

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Konventionelle versus Drug-Eluting Beads transarterielle
Chemoembolisation (cTACE vs. DEB-TACE) beim
hepatozellulärem Karzinom mit Pfortaderthrombose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Boris Gorodetski

aus Potsdam

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abstrakt – Deutsch | 1 |
| Abstrakt – Englisch | 3 |
| Eidesstattliche Versicherung | 5 |
| Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM) | 7 |
| Druckexemplar der ausgewählten Publikation | 8 |
| Curriculum Vitae | 25 |
| Komplette Publikationsliste | 28 |
| A) Publikationen mit Peer-Review-Verfahren | 28 |
| B) Kongressvorträge | 29 |
| Danksagung | 30 |

Abstrakt – Deutsch

Einleitung:

Ein Pfortaderthrombus (PVT) wird als ein wichtiger negativer prädiktiver Faktor in Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) angesehen. Diese Studie analysiert und vergleicht die Effektivität und Toxizität von konventioneller trans-arterieller Chemoembolisation (cTACE) und Drug-Eluting Beads (DEB) TACE in Patienten mit HCC und PVT.

Methodik:

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 95 Patienten mit cTACE und 38 Patienten mit DEB-TACE behandelt. Kein Patient wurde mit beiden Modalitäten behandelt. Eine Propensity Score Weighting Analyse wurde für die gesamte Kohorte durchgeführt, speziell wurden Kaplan-Meier Überlebenskurve und Cox –Regressionsanalyse für die Zeit bis zum Todeseintritt angewendet. Nach jeder TACE-Prozedur wurden unerwünschte Ereignisse sowie eine Lebertoxizität Grad ≥ 3 nach dem „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 4.03, protokolliert. Zusätzlich wurde eine Untergruppe nach den SHARP Einschlusskriterien („Barcelona Clinic Liver Cancer“ [BCLC] C, “Eastern Cooperative Oncology Group performance status” [ECOG PS] ≤ 2 und Child-Pugh Stadium A) generiert, um einen Vergleich mit der initialen Sorafenib-Studie (SHARP-Studie) durchführen zu können.

Ergebnisse:

Nach dem Propensity Score Weighting konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen cTACE [medianes Überleben (MOS) von 5.0 Monaten] und DEB-TACE (MOS von 3.33 Monaten) beobachtet werden ($p=0.157$). In der Cox-Regressionsanalyse stellten sich ausschließlich ein Child-Pugh Stadium von C vs. A+B ($p=0.013$; HR, 3.07) und eine Tumorlast von $>50\%$ ($p=0.0001$; HR, 3.02) als unabhängige prädiktive Faktoren in Patienten mit HCC und PVT heraus. Das Post-Embolisationssyndrom [N=57 (30.0%) und N=38 (61.3%)], die Diarrhö [N=3 (1.6%) und N=3 (4.8%)], und die Enzephalopathie [N=11 (5.8%) und N=2 (3.2%)] waren jeweils die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach cTACE und DEB-TACE. Die isolierte Überlebensanalyse nach den SHARP Einschlusskriterien zeigte ein MOS von 8.1 Monaten nach cTACE und 5.3 Monaten nach DEB-TACE ($p=0.053$).

Schlussfolgerung:

Es konnte kein Unterschied in der Effektivität und Toxizität zwischen cTACE und DEB-TACE in der Therapie vom HCC mit PVT dargestellt werden. Die präsentierten Daten unterstützen nicht die allgemeingültige Hypothese einer unterlegenen Effektivität von intraarterieller Therapie gegenüber der systemischen Therapie von Sorafenib in Patienten mit HCC und PVT innerhalb der SHARP Einschlusskriterien (BCLC C, ECOG PS \leq 2 und Child-Pugh Stadium A).

Abstrakt – Englisch

Purpose:

Portal venous thrombosis (PVT) is considered as a major negative predictive factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). This study analysis and compares the efficacy and toxicity of conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) and drug-eluting beads (DEB) TACE in patients with HCC and PVT.

Methods:

This retrospective analysis included a total of 95 and 38 patients who were treated either with cTACE or DEB-TACE without cross-over, respectively. A propensity score weighting analysis was performed for the survival analysis of the entire cohort, i.e., Kaplan-Meier survival curve and Cox proportional hazards regression analysis for time to death. After each TACE-procedure adverse events and liver toxicity grade ≥ 3 were recorded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03.

Additionally, a comparison to the initial sorafenib study (SHARP trial) was made by generating a sub-group analysis according to the SHARP inclusion criteria [Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) C, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ≤ 2 and Child-Pugh class A].

Results:

After propensity score weighting the overall survival between cTACE [median overall survival (MOS) of 5.0 months] and DEB-TACE (MOS of 3.33 months) was not significant different ($p=0.157$). Child-Pugh class C vs. A+B ($p=0.013$; HR, 3.07) and tumor burden $>50\%$ ($p=0.0001$; HR, 3.02) were identified as the only independent predictive factors in patients with HCC and PVT in a multivariate cox proportional hazards regression analysis. Post-embolization syndrome [N=57 (30.0%) and N=38 (61.3%)], diarrhea [N=3 (1.6%) and N=3 (4.8%)], and encephalopathy [N=11 (5.8%) and N=2 (3.2%)] were the most common adverse events after cTACE and DEB-TACE, respectively. The isolated survival analysis according to the SHARP inclusion criteria revealed a MOS of 8.1 vs. 5.3 months after cTACE and DEB-TACE, respectively ($p=0.053$).

Conclusion:

No difference in efficacy and toxicity between cTACE and DEB-TACE in the therapy of HCC with PVT could be demonstrated. Further, the presented data does not support an inferior efficacy of intra-arterial therapy over systemic therapy with sorafenib in patients with HCC and PVT within the SHARP inclusion criteria (BCLC C, ECOG PS \leq 2 and Child-Pugh class A).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Boris Gorodetski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Konventionelle versus Drug-Eluting Beads transarterielle Chemoembolisation (cTACE vs. DEB-TACE) beim hepatozellulärem Karzinom mit Pfortaderthrombose*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Gorodetski, B., J. Chapiro, R. Scherthaner, R. Duran, M. Lin, H. Lee, D. Lenis, E. A. Stuart, B. A. Nonyane, V. Pekurovsky, A. Tamrazi, B. Gebauer, T. Schlachter, T. M. Pawlik and J. F. Geschwind. "Advanced-stage hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: conventional versus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization." Eur Radiol. 2016.

Beitrag im Einzelnen:

Nach einer ausgiebigen Literaturrecherche und Einarbeitung in die Thematik der Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms entwickelte Herr Gorodetski unter der fachlichen Anleitung von Herrn Prof. Dr. Jean-Francois Geschwind sowie Herrn Dr. Julius Chapiro selbständig die Projektidee. Das Studiendesign entwickelte Herr Gorodetski gemeinsam mit der Statistikerin. Die detaillierte Planung sowie die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien führte Herr Gorodetski mit Rücksprache und nach wissenschaftlichem Diskurs der Koautoren selbständig durch. Die Erhebung der klinischen, laborchemischen sowie radiographischen Primärdaten führte Herr Gorodetski selbständig durch. Im Anschluss wurden sämtliche Daten von den Koautoren überprüft. Die statistische Auswertung führte Herr Gorodetski persönlich in Absprache und nach Beratung mit den Statistikern durch. Die Propensity Score Analyse erfolgte in Absprache mit Frau Prof. Dr. Elizabeth Stuart und Herrn David Lenis, die Cox-Regressions-Analyse sowie sämtliche anderen statistischen Untersuchungen und Fragestellungen führte Herr Gorodetski in Absprache mit Frau Dr. Bareng Aletta Sanny Nonyane und Herrn David Lenis durch. Im Anschluss interpretierte Herr Gorodetski die Resultate in Absprache mit den Koautoren und fertigte sämtliche Tabellen und Abbildungen selbst an. Zum Schluss verfasste Herr Gorodetski eigenständig das Manuskript komplett selbst, das dann multiplen Revisionsvorschläge sowohl durch sämtliche Koautoren sowie mehreren Journalen im Peer-Review-Verfahren ausgesetzt war. Das Zusammentragen sowie die Bildung eines Konsenses der jeweiligen Revisionsvorschläge führte Herr Gorodetski persönlich durch, das letztendlich auf Grund seiner selbständigen und stetigen Arbeit an diesem Manuskript nach einem Peer-Review-Verfahren in einem Top-Journal veröffentlicht wurde.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

18.6.2016

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

ISI Web of Knowledge

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 124)

Navigation icons: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]

Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

| Mark | Rank | Abbreviated Journal Title (linked to journal information) | ISSN | JCR Data ⁱ | | | | | | Eigenfactor [®] Metrics ⁱ | |
|--------------------------|------|--|-----------|-----------------------|---------------|----------------------|-----------------|----------|-----------------|---|--------------------------------------|
| | | | | Total Cites | Impact Factor | 5-Year Impact Factor | Immediacy Index | Articles | Cited Half-life | Eigenfactor [®] Score | Article Influence [®] Score |
| <input type="checkbox"/> | 1 | JACC-CARDIOVASC IMAG | 1936-878X | 5248 | 7.815 | 7.359 | 2.458 | 96 | 4.1 | 0.02365 | 2.997 |
| <input type="checkbox"/> | 2 | RADIOLOGY | 0033-8419 | 48521 | 6.798 | 7.326 | 1.559 | 354 | >10.0 | 0.07265 | 2.538 |
| <input type="checkbox"/> | 3 | J NUCL MED | 0161-5505 | 22728 | 5.849 | 5.795 | 1.147 | 299 | 7.8 | 0.03866 | 1.846 |
| <input type="checkbox"/> | 4 | J CARDIOVASC MAGN R | 1097-6647 | 3592 | 5.752 | 5.437 | 0.518 | 114 | 4.0 | 0.01202 | 1.767 |
| <input type="checkbox"/> | 5 | CIRC-CARDIOVASC IMAG | 1941-9651 | 3562 | 5.744 | 6.344 | 1.325 | 80 | 3.7 | 0.01867 | 2.686 |
| <input type="checkbox"/> | 6 | EUR J NUCL MED MOL I | 1619-7070 | 11996 | 5.537 | 5.145 | 1.432 | 190 | 6.2 | 0.02602 | 1.589 |
| <input type="checkbox"/> | 7 | NEUROIMAGE | 1053-8119 | 79475 | 5.463 | 6.797 | 1.160 | 770 | 6.7 | 0.18031 | 2.325 |
| <input type="checkbox"/> | 8 | HUM BRAIN MAPP | 1065-9471 | 17184 | 4.962 | 5.638 | 0.931 | 378 | 6.5 | 0.04047 | 2.088 |
| <input type="checkbox"/> | 9 | INVEST RADIOL | 0020-9996 | 6024 | 4.887 | 4.928 | 1.444 | 108 | 6.7 | 0.01196 | 1.501 |
| <input type="checkbox"/> | 10 | RADIOTHER ONCOL | 0167-8140 | 14095 | 4.817 | 4.789 | 0.970 | 301 | 5.9 | 0.03303 | 1.522 |
| <input type="checkbox"/> | 11 | MED IMAGE ANAL | 1361-8415 | 4764 | 4.565 | 4.950 | 0.760 | 121 | 6.3 | 0.01072 | 1.624 |
| <input type="checkbox"/> | 12 | INT J RADIAT ONCOL | 0360-3016 | 39558 | 4.495 | 4.379 | 1.232 | 370 | 8.1 | 0.06961 | 1.408 |
| <input type="checkbox"/> | 13 | ULTRASCHALL MED | 0172-4614 | 1866 | 4.434 | 4.081 | 1.123 | 57 | 4.1 | 0.00430 | 0.957 |
| <input type="checkbox"/> | 14 | CLIN NUCL MED | 0363-9762 | 3463 | 4.278 | 3.430 | 0.558 | 163 | 4.9 | 0.00622 | 0.781 |
| <input type="checkbox"/> | 15 | ULTRASOUND OBST GYN | 0960-7692 | 9842 | 4.197 | 3.675 | 1.860 | 186 | 7.3 | 0.01749 | 1.149 |
| <input type="checkbox"/> | 16 | MAGN RESON MED | 0740-3194 | 28628 | 3.782 | 3.899 | 0.847 | 438 | >10.0 | 0.03887 | 1.257 |
| <input type="checkbox"/> | 17 | IEEE T MED IMAGING | 0278-0062 | 13784 | 3.756 | 4.720 | 0.779 | 213 | 9.5 | 0.02450 | 1.781 |
| <input type="checkbox"/> | 18 | EUR RADIOL | 0938-7994 | 14583 | 3.640 | 3.934 | 0.737 | 422 | 6.1 | 0.03497 | 1.323 |
| <input type="checkbox"/> | 19 | SEMIN RADIAT ONCOL | 1053-4296 | 2013 | 3.556 | 4.080 | 1.444 | 36 | 7.9 | 0.00392 | 1.489 |

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Gorodetski, B., J. Chapiro, R. Schernthaner, R. Duran, M. Lin, H. Lee, D. Lenis, E. A. Stuart, B. A. Nonyane, V. Pekurovsky, A. Tamrazi, B. Gebauer, T. Schlachter, T. M. Pawlik and J. F. Geschwind (2016). "Advanced-stage hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: conventional versus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization." *Eur Radiol*.

Die Publikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht und ist unter dem folgenden Link verfügbar:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4445-9>

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

A) Publikationen mit Peer-Review-Verfahren

1. Gorodetski, B., J. Chapiro, R. Schernthaner, R. Duran, M. Lin, H. Lee, D. Lenis, E. A. Stuart, B. A. Nonyane, V. Pekurovsky, A. Tamrazi, B. Gebauer, T. Schlachter, T. M. Pawlik and J. F. Geschwind (2016). "Advanced-stage hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: conventional versus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization." Eur Radiol.
Impact Factor (2015): 3.640
2. Saito, T., K. Wassilew, B. Gorodetski, J. Stein, V. Falk, T. Krabatsch and E. Potapov (2016). "Aortic Valve Pathology in Patients Supported by Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device." Circ J.
Impact Factor (2015): 4.124
3. Hickey, R., R. J. Lewandowski, T. Prudhomme, E. Ehrenwald, B. Baigorri, J. Critchfield, J. R. Kallini, A. Gabr, B. Gorodetski, J. F. Geschwind, A. Abbott, R. Shridhar, S. B. White, W. S. Rilling, B. Boyer, S. Kauffman, S. Kwan, S. A. Padia, V. L. Gates, M. Mulcahy, S. Kircher, H. Nimeiri, A. B. Benson and R. Salem (2015). "Y90 Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study." J Nucl Med.
Impact Factor (2015): 5.849
4. Lee, H., J. Chapiro, R. Schernthaner, R. Duran, Z. Wang, B. Gorodetski, J. F. Geschwind and M. Lin (2015). "How I Do It: A Practical Database Management System to Assist Clinical Research Teams with Data Collection, Organization, and Reporting." Acad Radiol.
Impact Factor (2015): 1.966

5. Chapiro, J., R. Duran, M. Lin, R. E. Scherthaner, Z. Wang, B. Gorodetski and J. F. Geschwind (2014). "Identifying Staging Markers for Hepatocellular Carcinoma before Transarterial Chemoembolization: Comparison of Three-dimensional Quantitative versus Non-three-dimensional Imaging Markers." Radiology: 141180.
Impact Factor (2015): 6.798

6. Chapiro, J., R. Duran, M. Lin, B. Mungo, T. Schlachter, R. Scherthaner, B. Gorodetski, Z. Wang and J. F. Geschwind (2014). "Transarterial chemoembolization in soft-tissue sarcoma metastases to the liver - The use of imaging biomarkers as predictors of patient survival." Eur J Radiol.
Impact Factor (2015): 2.593

B) Kongressvorträge

1. Gorodetski, B., J. Chapiro, R. Scherthaner, R. Duran, M. Lin, H. Lee, B. Gebauer and J. F. Geschwind (2015). Is trans-arterial chemoembolization safe in patients with advanced to end-stage HCC and portal vein invasion? Comparison between conventional and drug-eluting beads TACE. CIRSE 2015, September 26-30, 2015. Lisbon, Portugal.
<http://www.esir.org/library/esir/browse/search/Unv#presentation-abstract-5251-11245-67502> Accessed May 13, 2016

2. Gorodetski, B., J. Chapiro, B. Nonyane, R. Duran, M. Lin and J. F. Geschwind (2014). Survival Outcomes in Patients with Advanced-stage HCC and Portal Vein Thrombosis: Comparison between Conventional and Drug-eluting Beads TACE. Radiological Society of North America 2014 Scientific Assembly and Annual Meeting, November 30 - December 5, 2014. Chicago IL. rsna2014.rsna.org/program/details/?emID=14007348 Accessed January 16, 2015

Stand Juni 2016

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernhard Gebauer sowie meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Jean-François Geschwind für die herausragende Unterstützung und Mentorentätigkeit der letzten Jahre sowie die Überlassung dieses spannenden Themas bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Kollegen aus unserer Arbeitsgruppe und insbesondere bei Herrn Dr. Julius Chapiro für die zahlreichen intensiven und äußerst lehrreichen fachlichen Diskussionen sowie das stetige fordern und fördern bedanken.

Ich möchte mich ganz herzlich bei der Rolf W. Günther Stiftung für die Unterstützung meiner Forschung sowie der besonderen fachlichen Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Rolf Günther bedanken. Für die langjährige Unterstützung meines Studiums durch die Gerhard C. Starck Stiftung und das Ernst-Ludwig-Ehrlich Studienwerk möchte ich mich ebenfalls sehr herzlich bedanken.

Ein ganz besonderes Anliegen ist mir, den wichtigsten Personen in meinem Leben zu danken: meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern.