

Aus der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

und

Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Zusammenhang zwischen der diffusionsgewichteten Bildgebung und
histopathologischen Parametern beim intrahepatischen Cholangiozellulären
Karzinom

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Johann Potratz
aus Quakenbrück
Magdeburg 2025

Betreuer: Professor. Dr. med. Alexey Surov, Professor Dr. med. Dörthe Jechorek

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Potratz, Johann: Zusammenhang zwischen der diffusionsgewichteten Bildgebung und histopathologischen Parametern beim intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom. – 2025. 61 Blatt, 19 Abbildungen, 3 Tabellen, 4 Anlagen

Kurzreferat:

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem HCC der zweithäufigste maligne lebereigene Tumor, wobei die Unterform des intrahepatischen CC (iCC) mit steigender Inzidenz- und Mortalitätsrate immer mehr an Bedeutung gewinnt. Derzeit basieren prognostische Aussagen zum CCC überwiegend auf histopathologischen Parametern, wie der Zellzahl und der Tumor-Stroma-Ratio (TSR), die als Goldstandard gelten. Diese herkömmlichen Methoden erfordern jedoch invasive Eingriffe, wie die Nadelbiopsie, um Gewebeproben zu entnehmen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Apparent Diffusion Coefficient (ADC), einen Wert, der aus der Diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) abgeleitet wird, als möglichen prädiktiven Parameter in der Diagnostik des iCC zu eruieren. Dazu wurden 29 Patienten ausgewählt, bei denen ein histologisch gesichertes iCC vorlag und die über die erforderlichen bildgebenden und histopathologischen Daten verfügten. Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem ADC und der Zellzahl sowie eine negative Korrelation mit der TSR festgestellt werden. Das bedeutet, dass bei höherer Zellzahl und höherer TSR die ADC-Werte geringer ausfallen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der ADC als prädiktiver Parameter für die iCC-Diagnostik genutzt werden könnte und in bestimmten Fällen eine nicht-invasive Alternative zur Biopsie darstellt. Darüber hinaus könnte die Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) aufgrund ihrer Nicht-Invasivität eine größere Rolle als prognostisches Mittel beim iCC einnehmen, unabhängig davon, ob eine Biopsie durchgeführt wird. Dies verspricht langfristige Verbesserung von Diagnostik und Therapieplanung bei gleichzeitiger Reduktion der Belastung durch einen invasiven Eingriff für betroffene Patienten.

Schlüsselwörter:

Cholangiozelluläres Karzinom, Magnetresonanztomographie, Apparent Diffusion Coefficient, Diffusionsgewichtete Bildgebung, Zellzahl, Tumor-Stroma-Ratio, Ki67, Tumorerinfiltrierende Lymphozyten

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Cholangiozelluläres Karzinom.....	1
1.2	Tumor-Stroma-Ratio	3
1.3	Proliferative Aktivität (Ki67)	4
1.4	Tumordinfiltrierende Lymphozyten (CD45).....	4
1.5	Histologische Parameter	5
1.6	Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging)	6
1.7	Bedeutung der Magnetresonanztomographie als Diagnostikum beim CCC	7
1.8	Zielsetzung	9
2	Material und Methoden	10
2.1	Fälle.....	10
2.2	Radiologische Untersuchungen	11
2.2.1	Bildgebung	11
2.2.2	Analyse der Bildgebung	12
2.3	Histopathologische Untersuchungen.....	14
2.3.1	Fixierung, Einbettung und histochemische Färbung	14
2.3.2	Immunhistochemische Färbung	15
2.3.3	Histopathologische Parameter	15
2.4	Statistische Analyse.....	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Patientenkollektiv	17
3.2	ADC-Werte	17
3.3	Überblick.....	18
3.4	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl	19
3.5	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Tumor-Stroma-Ratio	20
3.6	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der proliferativen Aktivität (Ki67).....	22
3.7	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und Tumordinfiltrierenden Lymphozyten (CD45)	23
4	Diskussion	24
4.1	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl	24
4.2	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Tumor-Stroma-Ratio	24
4.3	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der proliferativen Aktivität (Ki67).....	25
4.4	Verhältnis zwischen den ADC-Werten und den Tumordinfiltrierenden Lymphozyten (CD45)	26
4.5	Zusammenhang zwischen den ADC-Werten und verschiedenen histopathologischen Parametern bei anderen Tumorentitäten	28
4.6	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	30

4.7	Ausblick	30
5	Zusammenfassung	32
6	Literaturverzeichnis	33
7	Danksagungen	42
8	Ehrenerklärung	43
9	Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	44
10	Darstellung des Bildungsweges	45
11	Anlagen	47
11.1	Abbildungsverzeichnis	47
11.2	Tabellenverzeichnis	48
11.3	Bildanlagen	49
11.4	Patientendaten.....	55

Abkürzungsverzeichnis

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

ADCmax – Maximalwerte des Apparent Diffusion Coefficient

ADCmean – Mittelwerte des Apparent Diffusion Coefficient

ADCmin – Minimalwerte des Apparent Diffusion Coefficient

AFP – Alpha-Fetoprotein

CAF – Cancer-associated fibroblast (Karzinom-assoziierte-Fibroblasten)

CCC – Cholangiozelluläres Karzinom

CD45 – Cluster of differentiation 45

CEA – Carcinoembryonales Antigen

CRC – Kolorektales Karzinom

CT – Computertomographie

dCC – distales Cholangiokarzinom

DFS – disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)

DWI – diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)

eCC – extrahepatisches Cholangiokarzinom

HCC – Hepatozelluläres Karzinom

HE – Hämatoxylin-Eosin

HPF – High-Power-Field

ICC – Interklassen Korrelationskoeffizient

iCC – intrahepatisches Cholangiokarzinom

LKM – Lymphknotenmetastasen

Mamma-CA – Mammakarzinom

MR – Magnetresonanz

MRT – Magnetresonanztomographie

OS – overall survival (Gesamtüberleben)

pCC – perihiläres Cholangiokarzinom

PSC – Primär Sklerosierende Cholangitis

ROI – Region of interest

TIL – Tumordinfiltrierende Lymphozyten

TR/TE – Repetitionszeit/Echozeit

TSR – Tumor-Stroma-Ratio

ZNS – Zentrales Nervensystem

Aufgrund der besseren Lesbarkeit und zur Vereinfachung wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Soweit nicht ausdrücklich anders vermerkt, ist die weibliche Form stets miteingeschlossen.

1 Einleitung

1.1 Cholangiozelluläres Karzinom

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem Hepatozellulären Karzinom (HCC) der zweithäufigste maligne Tumor der Leber und der häufigste der Gallengänge (Rizvi und Gores 2013). CCCs können anatomisch in drei Unterformen eingeteilt werden (siehe Abbildung 1): das intrahepatische Cholangiokarzinom (iCC), das perihiläre Cholangiokarzinom (pCC) und das distale Cholangiokarzinom (dCC). Als extrahepatische Cholangiokarzinome (eCC) werden pCC und dCC zusammengefasst und sind von dem iCC abzugrenzen (Blechacz et al. 2011). Morphologisch wird das iCC weiterhin in massebildend (60-80%), periduktal-infiltrierend (15-35%) und intraduktal (8-29%) unterschieden (Taoka und Kawarada 1997; Esnaola et al. 2016; Lendvai et al. 2020). Eine Besonderheit stellt das gemischte Hepatozelluläre-Cholangiokarzinom dar, welches als eigenständige Unterform angesehen wird (Banales et al. 2020).

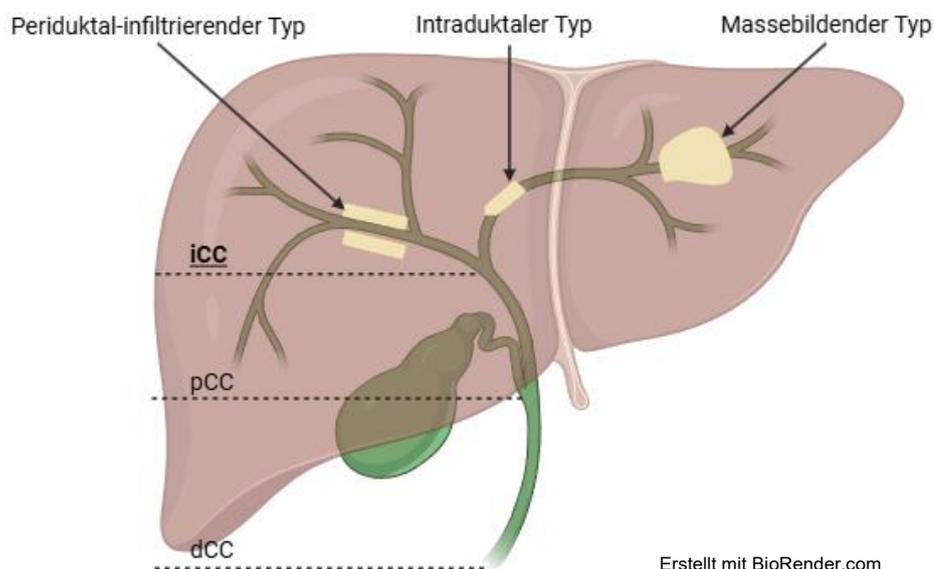


Abbildung 1: Klassifikation und Wachstumsmuster des Cholangiozellulären Karzinoms aufgrund der anatomischen Lokalisation

Das CCC ist in den meisten Ländern ein seltenes Karzinom mit einer weltweiten Inzidenz von <6/100.000 Menschen (Banales et al. 2016), wobei die Inzidenz mit

hohen Werten von 80/100.000 Menschen in Thailand bis zu geringeren Werten von 0,3/100.000 Menschen in Kanada sehr stark schwankt (Bridgewater et al. 2014). In Deutschland beträgt die Inzidenz 4,8/100.000 Menschen (Stand:2018), wobei hier vor allem das iCC mit 46% und das dCC mit 41% dominieren (Walter et al. 2019). Weltweit macht das iCC jedoch nur 10% aller CCCs aus, während das pCC hier mit 60-70% die weitaus verbreitetere Form ist (Esnaola et al. 2016).

In einer Studie aus dem Vereinigten Königreich zwischen 1968 und 1996 konnte nachgewiesen werden, dass die altersspezifische Sterblichkeitsrate für das iCC im besagten Zeitraum um das 15-fache angestiegen ist (Taylor-Robinson et al. 2001). Im gleichen Zeitraum wurde ein Anstieg der Inzidenz für iCC und ein Rückgang der Inzidenz für eCC beobachtet, welches durch spätere Studien in europäischen Ländern, den USA und Japan bestätigt werden konnte (Khan et al. 2002; Patel 2002). Dies ist vor allem dadurch zu begründen, dass die Hauptrisikofaktoren des iCC in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen haben (Bertuccio et al. 2019). Als wichtigster Risikofaktor eines iCC ist die Primär-Sklerosierende-Cholangitis (PSC) zu nennen, welche bei 8 bis 40% der CCC-Patienten vorliegt (Aljiffry et al. 2009). Das jährliche Risiko eines PSC-Patienten für eine maligne Entartung in Form eines CCC liegt bei 1,5% (Farrant et al. 1991). Zu den prädisponierenden Faktoren mit der höchsten Konversionsrate zu einem CCC gehören Gallengangszysten und -konkremente, wobei das Vorhandensein einer Choledochuszyste die stärkste Assoziation zu einem CCC aufweist (Clements et al. 2020). Als Choledochuszyste wird eine meist angeborene, aber selten auch erworbene Dilatation extrahepatischer Gallengänge bezeichnet. Sie wird in fünf Typen unterteilt, wobei die häufigsten (Typ I und Typ IV) auch gleichzeitig das größte Risiko einer malignen Entartung, zum Beispiel in Form eines CCC, aufweisen (Hoilat und John 2022). Weiterhin spielt auch die Leberzirrhose, meist Folge einer chronischen Lebererkrankung, eine wichtige Rolle in der Entstehung eines CCC. Als die wichtigsten Ursachen für die Zirrhose in westlichen Ländern gelten der Alkoholismus, die chronische Hepatitis-C-Virus-Infektion und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (Naveau et al. 2005). Weitere Risikofaktoren für das CCC sind Diabetes mellitus, Rauchen und parasitäre Infektionen der Leber (Tyson und El-Serag 2011).

Trotz vieler bekannter Risikofaktoren geht dem CCC in den meisten Fällen keine Grunderkrankung voraus und die Patienten sind häufig asymptomatisch, weshalb die

Diagnose nur in seltenen Fällen in einem frühen Tumorstadium gestellt wird (Cai et al. 2016; Forner et al. 2019). Meistens befindet sich der Tumor bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium, wobei sowohl Lymphknotenmetastasen (LKM) als auch eine hämatogene Metastasierung oft vorkommen. LKM treten nach aktueller Studienlage häufiger beim eCC auf, während hämatogene Metastasen eher beim iCC zu finden sind (Liao et al. 2021). Folglich hat das CCC also eine eher schlechte Prognose. Aktuelle Studien konnten bei Patienten mit CCC eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 5 und 15% zeigen (Sadeghi 2022), welche beim iCC durch eine radikale Tumorresektion auf 44% erhöht werden kann (Šubrt et al. 2022). Die meisten Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch bereits in einem inoperablen Stadium, wobei die Resektion die derzeit einzige kurative Behandlungsmethode darstellt (Schlitter et al. 2014).

Aufgrund der bildmorphologischen und histopathologischen Unterschiede der verschiedenen Unterformen des CCC wurde in dieser Arbeit ausschließlich das intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom untersucht.

1.2 Tumor-Stroma-Ratio

Als Tumor-Stroma-Ratio (TSR) wird die Proportion des Tumorgewebes im Verhältnis zum umliegenden Stromagewebe bezeichnet und wird in Prozent angegeben (Pongsuwareeyakul et al. 2015; Sullivan et al. 2022). Ein niedriger Prozentsatz kommt durch einen hohen Anteil an Stroma zustande und ein hoher Prozentsatz durch einen hohen Anteil an Tumorzellen. Das Tumorstroma besteht zu einem Großteil aus Karzinom-assoziierten-Fibroblasten (CAF), extrazellulärer Matrix, Immunzellen und Blutgefäßen. Über die im Tumorstroma enthaltenen CAF wird die Angiogenese über Wachstumsfaktoren vermittelt, welche eine wichtige Rolle für Wachstum, Infiltration und Metastasierung des Tumors spielen (Bremnes et al. 2011). Eine Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen der TSR und der Prognose bei soliden Tumoren ergab, dass eine niedrige TSR mit einem niedrigeren Gesamtüberleben (OS) und einem kürzeren krankheitsfreien Überleben (DFS) korreliert (Wu et al. 2016). Aktuell wird die TSR vor allem beim Kolorektalen Karzinom (CRC) und Adenokarzinom der Cervix uteri als prognostischer Marker verwendet (Pongsuwareeyakul et al. 2015; Smit et al. 2021).

1.3 Proliferative Aktivität (Ki67)

Bei Ki67 handelt es sich um einen monoklonalen Mausantikörper, der 1983 entdeckt wurde und sich gegen ein nukleäres Antigen in sich teilenden Zellen richtet. Ruhende Zellen, welche sich in der G₀-Phase befinden, werden von diesem Antikörper nicht detektiert (Gerdes et al. 1983). Aus diesem Grund wird Ki67 als Marker für proliferative Aktivität in Tumorgewebe genutzt und damit auch als Basis zum Grading von Tumoren. Der Ki67-Index korreliert wiederum mit der Malignität und somit auch der Prognose von Tumoren (Zhang et al. 2022). Vor allem beim Mammakarzinom (Mamma-CA), Bronchialkarzinom und Astrozytom hat sich Ki67 als verlässlicher prognostischer Marker etabliert (Brown und Gatter 2002). Auch beim HCC konnte nachgewiesen werden, dass ein hoher Ki67-Wert mit einer schnelleren Progression und einer schlechteren Prognose einhergeht (Luo et al. 2015). Beim CCC korrelieren hohe Ki67-Werte sowohl mit einem schlechterem OS als auch einem geringerem DFS, weshalb auch beim CCC eine Aussage über die Prognose möglich ist (Qiang et al. 2021).

1.4 Tumorinfiltrierende Lymphozyten (CD45)

CD-45 ist eine Tyrosinphosphatase, welche auf der Zelloberfläche von Leukozyten exprimiert und als Pan-Lymphozytenmarker genutzt. Diese Enzyme sind wichtiger Bestandteil der Aktivierung von T- und B-Zellen und eignen sich somit als Biomarker für Lymphozyten, die den Blutstrom verlassen und Tumorgewebe infiltriert haben, sogenannte Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) (Gressner und Arndt 2018; Renz und Gierten 2018). Diese TIL sind durch Fortschritte in der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren klinisch in den Vordergrund gerückt. Das Vorhandensein von TIL, aber auch die Differenzierung und Lokalisation in einem Tumor können Aufschluss über die Prognose und die geeignete Therapie des Tumors geben (Paijens et al. 2021; Stanton und Disis 2016). Für das Mamma-CA konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen einer hohen Zahl an TIL im Tumorgewebe und einem besseren OS hergestellt werden (Stanton und Disis 2016).

1.5 Histologische Parameter

Beim CCC handelt es sich in 95% um Adenokarzinome, weshalb sie sich histologisch meist als glanduläre epitheliale Zellformationen mit Muzinproduktion präsentieren (Esnaola et al. 2016). Mit geringerer Differenzierung bilden sich auch strangförmige und clusterartige bis größerflächig solide Formationen. Die Tumorzellkomplexe sind von bindegewebigem Stroma umgeben. In diesen Zonen zeigen sich am eindeutigsten Zellpolymorphismen wie Atypien und Mitosen.

Histopathologisch sollten das dCC und das pCC vom iCC unterschieden werden, da sich die Pathogenese und Ätiologie dieser Formen stark voneinander unterscheiden. Das dCC und das pCC entwickeln sich aus Gallengangsepithel und peribiliären Drüsen, während vermutet wird, dass das iCC durch Konversion von normalen Hepatozyten zu malignen Cholangiozyten entsteht. Beim iCC ist jedoch ebenfalls eine Differenzierung aus Gallengangsepithel bekannt (Rizvi und Gores 2013). Weiterhin kann das iCC in Tumore der großen Gallengänge (perihiläres iCC) und Tumor der kleinen Gallengänge (peripheres iCC) unterschieden werden. Das perihiläre iCC setzt sich aus Zellproliferationen des kolumnaren Epithels mit extrazellulärem Muzin und schlecht differenzierten Karzinomzellen im Randbereich des Tumors zusammen. Das periphere iCC hingegen besteht aus eher kleineren, nah aneinander liegenden polygonalen Zellen. Es weist zudem vergrößerte Zellkerne und nur wenig Zytoplasma auf (Aishima und Oda 2015). Makroskopisch stellt sich das iCC meist als (multi)nodulärer, grau-weißer Herd, häufig mit zentraler Nekrose dar. In manchen Fällen zeigt sich eine Zirrhose der Leber im umgebenden Gewebe (Kaczynski et al. 1996). Das iCC muss differentialdiagnostisch vor allem vom HCC abgegrenzt werden. Dies kann immunhistochemisch gelingen, wobei vor allem Zytokeratin 7, Zytokeratin 19 und CA19-9 als gallengangspezifisch und ein Panel aus HSP70, Glypican-3 und Glutaminsynthetase als hepatozytenspezifisch gelten (Tannapfel und Wittekind 2001; Longerich 2020). Vor allem schlecht differenzierte HCC können ebenfalls Zytokeratin 19 ausbilden (Wu et al. 1996). Auch das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9), das meistens bei Verdacht auf und als Verlaufskontrolle als Serummarker beim Pankreaskarzinom bestimmt wird, ist beim iCC in 53% der Fälle erhöht. Es erreicht sogar eine Sensitivität von 89%, wenn eine PSC als Koinzidenz vorliegt (Patel et al. 2000). Während man beim HCC häufiger eine Metastasierung über die Infiltration großer portalvenöser Gefäße beobachten kann, metastasiert das iCC häufiger in

Lymphknoten, das Peritoneum oder hämatogen in die Lunge und Knochen (Bekki et al. 2021).

1.6 Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging)

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) werden verschiedene Modalitäten unterschieden. Eine von ihnen ist die Diffusion Weighted Imaging (DWI). Die biologische Grundlage für die DWI ist die erstmals 1827 durch den Botaniker Robert Brown beschriebene Brown'sche Bewegung, welche besagt, dass sich Wassermoleküle in einem Gewebe in ständiger regelloser Bewegung befinden. Die DWI misst diese Bewegung der Wassermoleküle innerhalb eines Gewebes, wodurch Aussagen über Zelldichte und Struktur des untersuchten Gewebes möglich sind (Lee et al. 2021). In biologischem Gewebe setzt sich das MRT-Bild aus Bewegungen der Wassermoleküle im extravasalen, intravasalen und intrazellulären Raum zusammen. Aufgrund des Blutflusses innerhalb der Gefäße hat intravasales Wasser eine höhere Diffusionsstrecke als Wasser außerhalb der Gefäße. Je höher die Zelldichte ist und je mehr intakte Membranen die Diffusion von Wasser erschweren, desto stärker ist das Magnetresonanz-(MR)-Signal. Umgekehrt ist das MR-Signal geschwächt, wenn das untersuchte Gewebe eine geringe Zelldichte und/oder geschädigte Membranen aufweist. In diesem Fall sind Wassermoleküle in der Lage, ohne größere Hindernisse durch das Gewebe zu diffundieren. Um die Wasserdiffusion im Körper zu messen, wurde eine T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenz angepasst und mit zwei symmetrischen diffusionsensiblen Gradienten um den 180° Refokussierungspuls gelegt, welcher die Inhomogenitäten von statischen magnetischen Feldern beseitigt. Unbewegte Moleküle empfangen Phaseninformationen vom ersten Gradienten, welche der zweite Gradient fast unverändert wiederaufnehmen kann. Bewegte Moleküle erhalten ebenfalls diese Informationen, jedoch wird diese nicht vollständig an den zweiten Gradienten weitergeleitet, was in einem Signalverlust resultiert. Hierbei zeigt sich eine Proportionalität zwischen der Menge des bewegten Wassers und dem gemessenen Signalverlust (Koh und Collins 2007).

Erste Anwendung fand die DWI in den 1990er Jahren, in denen sie zunächst für die Diagnostik von Schlaganfällen benutzt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die DWI akute Infarktareale zu einem früheren Zeitpunkt darstellen kann, als eine konventionelle T2-Wichtung. Außerdem konnten ältere Infarkte durch eine geringe

Normalisierung der Diffusion genauer von akuten Infarkten unterschieden werden (Warach et al. 1992).

Areale mit gestörter Diffusion stellen sich in der DWI hyperintens dar. Auch Tumoren können mittels DWI dargestellt werden. Dies lässt auf ein Zusammenspiel erhöhter Zellularität und Desorganisation des Gewebes zurückführen, welche die Bewegung der Wassermoleküle eingeschränkt. Maligne Tumoren erscheinen durch die gestörte Diffusion in der DWI zumeist hyperintens. Da sich Wasser in einer T2-Sequenz ebenfalls hyperintens darstellt, wird der reine Diffusionsquotient berechnet und als Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-Map mit den Bildern der DWI-Sequenz abgeglichen. Dieser Quotient wird automatisch berechnet, wobei die ADC-Map diffusionsgestörtes Gewebe hypointens darstellt (Pabst 2013). Von der ADC-Map lassen sich die Minimalwerte (ADC_{min}), die Maximalwerte (ADC_{max}) und die Mittelwerte (ADC_{mean}) ablesen. So konnte bereits Anfang der 2000er Jahre gezeigt werden, dass sich maligne und benigne Tumoren anhand ihrer ADC-Werte unterscheiden ließen. Benigne Tumore wiesen hier einen signifikant höheren ADC-Wert auf als maligne Tumore (Wang et al. 2001). Dies wurde in der Folge sowohl bei Raumforderungen der Leber (Taouli et al. 2003), als auch bei Tumoren der Brust nachgewiesen (Guo et al. 2002). Auch bei Erkrankungen der Gallenblase konnten in der DWI Unterschiede zwischen gut- und bösartigen Veränderungen festgestellt werden (Yu et al. 2020). Es gibt jedoch auch benigne Tumore, welche mit niedrigen ADC-Werten maligne Tumore imitieren können (Surov et al. 2015b). Muhi et al. konnten bereits 2009 zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen ADC-Werten und dem Differenzierungsgrad des HCC existiert (Muhi et al. 2009). Weiterführend konnten Surov et al. eine Korrelation zwischen ADC_{min} und sowohl dem Tumorgrading als auch der mikrovaskulären Invasion beim HCC nachweisen (Surov et al. 2021).

1.7 Bedeutung der Magnetresonanztomographie als Diagnostikum beim CCC

Für das CCC ist das MRT gegenwärtig das bildgebende Diagnostikum der Wahl. Der Ultraschall, die Positronen-Emissions-Tomographie und die kontrastmittelverstärkte Computertomographie spielen hierbei eine eher untergeordnete Rolle. Ein typisches MRT-Protokoll beim CCC beinhaltet eine Magnetresonanztomographie, konventionelle T1- und T2-Sequenzen, die DWI und

eine dynamische Kontrastverstärkungssequenz. Massebildende CCCs, zumeist iCC, stellen sich in der T1-Sequenz überwiegend hypointens dar, während sie in der T2-Wichtung iso- bis hyperintens erscheinen (Vilgrain et al. 1997). In der T2-Bildgebung kann sich eine zentrale Hypointensität und eine Hyperintensität im Randbereich zeigen, was auch als „target sign“ bezeichnet wird. Während die zentrale Hypointensität vom Fibrosierungsgrad abhängig ist, spricht die Hyperintensität im Randbereich für neoplastische Zellen (Manfredi et al. 2004). Das „target sign“ stellt sich ebenfalls in der DWI dar und findet sich häufig beim CCC und eher selten beim HCC (Min et al. 2017; Park et al. 2013). Differentialdiagnostisch ist das iCC vor allem vom HCC abzugrenzen. Während ein „target sign“ am ehesten für ein iCC spricht, ist eine früharterielle Signalerhöhung mit „washout“ in der portalvenösen Phase typisch für ein HCC. Andererseits deuten eine Leberkapselretraktion sowie eine Erweiterung der Gallengänge auf ein iCC hin. Die DWI wird aktuell in der Diagnostik des iCC zur Detektion eines Tumors innerhalb von erweiterten oder verlegten Gallengängen verwendet (Jhaveri und Hosseini-Nik 2015). Dies ist vor allem dann von Bedeutung, wenn der Einsatz von intravenösem Kontrastmittel nicht möglich ist. Yang et al. konnte zudem für das eCC den ADC als potentiellen Marker zur Vorhersage der Malignität des Tumors herausstellen (Yang et al. 2022). Weiterführend wurde anhand von massebildenden iCC gezeigt, dass der ADC mit der Stromadichte korreliert und zusätzlich als prädiktiver Faktor für die Prognose des Tumors verwendet werden kann (Yamada et al. 2020). Eine andere Studie konnte überdies bei iCC-Patienten eine signifikante Wechselbeziehung zwischen dem ADC und dem OS feststellen, welches die DWI zusätzlich als prognosebestimmendes Kriterium bei dieser Tumorerkrankung auszeichnet (Pandey et al. 2018).

1.8 Zielsetzung

Das CCC ist nach dem HCC der zweithäufigste maligne lebereigene Tumor, wobei die Unterform des iCC mit steigender Inzidenz- und Mortalitätsrate immer mehr an Bedeutung gewinnt. Aktuell stellen histopathologische Parameter den Goldstandard hinsichtlich prognostischer Aussagen für das CCC dar. Für verschiedene andere maligne Tumore spielt die DWI jedoch eine immer größere Rolle bei der Diagnostik und Prognose. Ziel dieser Arbeit ist es nachzuweisen, ob der ADC als prädiktiver Parameter bei der Diagnostik des iCC angewandt werden kann. Dafür wird der Zusammenhang des ADC mit bereits implementierten histopathologischen Parametern untersucht.

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem ADC und der Zellzahl?
- Korreliert die Tumor-Stroma-Ratio mit dem ADC?
- Korreliert die proliferative Aktivität/der Ki67-Index mit dem ADC?
- Stehen der ADC und Tumorerfiltrierende Lymphozyten in Korrelation zueinander?

2 Material und Methoden

2.1 Fälle

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg verfasste am 20.04.2020 eine positive Stellungnahme zu dieser Arbeit (Aktenzeichen 43/20).

Für diese Arbeit wurde die radiologische Datenbank der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg retrospektiv nach Leberbiopsien durchsucht. Für den Zeitraum von 2012 bis 2021 konnten insgesamt 1256 Leberbiopsien gesichtet werden. In der Folge wurden sowohl die Bild- als auch die histopathologischen Befunde analysiert.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Arbeit formuliert:

- Dokumentierte Position der Biopsienadel in Computertomographie (CT)-/MR-Bildern
- Verfügbare MRT mit ADC-Bildern zum Zeitpunkt vor der Biopsie
- Größe der Läsion > 5mm
- Verfügbare pathologische Probe mit ausreichend Material
- Fälle mit histologisch gesichertem iCC

Folgende Ausschlusskriterien wurden für diese Arbeit formuliert:

- Fälle, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllen
- Signifikante Artefakte der ADC-Bilder

Von den initial gesichteten 1256 Leberbiopsie konnten insgesamt 1227 Fälle ausgeschlossen werden, wie in Abbildung 1 dargestellt. Aufgrund der oben formulierten Einschlusskriterien wurden folgende Fälle ausgeschlossen. 302 Fälle konnten ausgeschlossen werden, da es sich um gutartige Leberläsionen handelte. Weiterhin wurde bei 396 Läsionen kein Leber-MRT vor der Biopsie durchgeführt, weswegen diese nicht für diese Arbeit zu verwerten waren. Anschließend hatten 83

der durchgeführten MRT keine DWI-/ADC-Sequenz vor der Biopsie, wodurch auch hier die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. Des Weiteren konnte bei 187 Läsionen keine Dokumentation der Biopsienadel in der Bildgebung gefunden werden. 19 der untersuchten Fälle wiesen Artefakte in der ADC-Map auf, wodurch diese nicht zur Messung geeignet waren. Auch das Fehlen von histopathologischen Proben führte zum Ausschluss von 65 der primär gefundenen Läsionen. Da es sich bei 53 Leberbiopsien und seltene maligne Entitäten handelte, wurden auch diese ausgeschlossen. Außerdem konnten 2 Läsionen aufgrund des zu kleinen Durchmessers von <5mm nicht in diese Arbeit aufgenommen werden. Die nach diesem Ausschlussprozess verbliebenen 149 Läsionen wurden in der Übersichtsarbeit von Surov et al. untersucht (Surov et al. 2023), von denen in dieser Arbeit lediglich die Läsionen, welche als iCC diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 2: rot markiert), dargestellt werden. Demnach erfüllten für diese Arbeit 29 Läsionen die Einschlusskriterien.

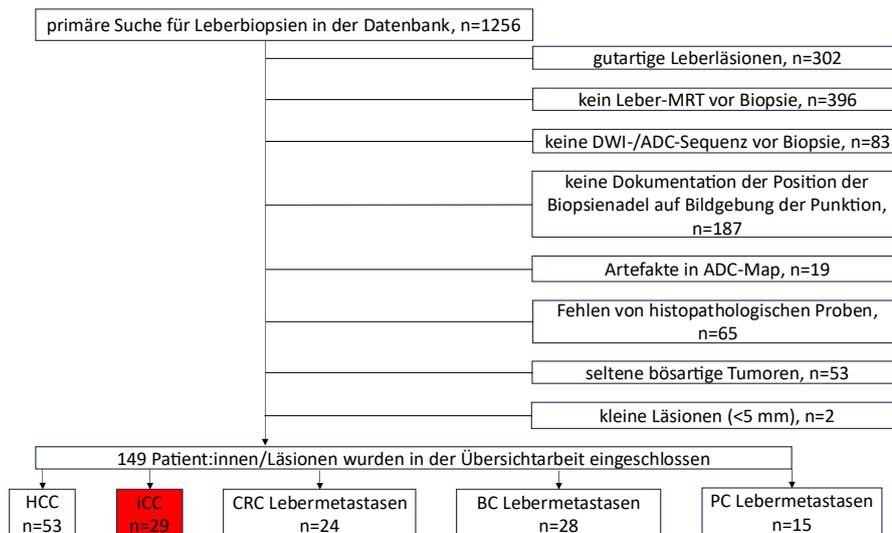


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Datenerhebung

2.2 Radiologische Untersuchungen

2.2.1 Bildgebung

Alle Patienten erhielten eine MRT der Leber an einem 1,5 T Gerät (Achieva, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Das MRT-Protokoll beinhaltete axiale T2-gewichtete single-shot und Turbo-Spin-Echo-Sequenzen sowohl mit als auch ohne

Fettsupprimierung (TR/TE 1600:100). Die dynamischen Kontrast-verstärkten Scans wurden nach Gabe von GD-EOB-DTPA durchgeführt (0.1 mmol/kg body weight, Primovist®, Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland). Dazu gehörten T1 gewichtete Gradientenecho-Sequenzen in der arteriellen, portal-venösen und venösen Phase mit zusätzlich einer hepatobiliären Bildgebung, die 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe (TR/TE: 4:2) erfolgte. Mit einer multi-slice single-shot echo-planaren Bildsequenz (TR/TE: 1959/59 ms; FOV: 360 x 360 mm; Akquisitionsmatrix 144 x 142) und b Werten von 0 und 600 s/mm² wurde die DWI angefertigt. Durch eine eingebaute Software konnten die ADC-maps automatisch anhand der DWI-Daten entwickelt werden.

2.2.2 Analyse der Bildgebung

In dieser Arbeit wurden ausschließlich vor der Probenentnahme mittels Nadelbiopsie durchgeführte MRT-Untersuchungen eingeschlossen. Die Erfassung der Daten erfolgte auf einer Picture Archiving and Communication System (PACS) Workstation (Infinitt, Version 3.0, Infinitt Healthcare, Seoul, Korea) statt. Zu Beginn wurde die Zielläsion bestimmt, indem die exakte Lokalisation der Biopsienadel in der jeweiligen CT- oder MRT-Bildgebung gefunden wurde (siehe Abbildung 3 und 4).

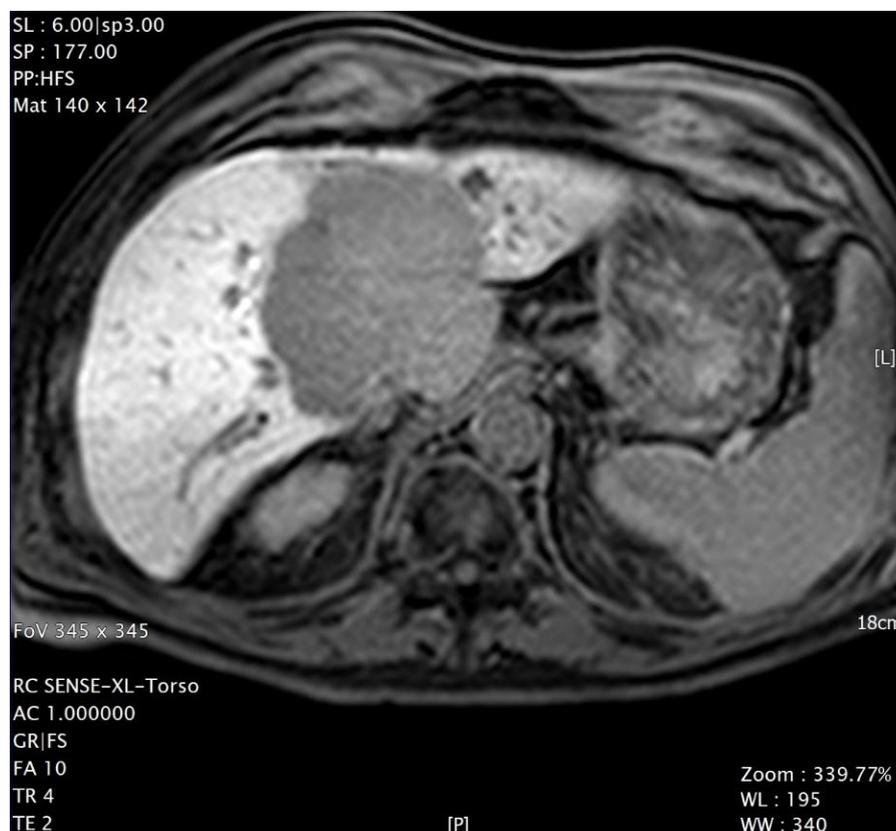


Abbildung 3: Eine kontrastmittelverstärkte Aufnahme eines iCC in T1-Sequenz mit einem Kontrastmittel-Auswaschen in der späten venösen Phase



Abbildung 4: Bild einer CT-gestützten Leberpunktion desselben iCC mit Lage der Biopsienadel

Anschließend wurde eine stanzenförmige region of interest (ROI) in der ADC-Map markiert, welche den genauen Ort der Biopsie in der Zielläsion abbildete (siehe Abbildung 5).

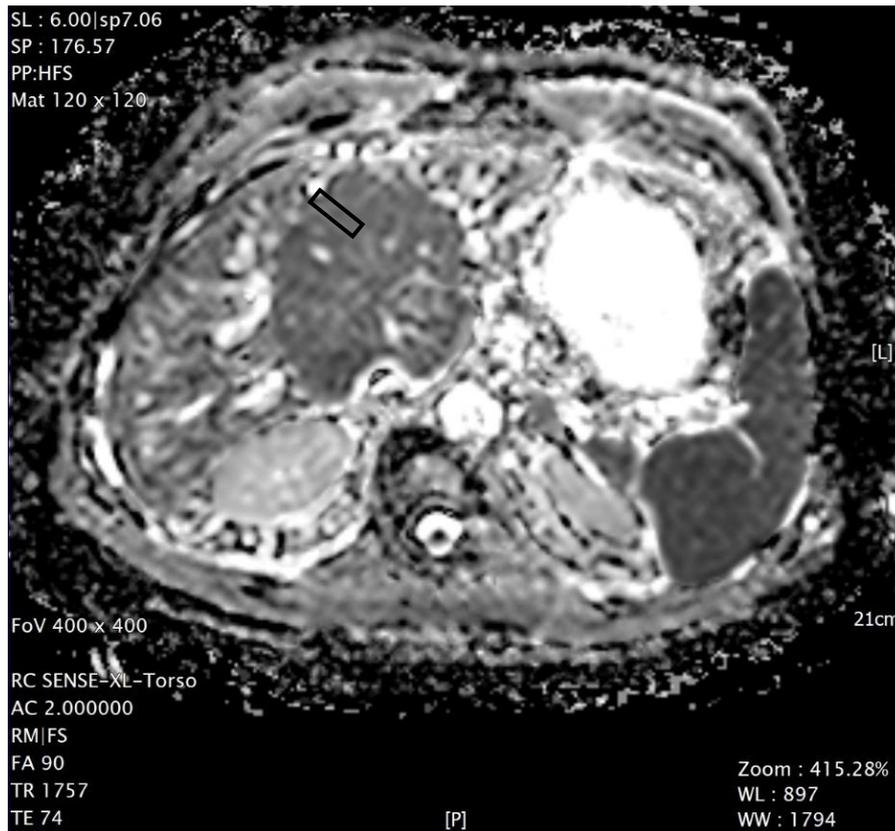


Abbildung 5: ADC-Map mit eingezeichneter zylinderförmiger ROI desselben iCC

Die ADC-maps und die T1-gewichteten 3D-gradienten-Echo-Sequenzen wurden erst nach Kontrastmittelgabe hinzugefügt, um bessere Assoziationen und eine bessere Verbildlichung zu erzielen. Die Auswertung der MRT-Untersuchungen fand unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Radiologen (S.G. mit 2 Jahren Erfahrung in hepatobiliären MRT und A.S. mit 16 Jahren Erfahrung in hepatobiliären MRT) und ohne Kenntnis der histopathologischen Befunde statt. Werte zu ADCmean wurden in jeder der Läsionen gemessen.

2.3 Histopathologische Untersuchungen

2.3.1 Fixierung, Einbettung und histochemische Färbung

Die Biopsien wurden durchgeführt, bevor eine medizinische Behandlungsmaßnahme stattgefunden hat. Das hieraus gewonnene Material wurde in einer 4%-igen Formalinlösung an das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Magdeburg versendet und retrospektiv analysiert. Dort fand in der Folge die automatische Entwässerung mit Äthylalkohol und Xylol in aufsteigender Konzentration mit anschließender Einbettung in Paraffin statt.

Für die histochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen dieser Arbeit wurden von den in Paraffin eingebetteten Gewebeproben 2µm dicke Stufenschnitte hergestellt (Mikrotom RM 2155, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland). Im Anschluss wurden einer der Schnitte nach dem Trocknen mittels einer standardisierten Hämatoxylin-Eosin-(HE)- Färbung histochemisch gefärbt.

2.3.2 Immunhistochemische Färbung

Auch die immunhistochemische Markierung der Expression von Ki67 und CD45 wurde an 2µm dicken Paraffinschnitten durchgeführt. Diese wurden bei 60°C über Nacht dehydriert, in Xylol entparaffiniert, anschließend in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert (3x 100%, 2x 96% und 1x 75% Ethanol) und zuletzt mit zweifach destilliertem Wasser getränkt. Die Desmaskierung der Antigene mittels CC1mild und die Antikörperinkubation erfolgten durch das vollautomatisierte Färbesystem VENTANA BenchMark ULTRA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), das VENTANA iVIEW DAB Detection Kit (Roche Diagnostics GmbH) und die indirekte Biotin-Streptavidin-Methode. Die Inkubation mit spezifischen Primärantikörpern gegen CD45/leucocyte common antigen (polyclonal mouse antibody, clone 2B11 + PD7/26; DAKO/Agilent #M0701; Verdünnung 1:500) bzw. gegen Ki67 (polyclonal mouse antibody, clone Mib1; DAKO/Agilent #M7240; Verdünnung 1:100) wurde für 32 Minuten bei 36°C vollzogen. Anschließend wurde die Kerngegenfärbung mittels Hämatoxylin nach Mayer angefertigt.

2.3.3 Histopathologische Parameter

Die Analyse der Histopathologie wurde gemeinsam mit einer erfahrenen Pathologin (D.J. mit 20 Jahren Erfahrung in hepatobiliärer Diagnostik) mit Hilfe eines Nikon ECLIPSE Ni-E Mikroskops geleistet und fand verblindet gegenüber den Patientendaten statt. Die Aufnahmen der Tumoren wurden mit einer Nikon DS-Ri2 Kamera erzeugt und als unkomprimiertes Tagged Image File Format (TIFF) gespeichert. Jeder histopathologischen Parameter wurde in jeweils fünf High-Power-Fields (HPF) (400-fache Vergrößerung; 0,23mm²) untersucht und daraufhin der Mittelwert jedes Parameters bestimmt. Für jede Läsion wurde die Zelldichte am HE-gefärbten Schnitt ermittelt. Hierfür wurde die durchschnittliche Zellzahl pro fünf HPF ermittelt. Die gleiche Methode wurde zur Bestimmung der Dichte der CD45+-TIL angewandt. Hierfür wurden die CD45-gefärbten immunhistochemischen

Schnitte eingesetzt. Das TSR wurde anhand HE-gefärbter Schnitte untersucht und in Prozenten angegeben. Der Ki67-Labeling-Index, also die proliferative Aktivität der Tumore, wurde über den prozentualen Anteil der Ki67-positiven Tumorzellen im Verhältnis zu allen Tumorzellen ermittelt.

2.4 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem SPSS-Statistik-Softwarepaket (IBM SPSS Statistics for Windows, version 25, Armonk, NY, USA: IBM corporation) statistisch ausgewertet.

Die zusammengestellten Ergebnisse wurden mithilfe deskriptiver Statistik ausgewertet, einschließlich absoluter und relativer Häufigkeiten. Zur Gegenüberstellung der ADC-Werte und der histopathologischen Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Alle Ergebnisse mit einem P-Wert $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Der statistische Zusammenhang zwischen ADCmean und den histopathologischen Besonderheiten konnte mittels Pearson Korrelationskoeffizienten hergestellt werden. Um die Interrater-Reliabilität zu erfassen wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) benutzt.

3 Ergebnisse

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sind Teil der Übersichtsarbeit von Surov et al. (Surov et al. 2023) und werden hier in Bezug auf das iCC in ausführlicherer Form aufgeführt und diskutiert.

In den Anlagen finden sich Bildbeispiele für verschiedene Ausprägungen der in dieser Arbeit untersuchten histopathologischen Parameter (siehe Abbildungen 14-19).

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnte anhand der oben genannten Kriterien 29 Patienten mit einem iCC eingeschlossen werden. An diesen Fällen erfolgten somit die weiteren Untersuchungen. Von den 29 Patienten waren 11 weiblichen Geschlechts (38%) und 18 männlichen Geschlechts (62%) (siehe Abbildung 6). Im Patientenkollektiv befanden sich Patienten in einem Alter von 40 bis 86 Jahre (Altersspannweite von 46 Jahren) mit einem durchschnittlichen Alter von 65,5 Jahre und einem Median von 68 Jahren. Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des iCC (siehe Abbildung 6).

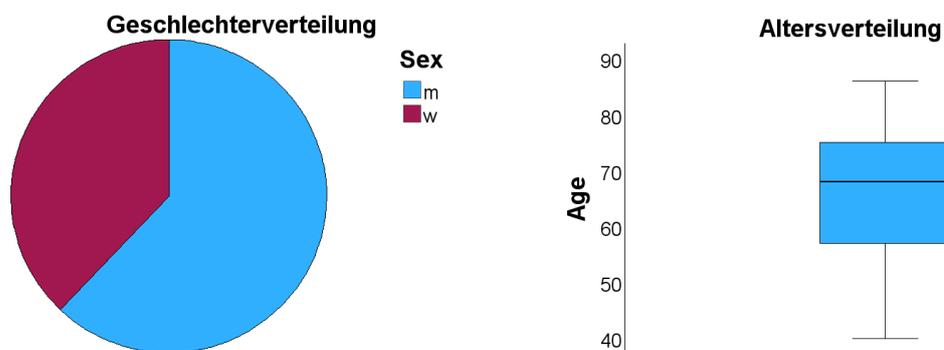


Abbildung 6: Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich Geschlechter- und Altersverteilung

3.2 ADC-Werte

Für die untersuchten Fälle ergaben sich nach Anwendung der oben genannten Methodik folgende Werte. Für ADCmean wurde ein Mittelwert von $1031,1269 \pm 378,02344 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ mit einer Spannweite von $520,87\text{-}2000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und einem Median von $964,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ errechnet (siehe Abbildung 7).

Ergebnisse

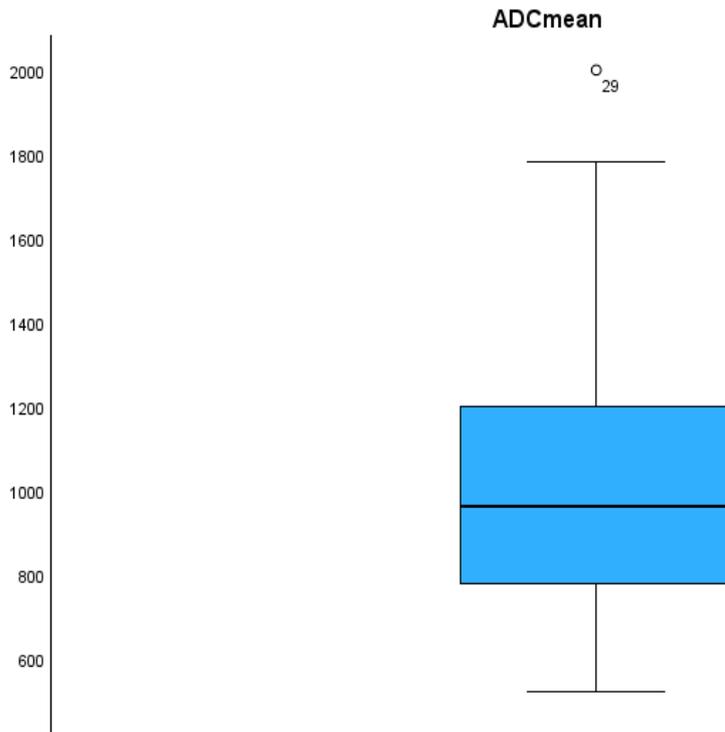


Abbildung 7: Darstellung der ADCmean-Werte

Mittelwert: $1031,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; Spannweite: $520,87\text{-}2000 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; Median: $964,11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

3.3 Überblick

Folgende Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der wesentlichen Untersuchungsergebnisse:

In Tabelle 1 werden die Mittelwerte der histopathologischen Parameter zum iCC aufgelistet.

Zellzahl, n	TSR, %	Ki67, %	CD45, n
158.7 ± 50.1	$53,5 \pm 20.8$	26.6 ± 18.6	4.04 ± 10.25

Tabelle 1: Mittelwerte der histopathologischen Parameter

In Tabelle 2 wird die Korrelation von ADCmean mit den histopathologischen Parametern gezeigt.

	Zellzahl, n	TSR, %	Ki67, %	CD45, n
ADCmean	-0.541 (0.002)	-0,601 (<0.001)	-0.183 (0.342)	-0.171 (0.374)

Tabelle 2: Korrelation von ADCmean und den histopathologischen Parametern

Die gemessenen ADC-Werte zeigten eine gute Interrater-Reliabilität mit einem ICC-Wert von 0,959 $p < 0,001$.

3.4 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl

Die ermittelten Zellzahlen wiesen eine Spannweite von 83 bis 275 Zellen pro High Power Field auf. Das arithmetische Mittel betrug $158,71 \pm 50,12$ Zellen/HPF und der Median 152 Zellen/HPF (siehe Abbildung 8).

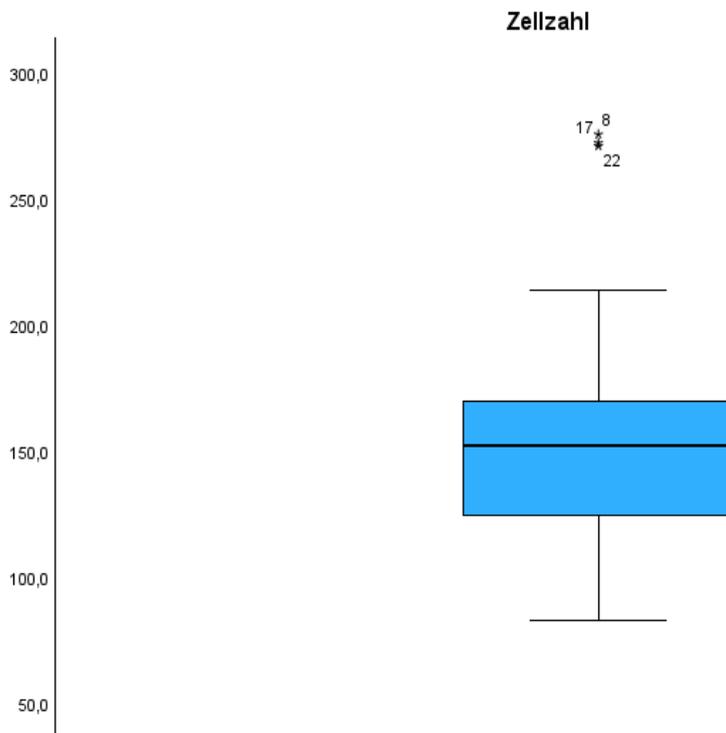


Abbildung 8: Boxplot der Zellzahl pro HPF. Mittelwert: 158,717; Median: 152; Spannweite: 83-275

Es konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen ADCmean und der Zellzahl festgestellt werden ($r=-0,541$; $p=0,002$) (siehe Abbildung 9).

Ergebnisse

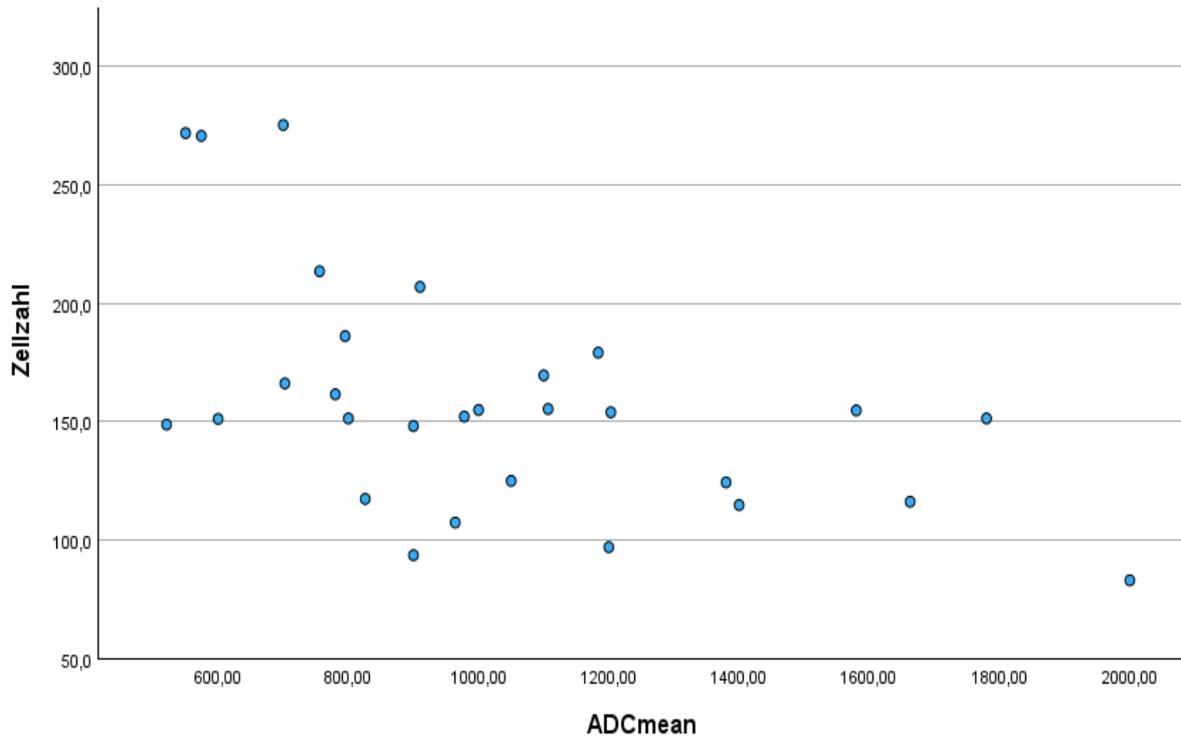


Abbildung 9: Korrelation zwischen ADCmean und der Zellzahl.
Streudiagramm mit ADCmean (x-Achse) und Zellzahl (y-Achse)

3.5 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Tumor-Stroma-Ratio

In Bezug auf die TSR wurden Werte mit einer Spannweite von 12% bis 94,8% bestimmt. Für die 29 Fälle wurden ein arithmetisches Mittel von $53,5\% \pm 20,778\%$ und ein Median von 54% festgestellt (siehe Abbildung 10).

Ergebnisse

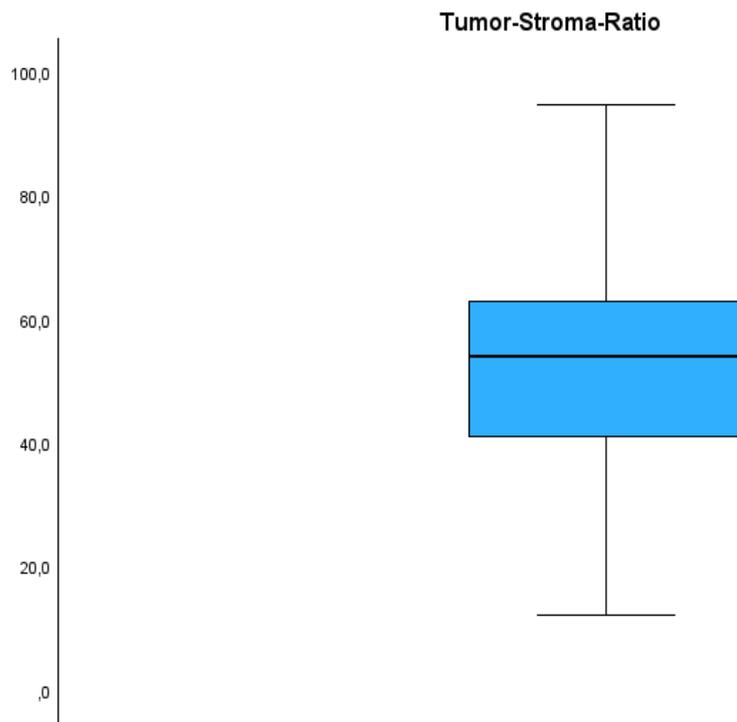


Abbildung 10: Boxplot zur Veranschaulichung der TSR. Mittelwert: $53,5\% \pm 20,778\%$; Median: 54%; Spannweite: 12%-94,8%.

Zwischen ADCmean und der TSR konnte eine signifikant negative Korrelation gefunden werden ($r=-0,601$; $p<0,001$) (siehe Abbildung 11).

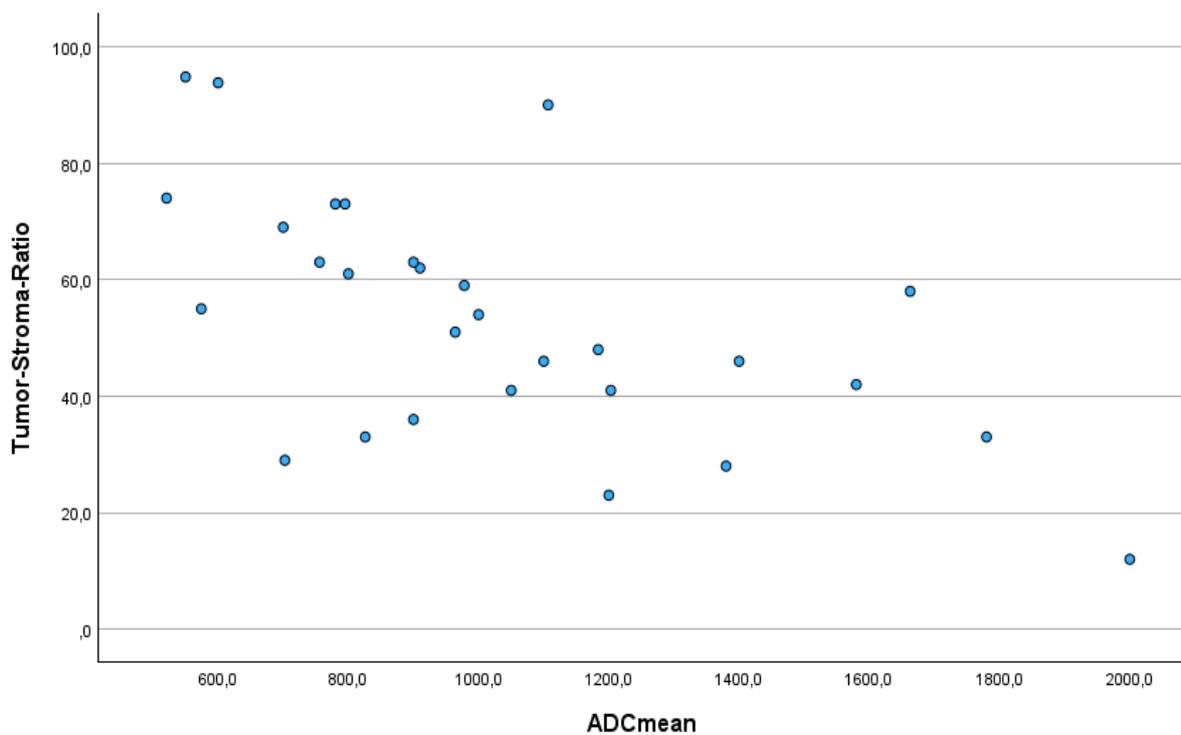


Abbildung 11: Korrelation zwischen ADCmean und der TSR. Streudiagramm mit ADCmean (x-Achse) und TSR (y-Achse).

3.6 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der proliferativen Aktivität (Ki67)

Der immunhistochemisch ermittelte Ki67-Index, der die proliferative Aktivität anzeigt, wies einen Mittelwert von $26,59\% \pm 18,616\%$, eine Spannweite von 1%-70% und einen Median von 25% auf (siehe Abbildung 12).

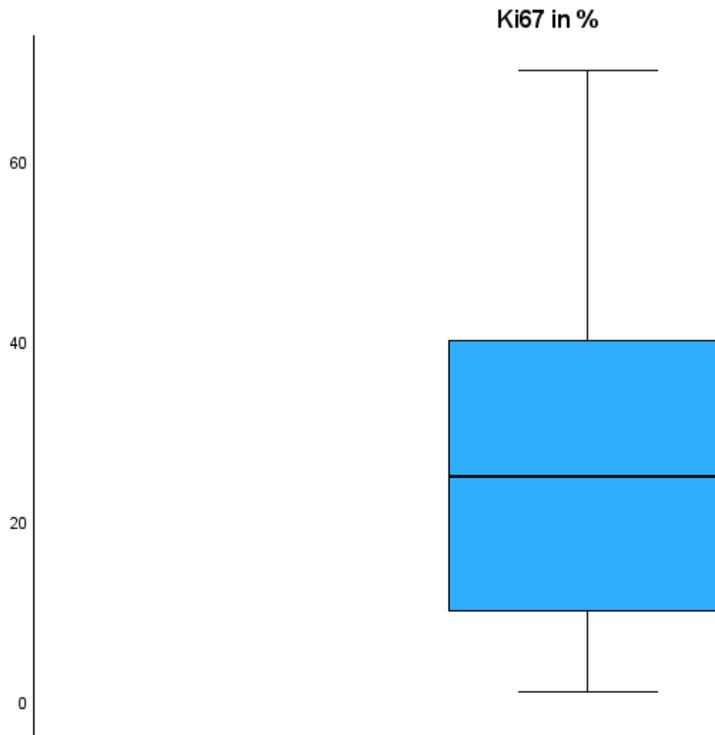


Abbildung 12: Boxplot zur Veranschaulichung der proliferativen Aktivität (Ki67-Index)

Zwischen dem Marker der proliferativen Aktivität (Ki67-Index) und den ADC-Werten konnte keine signifikante Wechselbeziehung herausgestellt werden. Anhand des

Mann-Whitney-U-Tests ergaben sich folgende Ergebnisse. Für die proliferative Aktivität (Ki67-Index) und ADCmean: $r=-0,183$; $p=0,342$.

3.7 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CD45)

Die immunhistochemisch mit dem Pan-Lymphozytenmarker CD45 bestimmten Werte der TIL wiesen einen Mittelwert von $4,041 \pm 10,246$ TIL/HPF, eine Spannweite von 0 bis 49,6 TIL/HPF und einen Median von 0,4 TIL/HPF auf (siehe Abbildung 13).

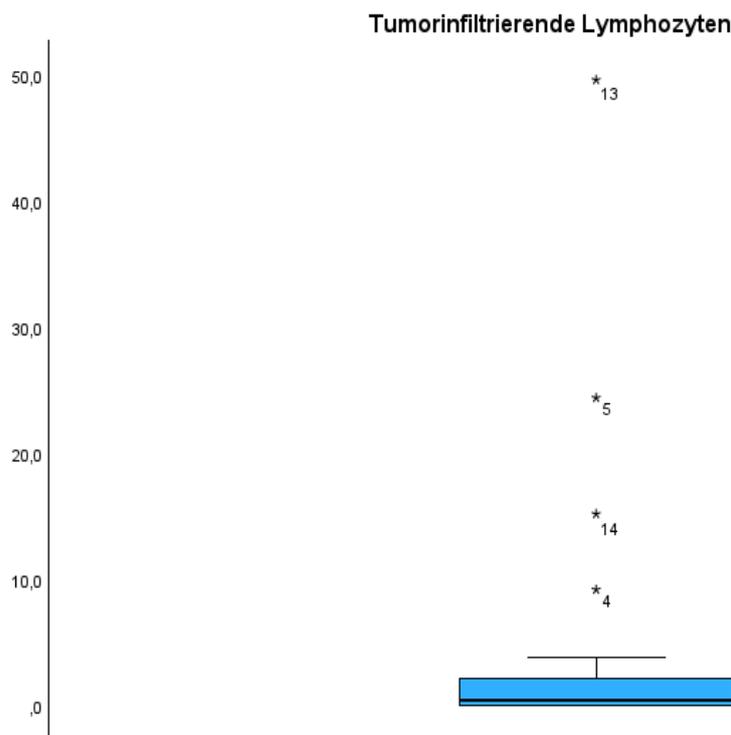


Abbildung 13: Boxplot zur Veranschaulichung der Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CD45)

Zwischen den TIL und den ADC-Werten fand sich keine signifikante Korrelation. Die statistische Analyse ergab folgende Werte. Für den Zusammenhang zwischen den TIL und ADCmean: $r=-0,171$; $p=0,374$.

4 Diskussion

4.1 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl

Eine hohe Zellzahl kann wie bereits oben dargestellt mit einer verminderten Diffusion, also mit niedrigen ADC-Werten einhergehen (Koh und Collins 2007). Dies zeigten auch Studien zu verschiedenen Tumorentitäten. So konnte eine negative Korrelation zwischen Zellzahl und ADC-Werten bei Lymphomen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Schob et al. 2016), Meningeomen (Surov et al. 2015a) und Lungenkarzinomen (Matoba et al. 2007) festgestellt werden. Außerdem wurde dieser Zusammenhang ebenfalls für das iCC beschrieben (Yamada et al. 2020). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein negativer Zusammenhang dieser beiden Parameter gefunden werden. Im Hinblick auf die Verwendung des ADC als prognostischen Faktor lässt sich der Zusammenhang zwischen der ADC und nicht-chirurgischen Therapien anführen. Die lokale Chemotherapie, die transarterielle Chemoembolisation und auch die systemische Chemotherapie induzieren in Tumoren den Untergang maligner Zellen, was zu einem Anstieg des Diffusionsvermögens führt. Dieser Anstieg stellte sich durch steigende ADC-Werte dar und konnte bereits für das iCC (Halappa et al. 2012; Yamada et al. 2020) nachgewiesen werden. Dadurch erhärtet sich die Annahme, dass der ADC-Wert als Monitoring für den Erfolg einer Chemotherapie genutzt werden kann und sollte für die Kontrolle des Therapieansprechens nicht-chirurgischer Therapien beim iCC stärker berücksichtigt werden.

4.2 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der Tumor-Stroma-Ratio

Die TSR korreliert positiv mit dem OS und dem DFS bei Patienten mit einem iCC und lässt sich somit als prognostischer Parameter sehen (Jing et al. 2018). Das Tumorstroma versorgt den Tumor mit Nährstoffen und schüttet Wachstumsfaktoren aus, welche zum ungehemmten Wachstum des Tumors führen. Außerdem stellt es eine Barriere für Chemotherapeutika dar, welche die Zellen im Inneren des Tumors angreifen. Folglich lässt sich sagen, dass ein Tumor mit weniger Stroma-Anteil, also einer höheren TSR, besser auf eine Chemotherapie anspricht (Werb und Lu 2015). Somit sind Komponenten des Stromas einer der Hauptangriffsziele der heutigen nicht-chirurgischen Therapien von malignen Tumoren. So kann zum einen das Wachstum des Tumors bzw. die Bildung seiner Blutgefäße durch eine Anti-VEGF (Vascular

Endothelial Growth Factor) -Therapie gehemmt werden. Außerdem können die Tumorzellen durch die Gabe von Vitamin-D sensibler gegenüber einer Chemotherapie gemacht werden, indem es die Entzündungsreaktion und die Fibrose im Tumor reduziert (Hacker 2016). Hier lässt sich auch die Verbindung zum ADC ziehen, welcher in der vorliegenden Arbeit negativ mit der TSR korreliert. Je höher also die TSR, das heißt der Anteil an Tumorzellen im Tumor, desto niedriger der ADC. Eine Studie von Yamada et al. zeigte für das iCC jedoch eine proportionale Wechselbeziehung zwischen dem ADC und der TSR (Yamada et al. 2020). Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten Unterschiede im Tumorgrading der beiden Patientenkollektive sein, welches jedoch sowohl in dieser Arbeit als auch in der Studie von Yamada et al. nicht bestimmt wurde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben jedoch Grund zu der Annahme, dass das MRT mit der ADC-Sequenz als nicht-invasives Diagnostikum beim iCC in Zukunft als Wegweiser für das Ansprechen der Chemotherapie genutzt werden könnte. Weiterführend könnte dies bedeuten, dass niedrige ADC-Werte mit einem höheren OS und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein DFS zusammenhängen. Dieser Sachverhalt sollte im Rahmen weiterer Studien mit einem möglichst großen Patientenkollektiv und prospektivem Studiendesign genauer untersucht werden.

4.3 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und der proliferativen Aktivität (Ki67)

Der Ki67-Index wird in der Pathohistologie als Marker für die proliferative Aktivität und damit auch als prognosebestimmender Marker verwendet. In dieser Arbeit ließ sich keine Korrelation zwischen dem Ki-67-Index und dem ADC feststellen. Eine aktuelle Studie konnte jedoch zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen dem Ki-67-Index und ADC-Werten für das iCC besteht (Hokkoku et al. 2024). Sie zeigten, dass geringe Werte von ADC_{min} und ADC_{mean} mit einer höheren Expression von Ki-67 einhergehen.

In der oben genannten Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, eine mit weniger als 10% immunopositiven Zellen für Ki67 (Ki67-low) und eine mit mehr als 10% immunopositiven Zellen für Ki67 (Ki67-high). Anschließend wurden die ADC-Werte der Patienten innerhalb der Gruppen gemittelt und mit denen der jeweils anderen Gruppe verglichen. Dabei ergaben ADC_{min} und ADC_{mean} signifikant

geringere Werte in der Gruppe Ki67-high ($p=0.0164$ und $p=0.0022$). In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nicht in Gruppen mit verschiedener Ausprägung von Ki67 eingeteilt, sondern es wurden der Ki67-Index und die ADC-Werte für jeden Patienten einzeln direkt miteinander korreliert. Außerdem lässt sich sowohl eine Diskrepanz in der Kohortengröße (39 vs. 29), als auch ein Unterschied im durchschnittlichen Alter (72 vs. 65) zwischen dieser Arbeit und der oben erwähnten Studie nachweisen. Ein weiterer Unterschied zwischen der oben genannten Studie und dieser Arbeit besteht darin, dass Hokkoku et. al. die komplette Zielläsion als ROI ausgewiesen und die ADC-Werte aus dieser bestimmt wurden, während in dieser Arbeit mithilfe von CT- oder MRT-Bildgebung die exakte Nadelposition der Biopsienadel gesichtet und nur das punktierte Areal als ROI gemessen wurde. Diese Unterschiede sind vermutlich der Grund für die differenten Ergebnisse. Möglicherweise ist für eine aussagekräftige, signifikante direkte Korrelation der ADC-Werte mit dem Ki-67-Index ein größeres Patientenkollektiv nötig, während Unterschiede in der DWI zwischen einem Ki67-Index von weniger als 10% und mehr als 10% bereits in einem kleinen Patientenkollektiv abgebildet werden können. Dennoch erscheint das Vorgehen in der vorliegenden Arbeit mit der Bestimmung der ADC-Werte im Bereich des punktierten Areals präziser als die Wahl der kompletten Zielläsion als ROI. Für genauere Aussagen hinsichtlich dieses Sachverhaltes sollte in weiterführenden Studien demnach sowohl eine direkte Korrelation als auch eine Aufteilung der Ki67-Werte mit einem klinisch relevanten Cut-Off-Wert in einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden. Hierbei erscheint es sinnvoll, das von uns genutzte, präzisere Vorgehen mit Bestimmung der ADC-Werte im Punktionsareal anzuwenden.

4.4 Verhältnis zwischen den ADC-Werten und den Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CD45)

Als TIL werden Lymphozyten bezeichnet, die den Blutstrom verlassen haben und in einen Tumor eingewandert sind. CD-45 als „leukocyte common antigen“ wird auf allen Leukozyten exprimiert und wurde in dieser Arbeit somit als Marker für TIL verwendet. TIL haben, wie zuvor bereits erwähnt, den Stellenwert eines prognostischen Markers in der heutigen Medizin. Dabei konnte, gezeigt werden, dass beim Mamma-CA ein Anstieg der TIL mit einem besseren OS korreliert (Stanton und Disis 2016). Für das CCC fand man heraus, dass Patienten mit einer höheren Anzahl an CD8+- oder CD4+-TIL innerhalb des Tumors ein besseres OS und Patienten mit einer höheren Anzahl

an Treg-TIL innerhalb des Tumors ein schlechteres OS aufwiesen (Asahi et al. 2020; Liu et al. 2022). Ein Zusammenhang zwischen dem ADC und den TIL konnte bereits für das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses nachgewiesen werden, wobei die Entropie des ADC, welche die Heterogenität eines Tumors widerspiegelt (Suo et al. 2016), mit den TIL positiv korrelierte (Meyer et al. 2022).

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen TIL und dem ADC hergestellt werden. Miyazaki et al. wiesen jedoch sowohl eine positive Korrelation zwischen TIL und dem OS, als auch zwischen TIL und ADC beim iCC nach. Hierbei wurde als primärer Antikörper ein anti-CD8+-Antikörper verwendet, um CD8+-TIL zu detektieren. Zur Bestimmung der ADC-Werte wurden ADC-Maps ausgewertet, welche automatisch durch die Software SYNAPSE VINCENT generiert wurden. Hierbei wurde die gesamte Läsion als ROI zur Berechnung der Werte verwendet (Miyazaki et al. 2021).

In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde für die Bestimmung der TIL nicht ein Marker für eine Untergruppe der TIL (CD8+-TIL), sondern ein Marker für alle TIL, nämlich CD45, ausgewählt. Ein anderer Unterschied besteht darin, dass in dieser Arbeit für die Messung der ADC-Werte der exakte Ort der Tumorbioptie als ROI verwendet wurde und Miyazaki et al. die gesamte Läsion als ROI verwendeten. Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien könnte wie folgt lauten: Sowohl eine hohe Anzahl an CD8+-TIL als auch eine hohe Anzahl an CD4+-TIL korrelieren mit einem höheren OS. Eine hohe Anzahl an Treg-TIL hingegen geht mit einem geringeren OS einher. Da in dieser Arbeit CD45 als Marker für alle TIL genutzt wurde, keine weitere Subtypisierung der Lymphozyten erfolgte und somit die zuvor genannten Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft nicht berücksichtigt wurden, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen TIL und ADC-Werten hergestellt werden. Diese Arbeit ist laut aktuellem Kenntnisstand die Einzige, die den Zusammenhang zwischen CD45+-TIL und dem ADC beim iCC untersucht hat. Es bedarf weiterer Studien mit größerer Patientenzahl sowie einer Lymphozytensubtypisierung, um diesen Sachverhalt näher zu beleuchten.

4.5 Zusammenhang zwischen den ADC-Werten und verschiedenen histopathologischen Parametern bei anderen Tumorentitäten

Nicht nur für das iCC, sondern auch für eine Vielzahl anderer Tumorentitäten existieren bereits Publikationen, welche den Zusammenhang zwischen der DWI und verschiedenen histopathologischen Parametern untersucht haben.

Hinsichtlich der Zellzahl konnten, wie auch in dieser Arbeit, zum Beispiel Surov et al. für Meningeome zeigen, dass zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl eine negative Korrelation besteht ($r=-0.44$; $p=0.002$) (Surov et al. 2015a). Auch für Lungenkarzinome konnte ein negativer Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen der Zellzahl und den ADC-Werten gefunden werden ($r=-0.75$; $p<0.02$) (Matoba et al. 2007). Ebenso wurde in ZNS-Lymphomen eine negative Wechselbeziehung zwischen der Zellzahl und dem ADC nachgewiesen ($r=-0.5$; $p=0.021$) (Schob et al. 2016). Weiterhin konnte für das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses eine inverse Korrelation zwischen ADC_{min} und ADC_{mean} und der Zellzahl bestimmt werden (Surov et al. 2018). Zudem wurde auch für Larynx- und Hypopharynxkarzinome die gleiche Wechselbeziehung zwischen dem ADC und der Zellzahl beobachtet ($r=-0.57$; $p=0.02$) (Driessen et al. 2014). Für Tumoren aus mesenchyalem Gewebe, wie für Weichteilsarkome, konnte ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Werten der DWI und der Zellzahl eruiert werden (Schnapauff et al. 2009). Auch für primäre Lebertumore, zu denen ebenso das iCC zählt, gibt es Studien, aus denen vergleichbare Ergebnisse hervorgehen. So konnte eine negative Korrelation zwischen ADC und der Zellzahl für das HCC gefunden werden (Ludwig et al. 2015). In einer Übersichtsarbeit von Surov et al. konnte überdies gezeigt werden, dass eine gleichartige Wechselbeziehung zusätzlich zum HCC auch für Lebermetastasen des CRC gilt (Surov et al. 2023). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass für eine Vielzahl an Tumoren unterschiedlichster Lokalisation, unter anderem auch lebereigene Tumore, eine negative Korrelation zwischen den ADC-Werten und der Zellzahl nachgewiesen werden konnte.

In Bezug auf die Wechselbeziehung der TSR zum ADC liegen für verschiedene Tumorentitäten unterschiedliche Ergebnisse vor. Für das Rektumkarzinom beispielsweise, konnten auf der einen Seite Zunder et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der TSR und dem ADC feststellen (Zunder et al. 2020). Auf

der anderen Seite konnte durch Hu et al. eine signifikant proportionale Korrelation zwischen den beiden Parametern für das Rektumkarzinom gesichert werden ($r=0.327$; $p=0.007$) (Hu et al. 2022). Weiterführend wurden ebenfalls für das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses (Meyer et al. 2022) und für das Larynx-, Hypopharynxkarzinom (Driessen et al. 2014) eine positive Wechselbeziehung zwischen dem ADC und der TSR nachgewiesen. Ein anderes Beispiel wäre das Mammakarzinom, für welches sowohl Studien ohne signifikante Korrelation der oben genannten Parameter (Yamaguchi et al. 2019), als auch mit inverser signifikanter Korrelation (Ko et al. 2014) existieren. Außerdem konnte eine signifikante Proportionalität zwischen der TSR und dem ADC für das Ösophaguskarzinom herausgearbeitet werden (Aoyagi et al. 2012).

Zwar konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index und ADC für das iCC herausgefunden werden, jedoch besteht eine Korrelation der beiden Parameter für andere Tumorentitäten. So konnten Mori et al. eine negative Korrelation zwischen ADCmin und ADCmean und dem Ki67 beim Mamma-CA herausfinden (Mori et al. 2015). In einer weiteren Studie konnte der ADC Ki67-positive Mamma-CA und Ki67-negative Mamma-CA voneinander unterscheiden (Shen et al. 2018). Auch bei ZNS-Lymphomen konnte in einer bereits oben erwähnten Studie eine derartige negative Korrelation nachgewiesen werden. ADCmin ($r=-0,454$; $p=0,038$), ADCmean ($r=-0.546$; $p=0.010$) und ADCmax ($r=-0.515$; $p=0.017$) korrelierten signifikant mit dem Ki67-Index (Schob et al. 2016). Weiterhin konnte für neuroendokrine Pankreastumoren gezeigt werden, dass der ADC durch eine inverse Korrelation Tumoren mit einem hohem Ki67-Index von Tumoren mit geringem Ki67-Index zu trennen vermag (Hu et al. 2018). Außerdem ließ sich dieser Zusammenhang für extrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom, ebenfalls nachweisen ($r=-0,607$; $p=<0,05$) (Cui et al. 2019). In der Übersichtsarbeit von Surov et al., zu der diese Arbeit ebenfalls zählt, konnte zudem ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen dem ADC und Ki67 beim HCC, bei Lebermetastasen des CRC und bei Lebermetastasen des Mamma-CA eruiert werden (Surov et al. 2023).

Während in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen ADC und den TIL festgestellt wurde, konnten andere Studien eine signifikante Wechselwirkung der beiden Parameter bei verschiedenen Tumorentitäten nachweisen. So ergab sich

für das Mamma-CA eine positive Korrelation zwischen dem ADC und der Anzahl an TIL (Tang et al. 2020). Lee et al. konnte hingegen nachweisen, dass für Her2-positive Mamma-CA eine reziproke Wechselbeziehung zwischen den beiden Parametern besteht (Lee et al. 2022). Für das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses konnte wiederum ein proportionaler Zusammenhang zwischen ADC und TIL hergestellt werden (Meyer et al. 2022), welcher ebenfalls bei Gehirnetastasen zum Ausdruck kam (Meyer et al. 2021).

4.6 Stärken und Schwächen der Arbeit

Als eine Schwäche dieser Arbeit lässt sich das retrospektive Design anführen, da selbst bei Einhaltung aller Qualitätsstandards Störvariablen nicht endgültig ausgeschlossen werden können. Eine weitere Limitation dieser Arbeit beläuft sich auf die noch ausstehende Subtypisierung der TIL, da in Studien bereits für verschiedene Subtypen ein Unterschied in der Prognose bei malignen Tumoren gezeigt werden konnte. Das Patientenkollektiv kann mit 29 Patienten zwar als repräsentative Kohorte angesehen werden. Diese Arbeit würde jedoch mit einer größeren Patientengruppe in jedem Fall eine stärkere Aussagekraft erhalten.

Als Stärke dieser Arbeit lässt sich die Bestimmung der ROI auf die exakte Punktionsstelle der Nadelbiopsie und die daraus resultierende gute Vergleichbarkeit der untersuchten histopathologischen Probe und der ADC-Messung anführen. Laut aktuellem Kenntnisstand ist die Übersichtsarbeit von Surov et al., die Teile dieser Arbeit enthält, die Erste, welche die Messung der ADC-Werte auf die Punktionsstelle der Nadelbiopsie bei intrahepatischen Tumoren beschränkt (Surov et al. 2023). Außerdem führt die doppelt verblindete Erhebung der radiologischen Daten gegenüber den histopathologischen Daten zu einer besseren Aussagekraft und Unabhängigkeit der Ergebnisse. Des Weiteren wurden in früheren Studien lediglich einzelne histopathologische und immunhistochemische Parameter auf einen Zusammenhang mit der DWI untersucht, wohingegen diese Arbeit einen Überblick über mehrere histomorphologische Parameter mit verschiedenen Wechselbeziehungen gibt.

4.7 Ausblick

In dieser Arbeit korrelierten sowohl hohe Zellzahlen als auch eine hohe TSR, welche bereits etablierte prognostische Marker für eine Vielzahl von Tumoren sind und in

Zusammenhang mit dem OS und rezidivfreiem Überleben stehen, signifikant mit niedrigen ADC-Werten. Da auch in anderen Studien die Korrelation zwischen ADC und Zellzahl bzw. TSR nachgewiesen werden konnte, ist die DWI ein geeignetes Diagnostikum für das klinische Outcome und sollte in Zukunft eine wichtigere Position in der Routineuntersuchung beim iCC erhalten. Auch als Monitoring für die Veränderung der Zellzahl bei nicht-chirurgischen Therapien, wie Formen der Chemotherapie, könnte die DWI das Ansprechen auf die Therapie widerspiegeln. Im Hinblick auf die häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gestellte Erstdiagnose eines iCC und die damit ausgeschlossene therapeutische Option einer chirurgischen Resektion, stehen nicht-chirurgische Therapien als Behandlungsmethode beim iCC im Vordergrund. Durch diese vermehrte Fokussierung auf nicht-chirurgische Ansätze in der Therapie des iCC sollte auch die DWI eine größere Rolle in diesem Prozess erhalten. Auch wenn in dieser Arbeit für den Ki67-Index und TIL keine Korrelation mit dem ADC nachgewiesen werden konnten, sollten zukünftige Studien diese Sachverhalte weiter untersuchen. Im Übrigen sollten ebenfalls in Zukunft mehr Studien den hier angewandten Ansatz verfolgen, die ROI bei der Messung der ADC-Werte auf den exakten Bereich der Stanzbiopsie zu beschränken, da nur dieser Bereich für die histopathologische Diagnostik verwendet wird. Der Goldstandard bei der Diagnostik eines iCC ist aktuell die CT-/MRT-gestützte Leberbiopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung. Zu den Risiken einer Leberbiopsie gehören Blutung an der Einstichstelle, Verletzung naheliegender Organe und Infektionen der Haut oder des Mesenteriums. Die MRT wiederum als nicht-invasives bildgebendes Verfahren birgt abgesehen von Klaustrophobie keine besonderen Risiken und kommt zudem ohne Strahlenbelastung aus. Somit könnte sie in Situationen, in denen eine Biopsieentnahme mit einem hohen Risiko für den Patienten einher geht, eine Alternative darstellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit rücken die MRT und insbesondere die DWI als mögliches diagnostisches Mittel hinsichtlich der Prognose für das iCC in den Vordergrund und zeigen sowohl die Chancen als auch die aktuellen Limitationen des Verfahrens auf. Der vermehrte Einsatz der DWI könnte langfristig die Diagnostik und Therapieplanung für betroffene Patienten verbessern und gleichzeitig die Belastung durch invasive Eingriffe reduzieren.

5 Zusammenfassung

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist nach dem Hepatozellulären Karzinom (HCC) der zweithäufigste maligne lebereigene Tumor, wobei die Unterform des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (iCC) mit steigender Inzidenz- und Mortalitätsrate immer mehr an Bedeutung gewinnt. Aktuell stellen histopathologische Parameter den Goldstandard hinsichtlich prognostischer Aussagen für das CCC dar. Für verschiedene andere maligne Tumore spielt die DWI jedoch eine immer größere Rolle bei der Diagnostik und Prognose. Ziel dieser Arbeit ist es nachzuweisen, ob der ADC als prädiktiver Parameter bei der Diagnostik des iCC angewandt werden kann. Dafür wurde der Zusammenhang des ADC mit bereits in der Diagnostik des iCC implementierten histopathologischen Parametern (Zellzahl, Tumor-Stroma-Ratio (TSR), Ki67-Index, Tumordinfiltrierende Lymphozyten (TIL)) untersucht. Hierfür wurden aus der radiologischen Datenbank des Universitätsklinikums Magdeburg alle in dem Zeitraum von 2012 bis 2021 durchgeführten Leberbiopsien gesichtet und die für diese Arbeit relevanten Fälle ausgewählt. Anhand der Einschlusskriterien konnten 29 Patienten in die Kohorte aufgenommen werden. Die ADC-Werte wurden durch Markieren einer zylinderförmigen ROI auf den ADC-Maps an der exakten Stelle der Probenentnahme generiert. Die Daten zu Zellzahl und TSR wurden durch Auszählen an HE-Schnitten und das Bilden eines Mittelwertes aus fünf HPF generiert. Anhand von immunhistochemischen Untersuchungen von Ki67 und CD45 wurden die proliferative Aktivität und die TIL evaluiert. Es konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen ADC_{mean} und der Zellzahl festgestellt werden ($r=-0,541$; $p=0,002$). Zwischen ADC_{mean} und der TSR konnte eine signifikant negative Korrelation gefunden werden ($r=-0,601$; $p<0,001$). Eine signifikante Korrelation zwischen ADC-Werten und Ki67 konnte nicht nachgewiesen werden ($r=-0,183$; $p=0,342$). Auch der Zusammenhang zwischen ADC-Werten und TIL wies keine Korrelation auf ($r=-0,171$; $p=0,374$). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass der ADC als prädiktiver Parameter bei der Diagnostik des iCC angewandt werden kann und aufgrund der Nicht-Invasivität des Verfahrens in bestimmten Situationen eine Alternative zum aktuellen Goldstandard der Nadelbiopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung darstellt. Auch unabhängig davon, ob eine Nadelbiopsie durchgeführt wird, sollte die DWI einen höheren Stellenwert als prognostisches Medium beim iCC erhalten.

6 Literaturverzeichnis

1. Aishima, Shinichi; Oda, Yoshinao (2015): Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 22 (2), S. 94–100. DOI: 10.1002/jhbp.154.
2. Aljiffry, Murad; Walsh, Mark J.; Molinari, Michele (2009): Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. In: *World Journal of Gastroenterology* 15 (34), S. 4240–4262. DOI: 10.3748/wjg.15.4240.
3. Aoyagi, Tomoyoshi; Shuto, Kiyohiko; Okazumi, Shinichi; Hayano, Kohichi; Satoh, Asami; Saitoh, Hiroshige et al. (2012): Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. In: *European radiology* 22 (6), S. 1172–1177. DOI: 10.1007/s00330-011-2359-0.
4. Asahi, Yoh; Hatanaka, Kanako C.; Hatanaka, Yutaka; Kamiyama, Toshiya; Orimo, Tatsuya; Shimada, Shingo et al. (2020): Prognostic impact of CD8+ T cell distribution and its association with the HLA class I expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Surgery today* 50 (8), S. 931–940. DOI: 10.1007/s00595-020-01967-y.
5. Banales, Jesus M.; Cardinale, Vincenzo; Carpino, Guido; Marzioni, Marco; Andersen, Jesper B.; Invernizzi, Pietro et al. (2016): Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 13 (5), S. 261–280. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.
6. Banales, Jesus M.; Marin, Jose J. G.; Lamarca, Angela; Rodrigues, Pedro M.; Khan, Shahid A.; Roberts, Lewis R. et al. (2020): Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 17 (9), S. 557–588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
7. Bekki, Yuki; Ahrens, Dagny von; Takahashi, Hideo; Schwartz, Myron; Gunasekaran, Ganesh (2021): Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma - Review. In: *Frontiers in Oncology* 11, S. 776863. DOI: 10.3389/fonc.2021.776863.
8. Bertuccio, Paola; Malvezzi, Matteo; Carioli, Greta; Hashim, Dana; Boffetta, Paolo; El-Serag, Hashem B. et al. (2019): Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Journal of hepatology* 71 (1), S. 104–114. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.013.
9. Blechacz, Boris; Komuta, Mina; Roskams, Tania; Gores, Gregory J. (2011): Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 8 (9), S. 512–522. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131.
10. Bremnes, Roy M.; Dønnem, Tom; Al-Saad, Samer; Al-Shibli, Khalid; Andersen, Sigve; Sirera, Rafael et al. (2011): The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 6 (1), S. 209–217. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f8a1bd.

11. Bridgewater, John; Galle, Peter R.; Khan, Shahid A.; Llovet, Josep M.; Park, Joong-Won; Patel, Tushar et al. (2014): Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Journal of hepatology* 60 (6), S. 1268–1289. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
12. Brown, D. C.; Gatter, K. C. (2002): Ki67 protein: the immaculate deception? In: *Histopathology* 40 (1), S. 2–11. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01343.x.
13. Cai, Yulong; Cheng, Nansheng; Ye, Hui; Li, Fuyu; Song, Peipei; Tang, Wei (2016): The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. In: *Bioscience trends* 10 (2), S. 92–102. DOI: 10.5582/bst.2016.01048.
14. Clements, Oliver; Eliahoo, Joseph; Kim, Jin Un; Taylor-Robinson, Simon D.; Khan, Shahid A. (2020): Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of hepatology* 72 (1), S. 95–103. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.007.
15. Cui, Xingyu; Chen, Hongwei; Cai, Song; Tang, Qunfeng; Fang, Xiangming (2019): Correlation of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion imaging parameters with Ki-67 expression in extrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Magnetic resonance imaging* 63, S. 80–84. DOI: 10.1016/j.mri.2019.08.018.
16. Driessen, Juliette P.; Caldas-Magalhaes, Joana; Janssen, Luuk M.; Pameijer, Frank A.; Kooij, Nina; Terhaard, Chris H. J. et al. (2014): Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association between apparent diffusion coefficient and histologic findings. In: *Radiology* 272 (2), S. 456–463. DOI: 10.1148/radiol.14131173.
17. Esnaola, Nestor F.; Meyer, Joshua E.; Karachristos, Andreas; Maranki, Jennifer L.; Camp, E. Ramsay; Denlinger, Crystal S. (2016): Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Cancer* 122 (9), S. 1349–1369. DOI: 10.1002/cncr.29692.
18. Farrant, J. M.; Hayllar, K. M.; Wilkinson, M. L.; Karani, J.; Portmann, B. C.; Westaby, D.; Williams, R. (1991): Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. In: *Gastroenterology* 100 (6), S. 1710–1717. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90673-9.
19. Forner, Alejandro; Vidili, Gianpaolo; Rengo, Marco; Bujanda, Luis; Ponz-Sarvisé, Mariano; Lamarca, Angela (2019): Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. In: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 39 Suppl 1, S. 98–107. DOI: 10.1111/liv.14086.
20. Gerdes, J.; Schwab, U.; Lemke, H.; Stein, H. (1983): Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. In: *International journal of cancer* 31 (1), S. 13–20. DOI: 10.1002/ijc.2910310104.
21. Gressner, Axel M.; Arndt, Torsten (Hg.) (2018): Lexikon der medizinischen laboratoriumsdiagnostik. [Place of publication not identified]: SPRINGER (Springer Reference Medizin).
22. Guo, Yong; Cai, You-Quan; Cai, Zu-Long; Gao, Yuan-Gui; An, Ning-Yu; Ma, Lin et al. (2002): Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 16 (2), S. 172–178. DOI: 10.1002/jmri.10140.

23. Hacker, Ulrich (2016): Das Tumorstroma und seine Bedeutung für die Therapie solider Tumoren. In: *Forum* 31 (3), S. 216–220. DOI: 10.1007/s12312-016-0060-6.
24. Halappa, Vivek Gowdra; Bonekamp, Susanne; Corona-Villalobos, Celia Pamela; Li, Zhen; Mensa, Margaret; Reyes, Diane et al. (2012): Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with local-regional therapy: quantitative volumetric apparent diffusion coefficient maps for assessment of tumor response. In: *Radiology* 264 (1), S. 285–294. DOI: 10.1148/radiol.12112142.
25. Hoilat, Gilles J.; John, Savio (2022): StatPearls. Choledochal Cyst. Treasure Island (FL).
26. Hokkoku, Daiki; Sasaki, Kazuki; Kobayashi, Shogo; Iwagami, Yoshifumi; Yamada, Daisaku; Tomimaru, Yoshito et al. (2024): Apparent diffusion coefficient in intrahepatic cholangiocarcinoma diffusion-weighted magnetic resonance imaging noninvasively predicts Ki-67 expression. In: *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. DOI: 10.1111/hepr.14015.
27. Hu, Shidong; Xing, Xiaowei; Liu, Jiajin; Liu, Xi; Li, Jinhang; Jin, Wei et al. (2022): Correlation between apparent diffusion coefficient and tumor-stroma ratio in hybrid 18F-FDG PET/MRI: preliminary results of a rectal cancer cohort study. In: *Quantitative imaging in medicine and surgery* 12 (8), S. 4213–4225. DOI: 10.21037/qims-21-938.
28. Hu, Yabin; Rao, Shengxiang; Xu, Xiaolin; Tang, Yibo; Zeng, Mengsu (2018): Grade 2 pancreatic neuroendocrine tumors: overbroad scope of Ki-67 index according to MRI features. In: *Abdominal radiology (New York)* 43 (11), S. 3016–3024. DOI: 10.1007/s00261-018-1573-5.
29. Jhaveri, Kartik S.; Hosseini-Nik, Hooman (2015): MRI of cholangiocarcinoma. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 42 (5), S. 1165–1179. DOI: 10.1002/jmri.24810.
30. Jing, Chu-Yu; Fu, Yi-Peng; Huang, Jin-Long; Zhang, Mei-Xia; Yi, Yong; Gan, Wei et al. (2018): Prognostic Nomogram Based on Histological Characteristics of Fibrotic Tumor Stroma in Patients Who Underwent Curative Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. In: *The oncologist* 23 (12), S. 1482–1493. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0439.
31. Kaczynski, J.; Hansson, G.; Wallerstedt, S. (1996): Incidence of primary liver cancer and aetiological aspects: a study of a defined population from a low-endemicity area. In: *British journal of cancer* 73 (1), S. 128–132. DOI: 10.1038/bjc.1996.24.
32. Khan, Shahid A.; Taylor-Robinson, Simon D.; Toledano, Mireille B.; Beck, Angus; Elliott, Paul; Thomas, Howard C. (2002): Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. In: *Journal of hepatology* 37 (6), S. 806–813. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00297-0.
33. Ko, Eun Sook; Han, Boo-Kyung; Kim, Rock Bum; Cho, Eun Yoon; Ahn, Soomin; Nam, Seok Jin et al. (2014): Apparent diffusion coefficient in estrogen receptor-positive invasive ductal breast carcinoma: correlations with tumor-stroma ratio. In: *Radiology* 271 (1), S. 30–37. DOI: 10.1148/radiol.13131073.
34. Koh, Dow-Mu; Collins, David J. (2007): Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. In: *AJR. American journal of roentgenology* 188 (6), S. 1622–1635. DOI: 10.2214/AJR.06.1403.

35. Lee, Hyo-Jae; Lee, Jong Eun; Jeong, Won Gi; Ki, So Yeon; Park, Min Ho; Lee, Ji Shin et al. (2022): HER2-Positive Breast Cancer: Association of MRI and Clinicopathologic Features With Tumor-Infiltrating Lymphocytes. In: *AJR. American journal of roentgenology* 218 (2), S. 258–269. DOI: 10.2214/AJR.21.26400.
36. Lee, Su Hyun; Shin, Hee Jung; Moon, Woo Kyung (2021): Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Standardization of Image Acquisition and Interpretation. In: *Korean Journal of Radiology* 22 (1), S. 9–22. DOI: 10.3348/kjr.2020.0093.
37. Lendvai, Gábor; Szekerczés, Tímea; Illyés, Idikó; Dóra, Réka; Kontsek, Endre; Gógl, Alíz et al. (2020): Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. In: *Pathology oncology research : POR* 26 (1), S. 3–15. DOI: 10.1007/s12253-018-0491-8.
38. Liao, Peng; Cao, Li; Chen, Hang; Pang, Shui-Zi (2021): Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study. In: *Medicine* 100 (16), e25635. DOI: 10.1097/MD.00000000000025635.
39. Liu, Dong; Heij, Lara Rosaline; Czigany, Zoltan; Dahl, Edgar; Lang, Sven Arke; Ulmer, Tom Florian et al. (2022): The role of tumor-infiltrating lymphocytes in cholangiocarcinoma. In: *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 41 (1), S. 127. DOI: 10.1186/s13046-022-02340-2.
40. Longerich, Thomas (2020): Hepatozelluläres Karzinom. In: *Pathologe* 41 (5), S. 478–487. DOI: 10.1007/s00292-020-00801-z.
41. Ludwig, Johannes M.; Camacho, Juan C.; Kokabi, Nima; Xing, Minzhi; Kim, Hyun S. (2015): The Role of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Locoregional Therapy Outcome Prediction and Response Assessment for Hepatocellular Carcinoma (HCC): The New Era of Functional Imaging Biomarkers. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 5 (4), S. 546–563. DOI: 10.3390/diagnostics5040546.
42. Luo, Yihuan; Ren, Fanghui; Liu, Yongru; Shi, Zhenhong; Tan, Zhong; Xiong, Huojie et al. (2015): Clinicopathological and prognostic significance of high Ki-67 labeling index in hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis. In: *International journal of clinical and experimental medicine* 8 (7), S. 10235–10247.
43. Manfredi, Riccardo; Barbaro, Brunella; Masselli, Gabriele; Vecchioli, Amorino; Marano, Pasquale (2004): Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. In: *Seminars in liver disease* 24 (2), S. 155–164. DOI: 10.1055/s-2004-828892.
44. Matoba, Munetaka; Tonami, Hisao; Kondou, Tamaki; Yokota, Hajime; Higashi, Kotaro; Toga, Hirohisa; Sakuma, Tutomu (2007): Lung carcinoma: diffusion-weighted mr imaging--preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. In: *Radiology* 243 (2), S. 570–577. DOI: 10.1148/radiol.2432060131.
45. Meyer, Hans-Jonas; Hohn, Anne-Kathrin; Prasse, Gordian; Hoffmann, Karl-Titus; Surov, Alexey (2021): Associations Between ADC Texture Analysis and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Brain Metastasis - A Preliminary Study. In: *Anticancer research* 41 (9), S. 4549–4554. DOI: 10.21873/anticancerres.15267.
46. Meyer, Hans-Jonas; Höhn, Anne Kathrin; Surov, Alexey (2022): Associations Between ADC and Tumor Infiltrating Lymphocytes, Tumor-Stroma Ratio and Vimentin Expression in Head and Neck Squamous Cell Cancer. In: *Academic radiology* 29 Suppl 3, S107-S113. DOI: 10.1016/j.acra.2021.05.007.

47. Min, Ji Hye; Kim, Young Kon; Choi, Seo-Youn; Jeong, Woo Kyoung; Lee, Won Jae; Ha, Sang Yun et al. (2017): Differentiation between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with target sign on diffusion-weighted imaging and hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR imaging: Classification tree analysis applying capsule and septum. In: *European journal of radiology* 92, S. 1–10. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.04.008.
48. Miyazaki, Katsuki; Morine, Yuji; Yamada, Shinichiro; Saito, Yu; Tokuda, Kazunori; Okikawa, Shohei et al. (2021): Stromal tumor-infiltrating lymphocytes level as a prognostic factor for resected intrahepatic cholangiocarcinoma and its prediction by apparent diffusion coefficient. In: *International journal of clinical oncology* 26 (12), S. 2265–2274. DOI: 10.1007/s10147-021-02026-3.
49. Mori, Naoko; Ota, Hideki; Mugikura, Shunji; Takasawa, Chiaki; Ishida, Takanori; Watanabe, Gou et al. (2015): Luminal-type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index. In: *Radiology* 274 (1), S. 66–73. DOI: 10.1148/radiol.14140283.
50. Muhi, Ali; Ichikawa, Tomoaki; Motosugi, Utaroh; Sano, Katsuhiro; Matsuda, Masanori; Kitamura, Takatoshi et al. (2009): High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 30 (5), S. 1005–1011. DOI: 10.1002/jmri.21931.
51. Naveau, Sylvie; Perlemuter, Gabriel; Balian, Axel (2005): Epidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. In: *La Revue du praticien* 55 (14), S. 1527–1532. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255293/>.
52. Pabst (2013): Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). Online verfügbar unter https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf, zuletzt geprüft am 19.08.2024.
53. Paijens, Sterre T.; Vledder, Annegé; Bruyn, Marco de; Nijman, Hans W. (2021): Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. In: *Cellular & molecular immunology* 18 (4), S. 842–859. DOI: 10.1038/s41423-020-00565-9.
54. Pandey, Ankur; Pandey, Pallavi; Aliyari Ghasabeh, Mounes; Najmi Varzaneh, Farnaz; Shao, Nannan; Khoshpouri, Pegah et al. (2018): Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Multiparametric MR Imaging to Predict Patient Survival. In: *Radiology* 288 (1), S. 109–117. DOI: 10.1148/radiol.2018171593.
55. Park, Hyun Jeong; Kim, Young Kon; Park, Min Jung; Lee, Won Jae (2013): Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. In: *Abdominal imaging* 38 (4), S. 793–801. DOI: 10.1007/s00261-012-9943-x.
56. Patel, A. H.; Harnois, D. M.; Klee, G. G.; LaRusso, N. F.; Gores, G. J. (2000): The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. In: *The American journal of gastroenterology* 95 (1), S. 204–207. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01685.x.
57. Patel, Tushar (2002): Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. In: *BMC cancer* 2, S. 10. DOI: 10.1186/1471-2407-2-10.
58. Pongsuvareeyakul, Tip; Khunamornpong, Surapan; Settakorn, Jongkolnee; Sukpan, Kornkanok; Suprasert, Prapaporn; Intaraphet, Suthida; Siriaunkgul, Sumalee (2015):

- Prognostic evaluation of tumor-stroma ratio in patients with early stage cervical adenocarcinoma treated by surgery. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 16 (10), S. 4363–4368. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4363.
59. Qiang, Zeyuan; Zhang, Wenhua; Jin, Shuai; Dai, Kunfu; He, Yuting; Tao, Lianyuan; Yu, Haibo (2021): Carcinoembryonic antigen, α -fetoprotein, and Ki67 as biomarkers and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study. In: *Annals of hepatology* 20, S. 100242. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.07.010.
60. Renz, H.; Gierten, B. (2018): CD45. In: Axel M. Gressner und Torsten Arndt (Hg.): Lexikon der medizinischen laboratoriumsdiagnostik. [Place of publication not identified]: SPRINGER (Springer Reference Medizin), S. 546.
61. Rizvi, Sumera; Gores, Gregory J. (2013): Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. In: *Gastroenterology* 145 (6), S. 1215–1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
62. Sadeghi, Saeed (2022): Infigratinib for cholangiocarcinoma. In: *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* 58 (7), S. 327–334. DOI: 10.1358/dot.2022.58.7.3408813.
63. Schlitter, Anna Melissa; Born, Diana; Bettstetter, Marcus; Specht, Katja; Kim-Fuchs, Corina; Riener, Marc-Oliver et al. (2014): Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. In: *Modern Pathology* 27 (1), S. 73–86. DOI: 10.1038/modpathol.2013.112.
64. Schnapauff, Dirk; Zeile, Martin; Niederhagen, Manuel Ben; Fleige, Barbara; Tunn, Per-Ulf; Hamm, Bernd; Dudeck, Oliver (2009): Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 29 (6), S. 1355–1359. DOI: 10.1002/jmri.21755.
65. Schob, Stefan; Meyer, Jonas; Gawlitza, Matthias; Frydrychowicz, Clara; Müller, Wolf; Preuss, Matthias et al. (2016): Diffusion-Weighted MRI Reflects Proliferative Activity in Primary CNS Lymphoma. In: *PloS one* 11 (8), e0161386. DOI: 10.1371/journal.pone.0161386.
66. Shen, Lu; Zhou, Guoxing; Tong, Tong; Tang, Fei; Lin, Yi; Zhou, Jie et al. (2018): ADC at 3.0 T as a noninvasive biomarker for preoperative prediction of Ki67 expression in invasive ductal carcinoma of breast. In: *Clinical imaging* 52, S. 16–22. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.02.010.
67. Smit, Marloes A.; van Pelt, Gabi W.; Terpstra, Valeska; Putter, Hein; Tollenaar, Rob A. E. M.; Mesker, Wilma E.; van Krieken, J. Han J. M. (2021): Tumour-stroma ratio outperforms tumour budding as biomarker in colon cancer: a cohort study. In: *International journal of colorectal disease* 36 (12), S. 2729–2737. DOI: 10.1007/s00384-021-04023-4.
68. Stanton, Sasha E.; Disis, Mary L. (2016): Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. In: *Journal for immunotherapy of cancer* 4, S. 59. DOI: 10.1186/s40425-016-0165-6.
69. Šubrt, Z.; Vošmik, M.; Whitley, A.; Oliverius, M.; Gürlich, R. (2022): Intrahepatický cholangiokarcinom: rizikové faktory přežití operovaných nemocných. In: *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti* 101 (9), S. 443–451. DOI: 10.33699/PIS.2022.101.9.443-451.

70. Sullivan, Luz; Pacheco, Richard R.; Kmeid, Michel; Chen, Anne; Lee, Hwajeong (2022): Tumor Stroma Ratio and Its Significance in Locally Advanced Colorectal Cancer. In: *Current oncology (Toronto, Ont.)* 29 (5), S. 3232–3241. DOI: 10.3390/curroncol29050263.
71. Suo, Shiteng; Zhang, Kebei; Cao, Mengqiu; Suo, Xinjun; Hua, Jia; Geng, Xiaochuan et al. (2016): Characterization of breast masses as benign or malignant at 3.0T MRI with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 43 (4), S. 894–902. DOI: 10.1002/jmri.25043.
72. Surov, Alexey; Eger, Kai Ina; Potratz, Johann; Gottschling, Sebastian; Wienke, Andreas; Jechorek, Dörthe (2023): Apparent diffusion coefficient correlates with different histopathological features in several intrahepatic tumors. In: *European radiology* 33 (9), S. 5955–5964. DOI: 10.1007/s00330-023-09788-6.
73. Surov, Alexey; Gottschling, Sebastian; Mawrin, Christian; Prell, Julian; Spielmann, Rolf Peter; Wienke, Andreas; Fiedler, Eckhard (2015a): Diffusion-Weighted Imaging in Meningioma: Prediction of Tumor Grade and Association with Histopathological Parameters. In: *Translational Oncology* 8 (6), S. 517–523. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.11.012.
74. Surov, Alexey; Meyer, Hans Jonas; Winter, Karsten; Richter, Cindy; Hoehn, Anna-Kathrin (2018): Histogram analysis parameters of apparent diffusion coefficient reflect tumor cellularity and proliferation activity in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Oncotarget* 9 (34), S. 23599–23607. DOI: 10.18632/oncotarget.25284.
75. Surov, Alexey; Pech, Maciej; Omari, Jazan; Fischbach, Frank; Damm, Robert; Fischbach, Katharina et al. (2021): Diffusion-Weighted Imaging Reflects Tumor Grading and Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. In: *Liver cancer* 10 (1), S. 10–24. DOI: 10.1159/000511384.
76. Surov, Alexey; Ryl, Ina; Bartel-Friedrich, Sylvia; Wienke, Andreas; Kösling, Sabrina (2015b): Diffusion weighted imaging of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 56 (5), S. 587–591. DOI: 10.1177/0284185114534107.
77. Tang, Wen-jie; Jin, Zhe; Zhang, Yan-ling; Liang, Yun-shi; Cheng, Zi-xuan; Chen, Lei-xin et al. (2020): Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient as a Quantitative Imaging Biomarker for Assessing the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Value in Molecular Subtypes of Breast Cancer. In: *Frontiers in Oncology* 10, S. 611571. DOI: 10.3389/fonc.2020.611571.
78. Tannapfel, A.; Wittekind, C. (2001): Anatomie und Pathologie des intrahepatischen und extrahepatischen Gallengangskarzinoms. In: *Der Pathologe* 22 (2), S. 114–123. DOI: 10.1007/s002920000416.
79. Taoka, H.; Kawarada, Y. (1997): Intrahepatic bile duct carcinoma (cholangiocarcinoma). In: *Nihon Geka Gakkai zasshi* 98 (5), S. 484–490.
80. Taouli, Bachir; Vilgrain, Valérie; Dumont, Erik; Daire, Jean-Luc; Fan, Bo; Menu, Yves (2003): Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. In: *Radiology* 226 (1), S. 71–78. DOI: 10.1148/radiol.2261011904.
81. Taylor-Robinson, S. D.; Toledano, M. B.; Arora, S.; Keegan, T. J.; Hargreaves, S.; Beck, A. et al. (2001): Increase in mortality rates from intrahepatic

- cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. In: *Gut* 48 (6), S. 816–820. DOI: 10.1136/gut.48.6.816.
82. Tyson, Gia L.; El-Serag, Hashem B. (2011): Risk factors for cholangiocarcinoma. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54 (1), S. 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
83. Vilgrain, V.; van Beers, B. E.; Flejou, J. F.; Belghiti, J.; Delos, M.; Gautier, A. L. et al. (1997): Intrahepatic cholangiocarcinoma: MRI and pathologic correlation in 14 patients. In: *Journal of computer assisted tomography* 21 (1), S. 59–65. DOI: 10.1097/00004728-199701000-00012.
84. Walter, Dirk; Ferstl, Philip; Waidmann, Oliver; Trojan, Jörg; Hartmann, Sylvia; Schnitzbauer, Andreas A. et al. (2019): Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. In: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 39 (2), S. 316–323. DOI: 10.1111/liv.13954.
85. Wang, J.; Takashima, S.; Takayama, F.; Kawakami, S.; Saito, A.; Matsushita, T. et al. (2001): Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. In: *Radiology* 220 (3), S. 621–630. DOI: 10.1148/radiol.2202010063.
86. Warach, S.; Chien, D.; Li, W.; Ronthal, M.; Edelman, R. R. (1992): Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. In: *Neurology* 42 (9), S. 1717–1723. DOI: 10.1212/wnl.42.9.1717.
87. Werb, Zena; Lu, Pengfei (2015): The Role of Stroma in Tumor Development. In: *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 21 (4), S. 250–253. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000127.
88. Wu, Jiayuan; Liang, Caixia; Chen, Manyu; Su, Wenmei (2016): Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. In: *Oncotarget* 7 (42), S. 68954–68965. DOI: 10.18632/oncotarget.12135.
89. Wu, P. C.; Fang, J. W.; Lau, V. K.; Lai, C. L.; Lo, C. K.; Lau, J. Y. (1996): Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications. In: *The American Journal of Pathology* 149 (4), S. 1167–1175.
90. Yamada, Shinichiro; Morine, Yuji; Imura, Satoru; Ikemoto, Tetsuya; Arakawa, Yusuke; Saito, Yu et al. (2020): Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 27 (7), S. 388–395. DOI: 10.1002/jhbp.732.
91. Yamaguchi, Ken; Hara, Yukiko; Kitano, Isao; Hamamoto, Takahiro; Kiyomatsu, Kazumitsu; Yamasaki, Fumio et al. (2019): Tumor-stromal ratio (TSR) of invasive breast cancer: correlation with multi-parametric breast MRI findings. In: *The British journal of radiology* 92 (1097), S. 20181032. DOI: 10.1259/bjr.20181032.
92. Yang, ChunMei; Quan, Xin; Huang, XinQiao; Tang, ZhuoYue; Shu, Jian (2022): Factors influencing apparent diffusion coefficient value in extrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective study. In: *European journal of radiology* 157, S. 110603. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110603.
93. Yu, Mi Hye; Kim, Young Jun; Park, Hee Sun; Jung, Sung Il (2020): Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant

gallbladder diseases. In: *World Journal of Gastroenterology* 26 (22), S. 2967–2986. DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.2967.

94. Zhang, Yiqiu; Li, Beilei; He, Yibo; Pang, Lifang; Yu, Haojun; Shi, Hongcheng (2022): Correlation among maximum standardized 18F-FDG uptake and pathological differentiation, tumor size, and Ki67 in patients with moderately and poorly differentiated intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Hellenic journal of nuclear medicine* 25 (1), S. 38–42. DOI: 10.1967/s002449912435.
95. Zunder, Stéphanie M.; Perez-Lopez, Raquel; Kok, Bente M. de; Raciti, Maria Vittoria; van Pelt, Gabi W.; Dienstmann, Rodrigo et al. (2020): Correlation of the tumour-stroma ratio with diffusion weighted MRI in rectal cancer. In: *European journal of radiology* 133, S. 109345. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109345.

7 Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Betreuern, Herrn Prof. Dr. med. Alexey Surov und Frau Prof. Dr. med. Dörthe Jechorek, bedanken. Ihre fachliche Unterstützung, wertvollen Anregungen und ihr Vertrauen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich bin dankbar für die Möglichkeit, von ihrem Wissen und ihrer Erfahrung profitieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Pathologie, die durch ihre schnelle Bereitstellung und Anfertigung der benötigten Materialien die Grundlage für diese Arbeit gelegt haben. Ihr Engagement und ihre Zuverlässigkeit waren für den Fortschritt dieser Arbeit von unschätzbarem Wert.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Langer danken, die mir bei organisatorischen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ihre Unterstützung hat mir in vielen Momenten weitergeholfen und den Ablauf erheblich erleichtert.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Kai Ina Schramm, die mir nicht nur durch hilfreiche Tipps, sondern auch durch ihr offenes Ohr in schwierigen Phasen der Arbeit eine große Hilfe war. Ihre Ratschläge und Ermutigungen haben mich immer wieder motiviert und bestärkt.

Ein herzliches Dankeschön richte ich an meine Eltern und Geschwister, deren ermutigende Worte und Unterstützung mir stets den Rücken gestärkt haben. Ohne ihre kontinuierliche Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich meiner Freundin meinen tiefsten Dank aussprechen. Ihre unersetzliche Hilfe, ihre Geduld und ihr Verständnis haben mich durch die Höhen und Tiefen der letzten Jahre getragen. Ihr Beistand war von unschätzbarem Wert, und dafür bin ich unendlich dankbar.

Diese Dissertation widme ich all denjenigen, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Ehrenerklärung

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur

Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Zusammenhang zwischen der diffusionsgewichteten Bildgebung und histopathologischen Parametern beim intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom“

in der Universitätsklinik der Radiologie sowie im Institut der Pathologie

mit Unterstützung durch

Professor Dr. med. Alexey Surov sowie Professorin Dr. med. Dörthe Jechorek

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion

eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Düsseldorf, den 26.05.2025

Unterschrift

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

9 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Düsseldorf, den 26.05.2025

Unterschrift

10 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Name: Johann Potratz

Anschrift: Brachtstraße 22
40223 Düsseldorf

Geburtsdatum,-ort: 03.09.1999,
Quakenbrück

Familienstand: Ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

2009-2017: Artland-Gymnasium Quakenbrück,
Allgemeine Hochschulreife

2017-2024: Studium der Humanmedizin,
Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg
Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

seit 9/2024: Assistenzarzt in Weiterbildung
Evangelisches Krankenhaus
Düsseldorf, Medizinische Klinik

Düsseldorf, den 26.05.2025

Unterschrift

Wissenschaftliche Leistungen:

1. Surov, Alexey; Eger, Kai Ina; **Potratz, Johann**; Gottschling, Sebastian; Wienke, Andreas; Jechorek, Dörthe (2023): Apparent diffusion coefficient correlates with different histopathological features in several intrahepatic tumors. In: *European radiology* 33 (9), S. 5955–5964. DOI: 10.1007/s00330-023-09788-6.
2. Meyer HJ, **Potratz J**, Jechorek D, Schramm KI, Borggreffe J, Surov A. Associations between Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging with Histopathological Features in Cholangiocarcinoma. *Dig Dis*. 2024 Oct 21:1-8. doi: 10.1159/000540958. Epub ahead of print. PMID: 39433038.
3. Meyer HJ, **Potratz J**, Jechorek D, Schramm KI, Borggreffe, J, Surov A. Association between diffusion-weighted imaging and tumor matrix in liver cancer. A preliminary investigation. *Transl Cancer Res*. 2025. In press (TCR-24-1516-R2)
4. Bös A, **Potratz J**, Aghayev A. 70-jähriger Patient mit einer ungewöhnlichen skrotalen Schwellung [70-year-old patient with an unusual scrotal swelling]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2023 Nov;148(23):1489-1490. German. doi: 10.1055/a-2149-7631 . Epub 2023 Nov 10. PMID: 37949076

Düsseldorf den 26.05.2025

Unterschrift

11 Anlagen

11.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation und Wachstumsmuster des Cholangiozellulären Karzinoms aufgrund der anatomischen Lokalisation	1
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Datenerhebung	11
Abbildung 3: Eine kontrastmittelverstärkte Aufnahme eines iCC in T1-Sequenz	13
Abbildung 4: Bild einer CT-gestützten Leberpunktion desselben iCC mit Lage der Biopsienadel	13
Abbildung 5: ADC-Map mit eingezeichneter zylinderförmigen ROI desselben iCC	14
Abbildung 6: Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich Geschlechter- und Altersverteilung	17
Abbildung 7: Darstellung der ADCmean-Werte	18
Abbildung 8: Boxplot der Zellzahl pro HPF	19
Abbildung 9: Korrelation zwischen ADCmean und der Zellzahl	20
Abbildung 10: Boxplot zur Veranschaulichung der TSR	21
Abbildung 11: Korrelation zwischen ADCmean und der TSR.	21
Abbildung 12: Boxplot zur Veranschaulichung der proliferativen Aktivität (Ki67-Index)	22
Abbildung 13: Boxplot zur Veranschaulichung der Tumordinfiltrierenden Lymphozyten (CD45)	23
Abbildung 14: iCC; Beispiel für hohe Zellzahl und hohe TSR	49
Abbildung 15: iCC; Beispiel für niedrige Zellzahl und niedrige TSR	50
Abbildung 16: iCC; Beispiel für hohe proliferative Aktivität (Ki67)	51
Abbildung 17: iCC; Beispiel für niedrige proliferative Aktivität (Ki67)	52
Abbildung 18: iCC; Beispiel für viele TILs (CD45)	53
Abbildung 19 : iCC; Beispiel für wenige TILs (CD45)	54

11.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwerte der histopathologischen Parameter.....	18
Tabelle 2: Korrelation von ADCmean und den histopathologischen Parametern	18
Tabelle 3: Patientendaten.....	55

11.3 Bildanlagen

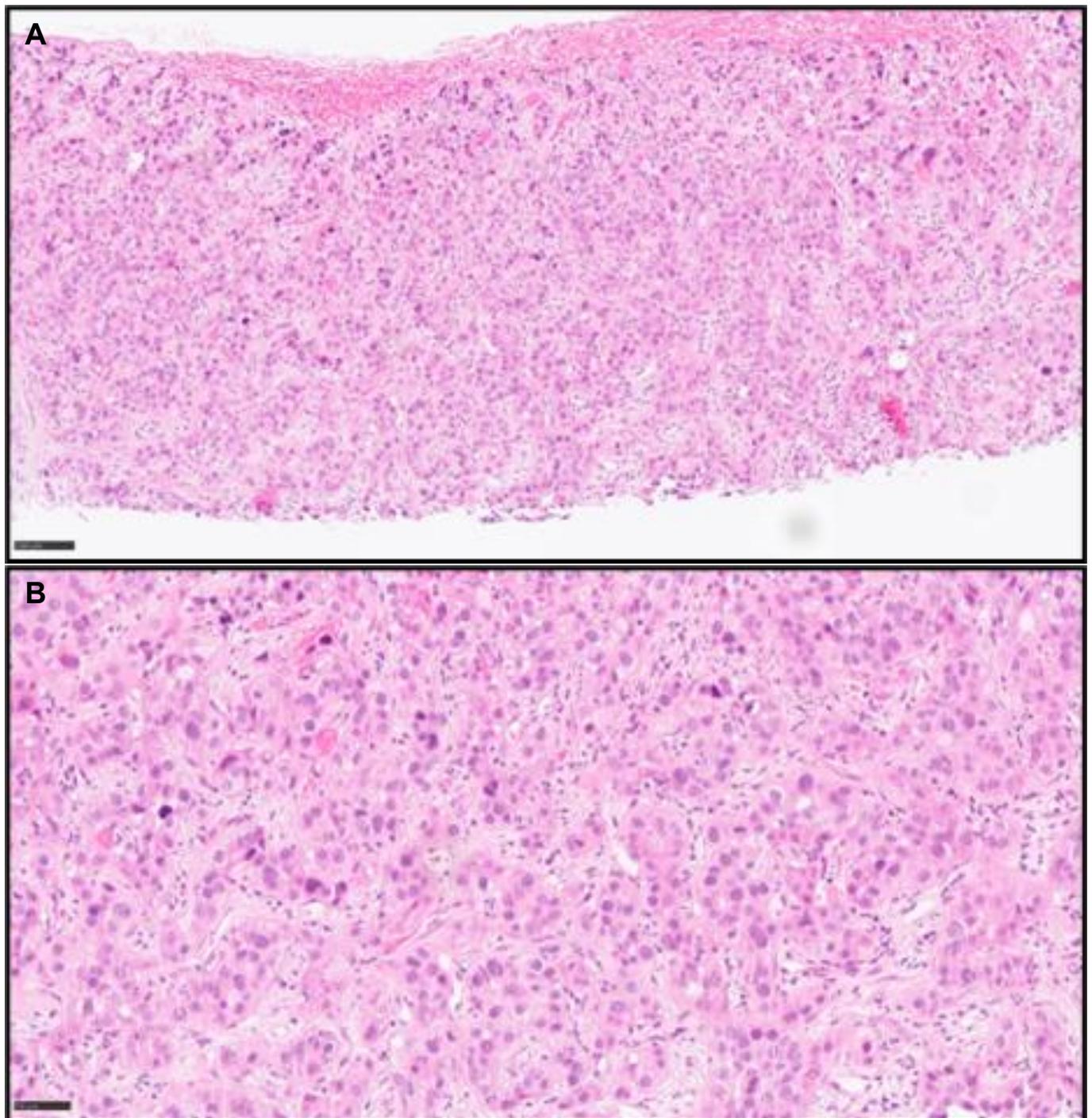


Abbildung 14: iCC; Beispiel für hohe Zellzahl und hohe TSR (HE)

A/B Mittelwert Tumorzellzahl: 113 Zellen / HPF

A/B Mittelwert Tumor-Stroma-Ratio: 94,6 %

(A/B: 200fache bzw. 400fache Vergrößerung, Maßstabsbalken: 100µm bzw. 50 µm)

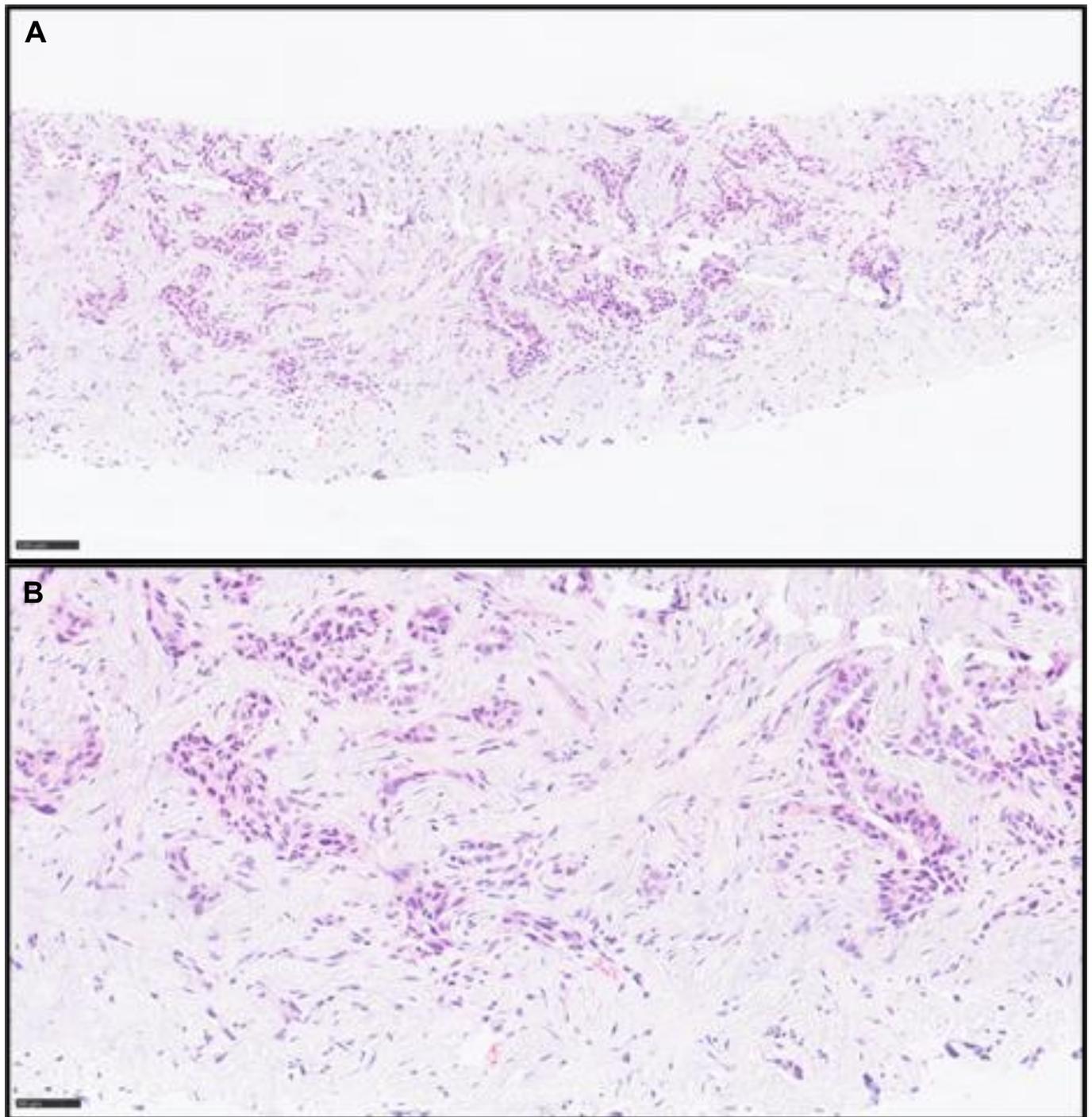


Abbildung 15: iCC; Beispiel für niedrige Zellzahl und niedrige TSR (HE)

A/B Mittelwert Tumorzellzahl: 37 Zellen / HPF

A/B Mittelwert Tumor-Stroma-Ratio: 33%

(A/B: 200fache bzw. 400fache Vergrößerung, Maßstabsbalken: 100 μ m bzw. 50 μ m)

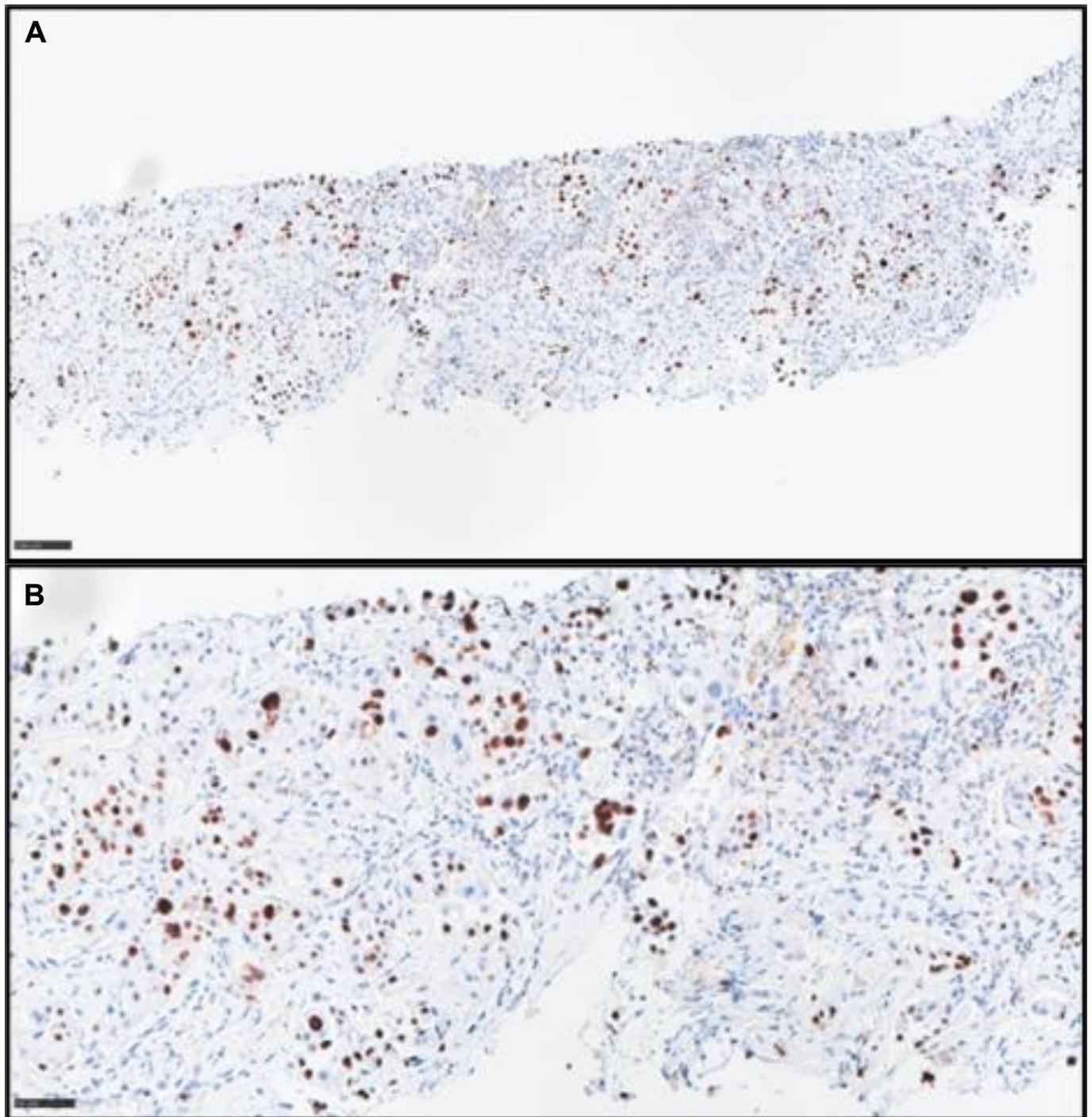


Abbildung 16: iCC; Beispiel für hohe proliferative Aktivität (Ki67)
A/B Mittelwert proliferative Aktivität (Ki67): 32%
(A/B: 200fache bzw. 400fache Vergrößerung, Maßstabsbalken: 100µm bzw. 50 µm)

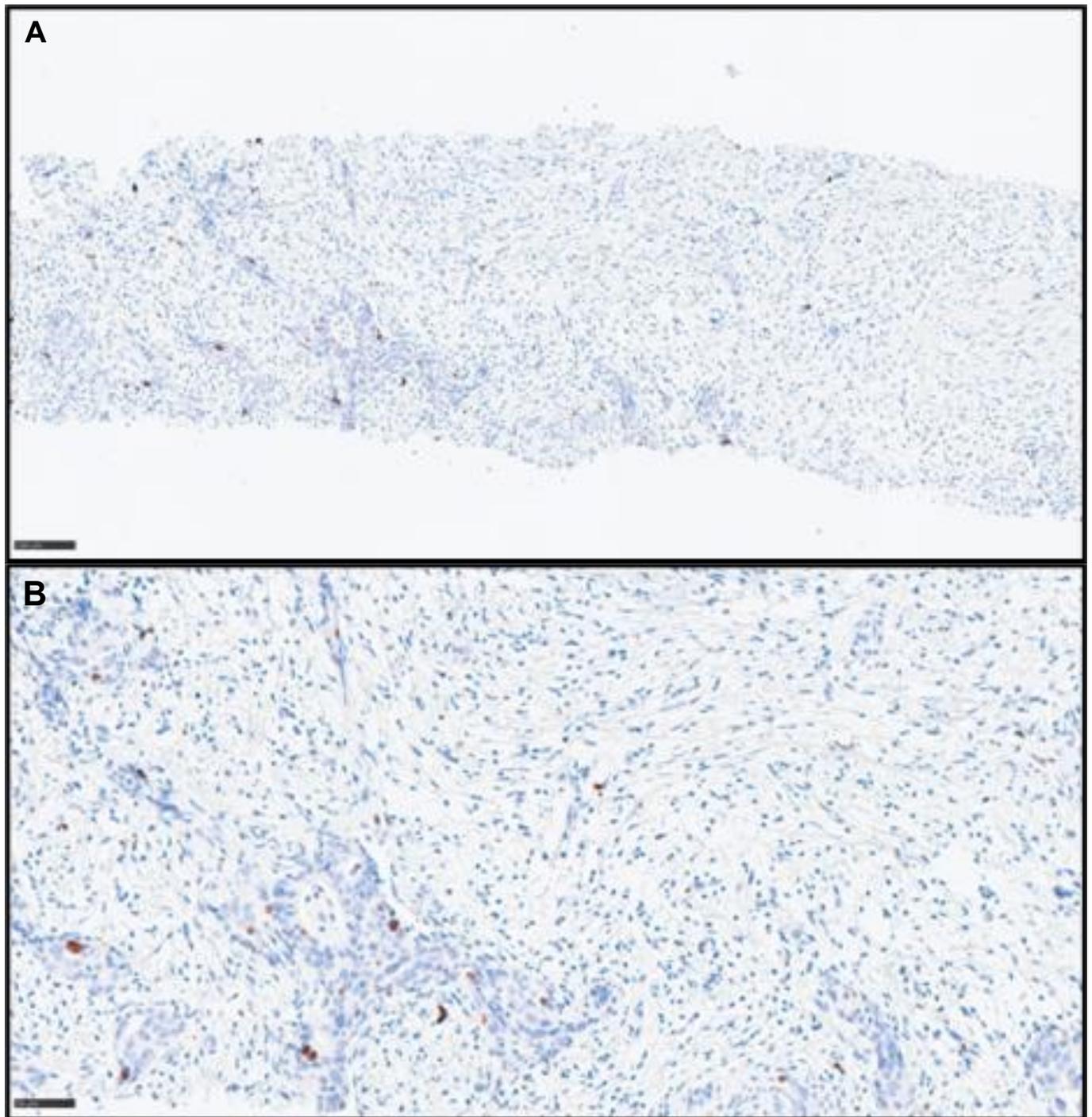


Abbildung 17: iCC; Beispiel für niedrige proliferative Aktivität (Ki67)
A/B Mittelwert proliferative Aktivität (Ki67): 3,4%
(A/B: 200fache bzw. 400fache Vergrößerung, Maßstabsbalken: 100 μ m bzw. 50 μ m)

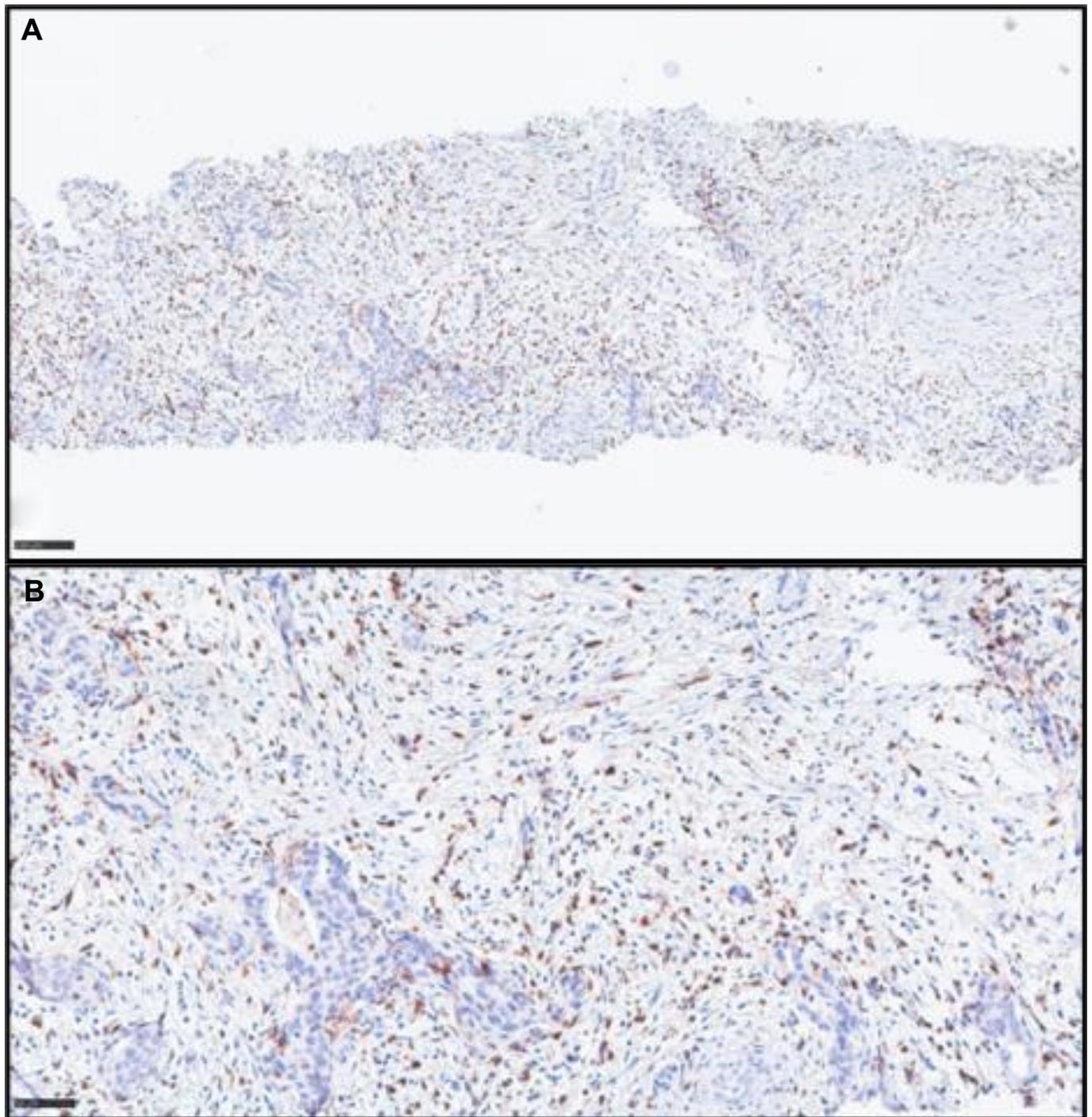


Abbildung 18: iCC; Beispiel für viele TILs (CD45)
A/B Mittelwert Tumorinfiltrierende Lymphozyten (CD45): 54 TILs/HPF
(A/B: 200fache bzw. 400fache Vergrößerung, Maßstabsbalken: 100µm bzw. 50 µm)

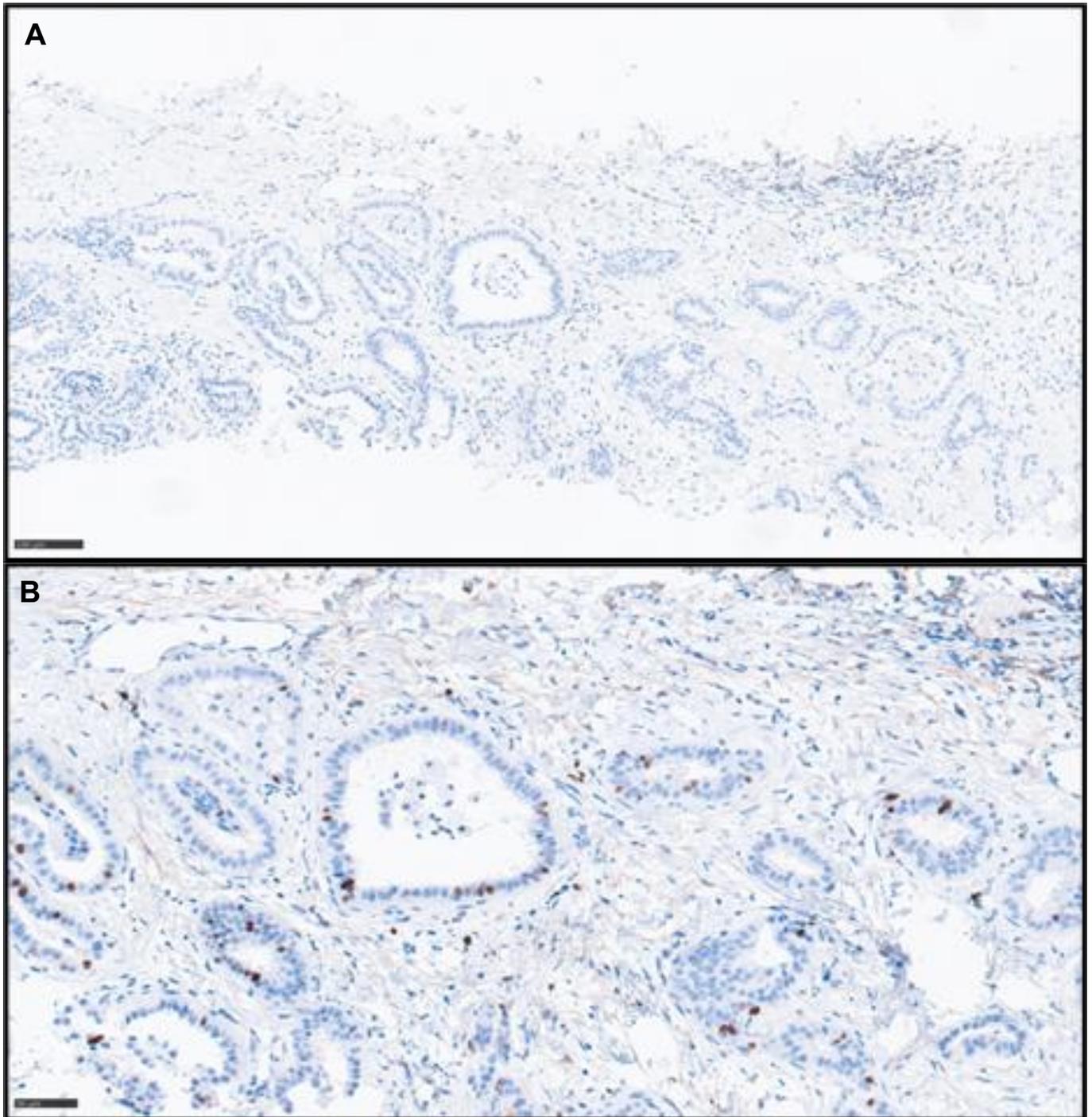


Abbildung 19 : iCC; Beispiel für wenige TILs (CD45)
A/B Mittelwert Tumorinfiltrierende Lymphozyten (CD45): 0,2 TILs/HPF
(A/B: 200fache bzw. 400fache Vergrößerung, Maßstabsbalken: 100µm bzw. 50 µm)

11.4 Patientendaten

Patientendaten			Histopathologische Parameter				MRT-Parameter
Fall	w/m	Alter, J	Zellzahl, n	TSR, %	Ki67, %	CD45, n	ADCmean
1	m	47	179,2	48	5	0	1183,68
2	m	75	125	41	5	0	1050
3	w	75	213,6	63	10	0	755,83
4	m	68	117,4	33	20	9,2	825,87
5	m	60	151,4	61	10	24,4	800
6	m	69	93,6	36	15	1,4	900
7	w	55	275,4	69	25	0,4	700
8	w	68	148,8	74	30	0,2	520,87
9	m	73	114,8	46	15	0	1400
10	m	59	155	54	25	0,4	1000
11	w	57	151,2	93,8	30	0,8	600
12	m	76	97	23	40	0	1200
13	m	77	166,2	29	65	49,6	702,51
14	w	59	124,4	28	5	15,2	1380
15	w	58	154	41	55	3	1203,08
16	w	51	272	94,8	35	0	550
17	m	78	107,4	51	40	0,6	964,11
18	w	72	207	62	25	0	910,04
19	m	53	161,6	73	20	0	780
20	m	69	154,8	42	10	0,2	1580
21	w	86	270,8	55	25	3,8	574,2
22	w	74	116,2	58	20	0	1662,69
23	m	55	155,4	90	70	2,4	1106,8
24	m	40	151,4	33	1	0,2	1780
25	m	60	152,2	59	10	0,4	978
26	m	74	186,2	73	60	2	795
27	w	54	169,6	46	40	0	1100
28	m	81	83	12	40	2,2	2000
29	m	77	148,2	63	20	0,8	900
Mittelwerte		65,5	158.7 ± 50.1	53,5 ± 20,78	4.04 ± 10.25	26.6 ± 18.6	1031,13

Tabelle 3: Patientendaten
m ≙ männlich; *w* ≙ weiblich