

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde am Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Intra-arterielle Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner
Tumore: Ein Vergleich von konventioneller trans-arterieller
Chemoembolisation (TACE), Drug-Eluting Beads-TACE und
Yttrium-90-Radioembolisation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Minh Đức Đỗ
geb. in Erfurt

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abstract Deutsch..... | 1 |
| Abstract Englisch..... | 3 |
| Eidesstattliche Versicherung..... | 5 |
| Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)..... | 8 |
| Ausgewählte Publikation | 9 |
| Zusatzmaterialien zur ausgewählten Publikation..... | 21 |
| Curriculum vitae | 38 |
| Komplette Publikationsliste | 43 |
| Publikationen mit Peer-Review-Verfahren..... | 43 |
| Kongressbeiträge..... | 43 |
| Danksagung..... | 45 |

**Titel: Intra-arterielle Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumore:
Ein Vergleich von konventioneller trans-arterieller Chemoembolisation (TACE),
Drug-Eluting Beads-TACE und Yttrium-90-Radioembolisation**

Autor: Duc Do Minh

Abstract Deutsch

Zielsetzung: In dieser Studie wurde die therapeutische Wirksamkeit, die Toxizität und Prädiktoren für das Gesamtüberleben dreier Formen der intra-arteriellen Therapie (IAT) in der Behandlung von Lebermetastasen neuroendokriner Tumore (LNT) gastrointestinalen Ursprungs verglichen: konventionelle trans-arterielle Chemoembolisation (cTACE), Drug-Eluting Beads (DEB)-TACE und Yttrium-90-Radioembolisation (Y90).

Methodik: Diese monozentrische retrospektive Studie schloss 192 Patienten (Durchschnittsalter: 58,6 Jahre, 56% männlichen Geschlechts) ein, welche im Zeitraum von 2000 bis 2014 die IAT zur Behandlung nicht-resezierbarer LNT erhielten. In dieser Patientenkohorte wurden 122 Patienten mit cTACE, 26 mit DEB-TACE und 44 mit Y90 behandelt. Anhand der magnetresonanztomographischen (MRT) Bildgebung (prä- sowie posttherapeutisch) wurde das radiographische Tumoransprechen gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) und der Kriterien der World Health Organization (WHO) evaluiert. Die Nebenwirkungen aller drei IAT wurden miteinander verglichen. Für alle Kohorten wurden die Propensity Score Weighting Analyse (PSWA) durchgeführt, um den Effekt des Selektionsbias zu minimieren. Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier- und PSWA-adjustierte log-rank-Tests sowie anhand des hepatischen progressionsfreien Überlebens (HPFÜ) analysiert. Mögliche Prädiktoren für das Gesamtüberleben wurden mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse (MCR) ermittelt.

Ergebnisse: Durch die PSWA wurde für alle Kovariaten eine standardisierte mittlere Differenz (SMD) $<0,2$ erreicht, sodass der Selektionsbias als Störfaktor minimiert wurde.

Das mediane Gesamtüberleben (MGÜ) für die gesamte Patientenkohorte betrug 28,8 Monate, für cTACE-Patienten 33,8 Monate, für DEB-TACE-Patienten 21,7 Monate und für Y90-

Patienten 23,6 Monate. In der MCR zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten nach cTACE im Vergleich zu DEB-TACE ($p < 0,01$; Hazard Ratio (HR), 0,55) und Y90 ($p = 0,02$; HR, 0,61). Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten nach cTACE betrug 28,2%, für DEB-TACE 10,3% und für Y90 18,5%. Für die gesamte Patientenkohorte wurden das Alter über 70 Jahren ($p = 0,01$; HR, 1,81), das Vorliegen extrahepatischer Metastasen ($p < 0,01$; HR, 1,63), sowie die hepatische Tumorlast $> 50\%$ ($p < 0,01$; HR, 1,93) als prognostische Faktoren für ein geringeres MGÜ der Patienten identifiziert. In der radiologischen Verlaufskontrolle verzeichnete cTACE ein signifikant längeres HPFÜ als Y90 ($p = 0,03$; HR, 0,57), hingegen gab es keinen Unterschied zwischen cTACE und DEB-TACE.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei IAT. Die drei häufigsten postinterventionellen Beschwerden bei cTACE, DEB-TACE und Y90 waren Diarrhöe, abdominaler Schmerz und Flush-Symptomatik, jedoch ohne statistischen Unterschied zwischen allen drei IAT.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu DEB-TACE und Y90 zeigte cTACE einen signifikanten Überlebensvorteil in der Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbaren LNT. Basierend auf diesen Ergebnissen, sollte cTACE in der Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbaren LNT gegenüber anderen IAT präferiert werden.

Abstract English

Objectives: The purpose of this study is to evaluate prognostic factors influencing survival outcomes of patients treated with conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE), drug-eluting beads (DEB)- TACE and yttrium-90 radioembolisation (Y90) for liver metastases from neuroendocrine tumours (NELM).

Methods: This single-center, retrospective study included 192 patients (mean age: 58.6 years, 56% male) diagnosed with unresectable NELM, who received cTACE (N = 122), DEB-TACE (N = 26) or Y90 (N = 44) between 2000 and 2014. Follow-up magnetic resonance imaging (MRI) scans were compared with baseline MRI scans to determine the radiologic response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and World Health Organization (WHO) criteria. The toxicity was compared amongst all intra-arterial therapy (IAT) modalities. Median overall survival (MOS) and hepatic progression-free survival (HPFS) were evaluated. Propensity score weighting analysis (PSWA) was performed to minimize selection bias. Kaplan-Meier survival analyses were conducted using the PSWA-adjusted log-rank test and uni- and multi-variate analyses (MVA) using a Cox proportional hazards model were performed to determine predictors for patient survival.

Results: After PSWA, the absolute standardized mean difference (SMD) for all included covariates was less than 0.2, indicating an optimal balance across cTACE, DEB-TACE and Y90 cohorts was achieved.

The MOS was 28.8 months for the entire study cohort, with 33.8 months, 21.7 months and 23.6 months for cTACE, DEB-TACE and Y90, respectively. According to MVA, cTACE corresponded with a significantly prolonged MOS compared to DEB-TACE ($p < 0.01$; Hazard Ratio (HR), 0.55) and Y90 ($p = 0.02$; HR, 0.61). Five-year survival rate after cTACE, DEB-TACE and Y90 was 28.2%, 10.3%, and 18.5%, respectively. MVA of the entire study cohort identified age > 70 years ($p = 0.01$; HR, 1.81), extra-hepatic metastases ($p < 0.01$; HR, 1.63) and tumour burden $> 50\%$ ($p < 0.01$; HR, 1.93) as predictive of reduced OS. The duration of HPFS for cTACE was significantly longer than for Y90 ($p = 0.03$; HR, 0.57). There were no significant differences between the IAT modalities with regards to toxicity and regarding the radiologic response rate according to RECIST and WHO. The most frequently reported adverse events were diarrhoea, abdominal pain, and flushing.

Conclusions: Our PSWA revealed the superiority of cTACE over DEB-TACE and Y90 with respect to MOS among patients with unresectable NELM. In light of our findings, and because of the lack of prospectively collected data from randomized controlled trials, we suggest that cTACE should be considered as the primary therapeutic option in patients with unresectable NELM until proven otherwise.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Duc Do Minh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Intra-arterielle Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumore: Ein Vergleich von konventioneller trans-arterieller Chemoembolisation (TACE), Drug-Eluting Beads-TACE und Yttrium-90-Radioembolisation“ 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:

Duc Do Minh*, Julius Chapiro*, Boris Gorodetski, Qiang Huang, Cuihong Liu, Susanne Smolka, Lynn Jeanette Savic, David Wainstejn, MingDe Lin, Todd Schlachter, Bernhard Gebauer, Jean-François Geschwind. "Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model." Eur Radiol. 2017.

Die Autoren Duc Do Minh und Julius Chapiro haben gleichermaßen i. S. einer Erstautorenschaft zu der vorliegenden Publikation beigetragen.

Beitrag im Einzelnen:

Initial ließ sich aus dem Schwerpunkt der Forschungsgruppe von Herrn Prof. Dr. Jean-Francois Geschwind das Thema auf das Feld der intra-arteriellen Therapie von Lebertumoren eingrenzen. Nach einer themenspezifischen Einarbeitung und Literaturrecherche und unter der fachlichen Betreuung von Herrn Prof. Dr. Jean-Francois Geschwind und Herrn Dr. Julius Chapiro legte Herr Duc Do Minh gemeinsam mit Dr. Julius Chapiro den Untersuchungsschwerpunkt der Arbeit auf Lebermetastasen neuroendokriner Tumore fest, welche eine seltene Tumorentität mit Indikation zur intra-arteriellen Therapie darstellen. Unter der Anleitung der obengenannten Betreuer und Dres. Ming De Lin erarbeitete Herr Duc Do Minh eigenständig die Arbeitshypothese, entwickelte das Studiendesign, konzipierte den detaillierten Aufbau sowie Ablauf der Studie und legte die Ein- und Ausschlusskriterien in Absprache mit Dr. Julius Chapiro und den Koautoren fest. Selbstständig führte Herr Duc Do Minh die Patientensuche und -selektion durch und trug die relevanten laborchemischen, klinischen und radiologischen Primärdaten systematisch in einer eigens konzipierten Datenbank zusammen. Unter Supervision durch die klinisch tätigen Radiologen Dr. Qiang Huang, Dr. Cuihong Liu und Dr. Julius Chapiro analysierte Duc Do Minh die radiographischen Daten und erfasste die Befunde in der erstellten Datenbank. Die statistische Auswertung (Propensity Score Weighting Analyse und Cox-Regressions-Analyse) erfolgte durch Herrn Duc Do Minh in beratender Zusammenarbeit mit Dr. Julius Chapiro, Dr. Boris Gorodetski und der

Statistikerin Yanhong Deng. Unter Leitung von Herrn Duc Do Minh und Dr. Julius Chapiro wurden die Resultate in offenem Diskurs mit den Koautoren interpretiert. Nach gemeinsamer Konzeption mit Dr. Julius Chapiro, erstellte Herr Duc Do Minh anschließend selbstständig die Graphiken und Tabellen zur Visualisierung der Studienergebnisse. Das Manuskript wurde ebenfalls komplett selbst von Herrn Duc Do Minh nach eigenständiger Literaturrecherche und -auswahl verfasst und durch Dr. Lynn Jeanette Savic und Dr. Julius Chapiro intern in mehrfachen Revisionsdurchläufen korrigiert. Die Manuskripteinreichung sowie die Einarbeitung von Korrekturvorschlägen im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens bis zur Veröffentlichung in einem Top-Journal erfolgte durch Herrn Duc Do Minh. Darüber hinaus präsentierte Herr Duc Do Minh die Ergebnisse seiner Arbeit auf den wissenschaftlichen, radiologischen Konferenzen vor (WCIO 2016, Boston, MA, USA und RSNA 2016, Chicago, IL, USA).

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL
 IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 126 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | JACC-Cardiovascular Imaging | 6,895 | 10.189 | 0.027050 |
| 2 | RADIOLOGY | 50,983 | 7.296 | 0.066140 |
| 3 | EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING | 14,019 | 7.277 | 0.024910 |
| 4 | Circulation-Cardiovascular Imaging | 4,472 | 6.803 | 0.019120 |
| 5 | JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE | 24,977 | 6.646 | 0.037540 |
| 6 | NEUROIMAGE | 85,630 | 5.835 | 0.173210 |
| 7 | JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE | 4,349 | 5.601 | 0.014950 |
| 8 | SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY | 2,232 | 5.356 | 0.003910 |
| 9 | INVESTIGATIVE RADIOLOGY | 5,925 | 5.195 | 0.011230 |
| 10 | INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS | 44,068 | 5.133 | 0.060060 |
| 11 | ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY | 11,611 | 4.710 | 0.019350 |
| 12 | HUMAN BRAIN MAPPING | 18,139 | 4.530 | 0.041900 |
| 13 | RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY | 15,639 | 4.328 | 0.028040 |
| 14 | MEDICAL IMAGE ANALYSIS | 5,539 | 4.188 | 0.010720 |
| 15 | EUROPEAN RADIOLOGY | 16,381 | 3.967 | 0.033340 |
| 16 | IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING | 15,215 | 3.942 | 0.019660 |
| 17 | JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY | 3,021 | 3.930 | 0.003920 |

Ausgewählte Publikation

Duc Do Minh, Julius Chapiro, Boris Gorodetski, Qiang Huang, Cuihong Liu, Susanne Smolka, Lynn Jeanette Savic, David Wainstejn, MingDe Lin, Todd Schlachter, Bernhard Gebauer, Jean-François Geschwind

Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model.

Eur Radiol. 2017 July 4. Doi: 10.1007/s00330-017-4856-2. PubMed PMID: 28677067

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

<https://doi.org/10.1007/s00330-017-4856-2>

Zusatzmaterialien zur ausgewählten Publikation

Duc Do Minh, Julius Chapiro, Boris Gorodetski, Qiang Huang, Cuihong Liu, Susanne Smolka, Lynn Jeanette Savic, David Wainstejn, MingDe Lin, Todd Schlachter, Bernhard Gebauer, Jean-François Geschwind

Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model.

Eur Radiol. 2017 July 4. Doi: 10.1007/s00330-017-4856-2. PubMed PMID: 28677067

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

<https://doi.org/10.1007/s00330-017-4856-2>

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. Duc Do Minh, Julius Chapiro, Boris Gorodetski, Qiang Huang, Cuihong Liu, Susanne Smolka, Lynn Jeanette Savic, David Wainstejn, MingDe Lin, Todd Schlachter, Bernhard Gebauer, Jean-François Geschwind (2017). “Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model.” Eur Radiol.
Impact Factor (2016): 3.967
2. Duc Do Minh, Julius Chapiro, MingDe Lin, Mansur Ghani, Bruno R. Tegel, Qiang Huang, Cuihong Liu, David Wainstejn, Bernhard Gebauer, Jean-Francois Geschwind.
„Use of enhancing tumour burden on MRI for response assessment and prediction of the survival after 90Yttrium radioembolization in hepatocellular carcinoma“
(in Bearbeitung)

B) Kongressbeiträge

11/2016

Vortrag:

Duc Do Minh, Julius Chapiro, Boris Gorodetski, Qiang Huang, Cuihong Liu, Susanne Smolka, Lynn Jeanette Savic, David Wainstejn, MingDe Lin, Todd Schlachter, Bernhard Gebauer, Jean-François Geschwind “Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model.” Radiological Society of North America 2016 Scientific Assembly and Annual Meeting, November 27 - December 2, 2016. Chicago IL

<https://rsna2016.rsna.org/program/details/?publicid=VSIO51>

12/2016

Vortrag:

Duc Do Minh, Julius Chapiro, MingDe Lin, Mansur Ghani, Bruno R. Tegel, Qiang Huang, Cuihong Liu, David Wainstejn, Bernhard Gebauer, Jean-Francois Geschwind

“Use of enhancing tumour burden on MRI for response assessment and prediction of the survival after ⁹⁰Yttrium radioembolization in hepatocellular carcinoma.” Radiological Society of North America 2016 Scientific Assembly and Annual Meeting, November 27 - December 2, 2016. Chicago IL

<https://rsna2016.rsna.org/program/details/?publicid=VSIO2>

6/2016

Posterpräsentation:

Duc Do Minh, Julius Chapiro, Boris Gorodetski, Qiang Huang, Cuihong Liu, Susanne Smolka, Lynn Jeanette Savic, David Wainstejn, MingDe Lin, Todd Schlachter, Bernhard Gebauer, Jean-François Geschwind “Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model.”, World Conference of Interventional Oncology 2016, June 9-12, 2016. Boston MA

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Unterstützung eine solche Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernhard Gebauer und meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Jean-François Geschwind danken für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit in den letzten Jahren und die Überlassung eines solch interessanten Themas.

Ferner danke ich allen Kollegen aus der Forschungsgruppe, die mich auf dem Weg begleitet haben und mir stets mit Rat und Hilfe zur Seite standen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Dres. Ming De Lin, Dr. Cuihong Liu, Dr. Qiang Huang, Dr. Johannes Ludwig und John Treilhard für deren fachliche Unterstützung bedanken, die sich auch nach der Arbeit stets für Diskussionen und Fragen Zeit nahmen.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. Julius Chapiro, ohne dessen Hilfe ich einen solchen wissenschaftlichen Weg wie diesen nicht zu bewältigen im Stande gewesen wäre. Nicht allein die herausragende fachliche und wissenschaftliche Unterstützung, sondern auch das fortwährende Fordern und Fördern war und ist eine Inspiration, die es an die nächste Generation junger Wissenschaftler fortzutragen gilt. Ich bedanke mich für das Vertrauen und diese Chance.

Auch gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rolf W. Günther und seiner Stiftung, durch deren Hilfe mir der Forschungsaustausch ermöglicht wurde.

Für die Unterstützung über die Jahre möchte ich mich auch bei der Studienstiftung des deutschen Volkes bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter, meinem Vater und meinen beiden Schwestern, für die ich stets mein Bestes gebe.