

Aus der Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

3D Quantitative tumour burden analysis in patients with
hepatocellular carcinoma before TACE: comparing
single-lesion vs. multi-lesion imaging biomarkers as
predictors of patient survival.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Nima Fleckenstein

Datum der Promotion:

2. März 2018

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
A. ABSTRACT	1
I. ABSTRACT (ENGLISCH)	1
II. ABSTRACT (DEUTSCH)	3
B. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	5
C. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (ISI WEB OF KNOWLEDGE SM)	7
D. ONLINE EXEMPLAR DER PUBLIKATION	8
E. CURRICULUM VITAE	18
F. PUBLIKATIONSLISTE	20
I. FACHPUBLIKATIONEN ALS ERSTAUTOR	20
II. FACHPUBLIKATIONEN ALS CO-AUTOR	20
III. FACHBUCHBEITRÄGE	21
IV. KONGRESSPRÄSENTATIONEN	21
G. DANKSAGUNG	23

A. Abstract

I. Abstract (englisch)

3D Quantitative Tumor Burden Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma before TACE: Comparing multi-lesion vs. single-lesion imaging biomarkers as predictors of patient survival.

Purpose:

The purpose of this study was to compare the value of multi-lesion vs. single-lesion assessment for the prediction of overall survival (OS) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) before transarterial chemoembolization (TACE) using traditional diameter based and new 3D quantitative tumor burden analysis.

Methods and Materials:

A total of 300 patients with HCC treated using TACE at the Johns Hopkins university hospital were identified from a prospectively collected database. Patients were excluded due to portal vein invasion (n=142), missing or insufficient MRI (n=28) or infiltrative HCC (n=8). 122 patients were included into the final data analysis. Arterial-phase, contrast-enhanced MRI acquired before TACE was used to measure overall and enhancing diameters in all HCC lesions measured by two independent board certified radiologists. A 3D segmentation analysis was performed to assess total liver volumes and to quantify the enhancing tumor volume (ETV [cm³]) for each lesion. Enhancing tumor burden (ETB [%]) was defined as the ratio between ETV [cm³] and liver volume. Patients were stratified into high and low tumor burden groups following the staggered Barcelona Clinic Liver Cancer and Milan criteria. For this purpose all one-dimensional thresholds were extrapolated using the formula: $\text{Volume} = 4/3\pi r^3$. OS prediction was estimated using Kaplan-Meier analysis as well as uni- and multivariate cox proportional hazard ratios (HR). Concordances of each assessment method measuring all and each lesions were calculated. The method with the highest correlation was further evaluated in order to identify the ideal number of lesions needed for an accurate prediction of OS.

Results:

All radiological assessment methods achieved good separation of the Kaplan-Meier survival curves ($p < 0.05$). Multivariate analysis showed a HR of 5.2 (95% confidence interval (CI), 3.1-8.8, $p < 0.001$) for ETV [cm^3] and HR 6.6 (95% CI, 3.7-11.5, $p < 0.001$) for ETB [%] vs. HR 2.6 (95% CI, 1.2-5.6, $p = 0.012$) for overall diameter and HR 3.0 (95% CI, 1.5-6.3, $p = 0.003$) for enhancing diameter. Concordances were highest for ETB [%], with no added predictive power for multi-lesion assessment.

Conclusion:

3D-quantitative assessment is a stronger predictor of survival as compared to diameter-based measurements in patients with HCC treated with TACE. Assessing multiple lesions provides no substantial improvement in predicting OS than evaluating the dominant lesion alone.

II. Abstract (deutsch)

Quantitative 3D-Analyse des Hepatozellulären Karzinoms (HCC): Ist die volumetrische Evaluation ein Prädiktor für das Patientenüberleben?

Einleitung:

Ziel der Studie ist die Evaluation MRT-basierter 3D-Analyseverfahren bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) zur präzisen Bestimmung der Tumorlast. Der Fokus liegt dabei auf der Beantwortung der Fragen, ob dreidimensionale Analyseverfahren einen Vorteil gegenüber etablierten ein- und zweidimensionalen Verfahren bieten und wenn ja wie viele Tumorkläsionen bei multifokalem HCC evaluiert werden müssen, damit eine valide Aussage zum Überleben der Patienten getroffen werden kann.

Methodik:

Insgesamt wurden 300 HCC-Patienten aus einer prospektiv geführten Datenbank des Johns Hopkins University Hospital ermittelt. 122 Patienten wurden in die finale Datenanalyse einbezogen. Ausschlusskriterien waren: 1. Portalveneninvasion (n=142), 2. Fehlende oder unzureichende MRT Bildgebung (n=28) und 3. Invasiv wachsendes HCC (n=8). Bei allen Patienten wurde die Erstdiagnose HCC gestellt und im Verlauf eine Transarterielle Chemoembolisation (TACE) durchgeführt. Auf Basis der MRT-Bildgebung bei Diagnosestellung wurde eine 3D-gestützte quantitative Analyse durchgeführt. Dabei wurden jeweils Enhancing Tumour Volume (ETV [cm³]) sowie Enhancing Tumour Burden (ETB [%], das Verhältnis zwischen ETV [cm³] und Lebertvolumen) berechnet. Außerdem wurden Tumordurchmesser sowie Durchmesser der stärksten Kontrastmittelaufnahme von zwei Radiologen unabhängig voneinander gemessen. Patienten wurden anschließend auf der Basis der Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation und der Milan Kriterien in zwei Gruppen eingeteilt. Die ursprünglich eindimensionalen Schwellenwerte wurden hierfür mit Hilfe der Formel: $\text{Volumen} = \frac{4}{3}\pi r^3$ extrapoliert. Die statistische Datenanalyse beinhaltete die Erstellung von Kaplan-Meier Überlebenskurven und die Berechnung der uni- und multivariaten Cox Proportional Hazard Ratios (HR). Außerdem wurden Konkordanzanalysen durchgeführt.

Ergebnisse:

Alle radiologischen Evaluationsmethoden erreichten eine gute Separation der Kaplan-Meier Kurven ($p < 0,05$). Die multivariate Analyse ergab ein Hazard Ratio (HR) von 5,2 (95% Konfidenzintervall (KI) 3,1-8,8; $p < 0,001$) für ETV [cm^3] und ein HR von 6,6 (95% KI 3,7-11,5; $p < 0,001$) für ETB [%]. Dem gegenüber stehen ein HR von 2,6 (95 % KI 1,2-5,6; $p = 0,012$) für Tumordurchmesser und ein HR von 3,0 (95 % KI 1,5-6,3; $p = 0,003$) für Durchmesser der stärksten Kontrastmittelaufnahme. Das Konkordanzniveau war für ETB [%] am höchsten. Des Weiteren konnte für eine multifokale Berechnung kein signifikanter Nutzen im Hinblick auf eine Überlebensprognose festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Quantitative 3D-Evaluationsmethoden stellen im Vergleich zu etablierten ein- und zweidimensionalen Methoden einen stärkeren und präziseren Prädiktor für das Überleben von Patienten mit HCC dar. Die Evaluation mehrerer Tumorläsionen birgt gegenüber der Evaluation der dominanten Tumorläsion keinen wesentlichen Vorteil.

B. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Florian Nima Fleckenstein versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„3D Quantitative Tumor Burden Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma before TACE: Comparing multi-lesion vs. single-lesion imaging biomarkers as predictors of patient survival.“** 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 Betreuer, angegeben ist.

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

Berlin, 27. Dezember 2017

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation : **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Hamm B, Gebauer B, Lin M, Geschwind JF, Chapiro J; **3D Quantitative tumour burden analysis in patients with hepatocellular carcinoma before TACE: comparing single-lesion vs. multi-lesion imaging biomarkers as predictors of patient survival**. *European Radiology*. 2016.

Auf der Grundlage einer umfangreichen Literaturrecherche und Einarbeitung in die Thematik des Tumorstagings und der Therapie des Hepatozellulären Karzinoms entwickelte Herr Fleckenstein selbständig die oben genannte Projektidee. Das entsprechende Studiendesign entwickelte Herr Fleckenstein in Absprache mit den Co-Autoren und unter der fachlichen Anleitung von Herrn Prof. Gebauer sowie Herrn Prof. Geschwind und Herrn Dr. Julius Chapiro. Die detaillierte Planung sowie die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien führte Herr Fleckenstein im intensiven wissenschaftlichen Diskurs innerhalb der Arbeitsgruppe und mit den Co-Autoren selbständig durch. Die Erhebung der klinischen, laborchemischen sowie radiographischen Primärdaten führte Herr Fleckenstein ebenfalls selbständig durch. Die Wahl der anzuwendenden statistischen Methoden sowie die Auswertung führte Herr Fleckenstein unter persönlicher Supervision und nach Beratung mit dem Statistiker und Co-Autor Jae Ho Sohn durch. Die Kaplan-Meier Analysen, die Berechnung der Konkordanzen sowie die Cox-Regressions-Analysen führte Herr Fleckenstein selbstständig mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS durch. Überprüft wurden alle Berechnungen und Ergebnisse durch Herrn Jae Ho Sohn. Im Anschluss interpretierte Herr Fleckenstein die Resultate im stetigen wissenschaftlichen Austausch mit den Koautoren. Alle Tabellen und Abbildungen wurden von Herrn Fleckenstein angefertigt. Nach Abschluss der Analysen verfasste Herr Fleckenstein das Manuskript in kompletter Selbständigkeit selbst. Das Manuskript wurde im Anschluss von den Koautoren gegengelesen. Das Zusammentragen sowie die Bildung eines Konsenses der jeweiligen Revisionsvorschläge führte Herr Fleckenstein persönlich und auf wissenschaftlicher Grundlage durch. Die Arbeit wurde bei *European Radiology* (Top-Journal) in der ersten Runde mit *Minor Revisions* angenommen und publiziert.

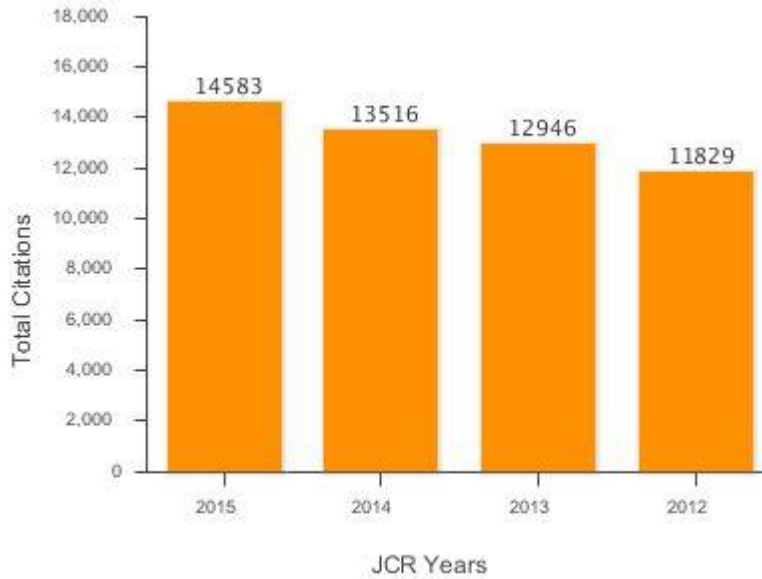
C. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledgesm)

InCites™ Journal Citation Reports®



Journal Profile: EUROPEAN RADIOLOGY

Essential Science Indicators : Total Citations Graph



Journal Citation Report : Impact factor

JCR Year	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING		
	Rank	Quartile	JIF Percentile
2015	18/124	Q1	85.887
2014	14/125	Q1	89.200
2013	13/122	Q1	89.754
2012	19/120	Q1	84.583
2011	20/116	Q1	83.190
2010	18/113	Q1	84.513
2009	13/104	Q1	87.981
2008	14/92	Q1	85.326
2007	12/87	Q1	86.782
2006	22/85	Q2	74.706
2005	24/84	Q2	72.024
2004	24/84	Q2	72.024
2003	29/83	Q2	65.663
2002	42/81	Q3	48.765
2001	38/81	Q2	53.704
2000	35/80	Q2	56.875
1999	49/78	Q3	37.821

D. Online Exemplar der Publikation

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-4168-3>

E. Curriculum Vitae

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

F. Publikationsliste

I. Fachpublikationen als Erstautor

1. **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Hamm B, Gebauer B, Lin M, Geschwind JF, Chapiro J (2016) **3D Quantitative tumour burden analysis in patients with hepatocellular carcinoma before TACE: comparing single-lesion vs. multi-lesion imaging biomarkers as predictors of patient survival.** European Radiology. 10.1007/s00330-015-4168-3
- Originalarbeit - Impact Factor: 3.640
2. **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Marshall K, Lin M, Gebauer B, Chapiro J, Salem R, Geschwind JF (2016) **Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Liver: Early Response Assessment after Intraarterial Therapy using 3D Quantitative Tumor Enhancement Analysis.** Translational Oncology. Translational Oncology. 10.1016/j.tranon.2016.07.005.
- Originalarbeit - Impact Factor: 3.077

II. Fachpublikationen als Co-Autor

1. Sohn JH, Duran R, Zhao Y, **Fleckenstein F**, Chapiro J, Sahu S, Schernthaner RE, Qian T, Lee H, Zhao L, Hamilton J, Frangakis C, Lin M, Salem R, Geschwind JF. (2016) **Validation of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Determining Prognosis of the North American Patients Following Intra-arterial Therapy.** Clinical Gastroenterol Hepatology. 10.1016/j.cgh.2016.10.036
- Originalarbeit –
2. Sahu S, Schernthaner R, Ardon R, Chapiro J, Zhao Y, Sohn JH, **Fleckenstein F**, Lin M, Geschwind JF, Duran R. (2016) **Imaging Biomarkers of Tumor Response in Neuroendocrine Liver Metastases Treated with Transarterial Chemoembolization: Can Enhancing Tumor Burden of the Whole Liver Help Predict Patient Survival?** Radiology. 10.1148/radiol.2016160838.
- Originalarbeit –
3. Zhao Y, Duran R, Chapiro J, Sohn JH, Sahu S, **Fleckenstein F**, Smolka S, Pawlik TM, Schernthaner R, Zhao L, Lee H, He S, Lin M, Geschwind JF. (2016) **Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma.** Journal of Gastrointestinal Surgery. 10.1007/s11605-016-3285-x.
- Originalarbeit -

4. Schernthaner RE, Haroun RR, Duran R, Lee H, Sahu S, Sohn JH, Chapiro J, Zhao Y, Gorodetski B, **Fleckenstein F**, Smolka S, Radaelli A, van der Bom IM, Lin M, Geschwind JF. (2016) **Improved Visibility of Metastatic Disease in the Liver During Intra-Arterial Therapy Using Delayed Arterial Phase Cone-Beam CT.** Cardiovascular Interventional Radiology. 10.1007/s00330-015-4168-3.
- Originalarbeit -

III. Fachbuchbeiträge

Fleckenstein FN, Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JF.
Interventional Oncology: Principles and Practice (2. Auflage). *Kapitel: Conventional Chemoembolization and Chemoembolization with Drug-Eluting Beads: Technique and Future Potential.* Cambridge Medicine, 2016.

IV. Kongresspräsentationen

1. **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Lin M, Gebauer B, Hamm B, Ardon R, Chapiro J, Geschwind JF
3D Quantitative Tumor Burden Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma before TACE: Comparing Multi-lesion vs. Single-lesion Imaging Biomarkers as Predictors of Patient Survival.
- Kongressvortrag, RSNA 2015 -
2. **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Lin M, Gebauer B, Hamm B, Chapiro J, Salem R, Geschwind JF
Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Liver: Early Response Assessment after Intraarterial Therapy using 3D Quantitative Tumor Enhancement Analysis.
- Posterpräsentation, WCIO 2016 -
3. **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Lin M, Gebauer B, Hamm B, Ardon R, Chapiro J, Geschwind JF
New Staging Markers: The Role of 3D Baseline Evaluation in Patients with Hepatocellular Carcinoma.
- Posterpräsentation, CIRSE 2015 -
4. **Fleckenstein FN**, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Lin M, Gebauer B, Hamm B, Chapiro J, Salem R, Geschwind JF
Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Liver: Early Response Assessment after Intraarterial Therapy using 3D Quantitative Tumor Enhancement Analysis
- Posterpräsentation, WCIO 2015 -

5. **Fleckenstein FN, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Lin M, Gebauer B, Hamm B, Ardon R, Chapiro J, Geschwind JF**
3D Quantitative Tumor Burden Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma before TACE: Comparing multi-lesion vs. single-lesion Imaging Biomarkers as Predictors of Patient Survival.
- Posterpräsentation, WCIO 2015 -

6. **Fleckenstein FN, Duran R, Schernthaner RE, Sohn JH, Zhao Y, Lin M, Gebauer B, Hamm B, Coletti F, Chapiro J, Salem R, Geschwind JF**
Early response assessment of intraarterial therapy using 3D quantitative tumour enhancement analysis on MRI in patients with liver metastases from renal cell carcinoma. 10.1594/ecr2015/C-2373
- Scientific Exhibit, ECR 2015 -

7. **Fleckenstein FN, Schernthaner RE, Duran R, Sohn JH, Sahu S, Zhao Y, Lin M, Hamm B, Chapiro J, Geschwind JF**
Baseline diagnostics in patients with hepatocellular carcinoma: does total tumour burden measured by 3D quantitative tumour enhancement analysis on MRI predict overall survival? 10.1594/ecr2015/C-1988
- Scientific Exhibit, ECR 2015 -

G. Danksagung

Am Zustandekommen meiner Dissertation waren viele Personen beteiligt und ohne das Engagement und die Förderung dieser Menschen wäre diese Promotionsschrift nicht zustande gekommen. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit möchte ich den nachstehenden Personen meinen besonderen Dank und meine tiefe Verbundenheit aussprechen.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Bernhard Gebauer, danke ich sehr herzlich und in besonderem Maße für seine freundliche Bereitschaft, die vorliegende Arbeit zu leiten und für ausgezeichnete Rahmenbedingungen zu sorgen. Er verhalf mir zu neuen Einsichten und ermutigte und motivierte mich zu diesem wissenschaftlichen Beitrag. Ich hätte mir zu keinem Zeitpunkt einen besseren Doktorvater wünschen können.

Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. Jeff Geschwind, dessen Unterstützung von Seiten des US-amerikanischen Partners, des Johns Hopkins Hospital maßgeblich zum Gelingen meines Forschungsprojekts beigetragen hat. Sein unermüdliches Engagement und seine immense fachliche Kompetenz waren für mich stets ein Quell von wissenschaftlicher Inspiration und Kreativität.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Julius Chapiro, aussprechen. Seine Diskussions- und Hilfsbereitschaft machten ihn zu einem meiner wichtigsten Ansprechpartner und Mentoren. Ich durfte fachlich- wie auch menschlich- sehr viel von ihm lernen und bin auf Ewig dankbar.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe am Johns Hopkins University Hospital für die konstruktive und angenehme Arbeitsatmosphäre. Die hervorragenden Arbeitsbedingungen und der Teamgeist haben wesentlich zum Erfolg meiner Forschung beigetragen.

Des Weiteren möchte ich Herrn Professor Dr. Rolf W. Günther in meine Danksagung mit einschließen, der meinen Aufenthalt an der Johns Hopkins University ideell und materiell großzügig unterstützt hat.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch die Studienstiftung des deutschen Volkes hervorheben, die mein Medizinstudium an der Charité und den mehrmonatigen Forschungsaufenthalt in den USA umfangreich unterstützt hat.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Schwester bedanken. Ihre liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung während des Studiums und meiner Promotion haben mich tief beeindruckt und ein Stück zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin.

Florian Fleckenstein im Dezember 2017