Gesamtüberleben (Luo, et al., 2015). Sowohl durch Hu et al. als auch durch Huang et al. wurde eine inverse Korrelation zwischen dem Ki67-Index und den ADC-Werten zum Vorschein gebracht. Die Patientenkohorten der beiden genannten Arbeiten umfassten 57 beziehungsweise 47 Patienten, wobei das durchschnittliche Alter mit 54 bzw. 53 Jahren deutlich unter dem gemittelten Alter der hier untersuchten Kohorte (71,81 Jahre) lag. Zudem wurden in den Arbeiten von Hu et al., sowie Huang et al. jeweils Tumorresektate und keine

Biopsien immunhistologisch aufgearbeitet und der vollständige Tumor mit der diffusionsgewichteten Bildgebung untersucht. Nichtsdestotrotz konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine signifikante inverse Korrelation zwischen ADC_{min} bzw. ADC_{mean} und der Ki67 Expression aufgefunden werden. Eine Wechselbeziehung zwischen ADC_{max} und Ki67 konnte jedoch nicht belegt werden.

4.1.4. Zur Einschätzung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten

Wie zu Anfang der Arbeit dargelegt spielen die tumorinfiltrierenden Lymphozyten eine prognostische Rolle in Tumoren. Kim et al. konnten in ihrer Arbeit von 2019 nur eine fragliche Korrelation der ADC-Werte und den infiltrierenden Lymphozyten in hepatozellulären Karzinomen zeigen. Dabei korrelierten die ADC-Werte zwar signifikant mit den TIL ($p=0,049$), in einer angeschlossenen multivarianten Analyse konnte der ADC jedoch nur als unabhängige Variable gegenüber den tumorinfiltrierenden Lymphozyten definiert werden (Kim, et al., 2019). Limitierender Faktor in Bezug auf die Repräsentativität der Arbeit von Kim et al. ist, dass nur kleine hepatozelluläre Karzinome mit einem Durchmesser $\leq 2\text{cm}$ untersucht wurden. Weitere Arbeiten in Hinblick auf die Untersuchungen der tumorinfiltrierenden Lymphozyten im Vergleich zu der diffusionsgewichteten Bildgebung wurden nicht gefunden. Die hier durchgeführten Untersuchungen konnten keine signifikante Wechselbeziehung zwischen den tumorinfiltrierenden Lymphozyten und den ADC-Werten aufzeigen.

4.2. Ergebnisse im Hinblick auf Studien anderer Tumorentitäten

Für viele verschiedene Tumorentitäten wurden bereits zahlreiche Arbeiten zur Darstellung möglicher Zusammenhänge zwischen der diffusionsgewichteten Bildgebung und unterschiedlichen histologischen Parametern veröffentlicht.

Surov et al. stellten die Zusammenhänge der Zellularität unterschiedlicher Tumorentitäten mit ADC_{min} in einer Metaanalyse dar, hierbei ließen sich in allen Tumoren eine moderate negative Korrelation ermitteln (Surov, et al. 2017).

Santucci et al. verglichen die ADC-Werte der diffusionsgewichteten Bildgebung unter anderem mit der Zellzahl in Biopsien und Resektaten invasiver Mammakarzinome und konnten eine signifikante Wechselbeziehung zeigen (Santucci, et al., 2021). Auch in

Larynx- und Hypopharynxkarzinomen wurde eine hohe reziproken Korrelation nachgewiesen ($r=-0,57$, $p=0,02$) (Driessen, et al., 2014). Ebenso wurde in Lungenkarzinomen ein negativer Korrelationskoeffizient von $r=-0,60$ ($p=0,001$) detektiert (Chen, et al., 2014).

Auch in nicht epithelialen malignen Tumoren wie Lymphomen des zentralen Nervensystems ein signifikanter negativer Zusammenhang beweisen ($r=-0,500$, $p=0,021$) (Schob, et al., 2016). In Weichteilsarkomen ließ sich eine hohe inverse, jedoch nicht signifikante Wechselbeziehung auffinden ($r=-0,88$, $p=0,08$) (Schnappauff, et al., 2009).

Für das Ausmaß des Tumorstromas in intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen wurde eine Korrelation mit ADC_{min} ermittelt (Yamada, et al., 2020). Auch in Karzinomen der Kopf-Hals-Region spiegelt die diffusionsgewichtete Bildgebung den Anteil an Tumorstroma wider und kann wie in der vorliegenden Arbeit zur Prognose der Überlebensrate und eventueller Rezidive genutzt werden (Meyer, et al. 2022). Ferner konnten für ADC_{mean} und die Tumor-Stroma-Ratio in Rektumkarzinomen eine hohe signifikante Wechselbeziehung gefunden werden ($r=0,671$, $p<0,001$) (Cai, et al., 2021). Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Zunder et al., demnach keine Korrelation bezüglich der ADC-Werte und der Tumor-Stroma-Ratio dargestellt werden konnte (ADC_{mean}- $r=-0,162$, $p=0,38$; ADC_{min}- $r=0,041$, $p=0,82$) (Zunder, et al., 2020). Korrespondierend hierzu konnte auch in invasiven Mammakarzinomen kein signifikanter Zusammenhang eruiert werden (Yamaguchi, et al., 2019).

Entsprechend der negativen Korrelation in der vorliegenden Arbeit konnte unter anderem bei extrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen, Rhabdomyosarkomen, invasiven duktalem Mammakarzinomen und in neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine gleichartige Wechselbeziehung zu den ADC-Werten dargelegt werden (Cui, et al. 2019; Yuan, et al., 2020; Shen, et al., 2018; Hu, Rao, Xu, Tang, & Zeng, 2018).

Obwohl im Rahmen dieser Arbeit kein bezeichnendes Verhältnis zwischen den tumorinfiltrierenden Lymphozyten und den ADC-Werten belegt werden konnte, ist dies dennoch in unterschiedlichen Tumorentitäten erfolgreich gelungen. Meyer et al.

detektierten eine signifikante Korrelation zwischen TIL und ADC-Werten in Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ($r=0,46$, $p=0,01$) (Meyer, et al. 2022). Auch in Gehirnetastasen wurden hohe ADC-Werte mit hohen TIL assoziiert (Meyer, et al., 2021). In Her2-positiven Mammakarzinomen ist ein niedriger ADC-Wert hingegen ein unabhängiger Prädiktor für eine hohe Anzahl tumorinfiltrierender Lymphozyten (Lee, et al., 2022).

Obgleich bei hepatozelluläre Karzinomen keine Korrelation gesichert werden konnte, zeigten Miyazaki et al. in intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen als primäre Lebertumoren ein signifikantes Verhältnis zwischen niedrigen ADC-Werten und niedrigen TIL (Miyazaki, et al., 2021).

4.3. Stärken und Schwächen der Arbeit

Die Limitationen dieser Arbeit belaufen sich zum einen darauf, dass es sich um eine Studie mit einem retrospektiven Design handelt, wodurch jedoch das Material zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits vorlag und keine erneute invasive Intervention der Patient:innen notwendig war. Zum anderen handelt es sich bei dem untersuchten Gewebe um bioptische Proben, die Heterogenität der hepatozellulären Karzinome und damit die möglicherweise unterschiedlichen histologischen Charakteristika der verschiedenen Bereiche werden somit nur bedingt abgebildet.

Des Weiteren werden hepatozelluläre Karzinome im Allgemeinen betrachtet, eine weitere Differenzierung der von der WHO genannten Subtypen erfolgte nicht. Hier sei jedoch erwähnt, dass die speziellen Subtypen einen nur sehr geringen Anteil der hepatozellulären Karzinome ausmachen.

Eine Tumorbiopsie bei hepatozellulären Karzinomen ist laut der S3-Leitlinie in Deutschland vor einer palliativen Therapie oder in einer kurativen Situation bei unklaren Kontrastmittelverhältnissen in zwei unabhängigen Bildgebungen empfohlen, es wird somit zumindest aktuell nur ein Teil der Patient:innen mit hepatozellulären Karzinomen vor einer Intervention bioptiert. Mit 53 Patient:innen handelt es sich um eine zwar repräsentative, jedoch kleinere Kohorte, eine noch höhere Repräsentativität würde selbstverständlich durch eine größere Untersuchungsgruppe erlangt werden.

In den zuvor genannten Studien bezüglich hepatozellulärer Karzinome wurde im Rahmen der Bildgebung der gesamte Tumor betrachtet und aus diesem Tumor eine

winzige histologische Probe untersucht. Als außerordentliche Stärke der vorliegenden Arbeit ist besonders die genaue Korrelation der Bildgebung mit der mikroskopisch betrachteten Probe aufgrund der Gewinnung mittels einer Biopsienadel und der genau in dieser Lokalisation eingezeichneten ROI für die weitere Analyse der Bildgebung zu sehen.

Die Ergebnisse der radiologischen wurden gegenüber der histopathologischen Untersuchungen und umgekehrt verblindet erhoben was unabhängige Daten vorherbringt.

Zudem wurden in vorherigen Arbeiten jeweils lediglich einzelne histologische und immunhistochemische Parameter mit der diffusionsgewichteten Bildgebung verglichen, somit bildet diese Studie eine breite Übersicht in Hinblick auf die unterschiedlichen Zusammenhänge.

4.4. Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante Korrelationen bezüglich der Zellzahl, dem Tumor-Stroma-Verhältnis und der proliferativen Aktivität mit ADC-Werten in Biopsien von hepatozellulären Karzinomen vor jeglicher Form einer Intervention.

Entsprechend anderen Studien kann bei einem hohen ADC-Wert und damit hohem Tumorstroma sowie niedriger proliferativen Aktivität von einem günstigeren Gesamtüberleben und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben ausgegangen werden. Somit ist die diffusionsgewichtete Bildgebung als geeignetes, nicht-invasives Verfahren zur Prädiktion des klinischen Outcome anzusehen und sollte perspektivisch in die Routineuntersuchungen mit eingepflegt werden.

Des Weiteren kann im Rahmen einer nicht-chirurgischen Intervention mit Hilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung aufgrund der reziproken Korrelation mit der Zellzahl ein Rückschluss auf das Ansprechen einer Therapie gezogen werden.

Um ein besseres Bild der Möglichkeiten diffusionsgewichteter Bildgebungen zu bekommen, sollten die hier gewonnenen Erkenntnisse anhand einer größeren Studie inklusive der Betrachtung der Subtypen hepatozellulärer Karzinome, eventueller Unterschiede in den Grading der Tumore und im Vergleich zu anderen Entitäten in der Leber überprüft werden. Auch die tumorinfiltrierenden Lymphozyten, die in

hepatozellulären Karzinomen nur sehr eingeschränkt betrachtet wurden, können erneut miteinbezogen werden.

Diese Arbeit hat das Potential zur Gewinnung histologischer und immunhistochemischer Informationen mit Hilfe eines nicht invasiven Verfahrens, der diffusionsgewichteten Bildgebung, gezeigt und soll daher als Grundlage für weitere, sowohl tiefgründigere, als auch breiter gefächerte Studien dienen.

5. Zusammenfassung

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) spielt eine immer bedeutendere Rolle in der Diagnostik, Charakterisierung und Prognostik maligner Tumore. Hepatozelluläre Karzinome gehören zu den häufigeren und zumeist letalen Krebserkrankungen unter anderem in Deutschland. Ziel dieser Arbeit ist es, die Assoziation der durch die diffusionsgewichtete Bildgebung erlangten Werte des Apparent Diffusions Coefficient (ADC) mit der Zellzahl, dem Tumor-Stroma-Verhältnis, der Expression von Ki67 und der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) in hepatozellulären Karzinomen darzustellen. Hierzu haben wir 53 Patient:innen identifiziert, welche eine präinterventionelle Leberbiopsie erhalten haben. Die Magnetresonanztherapie wurde mit Hilfe eines 1,5 T Scanners mit einer axialen DWI Echo-planar-Sequenz (TR/TE:1959/59, b Werte von 0 und 600 s/mm²) durchgeführt. Für jeden Fall wurden die Bilder mit Dokumentation der Nadelposition bei Biopsie der Zielläsion verwendet, um eine zylindrische Region of Interest (ROI) in genau dieser Lokalisation auf den ADCmaps zu konfigurieren. Die mittleren, minimalen und maximalen ADC Werte wurden ermittelt. Die Bildanalysen wurden unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Radiologen durchgeführt. Für die histologischen Charakteristika wurde das Tumor-Stroma-Verhältnis und die Zellzahl als Mittelwert aus je 5 High Power Fields (HPFs) ermittelt. Zudem wurde die proliferative Aktivität und die TIL mit Hilfe immunhistochemischer Untersuchungen durch Ki67 beziehungsweise CD45 durch zwei erfahrene Pathologen evaluiert. Der Pearson Korrelationskoeffizienten und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) wurden evaluiert. Die Ergebnisse stellen eine inverse Korrelation zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl ($r=-0,683$; $p<0,001$), ADCmin sowie ADCmean und Ki67 ($r=0,250$; $p<0,001$ / $r=0,320$; $p=0,024$) und zusätzlich eine positive Korrelation zwischen ADCmin sowie ADCmean und dem Tumor-Stroma-Verhältnis dar ($r=-0,348$; $p=0,011$ / $r=-0,295$; $p=0,032$). Eine Wechselbeziehung zwischen den ADC-Werten und den TIL konnte nicht bewiesen werden. Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die ADC-Werte als Surrogat-Marker für die Tumorzellzahl, die proliferative Aktivität und das Tumor-Stroma-Verhältnis genutzt werden können und somit die DWI als nicht invasives Medium für die Prognostik hepatozellulärer Karzinome Verwendung finden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahmcai, C., Hu, T., Advand, S., Faghieh, Z., Montazer, M., Safaei, A., Mokhatari, M., Jafari, P., Talei, A., Tahmasebi, S., Ghaderi, A. (01. März 2019). Importance of CD45RO+ tumor-infiltrating lymphocytes in post-operative survival of breast cancer patients. *Cellular Oncology*, S. 343-356.
2. Altman, D. G. (1991). *Statistics for medical research*. London: Chapman & Hall.
3. Aoyagi, T., Shuto, K., Okazumi, S., Hayano, K., Satoh, A., Saitoh, H., Shimada, H., Nabeya, Y., Kazama, T., Matsubara, H. (22. Juni 2012). Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumor stroma and angiogenesis. *European radiology*, S. 1172-1177.
4. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (12. September 2018). Global cancer statistic 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 38 cancers in 185 countries. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, S. 394-424.
5. .., Gong, J., Huang, D., Liu, F., Fu, C., & Tong, T. (Mai 2021). Multiparametric MRI-based radiomics signature for preoperative estimation of tumor-stroma ratio in rectal cancer. *European radiology*, S. 3326-3335.
6. Calderaro, J., Couchy, G., Imbeaud, S., Amaddeo, G., Letouze, E., Blanc, J., Laurent, C., Hajji, Y., Azoulay, D., Bioulac-Sage, P., Nault, J., Zucman-Rossi, J. (Oktober 2017). Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumor classification. *Journal of Hepatology*, S. 727-738.
7. Carr, H. Y., & Purcell, E. M. (1. Mai 1954). Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review*.
8. Chen, L., Zhang, J., Chen, Y., Wang, W., Zhou, X., Yan, X., & Wang, J. (11. Juni 2014). Relationship between Apparent Diffusion Coefficient and Tumor Cellularity in Lung Cancer. *PLOS One*.
9. Cui, X., Chen, H., Cai, S., Tang, Q., & Feng, X. (15. August 2019). Correlation of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion imaging parameters with Ki-67 expression in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Magnetic Resonance Imaging*, S. 80-84.
10. *DESTATIS*. (10. November 2022). Von Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101207015.html> abgerufen

11. Driessen, J. P., Caldas-Magalhaes, J., Janssen, L. M., Pameijer, F. A., Kooij, N., Terhaard, C. H. J., Grolman, W., Philippens, M. E. P. (August 2014). Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology*, S. 456-463.
12. Eida, S., Sumi, M., Sakihama, N., Takahashi, H., & Nakamura, T. (28. Januar 2007). Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *Amerikan Journal of Neuroradiology*, S. 116-121.
13. Federico, L., McGrail, D. J., Bentebibel, S., Haymaker, C., Ravelii, A., Forget, M., Karpinets, T., Jiang, P., Reuben, A., Negrao, M. V., Li, J., Khairullah, R., Zhang, J., Weissferdt, A., Vapoorciyan, A. A., Antonhoff, M. B., Walsh, G., Lin, S.; Futrea A. (01. Januar 2022). Distinct tumor-infiltrating lymphocyte landscapes are associated with clinical outcomes in localized non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, S. 42-56.
14. Fogante, M., Tagliati, C., De Lisa, M., Berardi, R., Giuseppetti, G. M., & Giovagnoni, A. (Juli 2019). Correlation between apparent diffusion coefficient of magnetic resonance imaging and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Radiologia medica*, S. 581-587.
15. Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H., & Stein, H. (15. Januar 1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *International Journal of Cancer*, S. 13-20.
16. Heo, S. H., Jeong, Y. Y., Shin, S. S., Kim, J. W., Lim, H. S., Lee, J. H., Koh, Y. S., Cho, C. K., Kang, H. K. (8. Februar 2010). Apparent Diffusion Coefficient Value of Diffusion-weighted Imaging for Hepatocellular Carcinoma: Correlation with the Histologic Differentiation and the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor. *Korean Journal of Radiology*, S. 295-303.
17. Hu, X., Yang, Z., Liang, H., Ding, Y., Grimm, R., Fu, C., Liu, H., Yan, X., Ji, Y., Zeng, M., Rao, S. (10. November 2016). Whole-tumor MRI histogram analyses of hepatocellular carcinoma: Correlations with Ki-67 labeling index. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, S. 383-392.
18. Hu, Y., Rao, S., Xu, X., Tang, Y., & Zeng, M. (04. April 2018). Grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors: overbroad scope of Ki-67 index according to MRI features. *Abdominal Radiology*, S. 3016-3024.
19. Huang, Z., Meng, X., Xiu, J., Xu, X., Bi, L., Zhang, J., Han, X., Liu, Q. (4. November 2014). MR imaging in hepatocellular carcinoma: correlations between MRI features and molecular marker VEGF. *Medical Oncology*, S. 313.

20. Huang, Z., Xu, X., Meng, X., Hou, Z., Liu, F., Hua, Q., Liu, Q., Xiu, J. (Dezember 2015). Correlations between ADC values and molecular markers of Ki-67 and HIF-1a in hepatocellular carcinoma. *European journal of radiology*, S. 2464-2469.
21. Ikeda, M., Motoori, K., Hanazawa, T., Nagai, Y., Yamamoto, S., Ueda, T., Fanatsu, H., Ito, H. (25. August 2004). Warthin Tumor of the Parotid Gland: Diagnostic Value of MR Imaging with Histopathologic Correlation. *American Journal of Neuroradiology*, S. 1256-1262.
22. Jun, L., Jieyu, W., Ruifang, C., Yang, B., & Xin, L. (31. Januar 2017). The prognostic value of tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian cancer. *Oncotarget*.
23. Kim, J. G., Jang, K. M., Min, G. S., Kang, T. W., Cha, D. I., & Ahn, S. H. (28. May 2019). Questionable correlation of the apparent diffusion coefficient with the histological grade and microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma. *Clinical radiology*, S. 619-627.
24. Kostek, O., Yilmaz, E., Hacıoğlu, M. B., Erdogan, B., Kodaz, H., Bekmez, E. T., Hacibekiroğlu, I., Uzunoglu, S., Tuncbilek, N., Cicin, I. (August 2018). Value of MRI apparent diffusion coefficient for assessment of response to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Journal of B.U.ON*, S. 979-984.
25. Kramme, R., & Nitz, W. R. (2016). *Medizintechnik Verfahren-Systeme-Infrastrukturverarbeitung*. Titisee-Neustadt: Springer.
26. Kumar, A., Watkins, R., & Vilgelm, A. (01. Juni 2021). Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer . *Frontiers in immunology*.
27. Lauwers, G. Y., Terris, B., Balis, U. J., Batts, K. P., Regimbeau, J., Chang, Y., Graeme-Cook, F., Yamabe, H., Ikai, I., Cleary, K. R., Fujita, S., Flejou, J., Nagorndey, D. M. (26. Januar 2002). Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *The American Journal of Surgical Pathology*.
28. Le Bihan, D. (August 2013). Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue Structure. *Radiology*, S. 318-322.
29. Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1. November 1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, S. 401-407.
30. Le Bihan, D., Mangin, J., Poupon, C., Clark, C., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (13. April 2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal Magnetic Resonance Imaging*, S. 534-546.

31. Lee, H., Lee, J. E.,; Jeong, W. G., Ki, S. Y., Park, M. H., Lee, J. S., Nah, Y. K., Lim, H. S. (Februar 2022). Her2-Positive Breast Cancer: Association of MRI and Clinicopathologic Features With Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *American journal of roentgenology*, S. 258-269.
32. Li, H. M., Zhao, S. H., Qiang, J. W., Zhang, G. F., Feng, F., Ma, F. H., Li, Y. A., Gu, W. Y. (November 2017). Diffusion kurtosis imaging for differentiating borderline from malignant epithelial ovarian tumors: Acorrelation with Ki-67 expression. *Journal of magnetic resonance imaging*, S. 1499-1506.
33. Ludwig, J. M., Camacho, J. C., Kokabi, N., Xing, M., & Kim, H. S. (November 2015). The Role of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Locoregional Therapy Outcome Prediction and Response Assessment for Hepatocellular Carcinoma (HCC): The New Era of Functional Imaging Biomarkers. *Diagnostics*, S. 546-563.
34. Luo, Y., Ren, F., Liu, Y., Shi, Z., Tan, Z., Xiong, H., Dang, Y., Chen, G. (15. Juli 2015). Clinicopathological and prognostic significance of high Ki-67 labeling index in hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, S. 10235-10247.
35. Lv, Z., Cai, X., Weng, X., Xiao, H., Du, C., Cheng, J., Zhou, L., Xie, H., Sun, K., Wu, J., Zheng, S. (July 2015). Tumor-stroma ratio is a prognostic factor for survival in hepatocellular carcinoma patients after liver resection or transplantation. *Surgery*, S. 142-150.
36. Matoba, M., Tonami, H., Kondou, T., Yokota, H., Higashi, K., Toga, H., & Sakuma, T. (Mai 2007). Lung carcinoma: diffusion-weighted mr immaging -- preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology*, S. 570-577.
37. Meyer, H.-J., Höhn, A. K., & Surov, A. (29. März 2022). Associations Between ADC and Tumor Infiltrating Lymphocytes, Tumor-Stroma Ratio and Vimentin Expression in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Academic radiology*, S. 107-113.
38. Meyer, H.-J., Hohn, A.-K., Prasse, G., Hoffmann, K.-T., & Surov, A. (September 2021). Associations Between ADC Texture Analysis and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Brain Metastasis - A Preliminary Study. *Anticancer research*, S. 4549-4554.
39. Micchelli, S., Vivekanandan, P., Boitnott, J., Paxlik, T., Choti, M., & Torbenson, M. (1. Februar 2008). Malignant transformation of hepatic adenomas. *Modern Pathology*, S. 491-497.
40. Miyazaki, K., Morine, Y., Yamada, S., Saito, Y., Tokuda, K., Okikawa, S., . . . Shimada, M. (1. Oktober 2021). Stromal tumor-infiltrating lymphocytes level as a prognostic factor for resected intrahepatic cholangiocarcinoma and its prediction by apparent diffusion coefficient. *International Journal of Clinical Onkology*.

41. Mosoley, M. E., Kucharczyk, J., Mintonovitch, J., Cohen, Y., Kurhanewicz, J., Derugin, N., Asgari, H., Norman, D. (11. May 1990). Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *American Journal Of Neuroradiology*, S. 423-429.
42. Natarajan, Y., & El-Serag, H. B. (29. Oktober 2021). Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: A Historical Perspective. *Clinical Liver Disease*.
43. Nzeako, U. C., Goodman, Z. D., & Ishak, K. G. (15. August 1995). Comparison of tumor pathology with duration of survival of North American patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*.
44. Oikawa, T., Ojima, H., Yamasaki, S., Takayama, T., Hirohashi, S., & Sakamoto, M. (Februar 2005). Multistep and multicentric development of hepatocellular carcinoma: histological analysis of 980 resected nodules. *Journal of Hepatology*.
45. Pabst, C. (Januar 2013). Magnetresonanz-Tomographie. *Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie*. Marburg.
46. Padhani, A. R., Liu, G., Koh, D. M., Chenevert, T. L., Thoeny, H. C., Takahara, T., Dzik-Jurasz, A., Ross, B. D., Van Cauteren, M., Collins, D., Hammoud, D. A., Rustin, G. J. S., Taouli, B., Choyke, P. L. (11. Februar 2009). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*, S. 102-125.
47. Robert-Koch-Institut. (11. November 2022). *Zentrum für Krebsregisterdaten*. Von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html abgerufen
48. Robert-Koch-Institut. (11. November 2022). *Zentrum für Krebsregisterdaten*. Von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html abgerufen
49. Santucci, D., Faiella, E., Calabrese, A., Zobel, B. B., Ascione, A., Carbelli, B., Iannello, G., Soda, P., de Felice, C. (15. Oktober 2021). On the Additional Information Provided by 3T-MRI ADC in Prediction Tumor Cellularity and Microscopic Behavior. *Cancers*, S. 5167.
50. Sanyal, A. J., Yoon, S. K., & Lencioni, R. (1. November 2010). The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *The Oncologist*, S. 14-22.
51. Schnappauff, D., Zeile, M., Niederhagen, M. B., Fleige, B., Tunn, P.-U., Hamm, B., & Dudeck, O. (29. Juni 2009). Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. *Journal of magnetic resonance imaging*, S. 1355-1359.

52. Schob, S., Meyer, J., Gawlitza, M., Frydrychowics, C., Müller, W., Preuss, M., Bure, L., Quäschling, U., Hoffmann, K., Surov, A. (29. August 2016). Diffusion-Weighted MRI Reflects Proliferative Activity in Primary CNS Lymphoma. *PLOS ONE*.
53. Semmler, W., Brix, G., Kolem, H., Nitz, W.R., Bock, M., Hauert, F., Fischer, H., Niendorf, H.P., Balzer, T., Reimer, P. (2022). *Magnetresonanztomographie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
54. Shen, L., Zhou, G., Tong, T., Tang, F., Lin, Y., Zhou, J., Wang, Y., Zong, G., Zhang, L. (November 2018). ADC at 3.0 T as a noninvasive biomarker for preoperative prediction of Ki67 expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Clinical imaging*, S. 16-22.
55. Surov, A., Ryl, I., Bartel-Friedrich, S., Wienke, A., & Kösling, S. (22. Mai 2014). Diffusion weighted imaging of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. *Acta radiologica*, S. 587-591.
56. Surov, A., Meyer, H. J., & Wienke, A. (Juli 2017). Correlation Between Minimum Apparent Diffusion Coefficient (ADC_{min}) and Tumor Cellularity: A Metaanalysis. *Anticancer Research*, S. 3807-3810.
57. Surov, A., Pech, M., Omari, J., Fischbach, F., Damm, R., Fischbach, K., Powerski, M., Relja, B., Wienke, A. (27. Januar 2021). Diffusion-Weighted Imaging Reflects Tumor Grading and Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, S. 10-24; DOI: 10.1159/000511384.
58. Swartz, J. E., Driessen, J. P., van Kempen, P. M. W., de Bree, R., Janssen, L. M., Pameijer, F. A., Terhaard, C. H. J., Philipens, M. E. P., Willems, S. (Februar 2018). Influence of tumor and microenvironment characteristics on diffusion-weighted imaging in oropharyngeal carcinoma: A pilot study. *Oral oncology*, S. 9-15.
59. Takenaka, A., Kaji, I., Sasaki, Y., Ishiguro, S., Wada, A., Horai, T., Otani, T., Ishikawa, H. (Juli-August 1999). Usefulness of diagnostic criteria of aspiration cytology of hepatocellular carcinoma. *Acta Cytologica*, S. 610-616.
60. Torbenson, M., Park, Y., Sakamoto, M., Roncalli, M., & Ng, I. (10. November 2022). *BlueBooksOnline*. Von <https://tumoutclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/82> abgerufen.
61. Valkenburg, K., de Groot, A. E., & Pienta, K. J. (Juni 2018). Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, S. 366-381.
62. Wang, J., Takashima, S., Takayama, F., Kawakami, S., Saito, A., Matsushita, T., Momose, M., Ishiyama, T. (September 2001). Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echi-planar MR imaging. *Radiology*, S. 621-630.

63. Wang, W., Guo, Y., Zhong, J., Wang, Q., Wang, X., Wei, H., Li, J., Xiu, P. (28. Januar 2021). The clinical significance of microvascular invasion in the surgical planning and postoperative sequential treatment in hepatocellular carcinoma. *scientific reports*, S. 2415.
64. Warach, S., Chien, D., Li, W., Ronthal, M., & Edelman, R. (September 1992). Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*, S. 1717-1723.
65. Werb, Z., & Lu, P. (August 2015). The Role of Stroma in Tumor Development. *Cancer Journal*, S. 250-253.
66. Wilson, G. K., Tennant, D. A., & McKeating, J. A. (Dezember 2014). Hypoxia inducible factors in liver Disease and hepatocellular carcinoma: current understanding and future directions. *Journal of hepatology*, S. 1397-1406.
67. Wittekind, C. (2020). *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Leipzig: WILEY - VCH.
68. Wu, X., Pertovaara, H., Dastidar, P., Vornanen, M., Paavolainen, L., Marjomäki, V., Järvenpää, R., Eskola, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. (April 2013). ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *European journal of radiology*, S. 158-164.
69. Xu, Q., Wang, C., Yuan, X., Feng, Z., & Han, Z. (23. November 2016). Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Translational Oncology*, S. 10-16.
70. Yamada, S., Morine, Y., Imura, S., Ikemoto, T., Arakawa, Y., Saito, Y., Yoshikawa, M., Miyazaki, K. (12. März 2020). Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*.
71. Yamaguchi, K., Hara, Y., Kitano, I., Hamamoto, T., Kiyomatsu, K., Yamasaki, F., Egashira, R., Nakazono, T., Irie, H. (14. Mai 2019). Tumor-stromal ratio (TSR) of invasive breast cancer: correlation with multi-parametric breast MRI findings. *The British journal of radiology*.
72. Yang, S.-L., Liu, L.-P., Jiang, J.-X., Xiong, Z.-F., He, Q.-J., & Wu, C. (Februar 2014). The correlation of expression levels of HIF-1a and HIF-2a in hepatocellular carcinoma with capsular invasion, portal vein tumor thrombi and patients' clinical outcome. *Japanese journal of clinical oncology*, S. 159-167.
73. Yuan, Y., Zeng, D., Liu, Y., Tao, J., Zhang, Y., Yang, J., Lkhagvadorj, T., Yin, Z., Wang, S. (März 2020). DWI and IVIM are predictors of Ki67 proliferation index: direct comparison of MRI images and pathological slices in a murine model of rhabdomyosarcoma. *European radiology*, S. 1334-1341.

74. Zhang, J., Cui, L., Tang, X., Ren, X., Shi, J., Yang, H., Zhang, Y., Li, Z., Wu, C., Jian, W., Zhao, F., Ti, X., Yin, H. (1. Februar 2014). DW MRI at 3.0 T versus FDG PET/CT for detection of malignant pulmonary tumors. *International journal of Cancer*, S. 606-611.
75. Zunder, S. M., Perez-Lopez, R., de Kok, B. M., Raciti, M. V., van Pelt, G. W., Diesntmann, R., Garcia-Ruiz, A., Meijer, A. C., Gelderblom, H., Tollenaar, R. A., Nuciforo, P., Wasser, M. N., Mesker, W. E. (Dezember 2020). Correlation of the tumor-stroma ratio with diffusion weighted MRI rectal cancer. *European Journal of radiology*.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv mit Geschlechtsverteilung und Alter.....	22
Abbildung 2: Verteilung der ADC-Werte in den untersuchten Läsionen	23
Abbildung 3: Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Aufnahme eines hepatozellulären Karzinoms mit einem Kontrastmittel-Auswaschen in der späten venösen Phase	23
Abbildung 4: Lage der Nadel bei percutaner Leberbiopsie des gleichen hepatozellulären Karzinoms	24
Abbildung 5: ADC-map mit eingezeichneter zylinderförmiger ROI im gleichen hepatozellulären Karzinom.....	24
Abbildung 6: HE-gefärbter Schnitt eines hepatozellulären Karzinoms:.....	25
Abbildung 7: HE-gefärbter Schnitt eines hepatozellulären Karzinoms:.....	26
Abbildung 8 Verteilung der Zellzahl in allen untersuchten HPFs	26
Abbildung 9 Korrelation der Zellzahl gegenüber ADCmin.....	27
Abbildung 10 Korrelation der Zellzahl gegenüber ADCmax.....	28
Abbildung 11 Korrelation der Zellzahl gegenüber ADCmean	28
Abbildung 12 Verteilung des Tumor-Stroma-Verhältnisses in allen HPFs.....	29
Abbildung 13 Korrelation des Tumor-Stroma-Verhältnisses gegenüber ADCmin	30
Abbildung 14 Korrelation des Tumor-Stroma-Verhältnisses gegenüber ADCmean	30
Abbildung 15: Immunhistochemische Untersuchung mittels Ki67	31
Abbildung 16: Immunhistochemische Untersuchung mittels Ki67	32
Abbildung 17: Verteilung der proliferativen Aktivität/Ki67 in allen HPFs	32
Abbildung 18 Korrelation von Ki67 gegenüber ADCmin	33
Abbildung 19: Korrelation von Ki67 gegenüber ADCmean	33
Abbildung 20: Immunhistochemische Untersuchung mittels CD45	34
Abbildung 21: Immunhistochemische Untersuchung mittels CD45	35

Abbildung 22: Verteilung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten/CD45 in allen HPFs35

8. Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Diffusionsgewichtete Bildgebung und histologische Parameter von
hepatozellulären Karzinomen

In der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin und dem Institut für Pathologie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Alexey Surov und Prof. Dr. med. Dörthe Jechorek, ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion ein- gereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Ludwigsburg, den 04.04.2023

Kai Ina Schramm (geb. Eger)

10. Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

