

Aus der Klinik und Poliklinik für Interventionelle und Diagnostische Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg – Universität Mainz

*Deep Learning-basierte
Aszitesquantifikation in der CT-Bildgebung
bei Hepatozellulärem Karzinom –
Machbarkeit und erste Anwendungen*

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg – Universität Mainz

Vorgelegt von

Daniel Bender
aus Siegen

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. P. Drees

Tag der Promotion: 26.02.2026

Nachnutzungslizenz: CC BY 4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 HCC.....	3
2.1.1 Epidemiologie	3
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	6
2.1.3 Diagnostik	9
2.1.4 Staging Systeme und Therapiestratifizierung	13
2.1.5 TACE	16
2.1.5.1 Patient*innenauswahl	16
2.1.5.2 Technische Durchführung.....	16
2.1.5.3 Prognosebestimmung.....	17
2.1.5.4 Rolle der portalen Hypertension	20
2.2 Aszites	21
2.2.1 Aszitesentstehung im Rahmen einer Leberzirrhose	21
2.2.2 Aszites als Prognosefaktor	23
2.3 Grundlagen neuronaler Netzwerke.....	24
3 Material und Methoden.....	25
3.1 Patient*innen	25
3.2 Diagnostik, Behandlung und follow-up	26
3.3 Datenerfassung	26
3.4 Ermittlung der Aszitesvolumina	27
3.5 Statistische Analyse	31
4 Ergebnisse	32
5 Training/ Deep Learning eines neuronalen Netzwerks	52
6 Diskussion	54
7 Zusammenfassung.....	59
8 Literaturverzeichnis	60
9 Danksagung	65
10 Tabellarischer Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

HCC – Hepatozelluläres Karzinom

TACE – Transarterielle Chemoembolisation

CT – Computertomographie

KI – Künstliche Intelligenz

WHO – World Health Organisation

CCC – Cholangiozelluläres Karzinom

RKI – Robert Koch-Institut

ICD – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

NASH – Non-alcoholic steatotic hepatitis (dt. Nicht-alkoholische Steatosis hepatis)

NAFLD – Non-alcoholic fatty liver disease (dt. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)

MASLD – Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (dt. Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Fettlebererkrankung)

MASH – Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (dt. Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis)

HBV – Hepatitis B Virus

HCV – Hepatitis C Virus

STIKO – Ständige Impfkommission

HBsAg – Hepatitis B surface Antigen

AFP – Alpha Feto Protein

MRT – Magnetresonanztomographie

APHE – Arterial Phase Hyperenhancement

CEUS – Contrast Enhanced Ultrasound (dt. Kontrastmittelverstärkte Sonographie)

DEGUM – Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

LI-RADS – Liver Imaging Reporting and Data System

ACR – American College Of Radiology

KM – Kontrastmittel

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

EASL – European Association for the Study of the Liver

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

INR – International Normalized Ratio

BSC – Best Supportive Care

DSA – Digitale Subtraktionsangiographie

PNI – Nutritional Index

VCI – Vena Cava Inferior

VCS – Vena Cava Superior

HVPG – hepatic vein pressure gradient

CEPH – clinically evident portal hypertension

RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SBP – Spontane Bakterielle Peritonitis

OS – Overall survival (dt. medianes Gesamtüberleben)

RIS – Radiologie Informationssystem

HU – Hounsfield Units (dt. Hounsfield Einheiten)

IQR – interquartile range (dt. Interquartilsabstand)

AIH – Autoimmunhepatitis

PBC – Primär Biliäre Cholangitis

PSC – Primär Sklerosierende Cholangitis

AST – Aspartat-Aminotransferase

ALT – Alanin-Aminotransferase

CI – Konfidenzintervall

SD – Standard Deviation (dt. Standardabweichung)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Inzidenz C22 Leberkrebs von 1999 bis 2019 in Deutschland

Abb. 2 Mortalität C22 Leberkrebs von 1999 bis 2019 in Deutschland

Abb. 3 Diagnosealgorithmus HCC

Abb. 4 Therapiestratifizierung EASL

Abb. 5 Berechnung und Interpretation des PNI

Abb. 6 mRECIST

Abb. 7 Aszitesentstehung im Rahmen der Leberzirrhose

Abb. 8 Flowchart der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Abb. 9 Bild a-i: Patient*innenbeispiel 1

Abb. 10 Bild j-r: Patient*innenbeispiel 2

Abb. 11 Boxplots der Albuminkonzentration in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abb. 12 Boxplots der Bilirubinkonzentration in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abb. 13 Boxplots der AST-Konzentration in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abb. 14 Boxplots der INR in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abb. 15 Boxplots der Thrombozytenzahl in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abb. 16 Verteilung der Aszitesvolumina aller Patient*innen mit Aszites (n=102)

Abb. 17 Streudiagramm zur Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Albuminkonzentration

Abb. 18 Streudiagramm zur Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Bilirubinkonzentration

Abb. 19 Überlebenszeitkurve zur Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Gesamtüberleben

Abb. 20A Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patient*innen mit Aszites und ohne Aszites

Abb. 20B Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patient*innen ohne Aszites, mit wenig Aszites (<613,5ml) und mit viel Aszites (>613,5ml) bei allen Patient*innen (n=327)

Abb. 20C Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patient*innen ohne Aszites, mit niedrigem Aszitesvolumen (<300ml) und hohem Aszitesvolumen (>300ml) bei allen Patient*innen (n=327)

Abb. 21 Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum Überleben von Patient*innen ohne Aszites, mit geringem Aszitesvolumen und mit hohem Aszitesvolumen in der Untergruppe der n=166 Patient*innen im BCLC-Stadium B

Abb. 22 Verlauf der Loss-Funktion auf dem Trainingsdatensatz und des DICE-Koeffizienten auf den Validierungsdatensatz während des Trainings

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Geographische Verteilung der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Leberkrebs weltweit

Tab. 2 LI-RADS Kategorien

Tab. 3 ECOG Performance Skala

Tab. 4 Child-Pugh-Kriterien

Tab. 5 ALBI-Score

Tab. 6 mRECIST Klassifizierung

Tab. 7 Ergebnistabelle der Daten aller 327 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen

Tab. 8 Korrelation von Leberfunktion und Tumorleiden

Tab. 9 Cox-Hazard-Regressionsanalyse

Tab. 10 ALBI-Grad vor TACE/ 3 Monate nach TACE

1 Einleitung

Aszites ist definiert als die „Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle“. (1)

Es ist ein multifaktorielles Geschehen und ergibt sich primär aus dem portalvenösen Hochdruck einerseits und dem allmählichen Versagen der Leberfunktion andererseits. (2, 3)

Aszites wird in ca. 5 – 10 % der Patient*innen mit Leberzirrhose pro Jahr diagnostiziert und stellt damit eine der häufigsten Komplikationen dar. (3) Es hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und das Gesamtüberleben. (3) Ein Großteil der Patient*innen mit HCC entwickelt dieses auf Grundlage einer Leberzirrhose. (4) Vorausgegangene Studien konnten diesen negativen Einfluss von Aszites auf das Gesamtüberleben auch bei Patient*innen mit HCC, die sich einer TACE als Erstlinientherapie unterziehen, belegen. (5)

Unklar ist jedoch die Frage, ob nicht nur das Vorhandensein von Aszites, sondern auch dessen Volumen eine Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens zulässt und welche Cut-Off-Werte angenommen werden können, anhand derer man sich im Rahmen der klinischen Risikostratifizierung und damit bei der Wahl des für die individuellen Patient*innen richtigen Therapieregimes orientieren kann. In diesem Rahmen gilt es die Frage zu beantworten, ob es eine signifikante Korrelation zwischen dem ermittelten Aszitesvolumen und dem Gesamtüberleben bzw. der Anzahl durchgeführter TACE Interventionen gibt. Zur Bestimmung von Aszitesvolumina gibt es gegenwärtig zwar einen qualitativen Ansatz im Rahmen der sonografischen Untersuchung der Child-Pugh-Klassifizierung (6), jedoch keine standardisierte Methode zur quantitativen Bestimmung der Aszitesvolumina in den für die Diagnostik und damit die weitere Therapieentscheidung häufig verwendeten Bildgebungen. So auch bei der Computertomographie (CT). Wang et al. haben im Jahre 2017 eine Methode vorgestellt, die es ermöglicht, Aszites mithilfe einer 5-Punkte-Methode zu quantifizieren. (7) Im Rahmen unseres Projekts wurden die Aszitesvolumina in der CT-Bildgebung von 102 therapienaiven Patient*innen, die sich in der Erstlinientherapie einer TACE unterzogen haben, händisch bestimmt und dabei jeweils mehrere hundert Schnittbilder pro Patient*in einzeln gesichtet und mittels einer frei verfügbaren Software manuell segmentiert. Diese Herangehensweise stellt keinen für den Arbeitsalltag realistischen Ansatz dar. Frühere Arbeiten konnten zeigen, dass die KI-gestützte Ermittlung von Volumina einzelner Organe, z.B. der Milz, gut funktioniert und einen Mehrwert für die Diagnostik und die daraus folgenden Therapieentscheidungen bieten kann. (8) Hou et al. haben die Deep Learning-basierte Volumetrierung von Aszites bereits bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen und Leberzirrhose publiziert und mit DICE-Scores von $85.5\% \pm 6.1$ (95% CI: 83.1, 87.8) und $82.6\% \pm 15.3$ (95% CI: 76.4, 88.7) gezeigt, dass dieser Ansatz durchaus erfolgsversprechend ist und die zur Verfügung stehende Technologie große Fortschritte in dieser Hinsicht macht. (9) Diesem Ansatz ähnlich, sollten die für diese Arbeit händisch segmentierten CT-Scans ebenfalls als Grundlage für eine KI-gestützte Lösung zur Bestimmung von Aszitesvolumina bei Patient*innen mit HCC dienen. Ziel war es also, ein

neuronales Netz dahingehend zu trainieren und eine alltagstaugliche Methode zur Volumetrierung der Aszitesmenge aufzuzeigen und in diesem Zuge den Einfluss der Menge der Aszites auf das Gesamtüberleben und die Interventionstauglichkeit der eingeschlossenen Patient*innen zu untersuchen.

Im Folgenden wird zunächst eine Auswahl der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesen Themen erläutert und anschließend werden die Ergebnisse unserer Studie dargestellt. Darüber hinaus folgt eine Darstellung des Trainings eines neuronalen Netzwerks und die damit erzielten Ergebnisse. Abschließend folgt eine Diskussion mit Ausblick auf mögliche weitere Fragestellungen, die sich mit dieser Arbeit ergeben haben.

2 Literaturdiskussion

2.1 HCC

2.1.1 Epidemiologie

Das Global Cancer Observatory der World Health Organisation (WHO) präsentiert für das Jahr 2020 eine weltweite Inzidenz von Leberkarzinomen von 9,5 pro 100.000 Einwohner*innen und eine Mortalität von 8,7 pro 100.000 Einwohner*innen. (10) In absoluten Zahlen beutet dies, dass 2020 weltweit über 905.000 Menschen an einem Lebertumor als primären Tumor erkrankt und mehr als 830.000 Menschen daran verstorben sind. (10) Unter Leberzellkarzinomen sind dabei Hepatozelluläre Karzinome (HCC) und intrahepatische Cholangiokarzinome (CCC) zusammengefasst. (10)¹

Damit liegen die weltweiten Daten etwas über denen Westeuropas, wo im Jahre 2020 die Inzidenz bei 8,6 pro 100.000 Einwohner*innen und die Sterblichkeit bei 2,6 pro 100.000 Einwohner*innen lag. (10) Die weltweit höchste Inzidenz zeigt sich mit 17,8 pro 100.000 Einwohnern in Ostasien, wo auch die Sterblichkeit mit 16,1 pro 100.000 Einwohner*innen am höchsten ist. (10) An zweiter Stelle liegen die Länder Nordafrikas, wo die Inzidenz im Jahre 2020 bei 15,2 pro 100.000 Einwohner*innen und die Sterblichkeit bei 14,5 pro 100.000 Einwohner*innen lag. (10)

Laut Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen die jüngsten Daten für Deutschland eine Inzidenz für Leberkrebs von 9,8 pro 100.000 Männern bzw. 3,6 pro 100.000 Frauen im Jahr 2019. (11)²

¹ Nachtrag: Die Daten entsprechen dem Stand der Abfrage im November 2023. Die aktuellen Zahlen für 2022 weisen eine weltweite Inzidenz von 8,6 pro 100.000 Einwohner*innen und eine weltweite Mortalität von 7,4 pro 100.000 Einwohner*innen auf. Zugriff am 02.12.2025. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/11-liver-and-intrahepatic-bile-ducts-fact-sheet.pdf>.

² Nachtrag: Die Daten entsprechen dem Stand der Abfrage im November 2023. Rückwirkend wurden die Daten für das Jahr 2019 in Deutschland auf eine Inzidenz von 10,7 pro 100.000 männlichen Einwohnern und 3,9 pro 100.000 weiblichen Einwohnerinnen angepasst. Neuere epidemiologische Daten für das Jahr 2023 in Deutschland zeigen eine Inzidenz von 9,4 pro 100.000 männlichen Einwohnern und 3,8 pro 100.000 weiblichen Einwohnerinnen. Zugriff am 02.12.2025. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.

Insgesamt traten 2019 somit rund 9.600 Neuerkrankungen mit der ICD-10-Diagnose „C22 Leberzellkarzinom“ in Deutschland auf. (11) Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 18% unter der männlichen und bei 14% unter der weiblichen Bevölkerung. (11) Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug lediglich 11% bzw. 12%. (11) Aus den absoluten Sterbefällen im Jahr 2019 ergibt sich eine Sterberate von 7,9 pro 100.000 Männern und eine Sterberate von 3,0 pro 100.000 Frauen. (11)³

Insgesamt handelt es sich bei der ICD Diagnose C22 zu über 90% um ein HCC. (4)

Abbildung 1 auf der nachfolgenden Seite zeigt die Entwicklung der Inzidenz der Diagnose „C22 Leberkrebs“ der Jahre 1999 bis 2019, während Abbildung 2 die Entwicklung der Mortalität derselben Diagnose im oben genannten Zeitraum darstellt. Die Entwicklung beider Parameter über mehr als 20 Jahre zeigt insgesamt, dass sich trotz Fortschritten hinsichtlich der Diagnostik und der Behandlung von Leberkrebs sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität auf einem stabilen Niveau halten und nur leichte Tendenzen zu erkennen sind. Insgesamt sind im Jahr 2020 9.958.133 Menschen an einer Tumorerkrankung verstorben. (6) Lebertumore belegen mit einem Anteil von 8,3% weltweit den dritten Platz der zum Tode führenden Krebserkrankungen. (6)⁴

Abschließend lässt sich außerdem festhalten, dass die Geschlechterverteilung des HCC bei ca. 3:1 Männern zu Frauen liegt. (6)

³ Nachtrag: Die Mortalität hat sich für das Jahr 2019 in Deutschland rückwirkend nicht geändert. Neuere Zahlen für das Jahr 2024 in Deutschland zeigen eine Mortalität von 7,6 pro 100.000 männlichen Einwohnern und 3,2 pro 100.000 weiblichen Einwohnerinnen. Zugriff am 02.12.2025. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.

⁴ Nachtrag: Die Daten entsprechen dem Stand der Abfrage im November 2023. Laut aktuellen Zahlen sind im Jahre 2022 9.743.832 Menschen an einer Tumorerkrankung verstorben. Mit einem Anteil von 7,8% belegen Lebertumore auch im Jahre 2022 weiterhin den dritten Platz unter den zum Tode führenden Krebserkrankungen. Zugriff am 02.12.2025. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/11-liver-and-intrahepatic-bile-ducts-fact-sheet.pdf>.

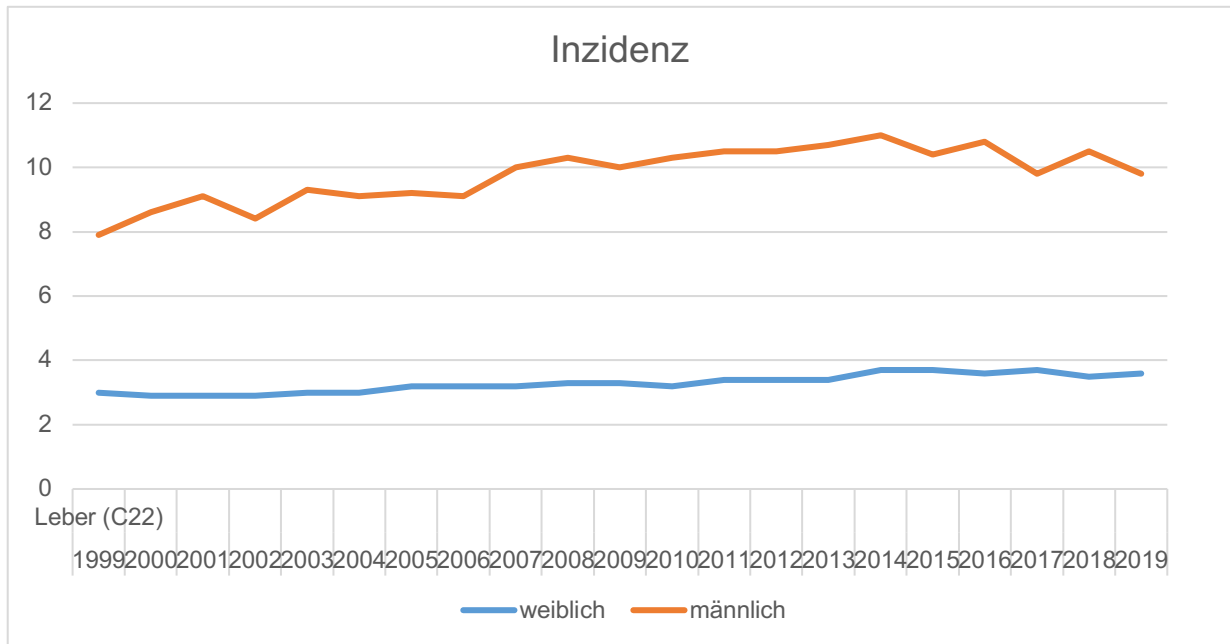


Abb. 1: Inzidenz C22 Leberkrebs von 1999 bis 2019 in Deutschland nach Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (12)

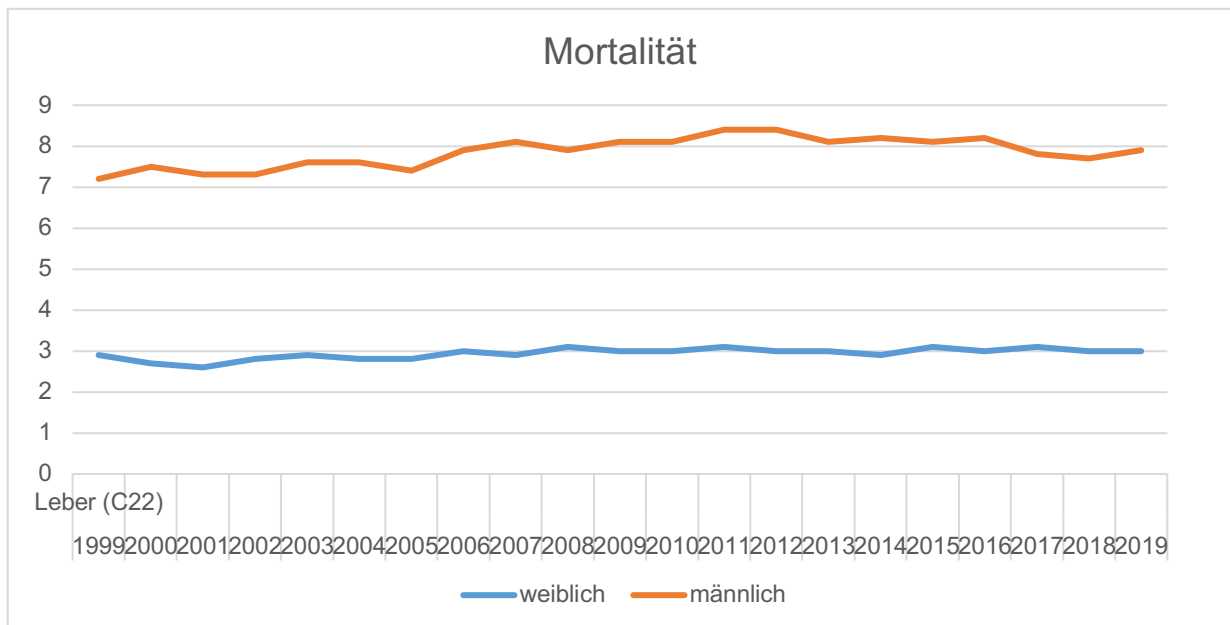


Abb. 2: Mortalität C22 Leberkrebs von 1999 bis 2019 in Deutschland nach Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (13)

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Region	Risikofaktoren (%)			
	<i>Alkohol</i>	<i>HBV</i>	<i>HCV</i>	<i>Andere</i>
<i>Westeuropa</i>	32	13	44	10
<i>Zentraleuropa</i>	46	15	29	10
<i>Osteuropa</i>	53	15	24	8
<i>Nordamerika</i>	37	9	31	23
<i>Lateinamerika</i>	23	45	12	20
<i>Ostasien</i>	32	41	9	18
<i>Asia-Pacific</i>	18	22	55	6
<i>Südostasien</i>	31	26	22	21
<i>Nordafrika, Naher Osten</i>	13	27	44	16
<i>Südafrika (Subsahara)</i>	40	29	20	11
<i>Westafrika (Subsahara)</i>	29	45	11	15

Tab. 1: Geographische Verteilung der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Leberkrebs weltweit modifiziert nach (14)

Das Hepatozelluläre Karzinom ist die häufigste maligne Neubildung der Leber. (11) Die Epidemiologie zeigt, dass es geographische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz und der Mortalität von Lebertumoren gibt. Diese Differenzen lassen sich auch anhand der in Tabelle 1 dargestellten unterschiedlichen Risikofaktoren, aufgeteilt in verschiedene Regionen der Welt, aufzeigen. So wird dargelegt, dass die Hauptursachen für die Entstehung eines Lebertumors Alkoholkonsum oder eine Infektion mit dem Hepatitis B- oder C-Virus sind. Unter „Andere“ zusammengefasst sind Risikofaktoren wie die Vergiftung mit dem Aflatoxin oder ein Alpha-1-Antitrypsin Mangel. Die regionalen Unterschiede lassen sich anhand der Prävalenz viraler Hepatitis-Infektionen in den jeweiligen Teilen der Welt erklären.

Insgesamt werden Alkoholkonsum, Übergewicht, Diabetes und die daraus resultierende Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (engl. Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) bzw. Nicht-

alkoholische Steatosis Hepatis (NASH)⁵ als relevante Risikofaktoren für die Genese eines Lebertumors in der westlichen Welt betrachtet. (15, 16)

Über 90% der Lebertumore entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose. (6) Das höchste Risiko besteht dabei für Patient*innen, deren Leberzirrhose eine chronische Hepatitis B Virus - Infektion oder eine Hepatitis C Virus - Infektion zugrunde liegt. (6) So geht etwa der Hälfte der HCC eine Infektion mit dem Hepatitis B Virus voraus, während ca. 25% der HCC-Fälle auf dem Boden einer Hepatitis C Virus - Infektion entstehen. (6)

Langzeitstudien zeigen ein Lebenszeitrisiko von ca. 33% für Patient*innen, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, ein HCC zu entwickeln. (17)

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit einer Hepatitis als Ursache für die Leberzirrhose ein Einjahresrisiko von 2% (HBV) bzw. 3-8% (HCV) haben, ein HCC zu entwickeln. Somit liegt dieses über dem allgemeinen Risiko für Patient*innen mit Leberzirrhose, das mit einem Einjahresrisiko von 1-8% beziffert wird. (18)

Primärpräventiv empfiehlt die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ eine der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Institut (RKI) entsprechenden Impfung gegen das HBV ab dem 2. Lebensmonat bzw. innerhalb der ersten 12 Lebensstunden des Kindes bei HBsAg positiven Müttern oder Müttern mit unklarem Immunstatus sowie Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z.B. Mitarbeitenden des Gesundheitswesens. (19)

Ebenso ist nach der aktuellen S3-Leitlinie die kausale Therapie einer chronischen Lebererkrankungen anzustreben. (19) Im Falle einer viralen Hepatitis mithilfe einer antiviralen Therapie nach den aktuellen Empfehlungen. (19)

Nach einer Arbeit von Kennedy et al. konnte der Konsum von mehr als drei Tassen koffeinhaltigem Kaffee am Tag eine Risikoreduktion von 35% für die Entstehung eines HCC mit sich bringen. (20)

Laut S3-Leitlinie soll vor allem Risikogruppen, also Patient*innen mit einer bestehenden Leberzirrhose, die Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm angeboten werden. (19) Dabei ist die Genese der Leberzirrhose nicht relevant. (19)

⁵ Nachtrag: In einem im Jahre 2023 veröffentlichten Konsensus-Statement führender Fachgesellschaften wurde die Nomenklatur aufgrund höherer Präzision und der Vermeidung stigmatisierender Sprache von NAFLD/ NASH angepasst zu *Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Fettlebererkrankung* (engl. *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD*) bzw. *Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis* (engl. *Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH*). Vgl. (16).

Das Früherkennungsprogramm hat zum Ziel, dass ein HCC so früh wie möglich erkannt und dementsprechend behandelt werden kann und somit die Überlebensrate der Patient*innen gesteigert wird. (19)

Die S3-Leitlinie empfiehlt zur Früherkennung eine Ultraschalluntersuchung der Leber sowie eine Bestimmung des AFP (Alpha Feto Protein) alle sechs Monate. (19)

Song et al. haben für Patient*innen, deren Leberzirrhose auf dem Boden einer Hepatitis B-Infektion entstanden ist, eine Senkung der Mortalität um 37% durch ein Früherkennungsprogramm festgestellt. (21)

Eine frühzeitige Diagnosestellung bestimmt maßgeblich den Verlauf der Erkrankung. Llovet et al. konnten zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patient*innen, deren HCC im Rahmen eines Früherkennungsprogrammes diagnostiziert wird, bei 50 % liegt. (22) Wenn bereits erste Symptome auftreten, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 0-10 %. (22)

2.1.3 Diagnostik

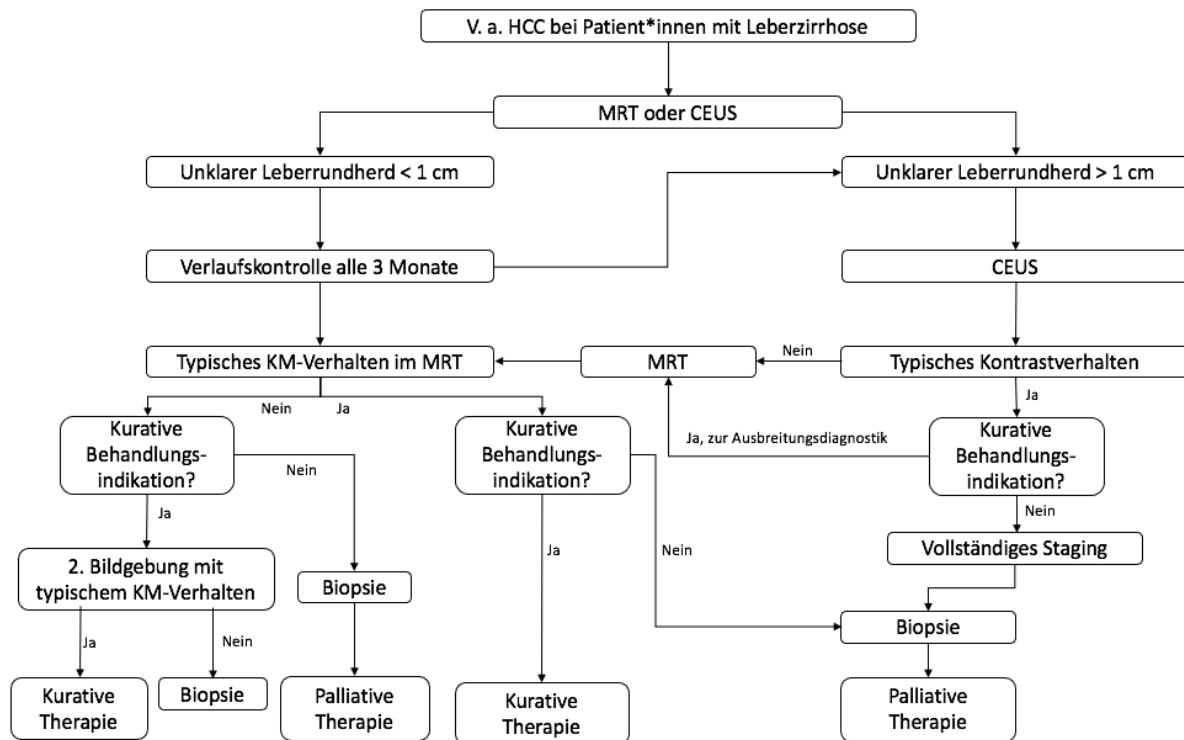


Abb. 3: Diagnosealgorithmus HCC modifiziert nach (19)

Die Autor*innen des Leitlinienprogramms Onkologie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms haben einen Diagnosealgorithmus entwickelt, der bei verdächtigen Leberknoten bei Patient*innen mit einer bestehenden Leberzirrhose anzuwenden ist. Dieser ist in Abbildung 3 dargestellt und wurde modifiziert aus der aktuellen Version von August 2023.

Darin ist zu erkennen, dass in der Diagnostik des HCC bei Patient*innen mit Leberzirrhose neben der Biopsie und Histopathologie vor allem die kontrastmittel-basierte Bildgebung mittels kontrastmittelverstärktem Ultraschall (engl. Contrast Enhanced Ultrasound; CEUS), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) eine führende Rolle spielt. (19)

Dabei basiert die Erkennung eines HCC auf dessen typischer Dynamik im Kontrastmittelverhalten in Form einer Hypervaskularisation in der arteriellen Phase (engl. Arterial Phase Hyperenhancement; APHE) und einem Auswaschen („Wash-Out“) in der portalvenösen Phase bis hin zur Kontrastumkehr in der spätvenösen Phase. (23)

Auch van der Pol et al. haben gezeigt, dass APHE (Arterial Phase Hyperenhancement) und ein Wash-Out in der venösen Phase signifikant mit dem Vorhandensein eines HCC assoziiert sind. (24)

Das charakteristische Perfusionsverhalten kann sowohl in MRT als auch in CT oder kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) analysiert werden. (19)

Giorgio et al. konnten zeigen, dass die kontrastmittelverstärkte Ultraschalldiagnostik des HCC eine Sensitivität von über 94% bei einer Spezifität von 100% bei der Feststellung von arteriellem Hyperenhancement in Leberherden ≤ 20 mm aufweist und somit eine sinnvolle und zeitsparende sowie kostengünstige Alternative zur kontrastmittelgestützten Schnittbildgebung ist. (25)

Auch eine prospektive Multicenter DEGUM Studie von Schellhaas et al. aus dem Jahre 2021 kam zu dem Ergebnis, dass die kontrastmittelgestützte Sonographie eine Sensitivität von über 90% und eine Spezifität von 64% im Vergleich zum histopathologischen Goldstandard mittels Biopsie erzielen kann. (26) Der positiv-prädiktive Wert lag dabei bei rund 90%. (26)

Eine Metaanalyse von Roberts et al. aus dem Jahre 2018 zeigte bei der Diagnostik eines HCC eine Sensitivität von 82% in der MRT verglichen mit einer Sensitivität von 66% in der CT bei einer nahezu identischen Spezifität (92% bzw. 91%). (27)

Vor allem bei der Diagnostik hepatischer Läsionen <10 mm konnte man einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Sensitivität zugunsten der MRT im Vergleich zur CT bei insgesamt ähnlicher Spezifität feststellen. (28)

Sofern ein Befund in der CT- oder MRT-Bildgebung unklar ist, empfiehlt der Konsens der aktuellen S3-Leitlinie eine weitere Bildgebung mit dem Verfahren, welches bis dahin noch keine Anwendung gefunden hat. (19) Die lokale Ausbreitungsdiagnostik soll aufgrund der besseren Darstellung der Leber anhand einer dynamischen MRT-Bildgebung erfolgen. (19)

Die MRT ist die leitlinienkonforme Bildgebung, wie in Abbildung 3 dargestellt. Aufgrund der höheren Verfügbarkeit sowie der kürzeren Dauer der Untersuchung hat die kontrastmittelgestützte CT jedoch weiterhin einen hohen Stellenwert bei der Diagnostik des HCC. (19)

Das LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) ist ein System zur standardisierten Interpretation radiologischer Bildgebung bei der Diagnose des HCC in Hochrisikogruppen. (29) Darunter sind diejenigen Patient*innen zu verstehen, die bereits eine Leberzirrhose haben, an einer chronischen Hepatitis B-Infektion leiden oder ein bereits diagnostiziertes HCC vorliegt. (29) Ferner zählen Patient*innen dazu, die aktuell auf eine Lebertransplantation warten oder bereits transplantiert wurden. (29)

LI-RADS-Kategorie	Interpretation
LR-NC	Nicht kategorisierbar
LR-1	Definitiv benigne
LR-2	Wahrscheinlich benigne
LR-3	Mittlere Wahrscheinlichkeit für Malignität (20-40%)
LR-M	Wahrscheinlich oder definitiv maligne, nicht unbedingt HCC
LR-4	Wahrscheinlich HCC (60-70%)
LR-5	Definitiv HCC (ca. 95%)
LR-TIV	Tumorinfiltration in Vene

Tab. 2: LI-RADS Kategorien modifiziert nach (29)

Das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) wurde im Jahre 2011 vom American College Of Radiology (ACR) erstmals veröffentlicht und fortlaufend weiterentwickelt. (29) Seitdem hat es die Standardisierung von Befunden und Terminologie, eine Vereinfachung der Kommunikation zwischen Behandelnden sowie die Vereinfachung von Qualitätssicherung und Forschung zum Ziel. Die jüngste Version stammt aus dem Jahre 2018. (29)

Die darin enthaltenen und in Tabelle 2 dargestellten Kategorien LR-1 bis LR-5 sowie LR-NC, LR-M und LR-TIV erlauben eine Klassifizierung der in der Bildgebung entdeckten Herde unter Einbeziehung von fünf Kriterien bei Patient*innen, die ein hohes Risiko für die Entstehung eines HCC haben. (29) Die jeweilige Kategorie drückt dabei auch eine Wahrscheinlichkeit aus, zu der es sich bei der Läsion um ein HCC, eine andere maligne Läsion oder einen benignen Befund handelt. (29)

Das erste Kriterium ist das arterielle Hyperenhancement (APHE), welches sich in der arteriellen Phase einer Schnittbildgebung darstellt und mit einer gesteigerten Aufnahme von Kontrastmittel in der Läsion einhergeht. (30) Nur wenn dieses vorliegt, ist in den LIRADS-Kriterien die Kategorie 5 (definitiv HCC) erreichbar. (30) Das sogenannte „Wash-Out“ ist ein weiteres Kriterium und beschreibt eine rasche Abnahme der Kontrastmittelanreicherung in der Läsion im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym in der portalvenösen Phase der Schnittbildgebung. (30) Darauf folgt ein Hypoenhancement der Läsion. (30) In dieser Phase kann ebenso eine glatte Bekapselung der Läsion durch die Anreicherung mit Kontrastmittel am Rand der Läsion zum Vorschein treten, was ein weiteres Kriterium darstellt. (30)

Zuletzt werden die Größe in Form des Durchmessers der Läsion inklusive Kapsel sowie die Größenzunahme von >50% in höchstens sechs Monaten als weitere Kriterien herangezogen. (30) Letzteres setzt jedoch Voraufnahmen zum Vergleich voraus. (30)

2.1.4 Staging Systeme und Therapiestratifizierung

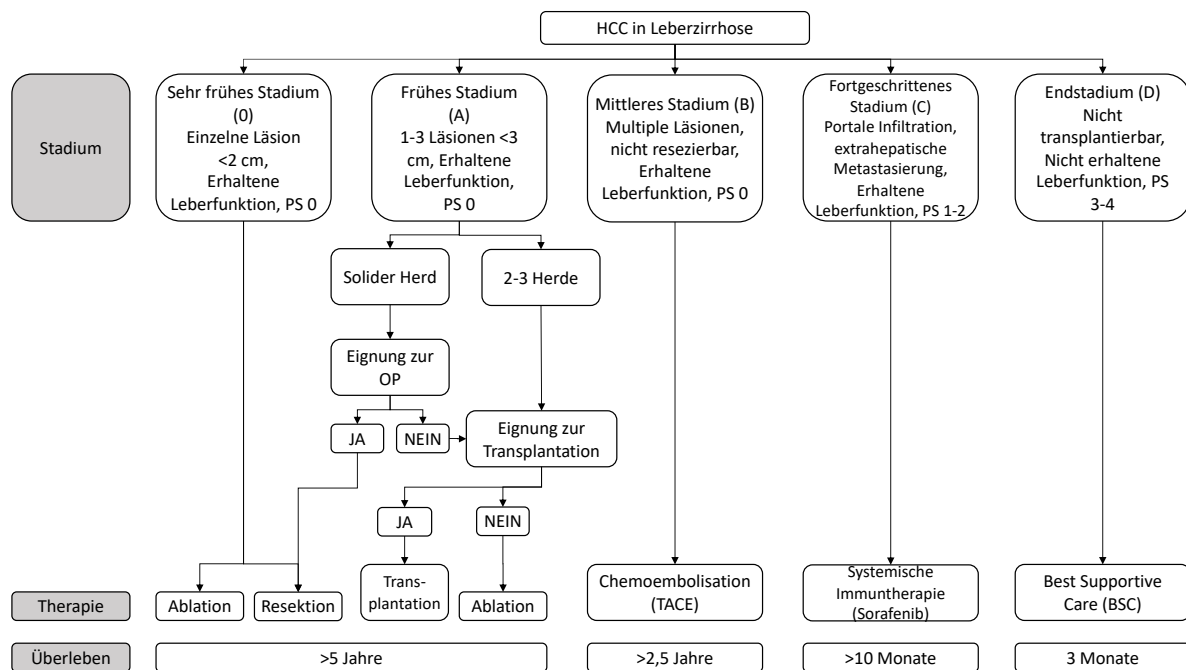


Abb. 4: Therapiestratifizierung EASL modifiziert nach (4) (PS = Performance Status)

Nach Diagnosestellung ist die Beurteilung des Progresses eine wichtige Voraussetzung für die Wahl der richtigen und für die Patient*innen sinnvollsten Therapieoption. (19) Dabei stellt das HCC mit zwei potentiell tödlichen Faktoren, das Karzinom selbst und die meist zugrundeliegende Leberzirrhose, eine besonders schwierig zu prognostizierende und kritische Tumorentität dar. Dementsprechend wird im Rahmen der Therapiestratifizierung neben der Ausprägung des Tumorherdes ebenso die noch verbliebene Leberfunktion berücksichtigt. (31)

Zu diesem Zweck gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Stagingssysteme (z.B. Italian Liver Cancer, Hong Kong Liver Cancer, Chinese Liver Cancer). (31) Das am häufigsten verwendete Stagingssystem ist das Barcelona Clinic Liver Cancer-System (BCLC). Es wurde 1999 veröffentlicht und ist seitdem vielfach validiert worden. (31)

Das BCLC wird in den aktuellen Clinical Practice Guidelines der European Association for the Study Of The Liver (EASL) ebenso wie von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, da es neben dem Tumorstatus auch die Leberfunktion und eine Einschätzung des Gesundheits- und Allgemeinzustandes berücksichtigt. (4, 19)

Das BCLC teilt den Progress des Tumors in die 5 Kategorien 0 und A-D ein, wie in Abbildung 4 zu sehen. (32)

Diese Einteilung ergibt sich aus mehreren Parametern. Zur Kategorisierung des Tumorprogress und der damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität wird die European Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Skala herangezogen. Die Child-Pugh-Kriterien finden Anwendung zur Klassifikation der Leberzirrhose. (4)

Erstere ist in der folgenden Tabelle 2 dargestellt und wurde erstmals 1982 veröffentlicht. (33)

Grad	ECOG
0	Normale uneingeschränkte Aktivität, so wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung. Gehfähigkeit erhalten. Leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit).
2	Gehfähigkeit erhalten. Selbstversorgung ist möglich, aber keine Arbeitsfähigkeit. Kann in mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich. In 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlige Pflegebedürftigkeit. Keine Selbstversorgung möglich. Völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod.

Tab. 3: ECOG Performance Skala modifiziert nach (33)

Die Child-Pugh-Kriterien wurden im Jahre 1964 von Charles Gardner Child und Jeremiah G. Turcotte als Stadien zur Einteilung der Leberzirrhose entwickelt und veröffentlicht. (34) Diese wurden im Jahre 1972 dann von Pugh zu den heute als solche bekannten Child-Pugh-Kriterien modifiziert. (34)

Die Child-Pugh-Kriterien teilen die Leberzirrhose anhand der Schwere der Klinik in verschiedene Stadien ein. Dabei steht Child-Pugh A für das mildeste Stadium mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 100%, Child-Pugh B steht für das mittlere Stadium mit einer Einjahresüberlebensrate von ca. 85% und Child-Pugh C steht für das schwerste Stadium einer Leberzirrhose mit einer Einjahresüberlebensrate von ca. 35%. (6)

Hierbei werden 5 Kriterien einbezogen. Dazu zählen das Albumin im Serum, das Bilirubin im Serum, der Quick-Wert bzw. INR, das Vorhandensein und die Ausprägung von Aszites im Ultraschall sowie der Schweregrad einer möglichen Enzephalopathie. (6) Tabelle 3 zeigt die Verteilung der jeweiligen Punkte und die sich daraus ergebende Einteilung in die Stadien Child A, B oder C. (6)

Child-Pugh-Kriterien

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
Quick (%) bzw. INR	>70/ <1,7	40 - 70/ 1,7 - 2,3	<40/ >2,3
Aszites (Sonografie)	0	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	0	I - II	III - IV
Addition der erreichten Punkte:			
	Punktzahl	Child-Pugh-Stadium	
	5 - 6	A	
	7 - 9	B	
	10 - 15	C	

Tab. 4: Child-Pugh-Kriterien modifiziert nach (6)

Dem in Abbildung 4 dargestellten Entscheidungsbaum zufolge lässt sich dann mittels Beantwortung der Fragen nach der Beschaffenheit und Anzahl der Leberherde, der Eignung der Patient*innen für eine Operation und ob eine Lebertransplantation geplant ist, die für die Patient*innen in deren jeweiligem Stadium optimale Therapie stratifizieren. Für Patient*innen im BCLC-Stadium 0 kommen dementsprechend eine Ablation oder eine Resektion infrage, Patient*innen im BCLC-Stadium A stehen entsprechend ihres Risikoprofils eine Ablation, eine Resektion oder eine Lebertransplantation zur Verfügung. Patient*innen im BCLC-Stadium B wird eine Chemoembolisation empfohlen, Patient*innen im BCLC-Stadium C eine systemische Therapie und Patient*innen im BCLC-Stadium D eine palliative Therapie in Form von Best Supportive Care (BSC).

Die TNM-Klassifikation ist ein weiteres in der Onkologie gängiges Staging-Instrument. Dieses kommt beim Staging des HCC jedoch nur bedingt infrage, da es dafür einen chirurgischen Eingriff zum Erhalt der histopathologischen Informationen benötigte, welcher in den regulären Diagnostik-Algorithmen zur Therapiefindung nur bedingt eine Rolle spielt. (4) Darüber hinaus evaluiert auch die TNM-Klassifikation weder die verbliebene Leberfunktion noch die Lebensqualität nach ECOG oder ähnliches. (4)

2.1.5 TACE

2.1.5.1 *Patient*innenauswahl*

Wie bereits unter 2.1.4 erläutert, stellt die BCLC für unterschiedliche Stadien und damit für die unterschiedliche Ausprägung und Krankheitslast des HCC diverse Therapieoptionen in Aussicht. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist als Erstlinientherapie empfohlen für Patient*innen im BCLC-Stadium B. (4) Darüber hinaus kommt die TACE auch für Patient*innen der BCLC-Stadien 0 und A infrage, sofern bei diesen weder eine Ablation noch eine Resektion möglich sind. (19) Für die Durchführung einer TACE wird vorausgesetzt, dass die Leberfunktion weitestgehend erhalten ist (Child-Pugh A oder B), der Allgemeinzustand nicht maßgeblich reduziert ist (ECOG < 2) und keine extrahepatischen Metastasen oder eine Tumordinfiltration der Vena portae vorliegen. (19) Überdies soll der Tumorherd in der kontrastmittelgestützten Bildgebung nicht hypovaskularisiert erscheinen, da die Vaskularisierung eine entscheidende Voraussetzung für die Durchführung und den Erfolg der TACE ist. (19)

2.1.5.2 *Technische Durchführung*

Die TACE umfasst mehrere Arbeitsschritte. Nach Überprüfung und Sicherstellung der Indikation und der frühzeitig erfolgten Aufklärung der Patient*innen inklusive ausreichender Bedenkzeit schließen sich eine sachgerechte Desinfektion der Leistenregionen und das sterile Ankleiden des interventionell tätigen Radiologen an. Die TACE wird unter sterilen Bedingungen in den Räumlichkeiten einer interventionellen Radiologie bzw. Angiographie durchgeführt. Nach perkutaner Punktion einer Arterie erfolgt die Etablierung einer transarteriellen Zugangsschleuse. (35) Dabei sind die Aa. femorales, die Aa. radiales oder auch die Aa. brachiales mögliche Arterien zur Punktion. Die Auswahl der geeignetsten Arterie erfolgt individuell. Nach Etablierung der Zugangsschleuse werden die Leberarterien mithilfe eines Selektivkatheters (4-5 Ch) unter kontrastmittel-gestützter Kontrolle in Form der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) über die Aorta und den Truncus coeliacus sondiert. (35) Ab diesem Punkt wird ein Superselektivkatheter (2,3 - 3 Ch) verwendet, welcher eine Sondierung der Segmentarterien der Leber erlaubt und damit näher an den Tumorherd gelangt. (35) Idealerweise stellt sich dann angiografisch ein sogenannter Tumorblush dar. Dieser ist bedingt durch die charakteristisch starke Vaskularisierung der Tumorherde. (36) Nach Sondierung der den Tumor versorgenden Arterien werden entweder mit Chemotherapeutikum beladene Partikel oder ein Gemisch aus einem Chemotherapeutikum (z.B. Mitomycin) und Lipiodol, ein ölhaltiges Kontrastmittel als Embolisat zum Verschluss des Gefäßastes, lokal in die

entsprechenden Arterien infundiert. (36) Die Kombination der beiden Medikamente hat sich mit Blick auf das Gesamtüberleben als vorteilhaft gegenüber der alleinigen Applikation eines Chemotherapeutikums erwiesen. (37)

Diese Vorgehensweise bietet zwei Vorteile. Zum einen wird das übrige Leberparenchym primär durch die Vena portae und deren Äste versorgt, sodass eine Embolisation der Äste der Leberarterien nur zur Minderversorgung des Tumorherdes und kaum zu einer Ischämie des gesunden Lebergewebes führt. (36) Zum anderen wirkt das infundierte Chemotherapeutikum nur lokal am Tumorherd und erzeugt damit nur geringe systemische Nebenwirkungen. (36) Im Anschluss wird eine post TACE-CT zur Darstellung der erzielten Resultate durchgeführt. Vogl et al. konnten zeigen, dass die Überlebensrate auch vom Grad der Sättigung des Tumors mit Lipiodol abhängig ist. (38)

Zu beachten ist, dass Lipiodol eine gewisse therapeutische Breite besitzt, deren Grenzen es einzuhalten gilt. So haben Matsou et al. belegt, dass Tumore mit einem Durchmesser von <5cm mit mindestens 5ml Lipiodol versorgt werden müssen, damit es zu einer ausreichenden Nekrose und damit zu einer Minderung des Tumorwachstums kommt. (39) Sollten jedoch mehr als 10ml appliziert werden, steigt die Gefahr der Beeinträchtigung des umliegenden Lebergewebes und damit einer Verschlechterung von dessen Funktion. (39)

2.1.5.3 Prognosebestimmung

Bei der unter 2.1.4 dargestellten Therapiestratifizierung der EASL spielt vor allem der Child-Pugh-Score in Verbindung mit dem ECOG die entscheidende Rolle hinsichtlich der Prognosebestimmung und damit der Wahl der richtigen Therapie für die Patient*innen mit HCC. Ebenfalls dargestellt wurde, dass laut BCLC die TACE das Standardtherapieverfahren für Patient*innen im BCLC Stadium B ist. Dieses Stadium fasst jedoch eine Vielzahl an Patient*innen zusammen, deren Tumorleiden und Leberfunktion stark variieren können. (40-42)

Der im Jahre 1980 von Buzby et al. entwickelte Prognostic Nutritional Index (PNI) hat sich als sinnvolles Instrument zur Prognostik des Krankheitsverlaufs und des Gesamtüberlebens herausgestellt. (43) Ursprünglich für die Viszeralchirurgie gedacht, lässt sich der PNI auf eine Vielzahl von Krebsleiden anwenden. (44) So auch auf das HCC. (45) Abbildung 5 zeigt die Berechnung und Interpretation des PNI.

Berechnung und Interpretation des PNI ergeben sich wie folgt: (46)

$$PNI = \text{Serumalbumin (g/dl)} + (0,005 * \text{Anzahl Lymphozyten (pro mm}^3))$$

PNI \geq 50: Normal

PNI < 50: Leichte Mangelernährung

PNI < 45: Moderate bis Schwere Mangelernährung

PNI < 40: Schwere Mangelernährung

Abb. 5: Berechnung und Interpretation des PNI

Müller et al. haben den PNI mit anderen Scores zur Prognosebestimmung bei Patient*innen mit HCC, die sich einer TACE als Erstlinientherapie unterziehen, verglichen und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass der PNI eine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben zeigt und damit ein sinnvolles Instrument zur Prognosebestimmung innerhalb der oben genannten Population darstellt. (47)

Im Jahre 2015 wurde von Johnson et al. der ALBI als Verlaufsparmeter für Patient*innen mit HCC entwickelt. (48) Dieser Score errechnet sich wie folgt aus den Laborwerten für Albumin und Bilirubin: (48)

$$ALBI \text{ Score} = 0,66 * \log (17,104 * \text{Bilirubin (mg/dl)}) - 0,085 * \text{Albumin (g/l)}$$

Score		Mittlere Überlebenszeit
$\leq -2,60$	ALBI-Grad 1	24,7 Monate
$-2,59 - -1,39$	ALBI-Grad 2	11,4 Monate
$\geq -1,38$	ALBI-Grad 3	4,9 Monate

Tab. 5: ALBI-Score modifiziert nach (48)

Der ALBI-Score hat sich als früher Prädiktor für eine postinterventionelle hepatische Dekompensation erwiesen. (49) Diese ist definiert als Anstieg des ALBI-Grads um mindestens einen Punkt. (49)

Ein Tool zur Ermittlung des postinterventionellen Ansprechens stellen die mRECIST-Kriterien dar. Diese werden auch von der aktuellen S3-Leitlinie zur Beurteilung der Nachsorge empfohlen, da das LI-RADS zwar für die primäre Diagnostik, aber nicht für die postinterventionelle Verlaufskontrolle validiert ist. (19) Eine Kontrolle mittels Schnittbildgebung sollte 4-12 Wochen nach TACE erfolgen. (19)

Die mRECIST Kriterien wurden im Jahre 2010 zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Hepatozellulären Karzinomen auf lokale Therapieverfahren veröffentlicht und leiten sich ab von den RECIST und EASL Kriterien. (50)

Die Einteilung anhand der RECIST Kriterien erfolgt zunächst in Target und Non-Target-Tumore. (51) Erstere sind jene Tumore, die in der Schnittbildgebung akkurat messbar sind mit einem längsten Durchmesser, welcher mindestens 10 mm betragen muss. (51) Auch Lymphknoten können als Target Tumore gelten, sofern diese einen Kurzachsen-Durchmesser von mindestens 15 mm aufweisen. (51) Alle weiteren Tumore, welche die Kriterien eines Target Tumors nicht erfüllen, gelten als Non-Target-Tumore. (51) Ergänzt wurden die RECIST Kriterien dann durch die EASL Kriterien in Form der Aufnahme der Läsion von Kontrastmittel in der arteriellen Phase der jeweiligen Schnittbildgebung. (50) Daraus ergibt sich dann die in Tabelle 6 dargestellte Einteilung.

Klassifizierung	Bedeutung
PD = progressive disease (engl. Fortschreitende Erkrankung)	Zunahme um mind. 20% der Summe der Durchmesser der Target-Lesions seit Beginn der Therapie
PR = partial response (engl. Partielles Ansprechen)	Abnahme um mind. 30% der Summe der Durchmesser der Target-Lesions
SD = stable disease (engl. Stabiler Krankheitszustand)	Weder ein partielles Ansprechen noch ein Progress der Erkrankung
CR = complete response (engl. Vollständiges Ansprechen)	Verschwinden der arteriellen Enhancements in allen Target-Lesions

Tab. 6: mRECIST Klassifizierung modifiziert nach (50)

2.1.5.4 Rolle der portalen Hypertension

In Folge eines kontinuierlichen Gewebeumbaus des Leberparenchyms im Rahmen einer Leberzirrhose, welche dem HCC in über 90% vorausgeht (6), steigt der Druck in der Pfortader stetig an. Zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der portalen Hypertension nutzt man den hepatic vein pressure gradient (HVPG), welcher sich aus der Differenz zwischen dem Lebervenenverschlussdruck und dem freien Lebervenenenddruck ergibt und damit eine Schätzung des Druckgradienten zwischen Pfortader und Vena cava inferior erlaubt. (52)

Der aktuelle Goldstandard ist dabei die direkte transjugulare Messung. (4) Da diese Messung jedoch aufwändig und für die Patient*innen mit den üblichen Risiken eines invasiven Eingriffes verbunden ist, haben sich verschiedene klinische Parameter als indirekte Hinweise auf eine Erhöhung des portalvenösen Druckes erwiesen. Im Rahmen der HVPG ist dann eine klinisch relevante portale Hypertension bestätigt, wenn der HVPG 10mmHg übersteigt. (53)

Die portale Hypertension ist der Hauptgrund für die Entstehung gastroösophagealer Varizen, die Zunahme des Milzvolumens sowie für die Bildung von Aszites in der Bauchhöhle. (4)

Daraus ergibt sich, dass das Vorhandensein der zuvor genannten Pathologien sowie eine Thrombozytopenie im Labor klinische Hinweise auf eine bestehende portale Hypertension sind. (54)

Müller et al. konnten zeigen, dass das Vorhandensein einer CEPH (Clinically evident portal hypertension) im Rahmen eines HCC signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert (10,6 Monate vs. 17,1 Monate ohne CEPH). (5) Außerdem haben sie festgestellt, dass Aszites als CEPH definierendes Surrogat eine Signifikanz hinsichtlich ihres negativen Einflusses auf das Gesamtüberleben zeigt, das Vorhandensein von Varizen hingegen nicht. (5) Darüber hinaus konnten mehrere unabhängige Einflussfaktoren ermittelt werden, die sich statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben ausgewirkt haben. Dazu zählen ein laborchemisch niedriges Albumin, ein erhöhtes Bilirubin sowie eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST). (5)

Zusammenfassend gibt es sowohl invasiv bestimmbare als auch nicht-invasive (Surrogat-) Parameter für das Vorliegen einer portalen Hypertension, deren Vorhersagewerte für den Krankheitsverlauf vor wie nach der Therapie bei Patient*innen mit TACE-Therapie in Studien untersucht wurden bzw. werden.

2.2 Aszites

2.2.1 Aszitesentstehung im Rahmen einer Leberzirrhose

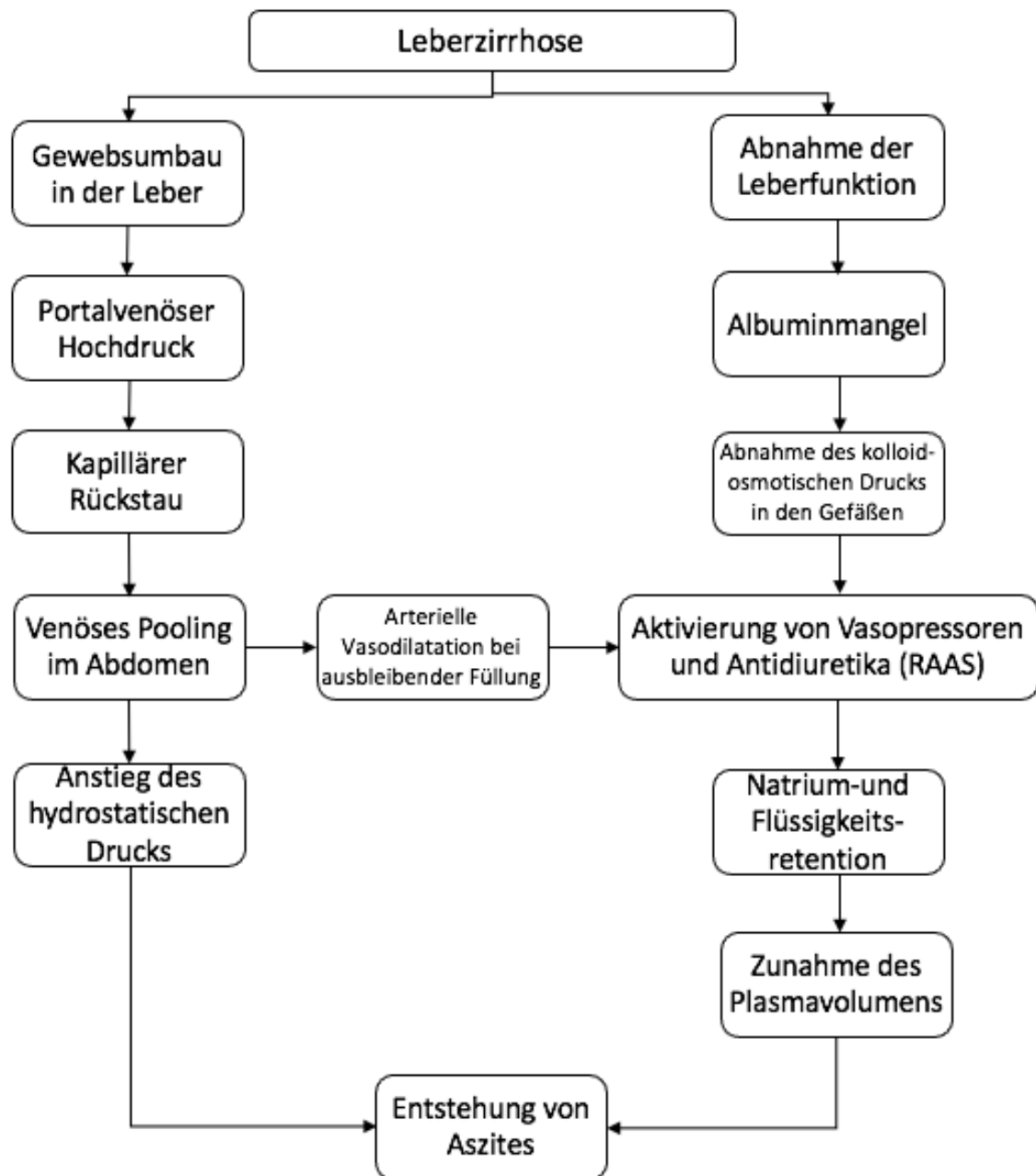


Abb. 7: Aszitesentstehung im Rahmen der Leberzirrhose modifiziert nach (55)

Der Entstehung von Aszites können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. (56) Das können unter anderem eine Herzinsuffizienz, maligne Erkrankungen, Erkrankungen der Niere oder Infektionserkrankungen sein. In den Ländern der westlichen Welt ist die Leberzirrhose die häufigste Ursache. (57) Allen Ursachen gemein ist, dass es dabei zur Ansammlung von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle des Abdomens kommt. (1) Im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose bezeichnet man die Peritonealflüssigkeit dann als Transsudat. (58)

Klinisch kann Aszites vor allem mithilfe des Inspektionsbefundes in Form eines ausladenden Abdomens, der abdominellen Palpation und Perkussion diagnostiziert werden. (59) Ab einer Menge von 50ml ist die Sonographie das sensitivste Instrument. (58) Um auf die Ursache von Aszites schließen zu können, bedarf es in der Regel neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung, Untersuchung von Blutwerten und des Urins auch eine Untersuchung der peritonealen Flüssigkeit, die mittels Punktion gewonnen wird. (57) Dies ist vor allem bei Patient*innen indiziert, deren Aszites erstmals aufgetreten ist und noch keine zugrunde liegende Erkrankung diagnostiziert wurde. (56) Die Punktion findet ebenfalls unter sonographischer Kontrolle statt. (58) Besondere diagnostische Relevanz bei der Untersuchung von Aszites hat der Gradient zwischen der Albuminkonzentration im Serum und der Albuminkonzentration in der peritonealen Flüssigkeit. So handelt es sich zu ca. 97% um eine Leberzirrhose als Ursache der Aszites, wenn der Serum-Aszites-Gradient des Albumins $\geq 1,1\text{g/dl}$ beträgt. (57) Abbildung 7 zeigt auf, welche Faktoren im Rahmen einer Leberzirrhose dazu beitragen, dass es zur Ansammlung von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle kommt. Durch eine Leberzirrhose kommt es zu einem Umbau des Leberparenchyms. (59) Damit geht einerseits ein erhöhter intrahepatischer Gefäßwiderstand und andererseits eine Abnahme der Leberfunktion einher. Die Zunahme des Gefäßwiderstandes in der Leber hat einen Hochdruck in der Vena portae zur Folge. Dies wiederum bedingt einen Rückstau des Blutes in die abdominellen Venen und die vorgeschalteten Kapillaren und es kommt zu einem venösen Pooling und zu einer Vasodilatation der arteriellen Gefäße. (58) Da diese nicht mehr ausreichend befüllt werden können, kommt es reflektorisch zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), was eine Natrium- und Flüssigkeitsretention in der Niere bewirkt. (58) Durch diesen Mechanismus steigen das intravasale Plasmavolumen und damit der hydrostatische Druck, auch in den intraabdominellen Gefäßen. (58) Zwar kann dies bereits einen Austritt von Flüssigkeit in die Peritonealhöhle mit sich bringen, jedoch kommt im Rahmen einer Leberzirrhose ein weiterer Faktor hinzu. Aufgrund der schlechter werdenden Leberfunktion nimmt unter anderem die Synthese von Albumin ab. (55) Dieses spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks in den Blutgefäßen. (55) Sobald dieser abnimmt, diffundiert Wasser aus dem intravasalen in den extravasalen Raum. (55)

2.2.2 Aszites als Prognosefaktor

Aszites hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und der Beurteilung des Krankheitsprogresses. So kamen Chia-Yang Hsu et al. bereits im Jahre 2013 im Rahmen einer Übersichtsarbeit mit 2203 HCC-Patient*innen zu dem Ergebnis, dass Aszites ein unabhängiger Prognosefaktor ist, der mit einem Anstieg der Mortalität um 80-94% einhergeht ($p < 0,001$). (60) Pant et al. konnten aufzeigen, dass das Fortschreiten von Aszites bei Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen mit einer Reduktion der 5-Jahres-Überlebensrate von 30-80% assoziiert ist. (61) Das lässt sich damit erklären, dass Aszites eine Vielzahl von Folgeerscheinungen mit sich bringt. So kann es durch den Austritt von Flüssigkeit aus dem intravasalen Raum in die Peritonealhöhle zu Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen kommen. (62) Außerdem kann der Verlust des Albumins aus dem Blutplasma mit einem mangelhaften Transport wichtiger Nährstoffe einhergehen. (62) Darüber hinaus bietet Aszites einen Nährboden für Bakterien, welche sich vermehren und zu Infektionen führen können. (62) Eine sich auf das Peritoneum ausbreitende Infektion bezeichnet man als Peritonitis. Im Rahmen eines Aszites-Geschehens bezeichnet man die Peritonitis als Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP). (59) Deleuran et al. haben im Jahre 2022 in ihrer Studie zeigen können, dass die SBP im Rahmen einer durch Leberzirrhose verursachten Aszites mit einer 4-Monats-Mortalität nach Parazentese von 51,2% (95% CI: 43,0–59,9%) einhergeht, verglichen mit einer 4-Monats-Mortalität von 34,7% (95% CI: 32,0–37,6%) in der Vergleichsgruppe ohne SBP. (63) Damit lag die Hazard Ratio bei 1,54. (63) Dieser Unterschied war jedoch nur innerhalb der ersten vier Monate nach Parazentese signifikant, während es langfristig (> 4 Monate nach Parazentese) keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen gab. (63) Cheng He et al. haben ebenfalls HCC-Patient*innen im BCLC Stadium B analysiert und den ALBI-AS aus bereits bestehenden Scores als neues und statistisch signifikant korrelierendes Vorhersagemodell entwickelt. (64) Dazu gehört einerseits der ALBI-Grad, welcher bereits unter 2.1.5.3 vorgestellt wurde und andererseits das mittels radiologischer Bildgebung festgestellte Vorhandensein von keiner, wenig oder viel Aszites. (64) Die Kombination aus ALBI-Grad und einer qualitativen bis semiquantitativen Beurteilung von Aszites ergibt dann einen ALBI-AS der Kategorie A, B oder C und war in der Arbeit aus dem Jahre 2022 allen anderen Parametern hinsichtlich ihrer Aussagekraft überlegen. (64) Dieses Ergebnis unterstreicht erneut die Relevanz von Aszites bei der Beurteilung von Patient*innen mit HCC und dessen Wert als Prognosefaktor. (64)

2.3 Grundlagen neuronaler Netzwerke

Die Idee, computergestützte künstliche neuronale Netzwerke zu erschaffen, stammt bereits aus den ca. 1980er Jahren. Aufgrund eines Mangels an Computerleistung und zu verarbeitender digitaler Daten, ließ die Realisierung dieser Idee auf sich warten. Heute verfügen wir über die notwendigen Ressourcen. (65) Inspiriert von der Funktionsweise des menschlichen Gehirns und den darin enthaltenen neuronalen Verbindungen, haben künstliche neuronale Netzwerke zum Ziel, komplexe Informationen zu verarbeiten und anhand dieser zu lernen. (66) Dies geschieht in Form verschiedener Schichten, durch die Informationen weitergeleitet und letztlich in verarbeiteter Form ausgeworfen werden. Einfache neuronale Netzwerke besitzen eine *Input Layer* und eine *Output Layer*, die die Informationen aufnehmen bzw. auswerfen. (65) Zwischen diesen beiden Schichten befinden sich sogenannte Hidden Layers. (65) Je mehr Hidden Layers ein künstliches neuronales Netzwerk besitzt, desto mehr ist es in der Lage, komplexe Informationen zu verarbeiten und selbstständig aus Erfahrungen und Training zu lernen. (65) Die verschiedenen Schichten sind untereinander mittels nicht-linearer Verbindungen verknüpft. (65) Abhängig von dem Design des Netzwerks, der Anzahl der Hidden Layers und den Verbindungen zwischen diesen können diese Netzwerke selbstständig an großen Datenmengen trainiert und Muster erkannt werden, die es den Netzen ermöglichen auch komplexe Aufgaben zu lösen. Diesen Prozess bezeichnet man als Deep Learning. (67) Trotz der Kenntnis über die Anzahl der Schichten und deren Verbindungen untereinander lässt sich meistens nicht endgültig nachvollziehen, wie die Informationen zwischen Input Layer und Output Layer verarbeitet werden und wie die letztlich ausgeworfene Information entsteht. (68) Verschiedene Ansätze und Modelle, die die Informationsverarbeitung und Entscheidungsfindung eines künstlichen neuronalen Netzwerks erklären sollen, werden unter dem Begriff *XAI (eXplainable Artificial Intelligence)* zusammengefasst. (68)

3 Material und Methoden

3.1 Patient*innen

In der Zeit von Januar 2010 bis November 2020 wurden insgesamt 714 Patient*innen mit einem HCC in der Universitätsmedizin Mainz als tertiäres Behandlungszentrum mittels TACE als Erstlinientherapie behandelt und für diese Studie identifiziert. Davon erfüllten 327 Patient*innen die folgenden Einschlusskriterien: 1) älter als 18 Jahre; 2) histologisch oder bildgestützte HCC Diagnose auf Grundlage der Kriterien der EASL; 3) keine Behandlung des HCC vor TACE; 4) keine Lebertransplantation oder Tumorresektion während der Zeit des follow up nach TACE; 5) kontrastmittelgestütztes CT vor Intervention zur Ermittlung der Aszitesvolumina; 6) volle Verfügbarkeit der klinischen, laborchemischen Daten sowie der notwendigen Bilddaten. Daraus folgt, dass insgesamt 387 Patient*innen ausgeschlossen wurden, wie aus Abbildung 8 zu entnehmen.

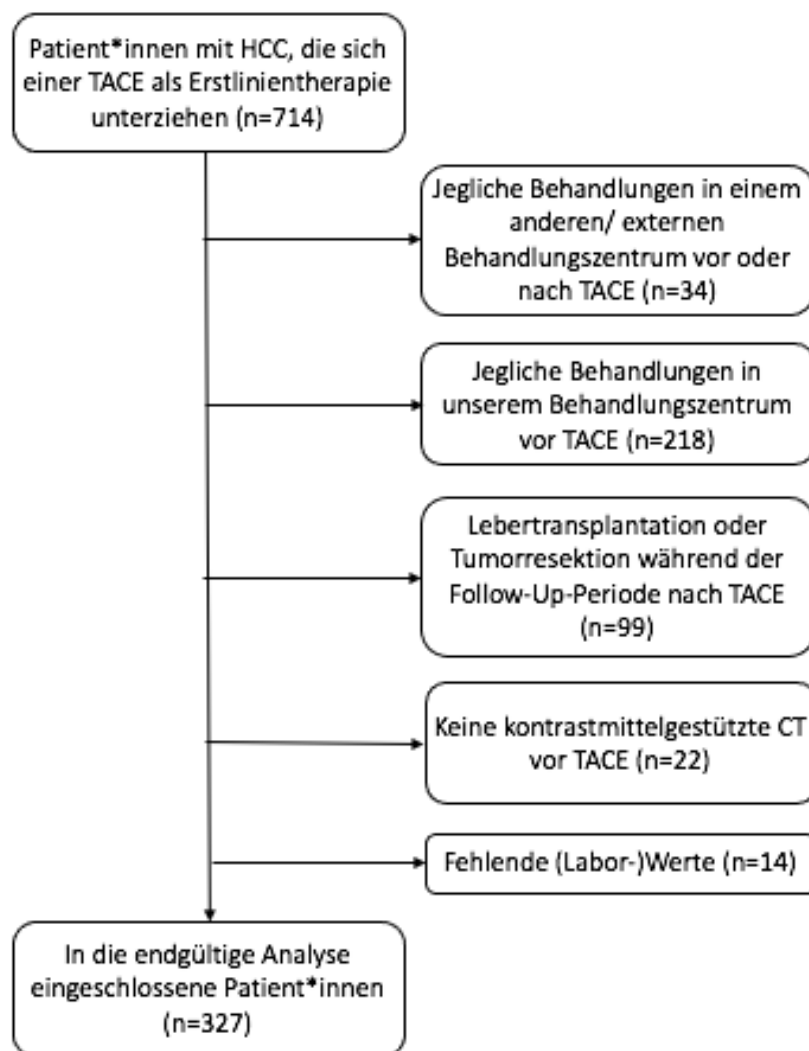


Abb. 8: Flowchart der Ein-und Ausschlusskriterien der Studie

3.2 Diagnostik, Behandlung und follow-up

Das HCC wurde basierend auf histologischen oder bildgebenden Kriterien diagnostiziert, die von der EASL festgelegt und in dieser Arbeit unter 2.1.3 und 2.1.4 bereits eingehend thematisiert wurden. (4) Alle Patient*innen erhielten eine kontrastmittelgestützte CT zur Behandlungsplanung. Die Indikationen für eine TACE als primäre Behandlungsoption wurden in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert, welches Hepatologen/Onkologen, diagnostische und interventionelle Radiologen, Viszeralchirurgen, Pathologen und Strahlentherapeuten umfasste. Die TACE wurde standardisiert durchgeführt, wie bereits unter 2.1.5.2 beschrieben. Die Nachsorge umfasste neben weiteren Schnittbildgebungen klinische Untersuchungen und Blutabnahmen. Nachuntersuchungen wurden alle 6 bzw. 12 Wochen durchgeführt, abhängig von der Frage, ob noch vitales Tumorgewebe vorhanden war oder nicht. (47) Das radiologische Ergebnis wurde anhand der mRECIST-Kriterien bewertet. Diese sind unter 2.1.5.3 erläutert. Der primäre Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben (OS), definiert als das Intervall zwischen der ersten TACE-Sitzung und dem Datum des Todes der Patient*innen oder der letzten Nachuntersuchung. Darüber hinaus untersuchten wir die hepatische Dekompensation nach TACE, die objektiv als Anstieg des ALBI-Grades um einen oder mehr Punkte drei Monate nach der initialen TACE definiert wurde. (49)

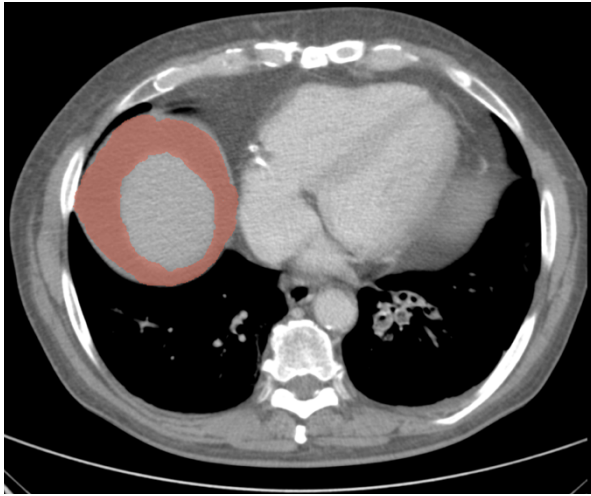
3.3 Datenerfassung

Der Datensatz wurde, wie bereits berichtet (47), aus der klinischen Registereinheit unseres tertiären Versorgungszentrums bezogen. Diese spezielle, prospektiv geführte Datenbank enthielt Daten aller Patient*innen mit primärem Leberkrebs. (69) Zusätzliche Bild- und Labordaten wurden aus dem lokalen Radiologie-Informationssystem (RIS) und der Labordatenbank entnommen. Der endgültige Datensatz umfasste schließlich alle verfügbaren Informationen zu demografischen Daten der Patient*innen, klinische Bewertungen der zugrunde liegenden Lebererkrankung und des Tumors, Daten zur Bildgebung, jegliche Faktoren im Zusammenhang mit der TACE-Behandlung (z. B. verwendete Materialien, Dosierungen etc.) sowie Laborparameter, die vor der ersten TACE-Behandlung erhoben wurden.

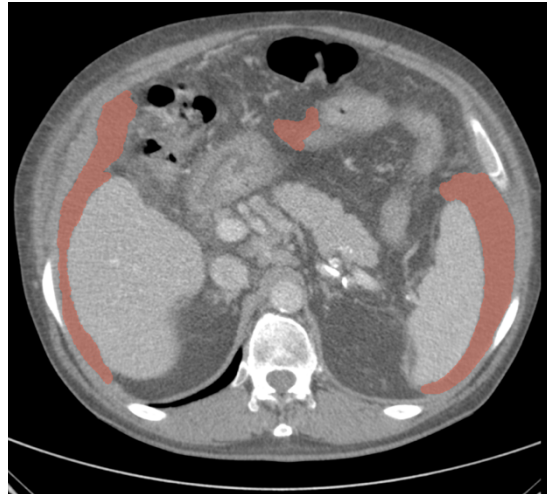
3.4 Ermittlung der Aszitesvolumina

Im ersten Schritt wurden alle CT-Scans der in die Studie zuvor eingeschlossenen Patient*innen in unserem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (Sectra, Linköping, Schweden) auf das Vorhandensein von Aszites überprüft. Im Anschluss daran wurden die Bilddaten aller positiv auf das Vorhandensein von Aszites befundenen Patient*innen exportiert und für die weitere Verarbeitung vorbereitet. Dabei war vor allem die portalvenöse Phase der abdominalen CT-Scans aller in unserem Datensatz befindlichen Patient*innen mit Aszites relevant, um eine Vergleichbarkeit der Bilddaten sicherstellen zu können. Außerdem ist diese Phase ein Standard in einem CT-Scan, welcher der Bildgebung eines HCC dient und war somit bei allen Patient*innen der Studie vorhanden. (4) Im Anschluss wurden die Bilddaten in die frei verfügbare LIFEx-Software importiert. (70) Diese Software ermöglicht die Markierung und damit Segmentierung von CT-Scans und berechnet aus den in den einzelnen Bildern markierten Arealen ein Volumen. Die Abbildungen auf den folgenden Seiten zeigen beispielhaft ausgewählte Bildebenen der segmentierten CT-Scans von zwei Patient*innen. Diese sollen veranschaulichen, wie individuell das Verteilungsmuster von Aszites aussehen kann. Dementsprechend aufwändig gestaltete sich die Aszites-Markierung in den jeweils mehreren hundert Bildern der Scans der insgesamt 102 Patient*innen, da Aszites nicht wie Organe ein umschriebenes Erscheinungsbild in der CT-Bildgebung zeigt. Aszites weist in der Regel eine Dichte um 0 Hounsfield Einheiten (engl. Hounsfield Units; HU) auf, was der Dichte von Wasser entspricht. (71) Flüssigkeiten mit einer ähnlichen Dichte finden sich im unter anderem im Lumen des Magen-Darm-Traktes. Dies machte eine bloße Verwendung von HU-Filtern über die gesamten Scans hinweg unmöglich. Ein HU-Filter der LIFEx-Software konnte jedoch unterstützend zur Detektion kleiner Areale und zur leichteren Markierung eindeutig als Aszites identifizierter Areale genutzt werden. Die Grenzen des Filters wurden auf einen Bereich zwischen -10 HU und 10 HU festgelegt. Diese Grenzen waren das Ergebnis verschiedener Versuche, die dem Zweck dienten, einen Bereich zu finden, welcher Aszites am spezifischsten abdeckt. Hiervon nicht erfasste Voxel wurden nach Aufhebung des Filters händisch ergänzt. Die händisch segmentierten CT-Scans sollten als Grundlage für das Training eines neuronalen Netzwerks zum selbstständigen Erkennen und Volumetrieren von Aszites dienen. Daher war es von hoher Relevanz, selbst kleinste Mengen zu erkennen und zu markieren. Wang et al. publizierten im Jahr 2017 eine Methode zur Quantifizierung von Aszites in der CT-Bildgebung mithilfe von fünf ermittelten Längenmaßen. Diese Methode hatte jedoch zur Folge, dass kleinere Aszitesherde falsch negativ mit einem Volumen von 0ml volumetriert wurden. (7) Die Zahl falsch negativer Befunde galt es mit Blick auf das Ziel, ein neuronales Netzwerk zu trainieren, um dieses für den Einsatz im diagnostischen Alltag zu etablieren, möglichst zu vermeiden.

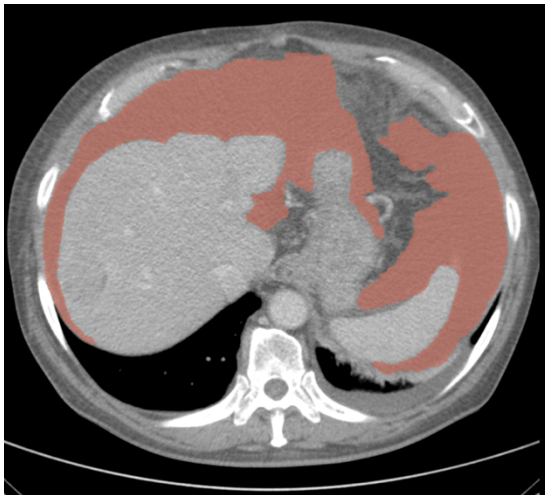
a)



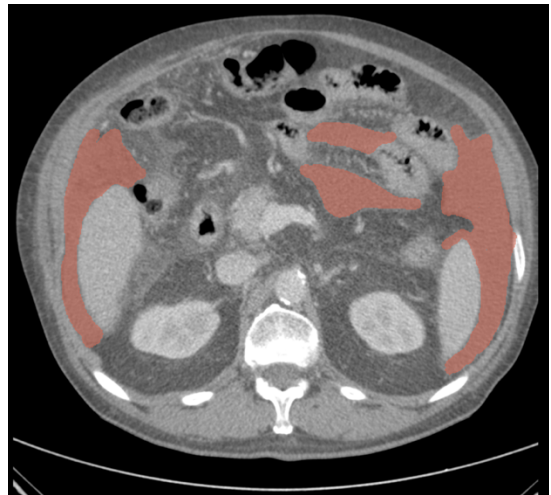
d)



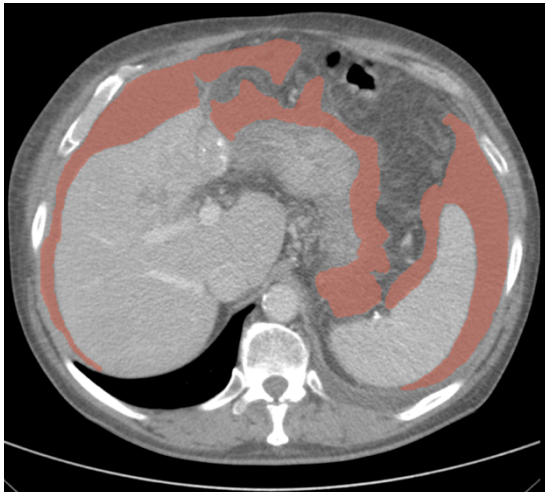
b)



e)



c)



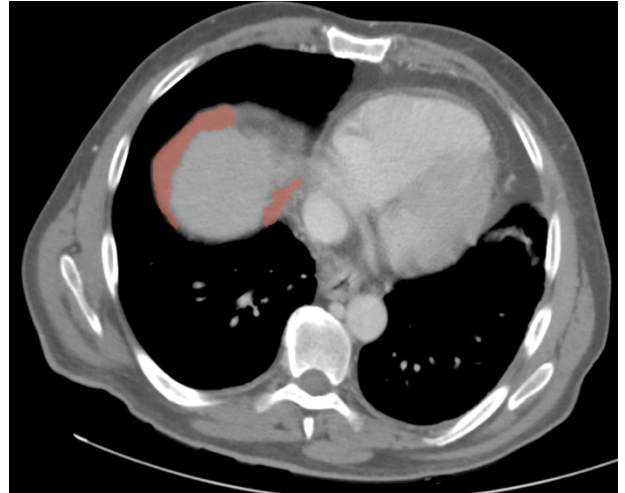
f)



g)



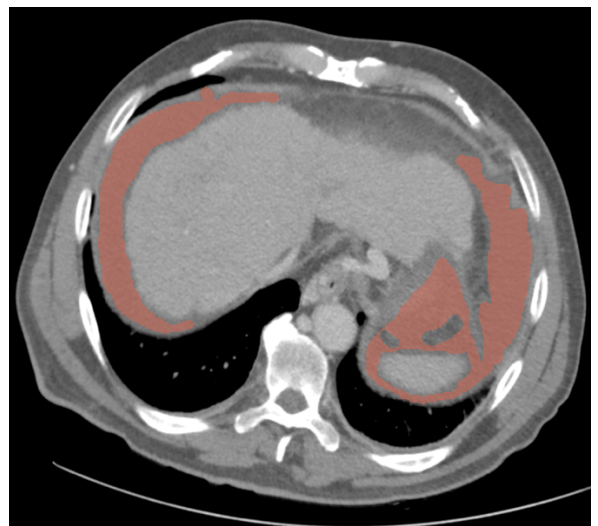
j)



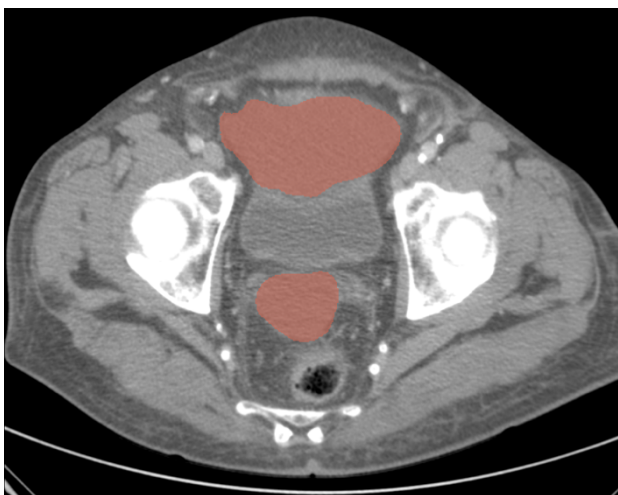
h)



k)



i)



l)

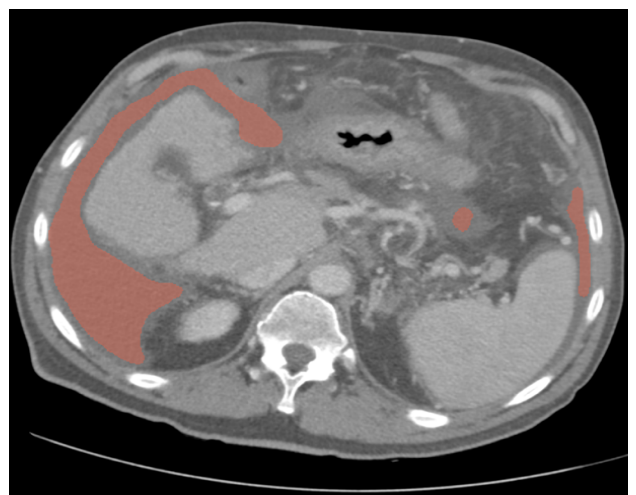
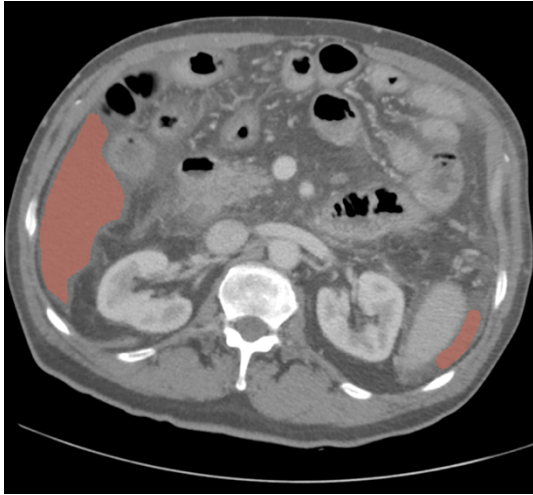


Abb. 9: Bild a-i: Patient*innenbeispiel 1

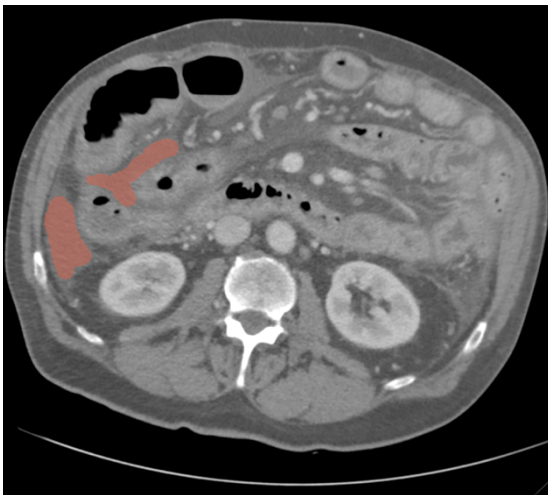
m)



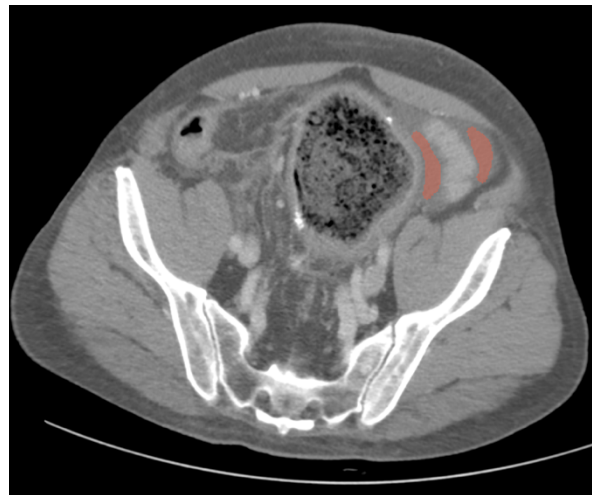
p)



n)



q)



o)



r)

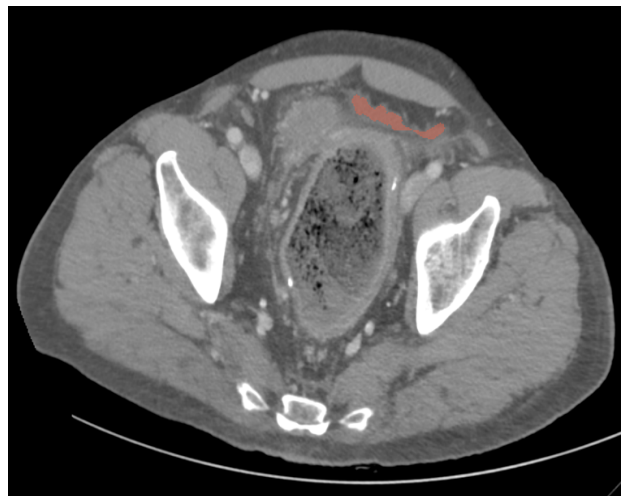


Abb. 10: Bild j-r: Patient*innenbeispiel 2

3.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden in RStudio (72) mit R 4.0.3, eine Sprache und Umgebung für statistisches Rechnen, durchgeführt. (73) Ebenso wurden die Grafiken mit diesem Tool erstellt. Binäre und kategoriale Parameter werden als absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. Kontinuierliche Werte werden als Median und Spannweite dargestellt. Der Vergleich der jeweiligen Subgruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test. Für die Überlebensanalysen wurden die Pakete "survminer" und "survival" von RStudio genutzt. (74, 75) Das Gesamtüberleben wurde mit Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt und bewertet, die Strata wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Es wurden univariate und multivariate Cox-Proportional-Hazards-Regressionmodelle erstellt und die Hazard Ratios (HRs) und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (CIs) errechnet und bewertet. Zuvor wurden alle kontinuierlichen Variablen mit der "scale"-Funktion (Subtraktion des Mittels und Division durch die Standardabweichung) in R normalisiert. Jegliche P-Werte mit einem Wert $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 327 Patient*innen bewertet und verglichen. Das mediane Alter aller Patient*innen lag bei 69 Jahren (IQR 63-75 Jahre). Von allen Patient*innen waren 51 weiblich (15,6%) und 276 männlich (84,4%). In der CT-Bildgebung der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen ließ sich Aszites bei insgesamt n=102 Patient*innen (31,2%) nachweisen. Die folgende Tabelle 5 stellt jegliche erhobene und für die Arbeit relevante demographische und ätiologische Parameter der Patient*innen dar. Da der Aszites mehrere Ursachen zugrunde liegen konnten, wurde die Ätiologie nicht mit Prozentwerten angegeben.

Variablen	Alle Patient*innen (n=327)	Patient*innen mit Aszites (n=102)	Patient*innen ohne Aszites (n=225)	P-Wert
Medianes Alter, Jahre (IQR)	69 (63 – 75)	68 (63 – 73)	70 (63 – 76)	0,24
Geschlecht, n (%)				0,51
Weiblich	51 (15,6)	18 (17,6)	33 (14,7)	
Männlich	276 (84,4)	84 (82,4)	192 (85,3)	
Ätiologie, n				0,18
Alkohol	156	56	100	
Hepatitis C	55	18	37	
Hepatitis B	28	8	20	
NASH	26	5	21	
Hämochromatose	9	2	7	
AIH/ PBC/ PSC	5	2	3	
Unbekannt/ Andere	27	8	19	
Child-Pugh-Stadium, n (%)				<0,001
A	120 (36,7)	17 (16,7)	103 (45,7)	
B	133 (40,7)	61 (59,8)	72 (32,0)	
C	30 (9,2)	17 (16,7)	13 (5,8)	
Keine Zirrhose	44 (13,4)	7 (6,8)	37 (16,5)	
ALBI-Grad, n (%)				<0,001
1	17 (5,2)	0	17 (7,6)	
2	207 (63,3)	45 (44,1)	162 (72,0)	
3	103 (31,5)	57 (55,9)	46 (20,4)	

BCLC Stadium, n (%)				0,007
0	0	0	0	
A	60 (18,3)	11 (10,8)	49 (21,8)	
B	166 (50,8)	52 (51,0)	114 (50,7)	
C	71 (21,7)	23 (22,5)	49 (21,8)	
D	30 (9,2)	16 (15,7)	13 (5,8)	
Mediane Tumorgröße, mm (IQR)	42 (28 – 64)	39 (27 – 59)	42 (29 – 65)	0,36
Tumorzahl, n (%)				0,008
Unifokal	74 (22,6)	20 (19,6)	60 (26,7)	
Multifokal	253 (77,4)	82 (80,4)	165 (73,3)	
Medianer Albumin Wert, g/l (IQR)	31 (27 – 35)	28 (24 – 31)	33 (29 – 36)	<0,001
Medianer Bilirubin Wert, mg/dl (IQR)	1,4 (0,8 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,9)	1,1 (0,7 – 1,9)	<0,001
Mediane Thrombozytenzahl, pro nl (IQR)	129 (87 – 192)	104 (73 – 154)	144 (94 – 205)	<0,001
Medianer AST Wert, U/l (IQR)	64 (46 – 100)	80 (60 – 113)	61 (43 – 90)	<0,001
Medianer ALT Wert, U/l (IQR)	41 (28 – 61)	44 (30 – 60)	41 (28 – 62)	0,70
Medianer INR (IQR)	1,2 (1,1 – 1,3)	1,2 (1,1 – 1,4)	1,1 (1,0 – 1,3)	<0,001
Medianer AFP Wert, ng/ml (IQR)	30 (7 – 767)	30 (8 – 723)	37 (6 – 1048)	0,91

Tab. 7: Ergebnistabelle der Daten aller 327 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen

Legende:

NASH = Nicht-alkoholische Steatosis hepatis⁵

AIH = Autoimmunhepatitis

PBC = Primäre Biliäre Cholangitis

PSC = Primär Sklerosierende Cholangitis

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer

AST = Aspartat-Aminotransferase

ALT = Alanin-Aminotransferase

AFP = Alpha Feto Protein

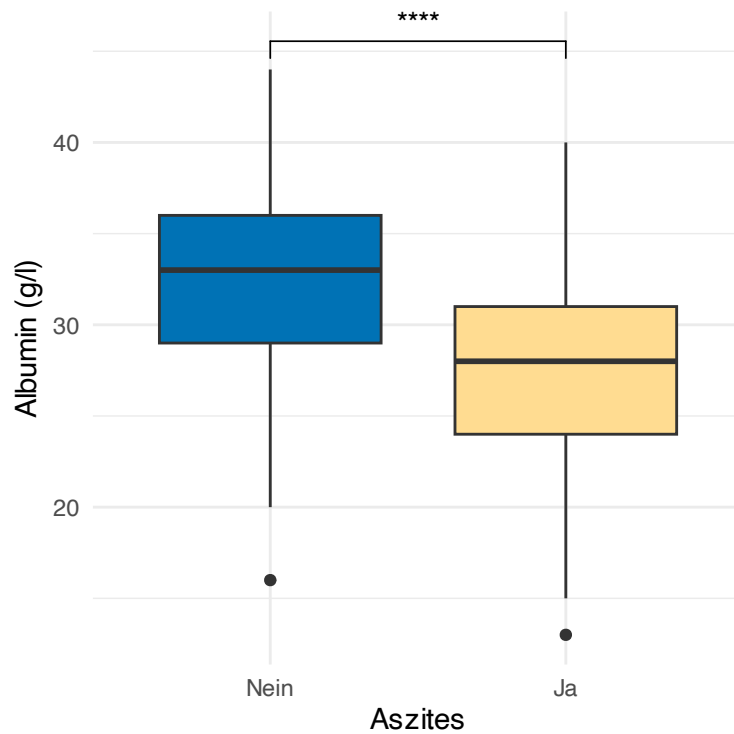


Abb. 11: Boxplots der Albuminkonzentration in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abbildung 11 zeigt auf, dass die Albuminkonzentration bei Patient*innen mit Aszites im Median niedriger ist als bei Patient*innen ohne Aszites (28 g/l (IQR 24 – 31 g/l) vs. 33 g/l (29 – 36 g/l)). Der P-Wert ist $<0,001$ und somit gilt die Albuminkonzentration als Korrelationsparameter in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites als signifikant.

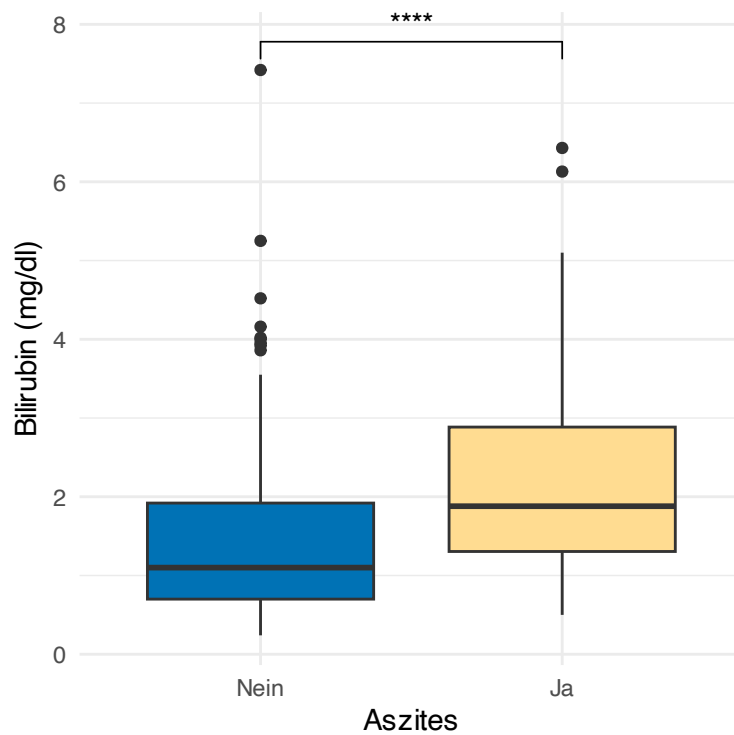


Abb. 12: Boxplots der Bilirubinkonzentration in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

In Abbildung 12 sind die Werte der Bilirubinkonzentration von Patient*innen mit bzw. ohne Aszites dargestellt. Die Bilirubinkonzentration ist im Median bei Patient*innen ohne Aszites niedriger als bei Patient*innen mit Aszites (1,1 mg/dl (IQR 0,7 – 1,9 mg/dl) vs. 1,9 mg/dl (IQR 1,3 – 2,9 mg/dl)). Der P-Wert der Bilirubinkonzentration ist $<0,001$ und somit statistisch signifikant.

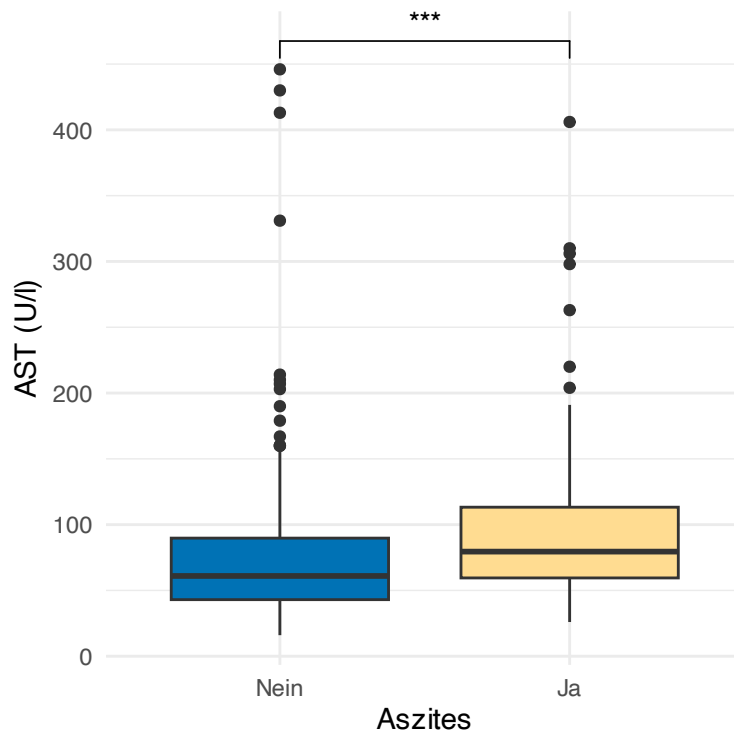


Abb. 13: Boxplots der AST-Konzentration in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abbildung 13 zeigt die AST-Konzentration von Patient*innen mit und ohne Aszites. Diese ist bei Patient*innen mit Aszites im Median höher als bei Patient*innen ohne Aszites (80 U/l (IQR 60 – 113 U/l) vs. 61 U/l (IQR 43 – 90 U/l)). Mit einem P-Wert von $<0,001$ kann die AST-Konzentration als Korrelationsparameter in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites als signifikant betrachtet werden.

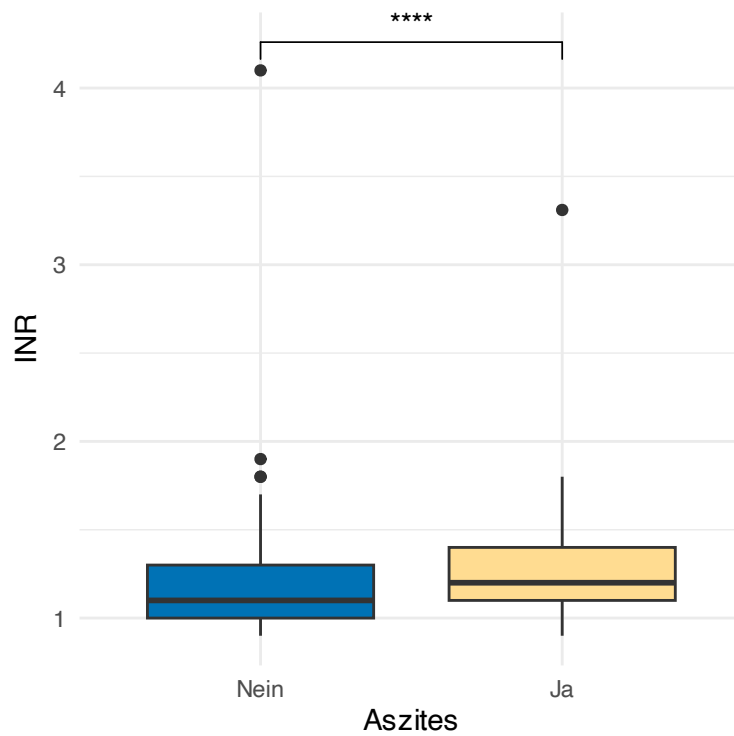


Abb. 14: Boxplots der INR in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

In Abbildung 14 sind die INR-Werte der Patient*innen mit und ohne Aszites dargestellt. Dabei beträgt der mediane INR bei Patient*innen mit Aszites 1,2 (IQR 1,1 – 1,4), während der mediane INR bei Patient*innen ohne Aszites bei 1,1 (IQR 1,0 – 1,3) liegt. Der P-Wert des INR ist $<0,001$ und belegt die statistische Signifikanz des INR in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites.

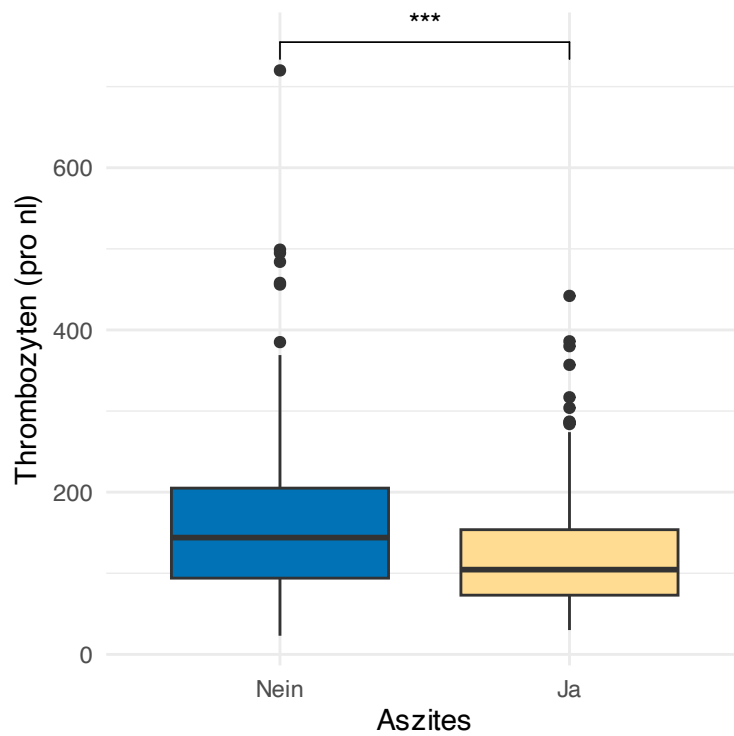


Abb. 15: Boxplots der Thrombozytenzahl in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites

Abbildung 15 zeigt die Thrombozytenzahlen von Patient*innen mit und ohne Aszites auf. Die Thrombozytenzahl von Patient*innen mit Aszites ist im Median niedriger als die Thrombozytenzahl von Patient*innen ohne Aszites (104 pro nl (IQR 94 – 154 pro nl) vs. 144 pro nl (IQR 73 – 205 pro nl)). Der P-Wert ist $<0,001$. Damit kann die Thrombozytenzahl als signifikant in Bezug auf Das Vorhandensein von Aszites betrachtet werden.

Insgesamt betrug das mediane Aszitesvolumen unter allen Patient*innen mit Aszites 613,5ml (IQR 111,8 – 1559,8ml). Die entsprechende Verteilung der Volumina ist in der folgenden Abbildung 16 dargestellt.

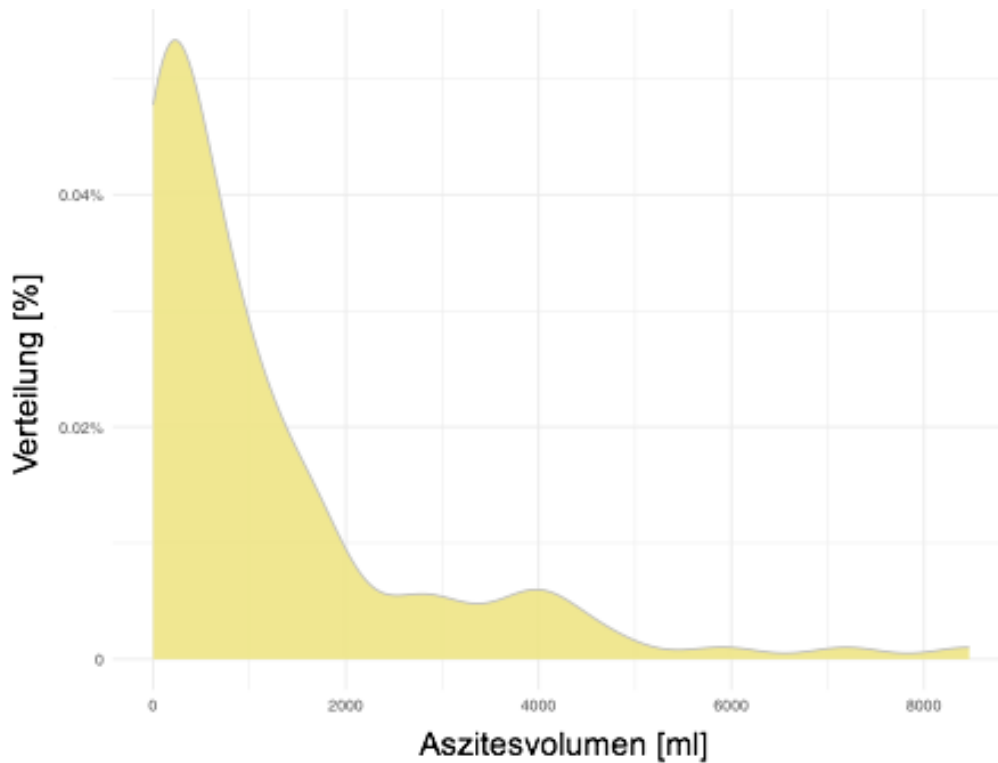


Abb. 16: Verteilung der Aszitesvolumina aller Patient*innen mit Aszites (n=102)

Die Aszitesvolumina weisen eine signifikante Korrelation mit den Laborwerten von Albumin und Bilirubin auf. Keine signifikante Korrelation konnte mit der laborchemisch ermittelten Thrombozytenzahl, dem Durchmesser der Tumoren und der Anzahl selbiger gezeigt werden.

Tabelle 8 stellt die Koeffizienten und P-Werte der Korrelationen zwischen dem Aszitesvolumen und diversen Parametern hinsichtlich der Leberfunktion und dem Tumorleiden dar. Die darauffolgenden Abbildungen 17 und 18 zeigen die Korrelation und die Verteilung der Werte der Albumin- bzw. Bilirubinkonzentration in Bezug auf das Aszitesvolumen.

Parameter	Korrelationskoeffizient	P-Wert
Leberfunktion		
<i>Albumin</i>	-0,6	<0,001
<i>Bilirubin</i>	0,23	<0,001
<i>Thrombozyten</i>	0,02	0,79
<i>INR</i>	0,00	1,00
Tumorleiden		
<i>Größter Tumordurchmesser</i>	0,01	0,83
<i>Anzahl der Tumore</i>	0,04	0,45

Tab. 8: Korrelation von Leberfunktion und Tumorleiden

Korrelationskoeffizient:

>0,1 entspricht einer schwachen Korrelation

>0,3 entspricht einer moderaten Korrelation

>0,5 entspricht einer starken Korrelation

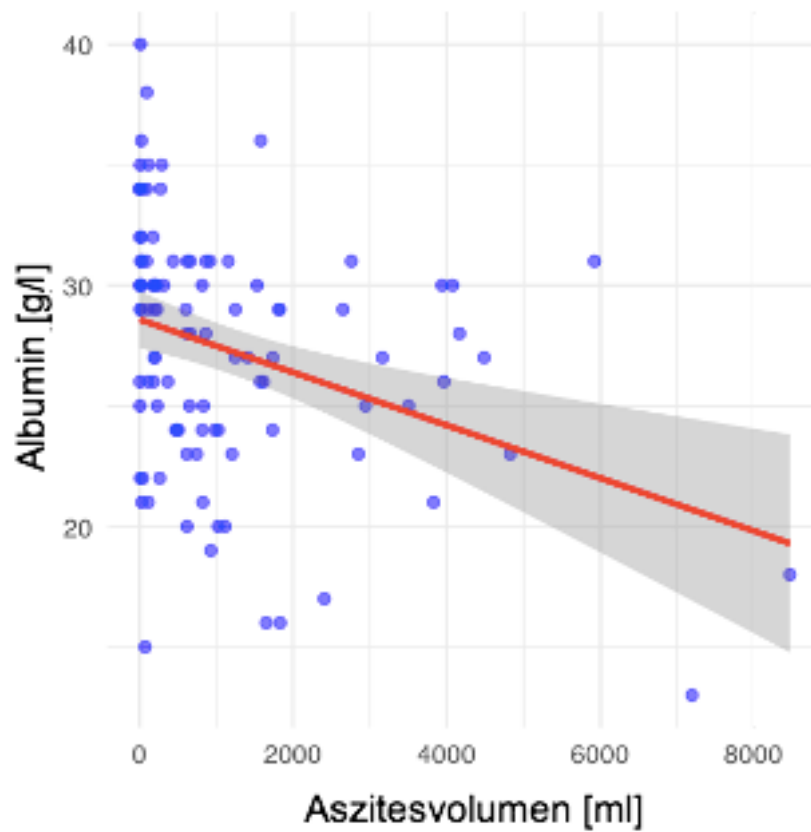


Abb. 17 Streudiagramm zur Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Albuminkonzentration

Der P-Wert der Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Albuminkonzentration ist $<0,001$. Damit kann die in Abbildung 17 dargestellte Korrelation als statistisch signifikant betrachtet werden. Der Korrelationskoeffizient entspricht einer moderaten Korrelation.

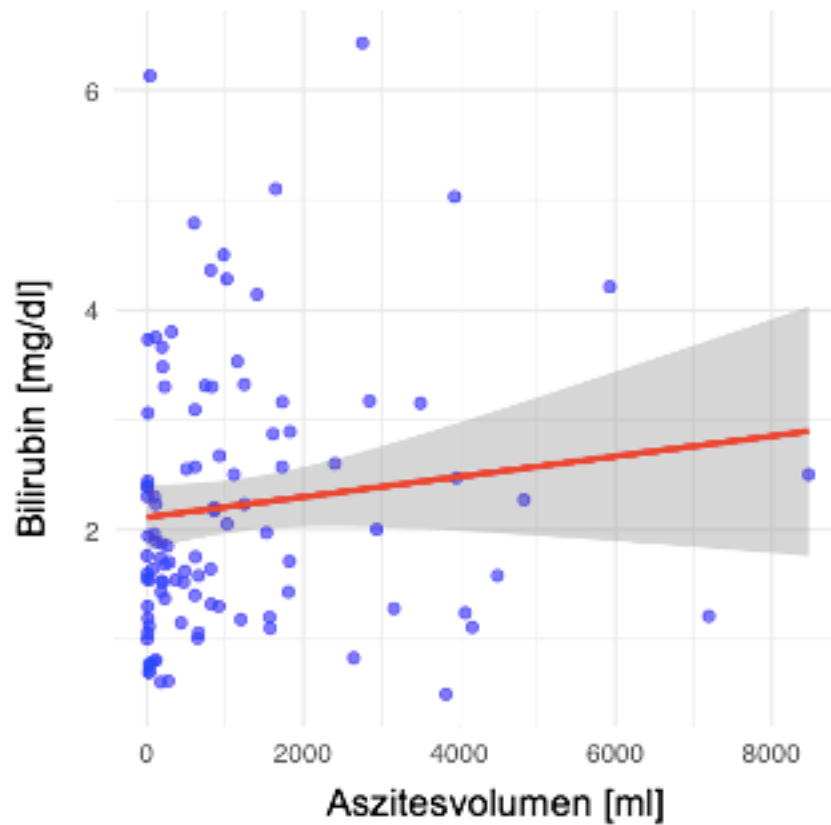


Abb. 18: Streudiagramm zur Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Bilirubinkonzentration

Der Korrelationskoeffizient des Zusammenhangs zwischen Aszitesvolumen und Bilirubinkonzentration entspricht einer schwachen Korrelation, so auch in Abbildung 18 zu erkennen. Bei einem P-Wert von $<0,001$ kann die Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Bilirubinkonzentration als statistisch signifikant angesehen werden.

Überlebensanalyse

Abbildung 19 zeigt die signifikante Korrelation mit einem P-Wert von $<0,001$ zwischen dem Aszitesvolumen und dem Gesamtüberleben (OS) der Patient*innen.

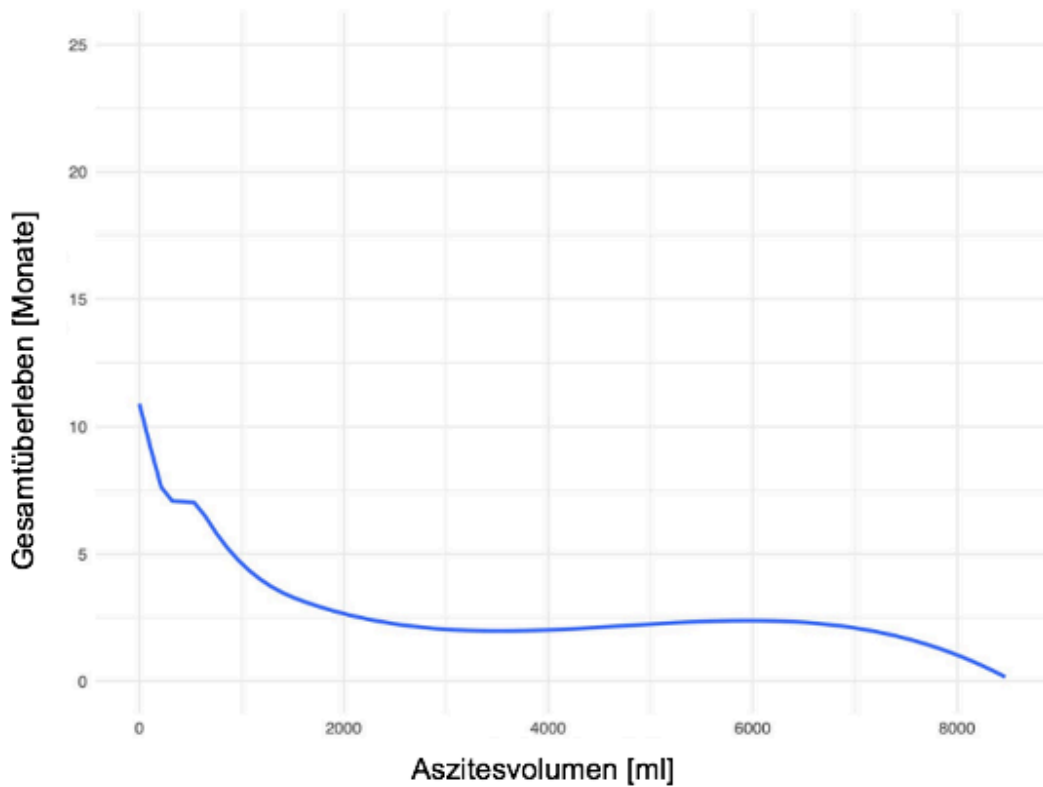


Abb. 19: Überlebenszeitkurve zur Korrelation zwischen Aszitesvolumen und Gesamtüberleben

Die in Tabelle 9 dargestellte univariate Cox-Hazard-Regressionsanalyse hat ergeben, dass das Aszitesvolumen neben AFP, Albumin, Bilirubin, AST, Tumorzahl und Tumorgröße ein signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben ist. Allen weiteren von uns untersuchten Risikofaktoren konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen werden. In der im Anschluss durchgeführten multivariaten Analyse blieben das Aszitesvolumen sowie Albumin, Bilirubin und AST jeweils unabhängige prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Kovariate	Kategorie	Univariate			Multivariate		
		HR	95% CI	P-Wert	HR	95% CI	P-Wert
Alter	<i>kont.</i>	1,0	0,9 – 1,1	0,62			
AFP	<i>kont.</i>	1,1	1,0 – 1,2	0,04	1,1	1,0 – 1,2	0,20
Albumin	<i>kont.</i>	0,6	0,5 – 0,6	<0,001	0,7	0,6 – 0,8	<0,001
Bilirubin	<i>kont.</i>	1,5	1,3 – 1,6	<0,001	1,2	1,1 – 1,4	0,005
AST	<i>kont.</i>	1,4	1,2 – 1,5	<0,001	1,2	1,1 – 1,4	0,008
ALT	<i>kont.</i>	1,0	0,8 – 1,1	0,43			
INR	<i>kont.</i>	1,1	1,0 – 1,2	0,34			
Thrombozyten	<i>kont.</i>	1,1	0,9 – 1,2	0,41			
Anzahl Tumore	<i>kont.</i>	1,2	1,0 – 1,3	0,03	1,0	0,9 – 1,2	0,93
Max. Tumorgröße	<i>kont.</i>	1,2	1,0 – 1,3	0,04	1,2	1,0 – 1,3	0,06
Aszitesvolumen	<i>kont.</i>	1,5	1,4 – 1,7	<0,001	1,4	1,2 – 1,6	<0,001

Tab. 9: Cox-Hazard-Regressionsanalyse (kont. = kontinuierlich)

Zunächst wurden die Patient*innen auf Grundlage des Vorhandenseins von Aszites hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens stratifiziert. Dies hat ergeben, dass Patient*innen mit Aszites im Vergleich zu Patient*innen ohne Aszites ein signifikant schlechteres medianes Gesamtüberleben hatten, wie in Abbildung 20A aufgezeigt (6,4 vs. 17,1 Monate, $p < 0,001$).

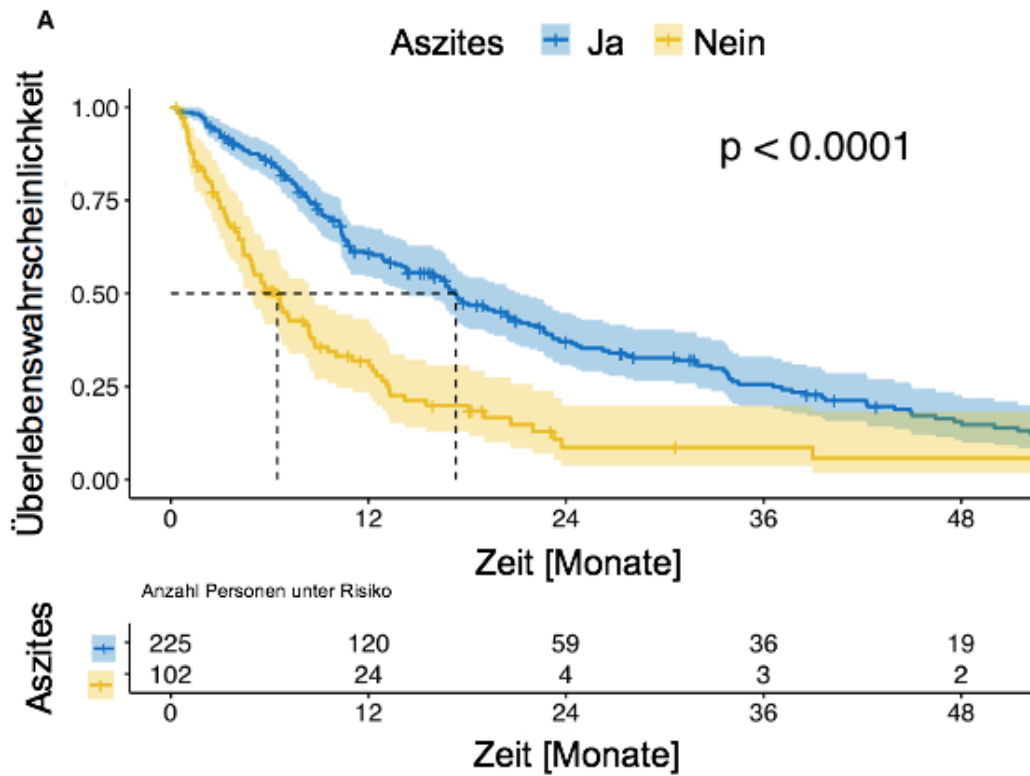


Abb. 20A: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patient*innen mit Aszites und ohne Aszites

Daraufhin wurden die Patient*innen auf Grundlage des medianen Aszitesvolumens von 613,5ml in eine Gruppe mit niedrigem (<613,5ml) und eine Gruppe mit hohem Aszitesvolumen (>613,5ml) eingeteilt. Diese Einteilung hat ergeben, dass Patient*innen mit einem hohen Aszitesvolumen ein deutlich schlechteres Überleben (3,6 Monate) hatten als Patient*innen mit einem niedrigen Aszites-Volumen (8,6 Monate, $p < 0,001$). Dieser Vergleich ist in Abbildung 20B dargestellt. Diese Abbildung zeigt darüber hinaus, dass Patient*innen mit niedrigem Aszitesvolumen ein signifikant schlechteres Überleben als Patient*innen ohne Aszites hatten ($p = 0,002$).

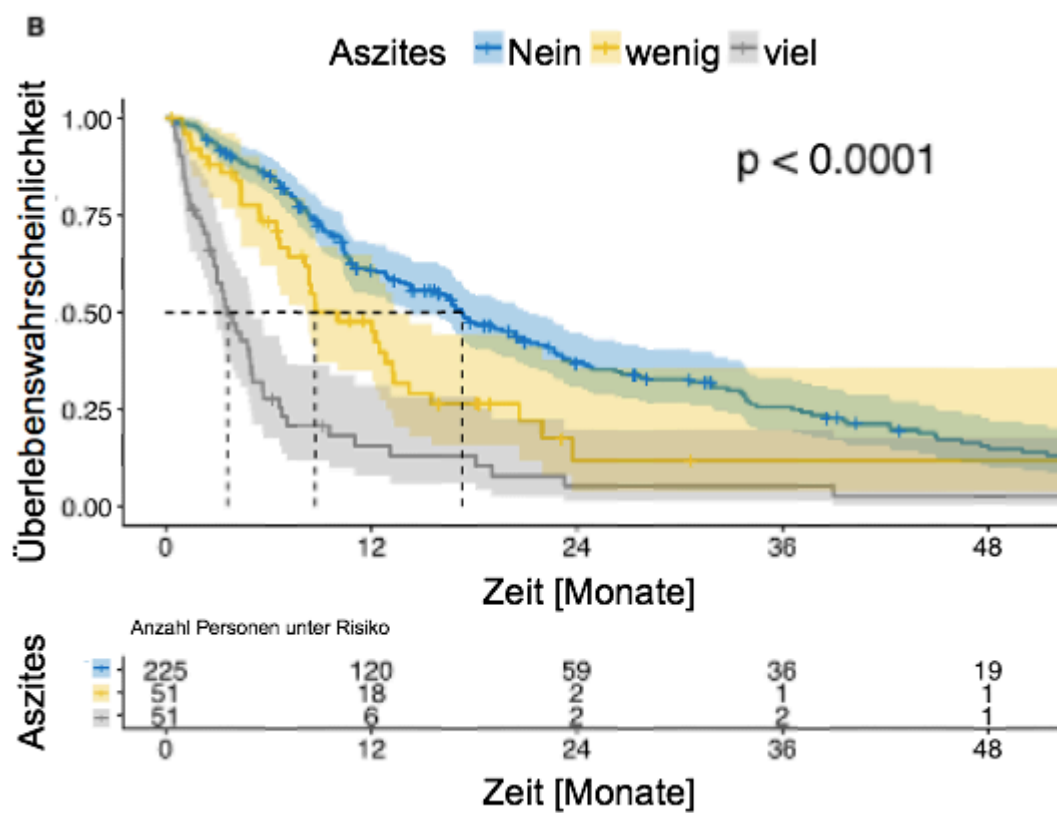


Abb. 20B: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patient*innen ohne Aszites, mit wenig Aszites (<613,5ml) und mit viel Aszites (>613,5ml) bei allen Patient*innen (n=327)

In einer Arbeit von Wang et al. aus dem Jahre 2017 wurde ein Cut-Off von 300ml Aszites für die Unterteilung in „wenig Aszites“ und „viel Aszites“ auf Grundlage laborchemischer Parameter, die eine signifikante Veränderung aufwiesen, ermittelt. (7) Daraufhin haben wir unsere Patient*innen ebenfalls in eine Gruppe mit einem Aszitesvolumen von <300ml und eine Gruppe mit einem Aszitesvolumen von >300ml eingeteilt und die Korrelation in Bezug auf das Gesamtüberleben untersucht und die Ergebnisse in Abbildung 20C dargestellt. Dabei hatten Patient*innen mit einem Aszitesvolumen oberhalb des vorgeschlagenen Grenzwertes ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patient*innen mit einem Aszitesvolumen unterhalb dieses Grenzwertes (4,0 vs. 9,9 Monate, $p < 0,001$). Außerdem hatten Patient*innen mit einem Aszitesvolumen von unter 300ml ein signifikant schlechteres Überleben als Patient*innen ohne Aszites (17,1 Monate, $p = 0,02$).

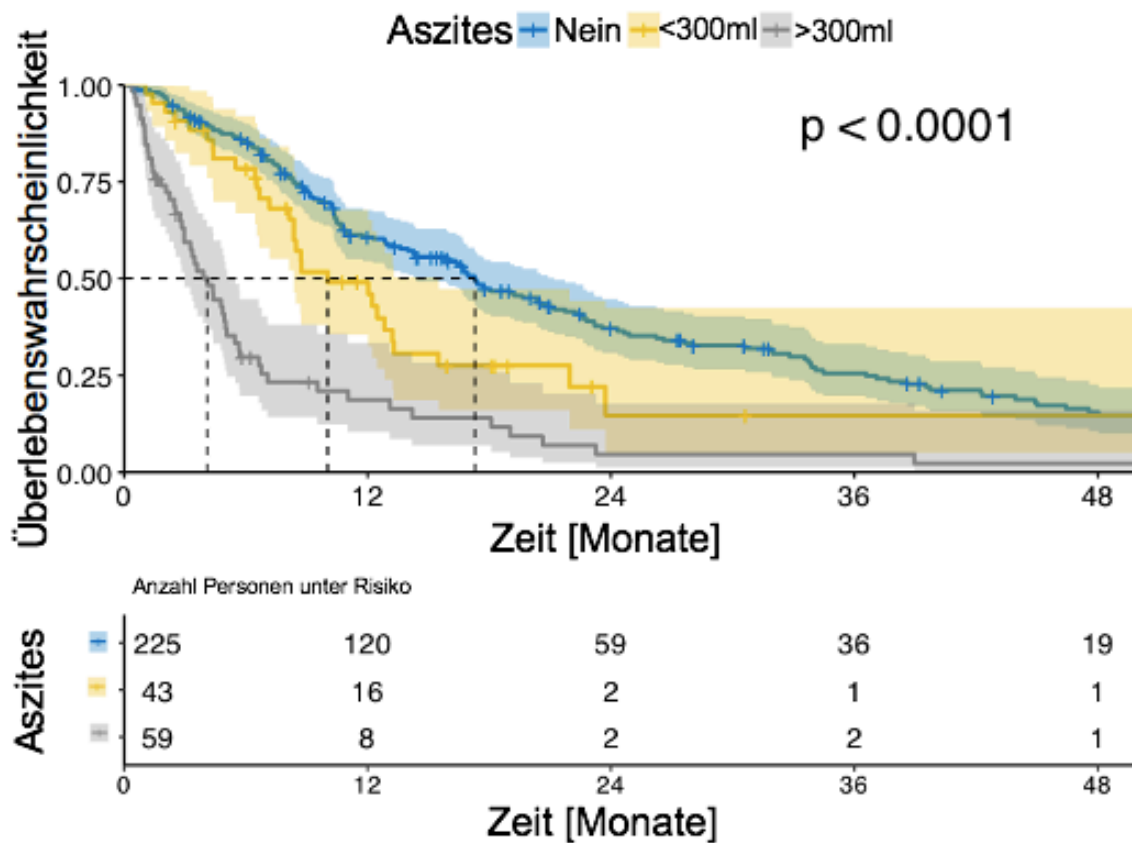


Abb. 20C: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patient*innen ohne Aszites, mit niedrigem Aszitesvolumen (<300ml) und hohem Aszitesvolumen (>300ml) bei allen Patient*innen (n=327)

Anschließend wurde eine Untergruppenanalyse bei den 166 (50,8 %) Patient*innen im BCLC-Stadium B, also der empfohlenen TACE-Untergruppe, durchgeführt. (4) Patient*innen mit einem hohen Aszitesvolumen hatten mit 5,0 Monaten ein signifikant schlechteres Überleben als Patient*innen mit einem niedrigen Aszitesvolumen, welches bei 12,3 Monaten lag ($p < 0,001$). Der Vergleich innerhalb dieser Untergruppe ist in Abbildung 21 dargestellt. Patient*innen mit geringem Aszitesvolumen hatten mit 12,3 Monaten ein signifikant schlechteres Überleben als Patient*innen ohne Aszites (20,1 Monate, $p = 0,04$), wie ebenfalls in Abbildung 21 gezeigt.

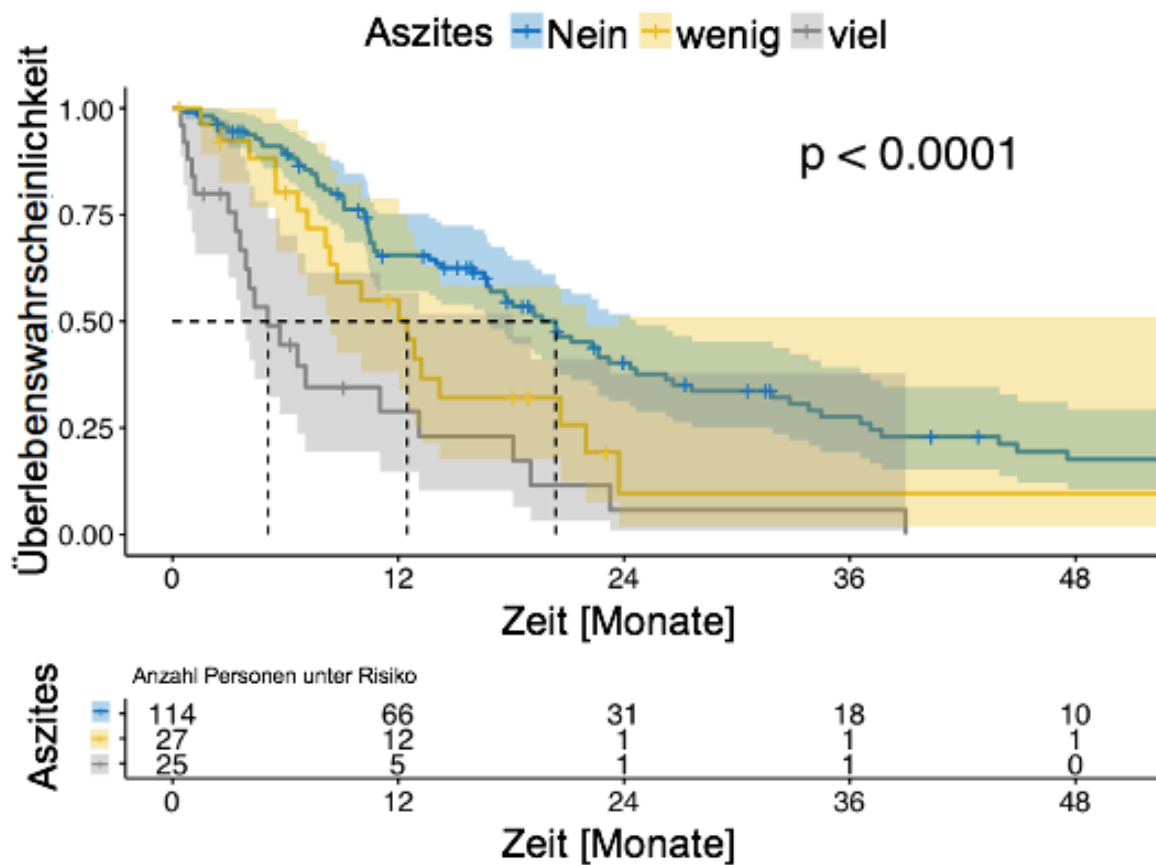


Abb. 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum Überleben von Patient*innen ohne Aszites, mit geringem Aszitesvolumen und mit hohem Aszitesvolumen in der Untergruppe der n=166 Patient*innen im BCLC-Stadium B

Einfluss auf nachfolgende Behandlungen

Neben der Untersuchung einer Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Aszites, dessen Volumina und dem Gesamtüberleben war ebenso von Interesse zu untersuchen inwiefern sich das Vorhandensein von Aszites und dessen Volumina auf die Tauglichkeit der eingeschlossenen Patient*innen auswirkt, sich über die erste TACE hinaus weiteren Interventionen zu unterziehen. Die Zahl der Patient*innen, die in der Lage waren, mehrere TACE-Sitzungen zu erhalten, war mit $n=42/102$ (41,2%) bei Patient*innen mit Aszites signifikant niedriger gegenüber $n=183/225$ (81,3%) Patient*innen ohne Aszites ($p<0,001$). Bei den Patient*innen mit Aszites war die Zahl derer, die mehrere TACE-Sitzungen erhalten konnten, deutlich geringer, wenn deren Aszitesvolumen oberhalb des Medians lag ($n=21/51$ (41,2%) vs. $n=39/51$ (76,5%), $p<0,001$). Das mediane Aszitesvolumen der Patient*innen, die mehrere TACE-Sitzungen erhalten konnten, war mit 228ml (IQR 26 – 944ml) signifikant niedriger als das mediane Aszitesvolumen derer, die sich nur einer TACE-Sitzung unterziehen konnten (954ml (IQR 530 - 2670ml), $p<0,001$).

Die Zahl der Patient*innen, die in der Lage waren, eine andere Folgebehandlung als eine TACE zu erhalten, war mit $n=12/102$ (11,8%) bei Patient*innen mit Aszites signifikant geringer als bei Patient*innen ohne Aszites ($n=60/225$ (26,7%), $p=0,002$). Bei den Patient*innen mit Aszites war die Zahl derer, die eine andere Folgebehandlung erhalten konnten, signifikant geringer, wenn deren Aszitesvolumen oberhalb des Medians lag ($n=1/51$ (2,0%) vs. $n=11/51$ (21,6%), $p=0,003$). Das mediane Aszitesvolumen der Patient*innen, die eine Folgebehandlung erhielten, war mit 179ml (IQR 30 – 448ml) ebenfalls signifikant niedriger als das Aszitesvolumen der Patient*innen, die über die TACE hinaus keine Folgebehandlung erhielten (660ml (IQR 114 – 1605ml), $p=0,04$).

Risiko einer hepatischen Dekompensation

ALBI-Grad	Vor TACE	3 Monate nach TACE
Ohne Aszites (n=225)		
1	16	11
2	144	116
3	46	46+33
Summe	206	206
<i>Keine ausreichenden Daten verfügbar</i>	19	19
Mit Aszites (n=102)		
1	0	0
2	37	14
3	57	57+23
Summe	94	94
<i>Keine ausreichenden Daten verfügbar</i>	8	8

Tab. 10: ALBI-Grad vor TACE/ 3 Monate nach TACE

Wie bereits in Abschnitt 2.1.5.3 erläutert, stellt die hepatische Dekompensation eine Komplikation der Leberzirrhose dar, welche postinterventionell auftreten kann. Auf Grundlage der uns zu Verfügung stehenden Daten haben wir das Auftreten einer hepatischen Dekompensation anhand eines Anstiegs des ALBI-Grades unter allen Patient*innen untersucht, die einen Ausgangswert von 1 oder 2 und einen verfügbaren ALBI-Nachuntersuchungswert drei Monate nach TACE hatten und in Tabelle 10 aufgeführt. Das waren insgesamt n=197/327 Patient*innen (60,2%). Dementsprechend waren von n=27/130 (20,8%) keine ausreichenden Nachverfolgungsdaten verfügbar und n=103/130 (79,2%) Patient*innen hatten bereits einen initialen ALBI-Grad von 3. Insgesamt war die relative Anzahl der Patient*innen, die einen Anstieg des ALBI-Grades aufwiesen, bei Patient*innen mit Aszites mit n=23/37 (62,2%) signifikant höher als bei Patient*innen ohne Aszites (n=38/160 (23,8%), p<0,001).

Innerhalb der Untergruppe von Patient*innen ohne Aszites und mit vollständigen Nachverfolgungswerten (n=206) hatten 46 Patient*innen einen initialen ALBI-Grad von 3 und wurden daher in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt. Von den verbliebenen 160 Patient*innen hatten 16 Patient*innen (16/160=10%) zu Beginn einen ALBI-Grad von 1 und 144 Patient*innen (144/160=90%) einen ALBI-Grad von 2. Drei Monate nach TACE wiesen

n=11/160 Patient*innen (6,9%) einen ALBI-Nachverfolgungswert von 1 auf, n=116/160 Patient*innen (72,5%) einen ALBI-Nachverfolgungswert von 2. n=33/160 Patient*innen (20,6%) wiesen anschließend einen ALBI-Nachverfolgungswert von 3 auf. Dementsprechend wiesen n=5/16 (31,3%) mit einem initialen ALBI-Grad von 1 einen höheren Nachverfolgungswert auf, während n=33/144 (22,9%) mit einem initialen ALBI-Grad von 2 einen höheren Nachverfolgungswert aufwiesen.

Innerhalb der Untergruppe der Patient*innen mit Aszites hatten 57 Patient*innen bereits initial einen ALBI-Grad von 3 und konnten somit keinen weiteren Anstieg des ALBI-Grades nach TACE zeigen. Darüber hinaus hatte keine*r der Patient*innen einen initialen ALBI-Grad von 1. Von den 37 Patient*innen mit ALBI-Grad 2 und verfügbarem Nachverfolgungswert zeigten 23 einen Anstieg zu Grad 3 (62,2%). Aufgrund der niedrigen Patient*innenzahlen war in dieser Subgruppe die Patient*innenverteilung hinsichtlich des ALBI-Grades vor und nach TACE nicht signifikant ($p=0,26$).

5 Training/ Deep Learning eines neuronalen Netzwerks

Die händisch segmentierten Aszitesmengen der 102 Patient*innen dieser Kohorte konnten über die durchgeführten statistischen Analysen hinaus verwendet werden, um ein neuronales Netzwerk für die automatische Quantifizierung von Aszites in der CT-Bildgebung zu trainieren. Zur Realisierung dieser Idee wurde das im Gesundheitswesen bereits etablierte MONAI Paket verwendet, womit ein 3D-UNet mithilfe der manuell segmentierten Scans trainiert und validiert werden konnte. (67) Es wurde ein 3D-UNet mit fünf Schichten mit je 16, 32, 64, 128 und 256 Kanälen verwendet. Als Verlustfunktion wurde der Tverskyverlust verwendet. Damit versucht man ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen Falsch Positiven und Falsch Negativen Ergebnissen des neuronalen Netzwerks herzustellen. Die adaptive Momentschätzung als verwendeter Optimierungsalgorithmus ermöglicht dem neuronalen Netzwerk, die eigene Lernrate dynamisch anzupassen und dadurch mittels einer stabilen und schnellen Konvergenz einen zuverlässigen Trainingserfolg zu erreichen. (67) Das Training umfasste insgesamt 1000 Durchläufe, sogenannte Epochen. Mit jedem Durchlauf lernt das neuronale Netzwerk Zusammenhänge besser zu erkennen und seine Parameter zu optimieren.

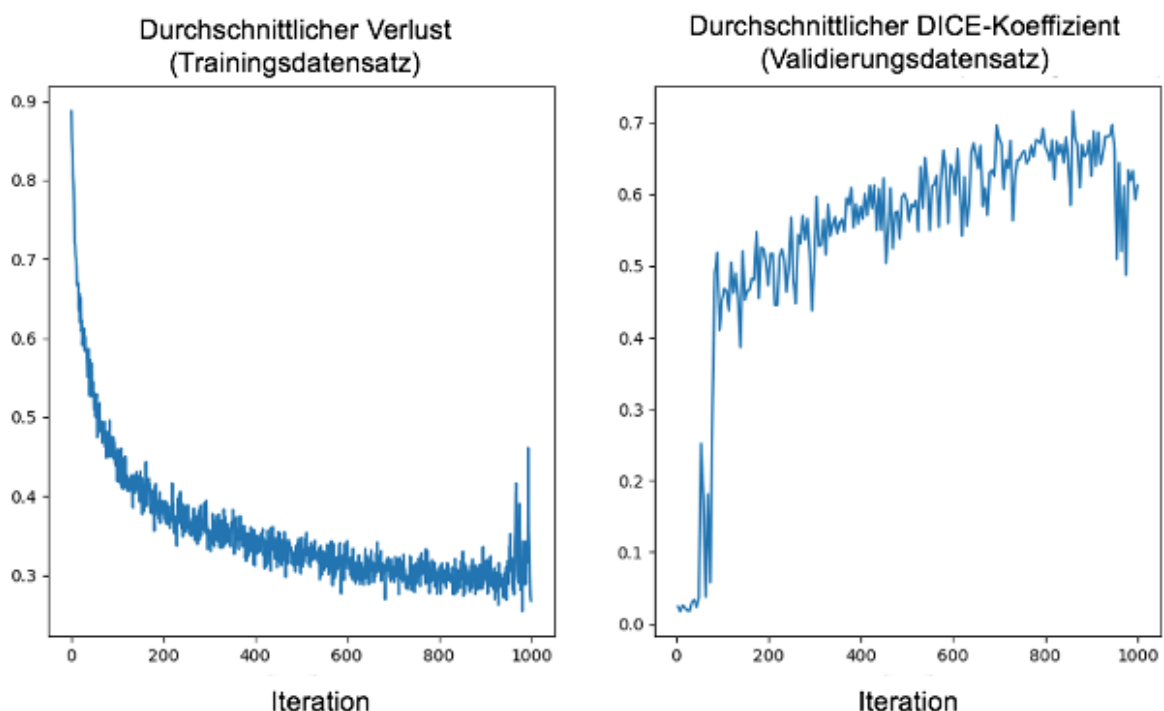


Abb. 22: Verlauf der Verlustfunktion auf dem Trainingsdatensatz und des DICE-Koeffizienten auf den Validierungsdatensatz während des Trainings

Abbildung 22 zeigt zunächst den Verlauf der Verlustfunktion auf dem Trainingsdatensatz. Dieser sinkt mit zunehmender Iteration, also zunehmenden Durchläufen und verbildlicht so die stetige Verbesserung des Deep Learning-Algorithmus. Analog dazu steigt der durchschnittliche DICE-Koeffizient auf dem Validierungsdatensatz mit zunehmender Iteration, was die zunehmende Annäherung des Deep Learning-Algorithmus an die vorgegebenen Ziele darstellt. Jedoch können die Ergebnisse auf dem Validierungsdatensatz auch wieder schlechter werden, wenn ein sogenanntes „Overfitting“ auf dem Trainingsdatensatz stattfindet. Dieser Effekt kann über die Struktur des neuronalen Netzes sowie ein vorzeitiges Beenden des Trainings minimiert werden.

Letztlich wurden ein aggregierter DICE-Koeffizient von 0,84 auf dem Trainings- und von 0,72 auf dem Holdout-Validierungsdatensatz (ein Teildatensatz von Patient*innen mit HCC unter Immuntherapie) erreicht.

6 Diskussion

Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie wurden die Aszitesvolumina in CT-Scans von Patient*innen mit HCC, die einer TACE als Erstlinientherapie unterzogen wurden, untersucht und mit dem Gesamtüberleben korreliert und in Zusammenhang mit der Anzahl durchgeführter Interventionen gebracht. Ferner haben wir die Rolle der quantitativen Ermittlung der Aszitesvolumina diskutiert und mithilfe von Deep Learning-Technologie erste Machbarkeitsversuche einer automatisierten Quantifizierung angestellt. Insgesamt konnten wir aufzeigen, dass das Aszitesvolumen mit einem schlechten Gesamtüberleben und darüber hinaus auch mit der Anzahl an durchgeführten TACE-Interventionen assoziiert war und signifikant korrelierte.

Aszites ist als prognostischer Faktor für Patient*innen mit HCC, die eine Therapie mittels TACE erhalten, in der Literatur nachgewiesen. Dennoch gibt es in der Literatur nur wenig Erkenntnisse darüber, wie sich das tatsächliche Aszitesvolumen auf das Gesamtüberleben (OS) bei diesen Patient*innen auswirkt. (5, 76, 77) Für Patient*innen mit Leberzirrhose wurde zuvor eine Einteilung in Gruppen ohne Aszites, mit ≤ 300 ml Aszites und mit >300 ml Aszites vorgeschlagen und ein erster Ansatz vorgeschlagen, der die Möglichkeit zur nicht-automatisierten Volumetrie von Aszites in der Schnittbildgebung bietet. (7)

Unsere Ergebnisse zeigen zwar ebenfalls, dass die Einteilung in diese Volumen Kategorien zu einer signifikanten Stratifizierung in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) führt, jedoch zeigte die Hazard-Regression-Analyse, dass die Menge von Aszites mit einer signifikant erhöhten Hazard-Ratio einhergeht. Dies unterstreicht die Bedeutung der genauen Bestimmung des tatsächlichen Aszitesvolumens. Zudem war das Aszitesvolumen in der multivariaten Analyse, unter Berücksichtigung etablierter tumor- und leberfunktionsbezogener Risikofaktoren, ein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben (OS).

Bis heute wird Aszites in der klinischen Routine praktisch nicht quantifiziert, da manuelle Segmentierungen äußerst zeitaufwendig sind. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten händischen Segmentationen sind unter Abschnitt 3.4 ausführlich dargestellt und machen deutlich, dass neben einem erheblichen zeitlichen Aufwand auch die Detektion von Aszites aufgrund dessen polymorpher Gestalt in der Abdominalhöhle eine ausreichende Erfahrung und Expertise erfordert, um eine valide Erkennung von Aszites und damit deren korrekte Quantifizierung zu gewährleisten. Die meisten Scores basieren auf qualitativen und damit nicht volumetrischen Beurteilungen, wie sie beispielsweise im unter Abschnitt 2.1.4 erläuterten Child-Pugh-Score in der Sonografie verwendet werden. (34) In den letzten Jahren wurden jedoch auch mehrere semiquantitative Scores entwickelt, bei denen beispielsweise die Anzahl der abdominalen Regionen gezählt wird, in denen freie Flüssigkeit nachgewiesen werden kann. (78)

In der Medizin hat es bereits einige Beispiele dafür gegeben, dass mit der Umstellung von qualitativer zu quantitativer Beurteilung von Symptomen und Erkrankungen eine höhere Präzision bei der Diagnostik und damit eine bessere Therapieplanung und Prognostik möglich ist. Darüber hinaus können Erkrankungen oder deren Aggravation möglicherweise in einem früheren Stadium festgestellt werden. Am Beispiel der Steatosis hepatis im Rahmen einer Nicht-alkoholischen Steatosis hepatis (NASH)⁵ ist zu erkennen, dass der Grad der Verfettung mit dem Risiko eines metabolischen Syndroms sowie dem kardiovaskulären Risiko korreliert. (79) Daher ist eine exakte Graduierung der Verfettung des Lebergewebes sinnvoll und wichtig. Ferraioli et al. haben im Jahre 2019 die Möglichkeiten der Ultraschall-basierten Diagnostik einer Steatosis hepatis im Rahmen der NASH⁵ untersucht und dabei quantitative Ansätze untereinander verglichen, die mithilfe moderner Ultraschall-Technologien die Dämpfung des Ultraschalls im Gewebe messen und damit eine sehr präzise Graduierung der Infiltration des Lebergewebes durch Fettgewebe ermöglichen. An einer Leberbiopsie gemessen erreichten manche Technologien eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 82% und sind weitestgehend unabhängig von der Erfahrung des Untersuchenden. (80) Die Arbeit bezieht sich außerdem auf eine Untersuchung von Dasarathy et al., worin diese zu dem Ergebnis kommen, dass rein qualitative Ansätze in Form einer subjektiven Einschätzung der Beschaffenheit des Leberparenchyms im Ultraschall auf Grundlage der Echogenität und Homogenität des Gewebes zwar eine Sensitivität von bis zu 100% bei einer Spezifität von bis zu 90% erreichen konnten, dies jedoch erst ab einem Anteil von mindestens 20% Fett. (81) Unabhängig vom Anteil des Fettgewebes lag die Sensitivität der qualitativen Bewertung bei 60,9% bei einer Spezifität von 100%, gemessen an einer Leberbiopsie als Goldstandard. (81) Somit lässt sich also festhalten, dass auch in diesem Beispiel die quantitative Graduierung einer qualitativen überlegen ist.

Organsegmentierungen und Volumenbestimmungen mithilfe von Deep Learning-Algorithmen sind längst in den Fokus klinischer Arbeiten gerückt. KI-basierte Werkzeuge bieten den Vorteil, dass automatisierte quantitative Auswertungen problemlos in klinische Arbeitsabläufe integriert werden können und kaum mit einem erhöhten Arbeits- bzw. Zeitaufwand einhergehen. Darüber hinaus können diese automatisch an das lokale Krankenhausinformationssystem oder das Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem weitergeleitet werden. (8) Noch immer stellen unter anderem das Labeln der entsprechenden Datensätze, die Rechenleistung und die benötigten Software-Tools Hürden bei der Etablierung dieser Lösungen dar. Letzteres wird jedoch durch öffentlich verfügbare Softwarepakete und Bibliotheken erleichtert, solange noch keine kommerzielle Software erhältlich ist. (82)

Mit den von uns händisch segmentierten CT-Scans von Patient*innen mit HCC haben wir einen Trainingsdatensatz zur Schulung eines 3D-UNet, wie unter Punkt 5 erläutert, geschaffen. In diesem Rahmen haben wir einen DICE-Score von 0,84 auf dem

Trainingsdatensatz erreichen können. Im Vergleich zu anderen Arbeiten lässt sich erkennen, dass dieses Ergebnis durchaus dem aktuellen Stand des Fortschrittes auf diesem Gebiet entspricht und zeigt erneut die Herausforderungen auf, mit denen man bei der Deep Learning-basierten Segmentierung von bildmorphologisch sehr inhomogen verteiltem Aszites konfrontiert ist. So haben Müller et al. im Jahre 2022 zunächst in einer Übersichtsarbeit festgehalten, dass der DICE-Score zur Beurteilung der Performance von Deep Learning-Algorithmen gemessen an der Arbeit von Expert*innen (in diesem Fall Radiolog*innen) verwendet werden sollte. (83) Wasserthal et al. haben in ihrer Arbeit 104 anatomische Strukturen in insgesamt 1204 CT-Scans durch Deep Learning segmentieren lassen. (84) Über alle Strukturen hinweg konnte dabei ein DICE-Score von 0,943 auf dem Testdatensatz erzielt werden. (84) Bei genauerer Betrachtung der DICE-Scores der einzelnen Strukturen kann man jedoch erkennen, dass die Übereinstimmung stark von der Morphologie der jeweiligen anatomischen Struktur abhängt. So erreichte der Deep Learning-Algorithmus einen DICE-Score von ca. 0,965 bei der Segmentierung der Leber, während die Segmentierung des Pankreas einen DICE-Score von 0,887 und die Segmentierung des Duodenums einen DICE-Score von 0,837 erzielte. (84) Hieran lässt sich ableiten, dass auch die Volumetrie von Aszites als schwieriger anzunehmen ist als z.B. die Volumetrie von Leber oder Milz. Dennoch ließen sich trotz unseres kleineren Trainingsdatensatzes vergleichbare Ergebnisse erzielen. Auch in einer Arbeit von Ko et al. aus dem Jahre 2022 wurden verschiedene U-Net Modelle untereinander verglichen in Bezug auf die Detektion und Segmentierung von Aszites in Notfall-CT-Scans in der Notaufnahme. (85) Dabei wurden DICE-Scores zwischen 0,67 (SD 0,41) und 0,87 (SD 0,26) erzielt. (85) Auch daran gemessen haben wir durchaus realistische und vielversprechende Ergebnisse erzielt. Mit Abschluss des Trainings ist es möglich, auch die CT-Scans anderer Kohorten mithilfe unseres Deep Learning-Algorithmus hinsichtlich Aszites ohne weiteren Personal- oder Zeitaufwand zu quantifizieren, beziehungsweise mit zusätzlichem Aufwand den Algorithmus weiter zu trainieren und den DICE-Score weiter zu verbessern.

In unserer Studie war das Aszitesvolumen vor Durchführung der TACE niedriger bei jenen Patient*innen, die in der Verfassung waren, mehrere TACE-Sitzungen zu erhalten. Daher könnte das Aszitesvolumen als quantifizierbarer Marker dienen, um die Eignung für eine TACE bei Patient*innen mit BCLC Stadium B zu beurteilen.

Überdies wurde gezeigt, dass die frühe Entwicklung von Aszites nach TACE mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Dies steht im Einklang mit früheren Erkenntnissen, welche wiederholte TACE-Behandlungen mit einem Anstieg des portalen Hypertonus in Verbindung bringen, und solche, die zeigen, dass portale Hypertonie ein Prädiktor für ein negatives Outcome bei Patient*innen mit Leberzirrhose und HCC ist. (86-88)

Unsere Daten belegen außerdem, dass das Risiko für Patient*innen mit Aszites höher ist, eine hepatische Dekompensation zu entwickeln als für jene Patient*innen ohne Aszites.

In einer früheren Arbeit von Wang et al. wurde ein Cut-Off von 300ml Aszitesvolumen zur Differenzierung zwischen niedrigem und hohem Aszitesvolumen festgelegt. (7) Wir haben uns diesem Cut-Off angenommen und konnten auch mit unseren Daten zeigen, dass die statistische Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei der Nutzung dieses Cut-Off-Wertes gegeben ist.

Alles in allem lässt sich zusammenfassen, dass wir es auf Grundlage unserer Ergebnisse für sinnvoll erachten, eine volumetrische Aszitesquantifizierung in die Routinediagnostik von Patient*innen mit HCC und möglicherweise anderen Erkrankungen, die zur Entstehung von Aszites führen, zu implementieren. Es ermöglicht als zusätzlicher prädiktiver Parameter die Wahl der für die Patient*innen richtigen Therapie und identifiziert frühzeitig jene Patient*innen mit schlechter Überlebensprognose und die Therapieeignung der Patient*innen, die voraussichtlich mehrere TACE-Sitzungen erhalten können. Eine Implementierung in den klinischen Alltag wird unseres Erachtens nach am ehesten mithilfe von Deep Learning-Algorithmen zu realisieren sein.

Die von uns durchgeführte Studie weist mehrere Limitationen auf. Zunächst wurde sie nur an einem einzigen Zentrum und darüber hinaus retrospektiv durchgeführt. Die Stichprobengröße war jedoch vergleichbar mit früheren Studien zu diesem Thema. (7) Zur Vermeidung eines möglichen Zeitbias wurden nur Patient*innen ab 2010 berücksichtigt. Außerdem bestand der verwendete Datensatz lediglich aus Patient*innen mit vollständigen klinischen, laborchemischen sowie bildgebenden Daten. Mithilfe dieser Kriterien konnten Unterschiede in der Diagnosestellung und den Behandlungsentscheidungen minimiert werden, was die Bildung einer möglichst homogenen Studienkohorte erlaubte. Außerdem wurden Patient*innen, die bereits vorherige Behandlungen erhalten hatten, ausgeschlossen. Ferner wurden sowohl Patient*innen, die eine konventionelle TACE als auch solche, die eine TACE mit Drug-Eluting Beads (DEB-TACE) erhielten, in unsere Studie miteingeschlossen. Mehrere vorangegangene Studien haben jedoch gezeigt, dass das Gesamtüberleben (OS) nicht von der verwendeten TACE-Technik beeinflusst wird. (89-91) Mit Blick auf die Auswertung der CT-Scans durch einen Deep Learning-Algorithmus ist eine weitere Limitation, dass das von uns verwendete 3D-UNet mit einem Trainingsdatensatz von 102 Patient*innen trainiert wurde. Jedoch ist absehbar, dass der Algorithmus mit einem wachsenden Datensatz die Aszitesvolumina zunehmend genauer bestimmen kann. Daher erscheint eine kontinuierliche Erweiterung des Datensatzes, auch über verschiedene Kohorten hinweg, sinnvoll. Abschließend empfehlen wir die Durchführung multizentrischer Studien, um die von uns

verwendeten Cut-Off-Werte für das Aszitesvolumen weiter zu verifizieren und gegebenenfalls anzupassen und somit Standard-Referenzwerte zu identifizieren.

7 Zusammenfassung

Das Vorhandensein von Aszites bei Patient*innen mit HCC, die eine TACE als Erstlinientherapie erhalten, stellt einen Risikofaktor dar und geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Unsere Ergebnisse verdeutlichen jedoch, dass nicht nur das Vorhandensein, sondern auch das Ausmaß an Aszites von großer Bedeutung ist. So konnten wir zeigen, dass das Aszitesvolumen und das Gesamtüberleben sowie die Anzahl durchgeführter TACE-Interventionen signifikant korrelieren. Außerdem haben wir einen Deep Learning-Algorithmus an einem Datensatz von 102 händisch segmentierten CT-Scans trainiert. Sobald kommerzielle Softwarelösungen für diese Verwendung verfügbar sind, wird das tatsächliche Aszitesvolumen in unseren Augen eine entscheidende Rolle in der klinischen Entscheidungsfindung spielen und somit einen relevanten Stellenwert als Biomarker in der radiologischen Schnittbildgebung bei Patient*innen mit Erkrankungen, die zur Entstehung von Aszites führen, einnehmen. Dass sich eine Korrelation zwischen dem Aszitesvolumen und dem Gesamtüberleben ergibt, haben wir für das Hepatozelluläre Karzinom zeigen können. Inwiefern dieser Zusammenhang auch bei anderen Tumorentitäten und Erkrankungen zutrifft, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht thematisiert. In Bezug auf die Deep Learning-gestützte Volumetrie zeigt sich, dass Segmentieren und Quantifizieren von Aszites in der CT-Bildgebung schwierige Aufgaben für neuronale Netzwerke darstellen, da Aszites in seiner Gestalt sehr unterschiedlich auftreten kann. Die Variabilität in der Größe, der Verteilung und der Dichte des Aszites macht es schwierig, alle möglichen Regeln für die Segmentierung zu erlernen. Die hier erreichten Werte zeigen jedoch, dass es letztlich nur eine Frage des Umfangs der Datensätze und damit des Trainings ist, bis Deep Learning-Algorithmen imstande sind, das Aszitesvolumen mit hoher Genauigkeit und Zuverlässigkeit zu quantifizieren und als vielversprechenden Parameter in den klinischen Alltag zu implementieren. Der Übergang von qualitativ bewerteten Markern, wie es gegenwärtig bei der Beurteilung von Aszites in der Sonographie oder der Schnittbildgebung der Fall ist, zur quantitativen Messung ist ein wichtiger Schritt in der zunehmend personalisierten und individuellen Entscheidungs- und Therapiefindung in der Medizin. Dieser Schritt erlaubt eine wesentlich exaktere Einschätzung des Krankheitsprogresses und damit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Erfolge einer Therapie und damit möglicherweise ein frühzeitiger Wechsel des Therapieregimes, um den betreffenden Patient*innen wenig erfolgsversprechende Prozeduren zu ersparen.

8 Literaturverzeichnis

1. Gruyter WD. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 262 ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2011.
2. Iwakiri Y. *Pathophysiology of portal hypertension*. Clin Liver Dis. 2014;18(2):p.281-91. doi:10.1016/j.cld.2013.12.001.
3. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis*. Gut. 2021;70(1):p.9-29. doi:10.1136/gutjnl-2020-321790.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). *Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol. 2018;69(1):p.182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
5. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Gairing SJ, Foerster F, et al. *Prevalence and clinical significance of clinically evident portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization*. United European Gastroenterol J. 2022;10(1):p.41-53. doi:10.1002/ueg2.12188.
6. Herold G. *Innere Medizin*. 1 ed: Gerd Herold Verlag; 2024. p.547-61.
7. Wang R, Qi X, Guo X. *Quantification of ascites based on abdomino-pelvic computed tomography scans for predicting the in-hospital mortality of liver cirrhosis*. Exp Ther Med. 2017;14(6):p.5733-42. doi:10.3892/etm.2017.5321.
8. Müller L, Kloeckner R, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Düber C, Arnhold G, et al. *Fully automated AI-based splenic segmentation for predicting survival and estimating the risk of hepatic decompensation in TACE patients with HCC*. Eur Radiol. 2022;32(9):p.6302-13. doi:10.1007/s00330-022-08737-z.
9. Hou B, Lee S, Lee JM, Koh C, Xiao J, Pickhardt PJ, et al. *Deep Learning Segmentation of Ascites on Abdominal CT Scans for Automatic Volume Quantification*. Radiol Artif Intell. 2024;6(5). doi:10.1148/ryai.230601.
10. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Liver fact Sheet*. Zugriff am 25.10.2023. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Epidemiologie von Leberkrebs*. Zugriff am 25.10.2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz und Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten*. Zugriff am 06.11.2023. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 13.09.2022.
13. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Datenbankabfrage mit Schätzung des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt*. Zugriff am 06.11.2023. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 13.09.2022.
14. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. *The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015*. JAMA Oncol. 2017;3(12):p.1683-91. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055.
15. Mittal S, El-Serag HB. *Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population*. J Clin Gastroenterol. 2013;47 Suppl(0):p.2-6. doi:10.1097/MCG.0b013e3182872f29.
16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. *A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature*. Hepatology. 2023;78(6):p.1966-86. doi:10.1097/hep.0000000000000520.
17. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. *The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients*. Hepatology. 2006;43(6):p.1303-10. doi:10.1002/hep.21176.
18. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(8):p.938-45. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.039.

19. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Version 4.01.* 2023;p.32-90.
20. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. *Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis.* *BMJ Open.* 2017;7(5). doi:10.1136/bmjopen-2016-013739.
21. Song BG, Sinn DH, Chi S, Kim K, Kang W, Gwak GY, et al. *Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy.* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(12):p.1447-52. doi:10.1097/meg.0000000000001226.
22. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. *Hepatocellular carcinoma.* *Lancet.* 2003;362(9399):p.1907-17. doi:10.1016/s0140-6736(03)14964-1.
23. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. *Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis.* *Radiology.* 2015;275(1):p.97-109. doi:10.1148/radiol.14140690.
24. van der Pol CB, McInnes MDF, Salameh JP, Levis B, Chernyak V, Sirlin CB, et al. *CT/MRI and CEUS LI-RADS Major Features Association with Hepatocellular Carcinoma: Individual Patient Data Meta-Analysis.* *Radiology.* 2022;302(2):p.326-35. doi:10.1148/radiol.2021211244.
25. Giorgio A, Montesarchio L, Gatti P, Amendola F, Matteucci P, Santoro B, et al. *Contrast-Enhanced Ultrasound: a Simple and Effective Tool in Defining a Rapid Diagnostic Work-up for Small Nodules Detected in Cirrhotic Patients during Surveillance.* *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(2):p.205-11. doi:10.15403/jgld.2014.1121.252.chu.
26. Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, Borowitzka F, Chang J, Dietrich CF, et al. *Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU LAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma - A Prospective Multicenter DEGUM Study.* *Ultraschall Med.* 2021;42(2). doi:10.1055/a-1220-8561.
27. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. *Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.* *Hepatology.* 2018;67(1):p.401-21. doi:10.1002/hep.29487.
28. Tsurusaki M, Sofue K, Isoda H, Okada M, Kitajima K, Murakami T. *Comparison of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study.* *J Gastroenterol.* 2016;51(1):p.71-9. doi:10.1007/s00535-015-1097-5.
29. American College Of Radiology (ACR). *Liver Imaging Reporting and Data System.* Zugriff am 05.12.2023. Verfügbar unter: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS> .
30. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. *LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions.* *Hepatology.* 2015;61(3):p.1056-65. doi:10.1002/hep.27304.
31. Forner A, Reig M, Bruix J. *Hepatocellular carcinoma.* *Lancet.* 2018;391(10127):p.1301-14. doi:10.1016/s0140-6736(18)30010-2.
32. Llovet JM, Brú C, Bruix J. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.* *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):p.329-38. doi:10.1055/s-2007-1007122.
33. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *ECOG Performance Status Scale.* Zugriff am 04.12.2023. Verfügbar unter: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> .
34. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.* *Br J Surg.* 1973;60(8):p.646-9. doi:10.1002/bjs.1800600817.
35. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler K, et al. *Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results.* *Rofo.* 2007;179(11):p.1113-26. doi:10.1055/s-2007-963285.
36. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie.* 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2017. p.519.

37. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, et al. *Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis*. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(3):p.830-7. doi:10.2214/ajr.09.3308.
38. Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, Mack M, Schuster A, Schmitt J, et al. *Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center*. Radiology. 2000;214(2):p.349-57. doi:10.1148/radiology.214.2.r00fe06349.
39. Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, Nishimine K, Nishimura Y, Hirohashi S, et al. *Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings*. Semin Oncol. 1997;24(2 Suppl 6):p.61-70.
40. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. *Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions*. Semin Liver Dis. 2012;32(4):p.348-59. doi:10.1055/s-0032-1329906.
41. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, Sakurai T, Kitano M, Nishida N. *Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria)*. Dig Dis. 2015;33(6):p.751-8. doi:10.1159/000439290.
42. Golfieri R, Bargellini I, Spreafico C, Trevisani F. *Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stages B and C Hepatocellular Carcinoma: Time for a Subclassification*. Liver Cancer. 2019;8(2):p.78-91. doi:10.1159/000489791.
43. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. *Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery*. Am J Surg. 1980;139(1):p.160-7. doi:10.1016/0002-9610(80)90246-9.
44. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. *The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(9):p.1537-49. doi:10.1007/s00432-014-1714-3.
45. Man Z, Pang Q, Zhou L, Wang Y, Hu X, Yang S, et al. *Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. HPB (Oxford). 2018;20(10):p.888-95. doi:10.1016/j.hpb.2018.03.019.
46. Pinato DJ, North BV, Sharma R. *A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI)*. Br J Cancer. 2012;106(8):p.1439-45. doi:10.1038/bjc.2012.92.
47. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Gairing SJ, Foerster F, et al. *Immunonutritive Scoring in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: Prognostic Nutritional Index or Controlling Nutritional Status Score?* Front Oncol. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.696183.
48. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. *Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade*. J Clin Oncol. 2015;33(6):p.550-8. doi:10.1200/jco.2014.57.9151.
49. Saeki I, Yamasaki T, Yamashita S, Hanazono T, Urata Y, Furutani T, et al. *Early Predictors of Objective Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Lenvatinib Treatment*. Cancers (Basel). 2020;12(4). doi:10.3390/cancers12040779.
50. Lencioni R, Llovet JM. *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Semin Liver Dis. 2010;30(1):p.52-60. doi:10.1055/s-0030-1247132.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009;45(2):p.228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
52. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. *Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension*. J Hepatol. 2022;76(4):p.959-74. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022.
53. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. *The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6(10):p.573-82. doi:10.1038/nrgastro.2009.149.

54. Choi JW, Chung JW, Lee DH, Kim HC, Hur S, Lee M, et al. *Portal hypertension is associated with poor outcome of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma*. Eur Radiol. 2018;28(5):p.2184-93. doi:10.1007/s00330-017-5145-9.
55. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 7 ed: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2022. p.635-6.
56. Du L, Wei N, Maiwall R, Song Y. *Differential diagnosis of ascites: etiologies, ascitic fluid analysis, diagnostic algorithm*. Clin Chem Lab Med. 2024;62(7):p.1266-76. doi:10.1515/cclm-2023-1112.
57. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. *Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology. 2021;74(2):p.1014-48. doi:10.1002/hep.31884.
58. Arastéh K, Bieber C, Baenkler H-W. *Duale Reihe Innere Medizin*. 5 ed. Stuttgart: Thieme; 2024. p.672-6.
59. Stallmach A, Matthias Girndt, Michl P. *Innere Medizin hoch²*. 1 ed: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2022. p.127-30.
60. Hsu CY, Lee YH, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, et al. *Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy*. Hepatol Int. 2013;7(1):p.188-98. doi:10.1007/s12072-011-9338-z.
61. Pant C, Jani BS, Desai M, Deshpande A, Pandya P, Taylor R, et al. *Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012*. J Investig Med. 2016;64(1):p.33-8. doi:10.1136/jim-d-15-00181.
62. Arroyo V, Fernandez J. *Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis*. Ann Hepatol. 2011;10 Suppl 1:p.6-14.
63. Deleuran T, Watson H, Vilstrup H, Jepsen P. *Spontaneous bacterial peritonitis has no effect on the long-term prognosis of cirrhosis patients with ascites*. Ann Hepatol. 2022;27(4). doi:10.1016/j.aohep.2022.100711.
64. He C, Yang J, Jin Z, Zhu Y, Hu W, Zeng L, et al. *An ALBI- and Ascites-Based Model to Predict Survival for BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma*. Evid Based Complement Alternat Med. 2022. doi:10.1155/2022/1801230.
65. Kriegeskorte N, Golan T. *Neural network models and deep learning*. Curr Biol. 2019;29(7):p.231-6. doi:10.1016/j.cub.2019.02.034.
66. Khan ZH, Mohapatra SK, Khodiar PK, Ragu Kumar SN. *Artificial neural network and medicine*. Indian J Physiol Pharmacol. 1998;42(3):p.321-42.
67. Cardoso MJ, Li W, Brown R, Ma N, Kerfoot E, Wang Y, et al. *Monai: An open-source framework for deep learning in healthcare*. arXiv preprint arXiv:221102701. 2022.
68. van der Velden BHM, Kuijf HJ, Gilhuijs KGA, Viergever MA. *Explainable artificial intelligence (XAI) in deep learning-based medical image analysis*. Med Image Anal. 2022;79. doi:10.1016/j.media.2022.102470.
69. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. *Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry*. J Clin Gastroenterol. 2014;48(3):p.279-89. doi:10.1097/MCG.0b013e3182a8a793.
70. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. *LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity*. Cancer Res. 2018;78(16):p.4786-89. doi:10.1158/0008-5472.Can-18-0125.
71. Gayer G, Hertz M, Manor H, Strauss S, Klinowski E, Zissin R. *Dense Ascites: CT manifestations and clinical implications*. Emerg Radiol. 2004;10(5):p.262-7. doi:10.1007/s10140-004-0326-7.
72. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R*. Zugriff am 30.11.2023. Verfügbar unter: <http://www.rstudio.com> . 2022.
73. R Foundation for Statistical Computing. *R 4.0.3*. Zugriff am 30.11.2023. Verfügbar unter: <http://www.R-project.org> .
74. RStudio. *survminer*. Zugriff am 30.11.2023. Verfügbar unter: <https://cran.r-project.org/package=survminer> .

75. RStudio. *survival*. Zugriff am 30.11.2023. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
76. Liu ZY, Kan XF, Zhang LJ, Makamure J, Li Q, Zhao D, et al. *Transarterial Chemoembolization Combined with Apatinib for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of Survival and Prognostic Factors*. *Curr Med Sci*. 2022;42(5):p.1015-21. doi:10.1007/s11596-022-2620-6.
77. Norero B, Bosch J, Berzigotti A, Rodrigues SG. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review*. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(8):p.733-44. doi:10.1002/ueg2.12454.
78. Kihira S, Kagen AC, Vasudevan P, Jajamovich GH, Schiano TD, Andrie AF, et al. *Non-invasive prediction of portal pressures using CT and MRI in chronic liver disease*. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):p.42-9. doi:10.1007/s00261-015-0614-6.
79. Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, Hooker J, Behling C, Lin GY, et al. *Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8). doi:10.1016/j.cgh.2015.01.027.
80. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. *Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis*. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):p.6053-62. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6053.
81. Dasarathy S, Dasarathy J, Kihiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. *Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study*. *J Hepatol*. 2009;51(6):p.1061-7. doi:10.1016/j.jhep.2009.09.001.
82. Müller D, Kramer F. *MIScnn: a framework for medical image segmentation with convolutional neural networks and deep learning*. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):p.12. doi:10.1186/s12880-020-00543-7.
83. Müller D, Soto-Rey I, Kramer F. *Towards a guideline for evaluation metrics in medical image segmentation*. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):p.210. doi:10.1186/s13104-022-06096-y.
84. Wasserthal J, Breit HC, Meyer MT, Pradella M, Hinck D, Sauter AW, et al. *TotalSegmentator: Robust Segmentation of 104 Anatomic Structures in CT Images*. *Radiol Artif Intell*. 2023;5(5). doi:10.1148/ryai.230024.
85. Ko H, Huh J, Kim KW, Chung H, Ko Y, Kim JK, et al. *A Deep Residual U-Net Algorithm for Automatic Detection and Quantification of Ascites on Abdominopelvic Computed Tomography Images Acquired in the Emergency Department: Model Development and Validation*. *J Med Internet Res*. 2022;24(1). doi:10.2196/34415.
86. Scheiner B, Ulbrich G, Mandorfer M, Reiberger T, Müller C, Waneck F, et al. *Short- and long-term effects of transarterial chemoembolization on portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma*. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(6):p.850-8. doi:10.1177/2050640619840199.
87. Allaire M, Rudler M, Thabut D. *Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses....* *Liver Int*. 2021;41(8):p.1734-43. doi:10.1111/liv.14977.
88. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. *Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis*. *Hepatology*. 2015;61(2):p.526-36. doi:10.1002/hep.27431.
89. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. *Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):p.1545-52. doi:10.1016/j.jvir.2011.07.002.
90. Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, Pinto dos Santos D, Ruckes C, Dueber C, et al. *Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *BMC Cancer*. 2015;15:p.465. doi:10.1186/s12885-015-1480-x.
91. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. *Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma*. *Br J Cancer*. 2014;111(2):p.255-64. doi:10.1038/bjc.2014.199.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und meinem Betreuer, die mich während der gesamten Promotionszeit mit großem Engagement, wertvollen Anregungen und kontinuierlicher Unterstützung (und Erreichbarkeit) begleitet haben.

10 Tabellarischer Lebenslauf

akademischer Werdegang

2023 – 2026	Doktorand, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Mainz
2019 – 2025	Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg - Universität Mainz
2006 – 2014	Gymnasium Auf der Morgenröthe, Siegen

Berufserfahrung

2020 – 2025	Gesundheits- und Krankenpfleger, Chest Pain Unit/ Kardiologische IMC, Universitätsmedizin Mainz
2018 – 2019	Gesundheits- und Krankenpfleger, Kardiologische Intensivstation, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal
2015 – 2018	Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger, St. Marienkrankenhaus Siegen

Klinische Famulaturen

April 2024	Praxis für Nuklearmedizin, Die Radiologen, Mainz
September 2023	Praxis für Pädiatrie, Dr. med. Martin Krämer, Mudersbach
März 2023	Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Mainz
August 2022	Institut für Pathologie und Neuropathologie, Klinikum am Friedrichshain, Berlin

Praktisches Jahr

Chirurgie	Charité Virchow-Klinikum, Berlin
Innere Medizin	Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim (GPR)
Wahlfach (Pädiatrie)	Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim (GPR)

Publikationen

Müller L, Bender D et al.	Amount of ascites impacts survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization advocating for volumetric assessment. Scientific Reports, Jul 2024.
---------------------------	---