

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

DISSERTATION

Dreidimensional-quantitative Analyse der Kontrastmittelaufnahme von Nieren- und  
Lebertumoren zur Prognostizierung und Evaluation des Therapieerfolges nach  
perkutaner und intraarterieller Therapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Bruno R. Tegel  
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022



# Inhalt

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Abstract.....	1
1.2 English Abstract.....	2
1.3 Einführung.....	4
1.4 Material und Methodik.....	7
1.4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	7
1.4.2 Behandlungsprotokoll.....	8
1.4.3 Bildgebungsprotokoll.....	11
1.4.4 Qualitative und quantitative Bildanalyse.....	12
1.4.5 Endpunkte und statistische Auswertung.....	13
1.5 Ergebnisse.....	14
1.5.1 Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei Patienten mit RCC (Studie 1).....	14
1.5.2 Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei Patienten mit HCC (Studie 2).....	16
1.5.3 Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Patienten mit Leber-tumoren (Studie 3) ..	18
1.6 Diskussion.....	19
1.7 Literaturverzeichnis.....	23
1.8 Abbildungsverzeichnis.....	26
<b>2. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....	<b>28</b>
<b>4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen</b> .....	<b>30</b>
4.1 <i>Publikation 1: Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation</i> .....	30
4.2 <i>Publikation 2: Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma</i> .....	40
4.3 <i>Publikation 3: Lipiodol as an Imaging Biomarker of Tumor Response After Conventional Transarterial Chemoembolization: Prospective Clinical Validation in Patients with Primary and Secondary Liver Cancer</i> .....	49
<b>5. Lebenslauf Bruno R. Tegel</b> .....	<b>60</b>
<b>6. Komplette Publikationsliste</b> .....	<b>62</b>
<b>7. Danksagung</b> .....	<b>63</b>



# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Abstract

### Fragestellung

Die folgenden Publikationen untersuchen den Stellenwert dreidimensional-quantitativer Analysen des Kontrastmittelverhaltens von Leber und Nierenmalignomen zur Prognoseabschätzung (Studie 1) und zur Evaluation des Therapieansprechens nach intraarterieller Therapie (Studie 3) sowie die Wirksamkeit der Kombination aus Embolisation und Brachytherapie bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC, Studie 2).

### Material und Methodik

*Studie 1:* Retrospektive Analyse von 37 Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC), welche mittels Ablation behandelt wurden. Korrelation von klinischem Outcome mit präinterventionellem TNM-Stadium, RENAL Nephrometry Score, Tumordurchmesser sowie den neuen dreidimensional-quantitativen Biomarkern Gesamttumorvolumen (Total Tumor Volume, TTV) und Kontrastmittelaufnehmendes Tumorvolumen (Enhancing Tumor Volume, ETV).

*Studie 2:* Retrospektive Analyse von 47 Patienten mit inoperablem HCC. Vergleich des Überlebens bei Therapie mittels einer Kombination aus a) Transarterieller Embolisation (TAE) und nachfolgender High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDRBT) oder b) Transarterieller Chemoembolisation (TACE) und nachfolgender HDRBT.

*Studie 3:* Prospektive Analyse des Therapieansprechens nach TACE bei 39 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren. Korrelation von kontrastmittelaufnehmendem Tumoranteil (Tumor Enhancement, TE) vor Therapie mit Lipiodol-Einlagerung bei Therapie sowie von Lipiodol-Einlagerung und Therapieansprechen.

### Ergebnisse

*Studie 1:* Patienten mit einem TTV  $\geq 5 \text{ cm}^3$  entwickelten vermehrt Fernmetastasen (Odds Ratio [OR] 6.69, 95% Konfidenzintervall [95% CI] 0.33-134.4,  $p = 0.016$ ). Zusätzlich sahen wir bei einem ETV  $\geq 5 \text{ cm}^3$  ein signifikant kürzeres Progressfreies Überleben (Progression-free Survival, [PFS] 51,87 versus 69,97 Monate,  $p = 0.039$ ). Dagegen zeigten die konventionellen eindimensionalen Messungen keine signifikante Korrelation zu den Outcome-Parametern.

*Studie 2:* Das mediane Überleben (Overall Survival, OS) betrug 32,3 Monate bei Patienten in Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium A sowie 36,9 und 17,7 Monate in BCLC Stadium B und C. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit TACE versus TAE.

*Studie 3:* Das TE vor Therapiebeginn zeigte eine gute Korrelation mit der Lipiodolaufnahme während der Therapie ( $R^2 = 0.189$ ,  $p = 0.0456$ ). Und Patienten mit einer höheren Lipiodolaufnahme unter der Therapie zeigten wiederum ein besseres Therapieansprechen nach 30 Tagen entsprechend der European Association for the Study of the Liver (EASL) Klassifikation ( $p = 0.004$ ).

### **Schlussfolgerungen**

Die Quantifizierung des ETV ist ein sensibler Biomarker für Fernmetastasen und PFS bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (Studie 1). Die Therapie von lokal fortgeschrittenen Leberzellkarzinomen mittels Kombination aus Transarterieller Embolisation und nachfolgender Brachytherapie zeigt vielversprechende Ergebnisse, wobei eine Chemoembolisation der blanden Embolisation nicht signifikant überlegen ist (Studie 2). Das Therapieansprechen von Patienten mit Lebertumoren im Rahmen einer Chemoembolisation kann vor Therapiebeginn durch Beurteilung des Tumor Enhancements sowie postinterventionell durch Quantifizierung der Lipiodol-Einlagerung vorhergesagt werden (Studie 3).

## *1.2 English Abstract*

### **Purpose**

To examine the value of a three-dimensional quantification of tumor enhancement in hepatic and renal malignancies for prognostication (1<sup>st</sup> study) and tumor response assessment after intraarterial therapy (3<sup>rd</sup> study) together with the therapeutic efficacy of the combination of embolization and brachytherapy in patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) (2<sup>nd</sup> study).

### **Materials and methods**

*1<sup>st</sup> study:* Retrospective analysis of 37 patients with Renal Cell Carcinoma (RCC) treated by thermal ablation. Correlation between outcome and TNM-stage, RENAL Nephrometry Score, tumor diameter as well as the new imaging biomarker Total Tumor Volume (TTV) and Enhancing Tumor Volume (ETV).

*2<sup>nd</sup> study:* Retrospective analysis of 47 patients with unresectable HCC. Comparison of survival after therapy with a combination of a) transarterial embolization (TAE) and subsequent high-dose-rate-brachytherapy (HDRBT) or b) transarterial chemo-embolization (TACE) and HDRBT.

*3<sup>rd</sup> study:* Prospective analysis of tumor response after TACE in 39 patients with primary and secondary liver cancer. Correlation of tumor enhancement (TE) before therapy with Lipiodol-uptake during therapy and Lipiodol-uptake with tumor response.

## **Results**

*1<sup>st</sup> study:* Patients with an TTV  $\geq 5 \text{ cm}^3$  had a significantly higher probability of developing extra-renal metastases (Odds Ratio [OR] 6.69, 95% Confidence Interval [95% CI] 0.33 – 134.4,  $p = 0.016$ ). Furthermore, Progression-free Survival (PFS) was significantly shorter in patients with an ETV  $\geq 5 \text{ cm}^3$  (51.87 vs. 69.97 months,  $p = 0.039$ ). Contrary to this, there was no significant correlation between clinical outcome and the established, caliper based measurements.

*2<sup>nd</sup> study:* The median OS of the cohort was 32.3 months, 36.9 months and 17.7 months for patients in Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A, B and C, respectively. There was no significant difference between patients that underwent chemoembolization versus bland embolization.

*3<sup>rd</sup> study:* Assessment of the TE before therapy showed a strong correlation to Lipiodol-uptake during therapy ( $R^2 = 0.189$ ,  $p = 0.0456$ ). Additionally, patients with high Lipiodol-uptake during therapy showed better response 30 days after therapy according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) classification ( $p = 0.004$ ).

## **Conclusions**

Quantification of ETV is a sensitive imaging biomarker for developing extra-renal metastases and PFS in patients with RCC (1<sup>st</sup> study). Therapy of locally advanced HCC using a combination of embolization and HDRBT showed very promising results with no advantage of TACE over TAE (2<sup>nd</sup> study). Tumor response to TACE can be predicted by assessing TE before therapy or by quantification of Lipiodol-uptake 24 hours after therapy (3<sup>rd</sup> study).

### 1.3 Einführung

**Nierenzellkarzinom:** Die globale Inzidenz von Nierenzellkarzinomen steigt um etwa 2 % jährlich (1). Dies gilt sowohl für frühe Stadien (sogenannte small renal masses) als auch für fortgeschrittene Tumorstadien. Während der Anstieg bei den asymptomatischen small renal masses auf eine Zunahme an Untersuchungen mittels hochauflösender abdomineller Bildgebung zurückzuführen ist, erklärt dies nicht den gleichzeitigen Anstieg der fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (2-4). Insgesamt zeigt sich eine Korrelation des Auftretens von Nierenzellkarzinomen mit Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck, Nikotinabusus und genetischen Erkrankungen wie dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (5, 6).

Die Mortalität bei Nierenzellkarzinomen ist insgesamt rückläufig, hängt jedoch stark von dem Auftreten von Fernmetastasen ab, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei etwa 25 % der Patienten vorhanden sind (7-9). Aktuell existieren keine verlässlichen klinischen Parameter, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen bei den verbleibenden 75 % der Patienten vorherzusagen.

**Kontrastmittelaufnahme und Angiogenese:** Die Kerneigenschaft eines Tumors als Grundlage zur Ausbildung von Fernmetastasen ist es, Angiogenese durchführen zu können. Kenngröße der Angiogenese im Rahmen pathologischer Untersuchungen ist die Micro-Vessel Density (MVD), also die Dichte an kleinsten Blutgefäßen, deren Durchmesser weniger als 100 Mikrometer beträgt (Kapillaren, Arteriolen, Venolen). Im Rahmen radiologischer Studien zeigte die Untersuchung der Kontrastmittelaufnahme eine starke Korrelation mit der MVD in der pathologischen Examination, weshalb im klinischen Alltag die Kontrastmittelaufnahme als Surrogatmarker für die Angiogenese eines Tumors untersucht werden kann (10). Dazu kommen die Fortschritte in der semiautomatischen bis nahezu vollständig automatisierten dreidimensionalen Segmentierung von Tumoren in der Schnittbildgebung. Dies erlaubt heute eine dreidimensionale Quantifizierung der Tumorlast innerhalb von weniger als einer Minute, sodass solche Messungen in den klinischen Alltag übernommen werden können, ohne den Arbeitsfluss zu verzögern (11).

**Intraarterielle Tumortherapien:** Einen besonderen Stellenwert besitzen auf Kontrastmittelaufnahmeverhalten basierende Messungen zudem im Bereich der

intraarteriellen Tumorthérapien. Diese werden in zunehmendem Maße bei primären und sekundären Lebertumoren eingesetzt, welche einer primären chirurgischen Therapie nicht zugänglich sind (12).

Das am weitesten verbreitete Verfahren bildet die transarterielle (Chemo-) Embolisation. Hierbei wird nach Punktion der Arteria femoralis communis etwa 2 cm distal des Leistenbandes über eine Schleuse ein Katheter via Truncus Coeliacus bis in die tumorversorgende Arterie vorgeschoben. Anschließend wird diese mittels eines ölhaltigen Kontrastmittels (Lipiodol Ultrafluide, Laboratoire Guerbet, Frankreich) oder kleinster Partikel, sogenannter Embospheres, embolisiert (Transarterielle Embolisation, TAE). Dabei kann zusätzlich ein Chemotherapeutikum selektiv in den Tumor appliziert werden (Transarterielle Chemoembolisation, TACE).

Das Prinzip intraarterieller Therapien bei primären Lebermalignomen nutzt zusätzlich die doppelte Gefäßversorgung des gesunden Lebergewebes durch Vena portae hepatis und Äste der Arteria hepatica, während die Lebermalignome nahezu ausschließlich arteriell versorgt werden (13). Somit führt sowohl eine transarterielle Embolisation als auch eine zusätzliche transarterielle Applikation von Chemotherapeutika immer zu einer verstärkten Wirkung auf das Malignom bei relativer Schonung des umliegenden gesunden Lebergewebes.

**Perkutane Tumorablation:** Ein weiterer therapeutischer Ansatz bei Patienten mit Leberzellkarzinom (Hepatozelluläres Karzinom, HCC) ist die CT-gesteuerte Brachytherapie (High-Dose-Rate-Brachytherapie, HDRBT). Dabei wird unter CT-Kontrolle ein Katheter perkutan in die Leberläsion eingebracht. Über diesen Katheter wird anschließend eine radioaktive Quelle (in der Regel Iridium-192) direkt in die Läsion eingeführt, sodass diese mit hoher Dosis von innen bestrahlt werden kann (14). Zudem zeigte die Kombination von transarterieller und perkutaner Therapie, insbesondere mittels Radiofrequenzablation und TACE, sehr vielversprechende Ergebnisse (15). Bislang existierte jedoch noch keine Untersuchung der Kombination aus TACE und HDRBT.

**Therapieallokation:** Der wichtigste Faktor in der Entscheidung für eine bestimmte lokoregionäre Tumorthérapie (intraarteriell, perkutan, operativ) ist neben der Verfügbarkeit und Durchführbarkeit der zu erwartende Nutzen für den jeweiligen individuellen Patienten.

Die aktuellen Leitlinien geben dafür Anhaltspunkte, indem Patienten anhand des Schweregrades der Erkrankung und eventueller Begleiterkrankungen gruppiert und somit bestimmten Therapien zugeordnet werden. Insbesondere für die intraarteriellen Therapien bei Lebermalignomen zeigte sich dabei, dass die Kontrastmittelaufnahme des Tumors als Biomarker helfen kann, vor Therapiebeginn das Ansprechen auf eine (Chemo-) Embolisation abzuschätzen (16).

**Evaluation des Therapieerfolges:** Bei den intraarteriellen Tumorthérapien wird der Tumor im Gegensatz zur Resektion nicht entfernt, sondern verbleibt im Körper. Die unterschiedlichen Therapieansätze haben dabei gemeinsam, dass eine Nekrose des Tumorgewebes induziert wird, welche wiederum im zeitlichen Verlauf zu einer Größenabnahme des Tumors führt. Somit werden spezielle Richtlinien zur Einschätzung und Graduierung des Therapieansprechens benötigt. In der Vergangenheit wurden dafür verschiedene Optionen entwickelt: die eindimensionale Messung des Tumor Diameters (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST); die Berechnung des Produktes aus Tumordiameter und der dazu stehenden Senkrechten (World Health Organization, WHO); die Messung des größten kontrastmittelaufnehmenden Tumordiameters (modified RECIST, mRECIST) und schließlich eine Quantifizierung der Kontrastmittelaufnahme des Tumors nach Therapie (Quantitative European Association for the Study of the Liver, qEASL, siehe auch Abbildung 1) (11, 17, 18). Untersucht wurde bislang jedoch noch nicht die Erfassung des Tumoransprechens mittels Quantifizierung der Lipiodol-Einlagerung nach Embolisation.

**Fragestellung:** In den vorliegenden Studien untersuchten wir den Stellenwert der Kontrastmittelaufnahme als prognostischen Biomarker bei Nierenzellkarzinomen sowie als Prädiktor des Therapieansprechens von Lebermalignomen vor Chemoembolisation. Außerdem untersuchten wir die Wirksamkeit der Kombination von Brachytherapie und Embolisation sowie die Erfassung der Lipiodol-Aufnahme zur Evaluation des Therapieerfolges nach Embolisation bei Lebermalignomen.



*Abbildung 1* Evaluation der Tumormasse mittels Messung des größten axialen Diameters (A), des dreidimensionalen Tumolvolumens (B) sowie des kontrastmittelaufnehmenden Tumolvolumens (C). Rot entspricht dabei einer maximalen Kontrastmittelaufnahme während blau dargestellte Bereiche kein Kontrastmittel aufnehmen. Grüner Kasten: Referenzbereich (Region Of Interest, ROI). Tegel BR, Huber S, Savic LJ, Lin M, Gebauer B, Pollak J, Chapiro J. Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation. *Acta Radiol.* 2020;284185120909964.

## 1.4 Material und Methodik

### 1.4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

#### a) Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei RCC (Studie 1)

Retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes von 56 Patienten mit nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom, welche von 2007 – 2015 am Yale New Haven Hospital mittels bildgebungsgestützter Ablation behandelt wurden. Die Studie wurde durch die institutionelle Ethikkommission genehmigt (HIC/HSC protocol no. 1510016734) und entsprechend dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) durchgeführt. N = 16 Patienten wurden aufgrund von Zweitmalignomen ausgeschlossen, N = 2 Patienten aufgrund von unvollständigem Follow-Up und N = 1 Patient musste aufgrund einer im Krankheitsverlauf durchgeführten totalen ipsilateralen Nephrektomie aus der Studie ausgeschlossen werden, sodass die Analyse insgesamt N = 37 Patienten umfasste.

#### b) Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei HCC (Studie 2)

Retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes von 47 Patienten mit nicht-resektablem HCC, welche zwischen März 2011 und März 2015 am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin mittels einer Kombination aus transarterieller (Chemo-)Embolisation und nachfolgender CT-gesteuerter High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDRBT) behandelt wurden. Die lokale Ethikkommission

genehmigte die Durchführung der Studie (No. EA2/114/10) und alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die durchgeführten Interventionen ein.

c) Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Lebertumoren (Studie 3)  
Prospektive Untersuchung von 39 Patienten mit primären und sekundären Lebermalignomen, welche zwischen 2013 und 2015 mittels TACE behandelt wurden. Die Studie wurde von der institutionellen Ethikkommission genehmigt und unter [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) registriert (NCT 01877187). Die Durchführung erfolgte unter Einhaltung der Erklärung von Helsinki über die Ethischen Grundsätze von Studien an Menschen und alle Patienten willigten schriftlich in die Untersuchung ein. N = 22 Patienten wurden aufgrund eines HCC behandelt, N = 7 Patienten aufgrund von Lebermetastasen eines Neuroendokrinen Tumors (Ursprungsorte Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Lunge), N = 8 Patienten aufgrund eines Cholangiokarzinoms und N = 2 Patienten aufgrund hepatischer Metastasen eines Melanoms.

#### **1.4.2 Behandlungsprotokoll**

a) Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei RCC (Studie 1)  
Alle untersuchten Läsionen waren zuvor unbehandelt und es erfolgte anschließend keine weitere chirurgische Therapie. Die Ablation erfolgte entweder mittels CT-gestützter Radiofrequenz- (N = 8) oder Cryoablation (N = 25) oder im Rahmen einer Laparoskopie mittels ultraschallgestützter Cryoablation (N = 4).

b) Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei HCC (Studie 2)  
Zunächst erfolgte eine selektive transarterielle Embolisation der tumorversorgenden Arterie mittels Lipiodol als Monotherapie (TAE, N = 19) oder eine zusätzliche Applikation von Cisplatin (Cisplatin-TACE, N = 12). Da während der Laufzeit der Studie das kristalline Cisplatin zur Herstellung der Lipiodol-Chemotherapie-Emulsion aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen vom Markt genommen wurde, erfolgte ab 2013 die Chemoembolisation mit einem Gemisch aus Mitomycin C und Doxorubicin (Doxorubicin-TACE, N = 16).

Am folgenden Tag wurde eine perkutane Tumorablation mittels HDRBT durchgeführt. Dafür wurden nach Punktion mit einer 17 Gauge Hohlnadel über einen steifen

Führungsdraht mehrere 6 French Angiographie-Schleusen unter CT-Kontrolle in den Tumor eingeführt. Anschließend erfolgte eine KM-verstärkte CT-Untersuchung und die Bestrahlungsplanung mittels einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanungssoftware (Brachyvision, Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA). Nach Überführung des Patienten in den nuklearmedizinischen Eingriffsraum wurde dort eine HDRBT mittels Iridium-192 durchgeführt. Dabei wurde das Klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) mit einer Dosis von 20 Gray bestrahlt. Nach der Bestrahlung wurden die Schleusen unter Einlage eines Gelschaumes entfernt. Siehe hierzu auch Abbildung 2.

c) Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Lebertumoren (Studie 3)  
Die TACE erfolgte mit einer Emulsion aus Lipiodol, Doxorubicin und Mitomycin C. Zudem wurde am Ende der Embolisation noch eine Phiole Embospheres (100 – 300 µm, Merit Medical, USA) appliziert, um eine komplette Embolisation zu erreichen.

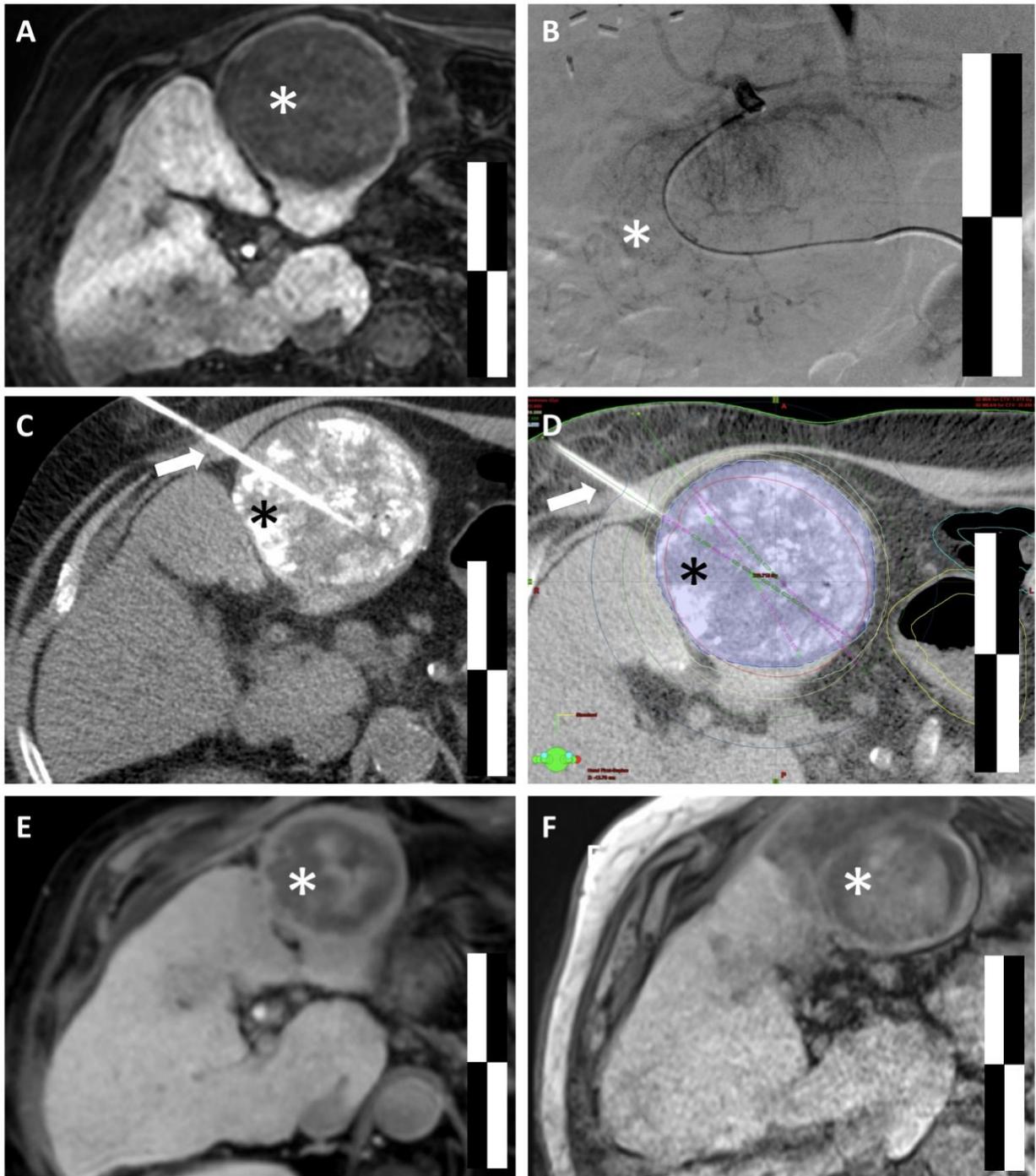


Abbildung 2 Exemplarische Darstellung von Bildgebung und Therapie anhand eines mittels Chemoembolisation und Brachytherapie behandelten Patienten: (A) zeigt den unbehandelten Tumor (\*) in der MRT-Bildgebung vor Therapiebeginn. (B) stellt die Hypervaskularisation in der Digitalen Subtraktionsangiographie vor Chemoembolisation dar. Die gute Sichtbarkeit des mit Lipiodol und Chemotherapeutikum embolisierten Tumors in der nativen CT während der Platzierung der Brachytherapie-Katheter ist in (C) dargestellt. (D) zeigt die Bestrahlungsplanung mittels drei Brachytherapie-Kathetern (rosafarbene Linien). (E) und (F) zeigen die Abnahme des Tumolvolumens zum Zeitpunkt von 9 und 20 Monaten nach Therapie. Schnapauff D, Tegel BR, Powerski MJ, Colletini F, Hamm B, Gebauer B. *Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res. 2019;39(3):1329-36.*

### 1.4.3 Bildgebungsprotokoll

#### a) Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei RCC (Studie 1)

Präinterventionell erfolgte entweder eine MRT- oder CT-Untersuchung mit Kontrastmittelverstärkung. Im Falle der MRT-Untersuchung erfolgte diese mit einem Gadolinium-haltigen Kontrastmittel in axialer Schnittführung und T1-Wichtung vor Kontrastmittelgabe und in der kortikomedullären, nephrographischen sowie exkretorischen Phase (30 Sekunden, 100 Sekunden und 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe). Zudem wurden Bilder in T2-Wichtung, sowie In- und Opposed Phase und diffusionsgewichtete Bilder aufgenommen.

Die CT-Untersuchung erfolgte mit Bilderfassung in nativer Phase sowie nach Gabe von Kontrastmittel in der kortikomedullären und nephrographischen Phase sowie in einigen Fällen in der exkretorischen Phase.

#### b) Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei HCC (Studie 2)

Vor Therapiebeginn erfolgte eine MRT-Untersuchung mit leberspezifischem Kontrastmittel (EOB-DTPA, Primovist, Bayer, Leverkusen, Deutschland) sowie eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax, Abdomen und Becken zum Ausschluss von extrahepatischen Tumormanifestationen und Zweitmalignomen. Postinterventionell erfolgten MRT-Kontrollen in dreimonatigen Abständen sowie ab dem 18. postinterventionellen Monat in sechsmonatigen Abständen.

#### c) Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Lebertumoren (Studie 3)

Präinterventionell wurde bei allen Patienten eine multiphasische kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung, eine MRT-Untersuchung der Leber sowie eine Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie mit CT (PDG-PET/CT) durchgeführt. 24 Stunden postinterventionell erfolgte eine native abdominelle CT-Untersuchung. Nach einem, drei und sechs Monaten erfolgte anschließend eine weitere multiphasische kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung und eine MRT-Untersuchung der Leber sowie nach drei und sechs Monaten ein FDG-PET/CT.

#### 1.4.4 Qualitative und quantitative Bildanalyse

##### a) Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei RCC (Studie 1)

Die Läsionen wurden entsprechend der TNM-Klassifikation, dem RENAL Nephrometrie Score und dem maximalen Tumordiameter klassifiziert (19, 20). Zudem erfolgte eine dreidimensional-quantitative Auswertung: Dazu wurde mit Hilfe einer semiautomatischen Segmentierungssoftware (IntelliSpace Portal V8, Philips) eine dreidimensionale Tumormaske erstellt. Das Gesamttumolvolumen (Total Tumor Volume, TTV) konnte direkt als Volumen der Tumormaske berechnet werden. Anschließend wurden die nativen Bilder von der kontrastmittelverstärkten Aufnahme subtrahiert, sodass die Kontrastmittelanreicherung als Differenz übrig blieb. Auf diesen Datensatz wurde nun die zuvor generierte Tumormaske übertragen. Es folgte die Platzierung eines 1 cm<sup>3</sup> messenden Referenzbereiches (Region of Interest, ROI) in homogene Bereiche des subkutanen Fettgewebes. Schließlich berechneten wir das Kontrastmittelaufnehmende Tumolvolumen (Enhancing Tumor Volume, ETV): Dabei wurden alle Voxel innerhalb der Tumormaske deren Kontrastmittelaufnahme > 2 Standardabweichungen der Kontrastmittelaufnahme innerhalb des ROI betrug als Enhancement gewertet und summiert.

##### b) Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei HCC (Studie 2)

Die Auswertung der postinterventionellen MRT-Untersuchungen erfolgte im Rahmen der klinischen Routine durch Fachärzte für diagnostische Radiologie. Bei Anzeichen eines erneuten Tumorwachstums der zuvor behandelten Läsionen oder dem Auftreten neuer Läsionen erfolgte in Rücksprache mit der interventionellen Radiologie eine weitere lokalablativ Therapie.

##### c) Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Lebertumoren (Studie 3)

TTV und ETV wurden wie weiter oben bei Studie 1 beschrieben berechnet. Die Quantifizierung der Lipiodoleinlagerung erfolgte auf gleiche Weise wie die Quantifizierung des ETV, allerdings auf den nativen, postinterventionellen Schnittbildern ohne zusätzliche Kontrastmittelgabe. Dies ist möglich, da Lipiodol nicht nur Trägersubstanz der Chemotherapie ist, sondern auch röntgenkontrastgebend wirkt. Im Rahmen der FDG-PET/CT wurde die standardisierte FDG-Aufnahme (Standardized Uptake Value, SUV) für Tumor, Leber und Blutgefäße erfasst. Das Tumortherieansprechen wurde nach den Kriterien von WHO, RECIST, mRECIST,

EASL und qEASL erfasst und die Patienten entsprechend dieser Messungen als Responder (R) oder Non-Responder (NR) eingestuft.

#### **1.4.5 Endpunkte und statistische Auswertung**

a) Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei RCC (Studie 1)  
Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (time-to-occurrence of extra-renal metastases). Sekundärer Endpunkt war das Progressfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS), definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Progress in der Bildgebung oder Tod des Patienten. Die univariate Analyse von Baseline-Charakteristika und Endpunkten erfolgte mittels Cox-Regression. Die Parameter, welche dort ein signifikantes Ergebnis zeigten, sowie die zu untersuchenden Biomarker wurden anschließend in eine multivariate Analyse übernommen. Zudem stratifizierten wir die Kohorte anhand des jeweiligen Medians der zu untersuchenden Biomarker und führten anschließend eine Kaplan-Meier Analyse durch. Die Odds Ratios (OR) wurden mittels kontinuieritätskorrigierter Woolf Logit Methode berechnet und die Signifikanz mittels Log-rank Test sowie generalisiertem Wilcoxon Test bestimmt. Zudem bestimmten wir die statistische Power der Analyse mit Hilfe eines linearen Modells.

b) Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei HCC (Studie 2)  
Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses (Time to Progression, TTP) und die lokale Progressrate (Time to Local Progression, TTLP). Die Baseline-Charakteristika der Studienkohorte wurden mittels deskriptiver Statistik untersucht und die Unterschiede in den Interventionsgruppen mittels multivariater Analyse in einer Cox-Regression ermittelt. Die klinischen Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier Analysen untersucht und die Signifikanz der Unterschiede mittels Log-rank Test bestimmt. Die unerwünschten Nebenwirkungen wurden entsprechend den Kriterien der Society of Interventional Radiology (SIR) erhoben(21).

c) Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Lebertumoren (Studie 3)  
Primärer Endpunkt war das Therapieansprechen der behandelten Tumore. Zudem wurden eine Reihe weiterer Endpunkte in Subgruppenanalysen untersucht: Die Korrelation zwischen Tumorcharakteristika in der Bildgebung und interventioneller

Lipiodoleinlagerung; Die Korrelation zwischen Tumorcharakteristika in der Bildgebung und SUV; Die Korrelation zwischen Lipiodol-Einlagerung und SUV; Der Rückgang der Lipiodoleinlagerungen (Lipiodol-washout) in der Zielläsion sowie im umliegenden Lebergewebe im Rahmen des postinterventionellen Follow-ups. Zudem untersuchten wir das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen entsprechend den CTCAE Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) (22). Die Korrelationen wurden mittels linearer Regression, Wilcoxon-Test, Chi-Quadrat-Test und Fisher's Exact Test untersucht.

## *1.5 Ergebnisse*

### **1.5.1 Kontrastmittelaufnahme als Biomarker für Progress bei Patienten mit RCC (Studie 1)**

Durchführung der Ablation und Follow-up: Alle Interventionen konnten erfolgreich bis zur vollständigen Ablation des Tumors in der intraprozeduralen Bildgebung durchgeführt werden. Bei zwei Patienten (5,4 %) wurde am Tag vor der Ablation eine TAE durchgeführt, um eine Blutung während der Ablation zu verhindern. Kein Patient verstarb innerhalb der ersten 30 Tage nach Ablation und es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen entsprechend SIR und CTCAE Kriterien auf. Die geringen Nebenwirkungen umfassten N = 10 kleine perirenale Hämatome, N = 2 Ablation von angrenzendem Lebergewebe und N = 1 Hämaturie für die Dauer von zwei Tagen. Bei N = 4 Patienten (10,8 %) kam es im Verlauf zu einem Progress der abladierten Läsion, weshalb N = 1 Patient (2,7 %) erneut abladiert wurde. Zudem entwickelten N = 3 Patienten (8,1%) im Verlauf neue Nierenläsionen, welche ebenfalls abladiert wurden und N = 3 Patienten (8,1 %) erhielten zusätzliche systemische Therapien (Interleukin-2, Bevacizumab und anti-PD-1). N = 4 Patienten (10,8 %) entwickelten Fernmetastasen und N = 2 Patienten (5,4 %) verstarben nach 5,43 und 5,97 Monaten aufgrund multipler Metastasen. Insgesamt verstarben N = 7 Patienten (18,9%) während der Durchführung der Studie. Das mediane PFS der Gesamtkohorte betrug 69,97 Monate (95 % CI = 45,9 – 94,0 Monate). Die statistische Power lag bei 73,3% basierend auf einem Alpha-Level von 0,05.

Eindimensionale Messwerte (Tumor Diameter, Renal Nephrometrie Score, TNM-Stadium): Die uni – und multivariate Analyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Fernmetastasen ( $p = 0.227, 0.284, 0.167$  für). Die Stratifizierung der Kohorte anhand des Medians der jeweiligen Messwerte führte in der Kaplan-Meier-Analyse zu keiner signifikanten Separation der Kohorte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder das PFS.

Tumorzvolumen (TTV): Sowohl in der uni – als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Korrelation des TTV mit dem Auftreten von Fernmetastasen (OR 2.56,  $p = 0.009$ ). Die Kaplan-Meier Analyse ergab bei Stratifizierung der Kohorte anhand des medianen TTV ( $= 5 \text{ cm}^3$ ) eine signifikant kürzere Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit einem TTV  $\geq 5 \text{ cm}^3$  ( $p = 0.022$ ). In der Kaplan-Meier Analyse des PFS zeigte sich jedoch keine signifikante Separation der Kohorte bei der alleinigen Messung des TTV.

Kontrastmittelaufnehmendes Tumorzvolumen (ETV): In der uni – und multivariaten Analyse zeigte sich wie schon bei der Messung des TTV eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Fernmetastasen (OR 3.01,  $p = 0.007$ ). Auch sahen wir bei Stratifizierung der Kohorte anhand des medianen ETV eine signifikant kürzere Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit ETV  $\geq 5 \text{ cm}^3$ . Jedoch führte nur die Stratifizierung anhand des medianen ETV auch zu einer signifikanten Separation der Kohorte im Hinblick auf das PFS (siehe Abbildung 3). Patienten mit einem ETV  $\geq 5 \text{ cm}^3$  zeigten folglich ein deutlich reduziertes medianes PFS von 51.87 Monaten gegenüber einem medianen PFS von 69.97 Monaten bei Patienten mit ETV  $< 5 \text{ cm}^3$ . Die Odds Ratio für das Auftreten eines Progresses oder Tod lag bei 2.25 ( $p = 0.039$ ).

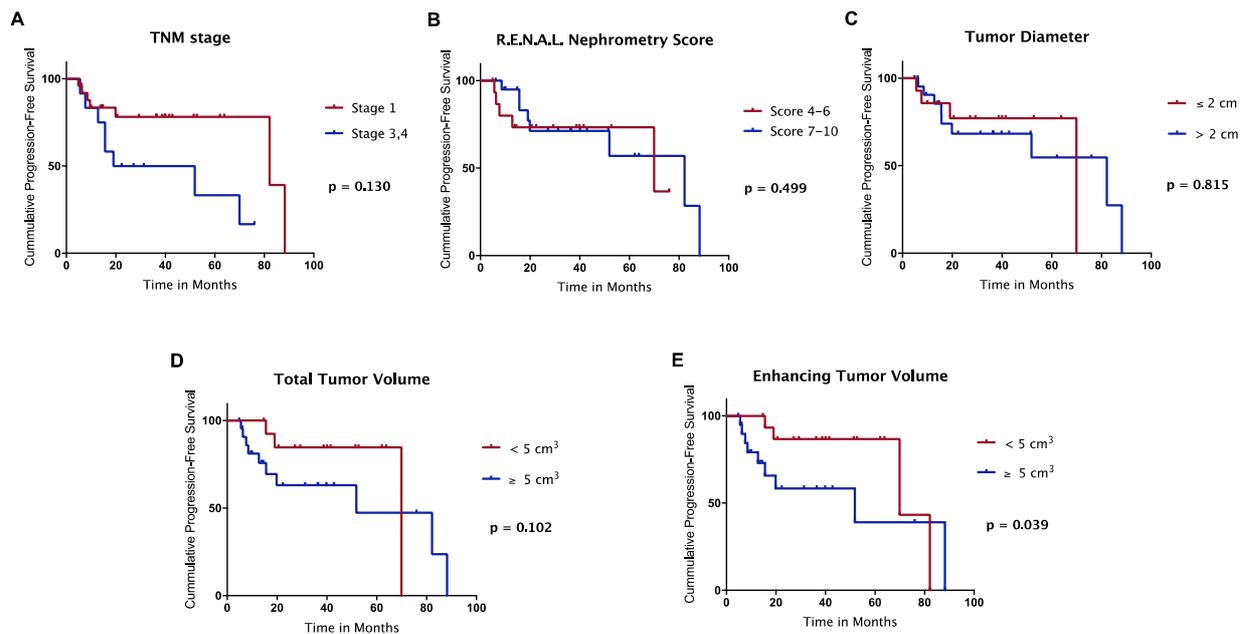


Abbildung 3 Darstellung des Progressfreien Überlebens der Kohorte mittels Kaplan-Meier Kurven. Die Kohorte wurde jeweils entsprechend dem Median des jeweiligen Messwertes in zwei Gruppen geteilt. Dabei konnte nur durch Stratifizierung anhand des medianen ETV eine signifikante Separation der Kohorte erzielt werden. Tegel BR, Huber S, Savic LJ, Lin M, Gebauer B, Pollak J, Chapiro J. Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation. Acta Radiol. 2020;284185120909964.

### 1.5.2 Kombination aus Brachytherapie und Embolisation bei Patienten mit HCC (Studie 2)

Insgesamt verstarben N = 31 der 47 Patienten während der Laufzeit der Studie (66 %). N = 2 Patienten (4.2 %) erhielten im Verlauf eine Lebertransplantation und wurden daher ab dem Zeitpunkt der Transplantation von der Überlebensanalyse ausgeschlossen. N = 5 Patienten (10.6 %) brachen den Kontakt im Verlauf der Studie ab und erschienen nicht mehr zu den Nachsorgeuntersuchungen.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 28.9 Monate in der TACE-Gruppe und 32.3 Monate in der TAE-Gruppe. Es zeigte sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit zusätzlicher Applikation von Chemotherapeutika während der Embolisation und reiner TAE ( $p = 0.815$ ; siehe auch Abbildung 4). Bei Gruppierung der gesamten Kohorte entsprechend der Barcelona Clinic Liver Cancer Stadien (BCLC) zeigte sich ein sehr vielversprechendes medianes OS von 32.3, 36.9 und 17.7 Monaten in BCLC Stadium A, B und C (23).

Die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses (sowohl lokaler Progress als auch neue Läsionen, TTP) betrug 10.3 Monaten in der TAE-Gruppe und 11.7 Monate in der TACE-Gruppe ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen ( $p = 0.772$ ).

Bei  $N = 6$  der insgesamt 78 behandelten Läsionen (7.7 %) kam es im Verlauf zu einem lokalen Progress. Die lokale Progressrate zeigte sich unabhängig von Medikation bei der Embolisation sowie unabhängig von Tumorgröße und Tumorlokalisation.

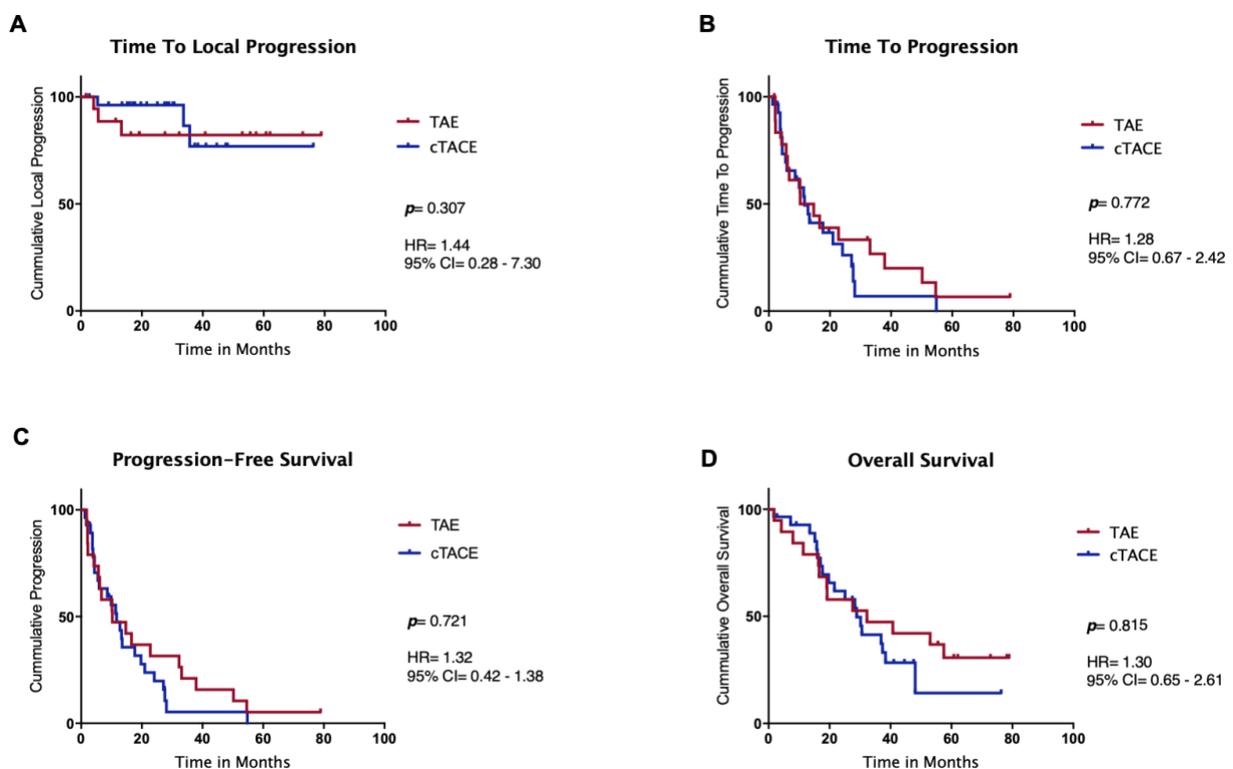


Abbildung 4 Überlebensanalyse der mittels TA(C)E und Brachytherapie behandelten Patienten. (A) zeigt eine insgesamt gute lokale Tumorkontrolle der behandelten Läsionen, während in (B) in beiden Gruppen neue Tumoren zu einem Progress führen. Sowohl das Progressfreie (C) als auch das Gesamtüberleben (D) unterscheiden sich dabei nicht signifikant zwischen den Therapiegruppen. Schnapauff D, Tegel BR, Powerski MJ, Colletini F, Hamm B, Gebauer B. *Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res. 2019;39(3):1329-36.*

Als Folge der Intervention kam es bei  $N = 1$  Patienten zu einer schwerwiegenden Komplikation entsprechend SIR Kriterien (SIR Grad C): im Ablationsbereich kam es zu einem Abszess, welcher mittels CT-gestützter

Drainageeinlage und Antibiotikagabe behandelt wurde. Zudem kam es in N = 11 Fällen zu geringen Nebenwirkungen, die keiner weiteren Therapie bedurften (kleine perihepatische und inguinale Hämatome sowie geringe Mengen freier Flüssigkeit im Becken im postinterventionellen Ultraschall, SIR Grad A).

### **1.5.3 Lipiodol als Biomarker für Therapieansprechen bei Patienten mit Lebertumoren (Studie 3)**

Therapieansprechen: Insgesamt zeigte sich nach 6 Monaten ein Therapieansprechen von 36,4% der Patienten entsprechend der eindimensionalen WHO – Klassifikation bis 66,7 % der Patienten bei Evaluation der kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile entsprechend qEASL-Klassifikation. Bei weiterer Untersuchung der Patienten mit gutem Therapieansprechen („responder“, entsprechend EASL nach 30 Tagen) sahen wir, dass diese einen geringeren medianen Tumordiameter ( $p = 0.025$ ), eine geringere mediane Tumorfläche ( $p = 0.043$ ), geringere SUV ( $p = 0.015$ ) und eine erhöhte mediane Kontrastmittelaufnahme ( $p = 0.020$ ) zeigten.

Korrelation zwischen Tumorcharakteristika in der Bildgebung vor Therapie und therapeutischer Lipiodoleinlagerung im initialen Follow-up: Die Kenngrößen der Tumorgröße (Diameter, Fläche, Volumen) zeigten eine signifikante, umgekehrte Korrelation zur Lipiodol-Einlagerung in der 24-Stunden postinterventionellen CT-Untersuchung ( $R^2 = 0.297 - 0.407$ ,  $p = 0.0001 - 0.037$ ), mit einer stärkeren Signifikanz bei Patienten mit sekundären Lebermalignomen. Dies suggeriert, dass größere Tumore mit einer geringeren therapeutischen Lipiodolaufnahme einhergingen. Ein entgegengesetzter Trend zeigte sich bei Betrachtung der prozentualen Kontrastmittelaufnahme der Tumore vor Therapie: diejenigen Tumore, welche vor Therapie mehr Kontrastmittel aufnahmen (Hyperenhancement), zeigten auch nach TACE vermehrte Lipiodoleinlagerungen ( $R^2 = 0.189$ ,  $p = 0.0456$ ). Die FDG-Aufnahme des Tumors in der präinterventionellen PET/CT-Untersuchung zeigte jedoch keine signifikante Korrelation mit der therapeutischen Lipiodol-Einlagerung in den Tumor. Ebenso zeigte sich keine signifikante Korrelation der postinterventionellen FDG-Aufnahme der Tumore mit dem Tumortherapieansprechen in den postinterventionellen MRT-Untersuchungen.

Korrelation zwischen Lipiodoleinlagerung nach 24 Stunden und Tumortherapieansprechen: Patienten mit gutem Therapieansprechen zeigten bereits in der nativen CT-Aufnahme 24 Stunden nach der Intervention eine höhere Lipiodoleinlagerung als Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben ( $p = 0.004$ ). Zudem verblieben die Lipiodoleinlagerungen im Verlauf signifikant länger in den Tumoren erhalten als im umgebenden Lebergewebe ( $p < 0.001$ ).

Unerwünschte Nebenwirkungen: Unter der Therapie kam es entsprechend CTCAE zu N = 45 Grad 2 Nebenwirkungen (Erhöhung von AST, ALT, AP, Bilirubin sowie Hypalbuminämie, Lymphopenie und Thrombozytopenie), sowie N = 33 Grad 3 Nebenwirkungen (Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, stark erhöhte AST) und N = 5 Grad 4 Nebenwirkungen (Leberversagen, starke Lymphopenie, Perikarderguss, Pneumonie, Lungenarterienembolie).

## *1.6 Diskussion*

Ein grundlegendes Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist die Einführung des ETV als Biomarker für die Metastasierung und das Progressfreie Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom. Weiterhin zeigte sich, dass herkömmliche eindimensionale Messwerte wie der Tumordiameter nicht das tatsächliche Ausmaß der Erkrankung repräsentieren (24). Dies liegt zum einen daran, dass Tumore nicht sphärisch wachsen und somit ein Diameter im eigentlichen Sinne gar nicht existiert. Zum anderen kommt es, selbst wenn man eine perfekte Kugelform des Tumors annimmt, bereits bei geringen Abweichungen des Diameters im Rahmen der radiologischen Messungsgenauigkeit zu großen Abweichungen des Tumolvolumens, da der Radius entsprechend der Formel  $V = \frac{4}{3} \pi r^3$  mit der dritten Potenz in die Berechnung des Volumens einfließt. Somit hat ein Tumor mit einem Diameter von 3.0 cm ein Volumen von 14.14 cm<sup>3</sup>, während bereits ein 2 mm größerer Diameter zu einem um 21.4 % größeren theoretischen Volumen von 17.16 cm<sup>3</sup> führt. Die dreidimensionale Quantifizierung des Tumolvolumens zeigte als deutlich genauere Kennzahl der Tumorgröße im Gegensatz zum Tumordiameter auch eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Fernmetastasen. Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen der Untersuchung von Klatt et al. welche zeigten, dass die

Prognose und das Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit RCC unabhängig von dem Tumordiameter waren (25).

Dennoch bleibt auch die genaue Quantifizierung des Tumorumfanges eine rein anatomische Betrachtung ohne Einbeziehung der Tumorbiologie. Demgegenüber sahen Yin et al. eine gute Korrelation von Kontrastmittelverhalten des Tumors und VEGF-Expression in der pathologischen Begutachtung (10). Daher überrascht es nicht, dass als einziger der untersuchten Messwerte die Quantifizierung des ETV als Surrogatmarker für die Angiogenese und Vitalität des Tumors auch mit dem PFS korrelierte. Ähnliche Ergebnisse demonstrierten Chapiro et al. bei der Untersuchung von Patienten mit Lebermetastasen im Rahmen eines kolorektalen Karzinoms, wobei sich eine starke Korrelation von Kontrastmittelaufnahme-basierten Messwerten mit dem Gesamtüberleben zeigte (26).

Die Unterbindung der Gefäßversorgung des Tumors wird im Rahmen der TA(C)E genutzt. Zusätzlich führen einige Chemotherapeutika wie die Alkylanz Cisplatin, der Antimetabolit 5-Fluorouracil und das Tumorantibiotikum Mitomycin C in Studien zu einer erhöhten Wirksamkeit einer nachfolgenden Chemotherapie (Radiosensitizer). Dies geschieht, wie Schürmann et al. berichten, in erster Linie über eine verstärkte Vulnerabilität des mit Chemotherapie vorbehandelten Gewebes für Schäden durch niedrigenergetische Elektronen, die angrenzend an den eigentlichen Verlauf der hochenergetischen Strahlung entstehen (27). In unserer Untersuchung der Kombination aus TACE und anschließender HDRBT zeigte sich hingegen keine Verlängerung von OS, TTP oder lokaler Tumorkontrolle durch die zusätzliche Applikation eines Chemotherapeutikums gegenüber alleiniger TAE. Ein zusätzlicher radiosensitivierender Effekt konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Trotz Behandlung überdurchschnittlich großer Tumore mit einem Diameter von bis zu 14 cm konnte durch die kombinierte Therapie eine gute lokale Tumorkontrolle mit einer lokalen Progressrate von 6.4 % erreicht werden. Der Großteil des Progresses fand im Rahmen von neuen Läsionen statt, die sich in der zirrhotisch veränderten Leber entwickelten. Dies zeigt auch die grundlegende Limitation von lokalablativen Verfahren und den besonderen Stellenwert der Lebertransplantation als kurative Therapieoption bei Patienten mit HCC.

Da kein Überlebensunterschied in der TACE-Gruppe gegenüber der TAE-Gruppe festgestellt wurde, konnte in einem zweiten Schritt das Überleben der gesamten Kohorte, nach BCLC-Stadien aufgeteilt, untersucht werden. Verglichen mit

den von D'Avola et al. publizierten Überlebensdaten bei intraarterieller Therapie im Rahmen von Leberzellkarzinomen zeigte sich das OS mit der kombinierten Therapie aus TACE und HDRBT deutlich überdurchschnittlich: In BCLC Stadium B konnte ein Überleben von 36.9 Monaten gegenüber 22 Monaten erreicht werden, in BCLC Stadium C zeigte sich ein Überleben von 16.9 Monaten im Vergleich zu 11 Monaten (28).

Die Durchführung einer TA(C)E vor HDRBT birgt zudem zwei technische Vorteile, die zu den guten Überlebenszahlen beigetragen haben könnten. Zum einen erleichtert die Lipiodoleinlagerung in den Tumor während der TA(C)E die Visualisierung des Tumors auf den nativen CT-Bildern während der HDRBT und ermöglicht somit eine optimale Platzierung der Brachytherapiekatheter. Zum anderen erleichtert die Devaskularisierung des Tumors durch die TA(C)E die Detektion von neuen kontrastmittelanreichernden Bereichen im Rahmen von Lokalrezidiven im Laufe des Follow-ups.

Zudem sahen wir, dass durch Messung des ETV vor Therapiebeginn die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Therapie mittels TACE abgeschätzt werden kann. Diese Information ist vor allem deshalb wichtig, da eine Reihe anderer lokalablativer Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), Cryoablation und HDRBT zur Verfügung stehen, die von der Durchblutungssituation des Tumors weitgehend unabhängig sind. Wie bereits von Kim et al. sowie in mehreren anderen Studien berichtet, zeigte sich auch in unserer Untersuchung eine starke Korrelation zwischen Lipiodoleinlagerung in der nativen CT-Untersuchung 24 Stunden nach TACE und dem Überleben der Patienten (29-31). Varzaneh et al. sahen zudem eine Korrelation zwischen therapeutischer Lipidoleinlagerung und postinterventioneller Tumornekrose in der pathologischen Untersuchung (32). Es wäre daher zu diskutieren, ob bereits eine inkomplette postinterventionelle Lipiodolabdeckung des Tumors eine hinreichende Indikation für eine weitere lokale Therapie darstellt, noch bevor es zu einem Rezidiv kommt. Allerdings bestehen dafür bislang keine klinischen Daten, sodass dies gegebenenfalls im Rahmen weiterer Studien untersucht werden sollte.

Desweiteren zeigte sich, dass die frühe Erfassung des Tumortherapieansprechens nach TACE mittels größenbasierter Messwerte ohne Berücksichtigung der Kontrastmittelaufnahme nicht zuverlässig möglich ist, da durch die Embolisation kein unmittelbarer Effekt auf die Tumorgöße stattfindet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen die Untersuchungen von Chapiro et al. welche zeigten,

dass die Messung entsprechend RECIST, WHO und vRECIST in der MRT-Untersuchung 30 Tage nach intraarterieller Therapie nicht signifikant mit dem Überleben korrelierte, während die Quantifizierung des Rückgangs der Kontrastmittelaufnahme mit dem Ausmaß der Nekrosenbildung in der pathologischen Untersuchung korrelierte (26, 33).

Eine grundlegende Limitation der vorliegenden Studien ist die geringe Patientenzahl sowie die Beschränkung der jeweiligen Studien auf eine Institution, was das Risiko einer potentiellen Verzerrung in Hinblick auf die Technik der durchgeführten Interventionen birgt. Zudem sind zwei der drei Studien retrospektiv durchgeführt worden. So fand im Rahmen der klinischen Routine nicht in allen Fällen eine histopathologische Sicherung der Diagnose statt, sondern in einigen Fällen auch eine rein bildgebungsgestützte Diagnostik. Aufgrund fehlenden Einverständnisses der institutionellen Ethikkommission fand die Therapieallokation bei Untersuchung der Kombination aus TACE und HDRBT (Studie 2) nicht randomisiert statt. Außerdem wurden Patienten mit großem, nicht-resektablem HCC an unserer Institution aufgrund der vielversprechenden klinischen Ergebnisse grundsätzlich mit einer Kombination aus TA(C)E und HDRBT behandelt, sodass keine Kontrollgruppe mit alleiniger HDRBT gebildet werden konnte. Somit fällt es schwer, den Überlebensvorteil einem bestimmten Anteil der Therapiekombination zuzuordnen. Bei der Untersuchung von Lipiodol als Biomarker für das Therapieansprechen bei Lebermalignomen ist der Mangel an einer Korrelation des Tumoransprechens in der Bildgebung mit einer pathologischen Untersuchung eine weitere Limitation.

#### Zusammenfassung:

Insgesamt zeigten die vorliegenden Studien einen Nutzen der Quantifizierung der Kontrastmittelaufnahme zur Vorhersage des Therapieansprechens vor intraarterieller Tumorthherapie bei Lebermalignomen sowie zur Prognoseabschätzung bei Nierenzellkarzinomen. Außerdem zeigte die Kombination von transarterieller Embolisation und Brachytherapie sehr vielversprechende Ergebnisse in der Therapie von nicht-resektablen Leberzellkarzinomen, wobei sich kein zusätzlicher Nutzen der Applikation eines Chemotherapeutikums während der Embolisation zeigte. Nach transarterieller Chemoembolisation kann mittels Quantifizierung der Lipiodoleinlagerung das Therapieansprechen eingeschätzt werden.

## 1.7 Literaturverzeichnis

1. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67(5):913-24.
2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* 2015;67(3):519-30.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenvald V, Horwich A, Committee EG. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
4. Tyson MD, Humphreys MR, Parker AS, Thiel DD, Joseph RW, Andrews PE, Castle EP. Age-period-cohort analysis of renal cell carcinoma in United States adults. *Urology.* 2013;82(1):43-7.
5. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-57.
6. Adeniran AJ, Shuch B, Humphrey PA. Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes: Clinical, Pathologic, and Genetic Features. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(12):e1-e18.
7. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, Heng DY, Larkin J, Ficarra V. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17009.
8. Patel HD, Gorin MA, Gupta N, Kates M, Johnson MH, Pierorazio PM, Allaf ME. Mortality trends and the impact of lymphadenectomy on survival for renal cell carcinoma patients with distant metastasis. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(11-12):389-95.
9. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol.* 2008;179(6):2146-51; discussion 51.
10. Yin Q, Hung SC, Wang L, Lin W, Fielding JR, Rathmell WK, Khandani AH, Woods ME, Milowsky MI, Brooks SA, Wallen EM, Shen D. Associations between Tumor Vascularity, Vascular Endothelial Growth Factor Expression and PET/MRI Radiomic Signatures in Primary Clear-Cell-Renal-Cell-Carcinoma: Proof-of-Concept Study. *Sci Rep.* 2017;7:43356.
11. Lin M, Pellerin O, Bhagat N, Rao PP, Loffroy R, Ardon R, Mory B, Reyes DK, Geschwind JF. Quantitative and volumetric European Association for the Study of the Liver and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors measurements: feasibility of a semiautomated

software method to assess tumor response after transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(12):1629-37.

12. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E, Committee EG. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement\_4):iv238-iv55.

13. Mahnken AH. [Transarterial ablative therapy of hepatocellular carcinoma]. *Radiologe.* 2014;54(7):685-93.

14. Collettini F, Schreiber N, Schnapauff D, Denecke T, Wust P, Schott E, Hamm B, Gebauer B. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(5):405-12.

15. Iezzi R, Pompili M, Posa A, Coppola G, Gasbarrini A, Bonomo L. Combined locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma: State of the art. *World J Gastroenterol.* 2016;22(6):1935-42.

16. Hasdemir DB, Davila LA, Schweitzer N, Meyer BC, Koch A, Vogel A, Wacker F, Rodt T. Evaluation of CT vascularization patterns for survival prognosis in patients with hepatocellular carcinoma treated by conventional TACE. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(3):217-22.

17. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.

18. Camacho JC, Kokabi N, Xing M, Prajapati HJ, El-Rayes B, Kim HS. Modified response evaluation criteria in solid tumors and European Association for The Study of the Liver criteria using delayed-phase imaging at an early time point predict survival in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(2):256-65.

19. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Groselj-Strele A, Hoefler G, Pummer K, Zigeuner R. Comparison of the 2002 and 2010 TNM classification systems regarding outcome prediction in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2013;62(2):237-46.

20. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182(3):844-53.
21. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9 Pt 2):S199-202.
22. National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. 2010.
23. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):61-74.
24. Chapiro J, Duran R, Lin M, Scherthaner RE, Wang Z, Gorodetski B, Geschwind JF. Identifying Staging Markers for Hepatocellular Carcinoma before Transarterial Chemoembolization: Comparison of Three-dimensional Quantitative versus Non-three-dimensional Imaging Markers. *Radiology*. 2015;275(2):438-47.
25. Klatter T, Patard JJ, de Martino M, Bensalah K, Verhoest G, de la Taille A, Abbou CC, Allhoff EP, Carrieri G, Riggs SB, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol*. 2008;179(5):1719-26.
26. Chapiro J, Duran R, Lin M, Scherthaner R, Lesage D, Wang Z, Savic LJ, Geschwind JF. Early survival prediction after intra-arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. *Eur Radiol*. 2015;25(7):1993-2003.
27. Schurmann R, Vogel S, Ebel K, Bald I. The Physico-Chemical Basis of DNA Radiosensitization: Implications for Cancer Radiation Therapy. *Chemistry*. 2018;24(41):10271-9.
28. D'Avola D, Inarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Benito A, Alegre F, Mauleon E, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):1964-71.
29. Kim DY, Ryu HJ, Choi JY, Park JY, Lee DY, Kim BK, Kim SU, Ahn SH, Chon CY, Han KH. Radiological response predicts survival following transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1343-50.
30. Dumortier J, Chapuis F, Borson O, Davril B, Scoazec JY, Poncet G, Henry L, Boillot O, Mion F, Berger F, Partensky C, Paliard P, Valette PJ. Unresectable hepatocellular carcinoma:

survival and prognostic factors after lipiodol chemoembolisation in 89 patients. Dig Liver Dis. 2006;38(2):125-33.

31. Monsky WL, Kim I, Loh S, Li CS, Greasby TA, Deutsch LS, Badawi RD. Semiautomated segmentation for volumetric analysis of intratumoral ethiodol uptake and subsequent tumor necrosis after chemoembolization. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(5):1220-30.

32. Najmi Varzaneh F, Pandey A, Aliyari Ghasabeh M, Shao N, Khoshpouri P, Pandey P, Zarghampour M, Fouladi D, Liddell R, Anders RA, Kamel IR. Prediction of post-TACE necrosis of hepatocellular carcinoma using volumetric enhancement on MRI and volumetric oil deposition on CT, with pathological correlation. Eur Radiol. 2018;28(7):3032-40.

33. Chapiro J, Wood LD, Lin M, Duran R, Cornish T, Lesage D, Charu V, Scherthaner R, Wang Z, Tacher V, Savic LJ, Kamel IR, Geschwind JF. Radiologic-pathologic analysis of contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with HCC after TACE: diagnostic accuracy of 3D quantitative image analysis. Radiology. 2014;273(3):746-58.

## 1.8 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Tegel BR, Huber S, Savic LJ, Lin M, Gebauer B, Pollak J, Chapiro J.

Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation. Acta Radiol. 2020:284185120909964.

Abbildung 2: Schnapauff D, Tegel BR, Powerski MJ, Colletini F, Hamm B, Gebauer B.

Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res. 2019;39(3):1329-36.

Abbildung 3: Tegel BR, Huber S, Savic LJ, Lin M, Gebauer B, Pollak J, Chapiro J.

Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation. Acta Radiol. 2020:284185120909964.

Abbildung 4: Schnapauff D, Tegel BR, Powerski MJ, Colletini F, Hamm B, Gebauer B.

Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res. 2019;39(3):1329-36.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Bruno Tegel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Dreidimensional-quantitative Analyse der Kontrastmittelaufnahme von Nieren- und Lebertumoren zur Prognostizierung und Evaluation des Therapieerfolges nach perkutaner und intraarterieller Therapie*“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

---

Datum

---

Unterschrift

### 3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Bruno R. Tegel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: *Bruno R. Tegel, Steffen Huber, Lynn J. Savic, MingDe Lin, Bernhard Gebauer, Jeffrey Pollak and Julius Chapiro, Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation, Acta Radiologica, 2020:*

Konzeptualisierung der Forschungsidee, Erstellung der Patientendatenbank, Durchführung der radiologischen Bildanalyse, Übertragung der Dreidimensionalen Quantifizierungsmethodik auf Nierenzellkarzinome, Durchführung des klinischen Follow-ups und der statistischen Auswertung. Erstellen aller Graphiken und Tabellen sowie Schreiben des Manuskripts.

Publikation 2: *Dirk Schnapauff, Bruno R. Tegel, Maciej J. Powerski, Federico Colletini, Bernd Hamm and Bernhard Gebauer, Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma, Anticancer Research, 2019:*

Geteilte Erstautorenschaft mit Dirk Schnapauff. Erweiterung der Patientendatenbank und Durchführung des klinischen Follow-ups bei allen Patienten. Durchführung der statistischen Auswertung, Erstellung aller Graphiken und Tabellen, gemeinsames Schreiben des Manuskripts mit Dr. Schnapauff.

Publikation 3: *Milena A. Miszczuk, Julius Chapiro, Jean-Francois H. Geschwind, Vinayak Thakur, Nariman Nezami, Fabian Laage-Gaupp, Michal Kulon, Johanna M. M. van Breugel, Arash Fereydooni, MingDe Lin, Lynn Jeanette Savic, Bruno R. Tegel, Tamara Wahlin, Eliot Funai, Todd Schlachter, Lipiodol as an Imaging Biomarker of Tumor Response After Conventional Transarterial Chemoembolization: Prospective Clinical Validation in Patients with Primary and Secondary Liver Cancer, Translational Oncology, 2020:*

Mithilfe bei der Erstellung der Patientendatenbank (Migration der Patientendaten von der Johns Hopkins University zur Yale University bei Umzug der Arbeitsgruppe, Aufbau einer klinischen Datenbank). Mithilfe bei der Erstellung und Korrektur des Manuskripts (Konzeptualisierung, Korrektur).

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

### *4.1 Publikation 1: Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation*

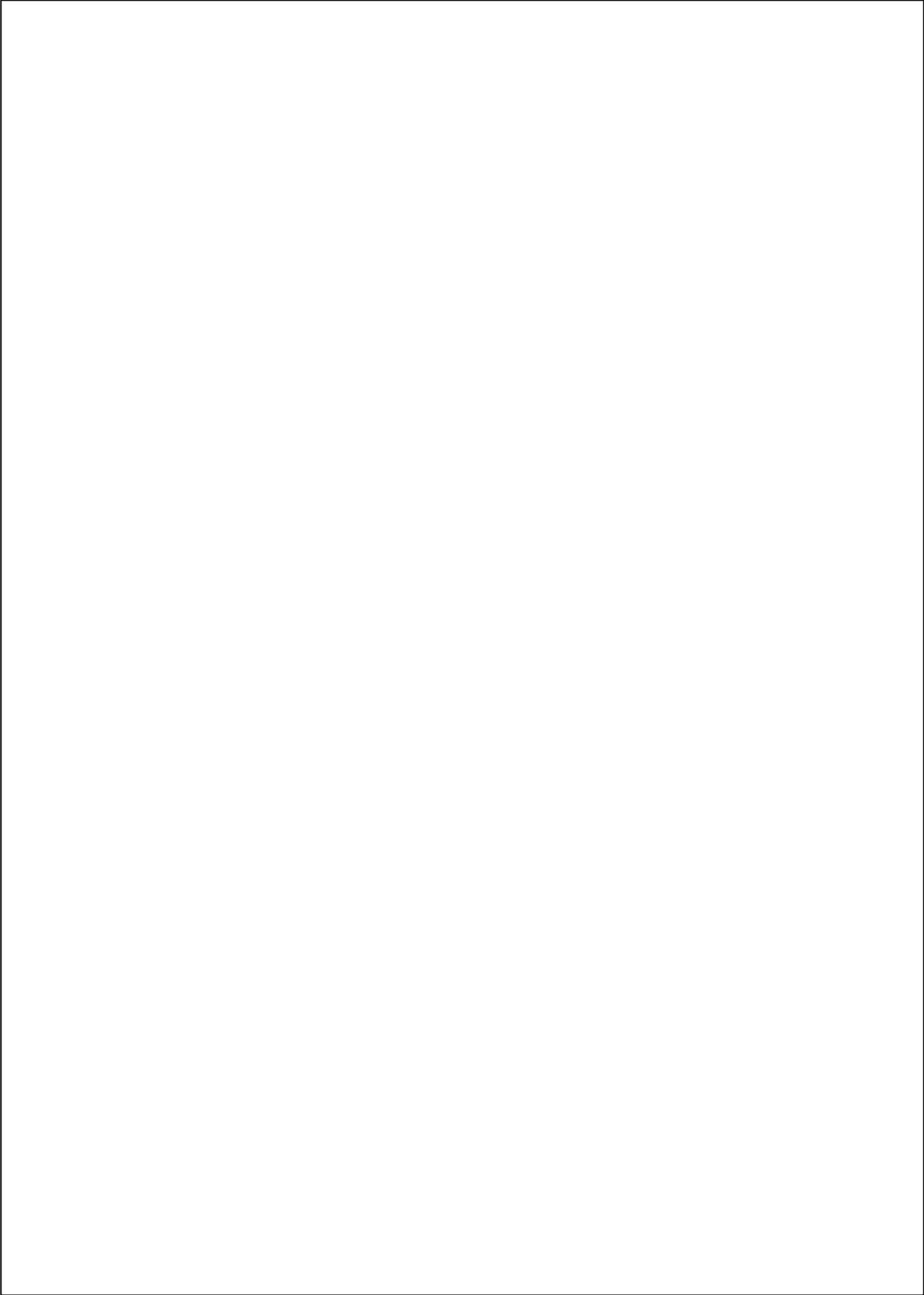
Bruno R Tegel<sup>1,2</sup>, Steffen Huber<sup>1</sup>, Lynn J Savic<sup>1,2</sup>, MingDe Lin<sup>3</sup>, Bernhard Gebauer<sup>2</sup>, Jeffrey Pollak<sup>1</sup> and Julius Chapiro<sup>1</sup>

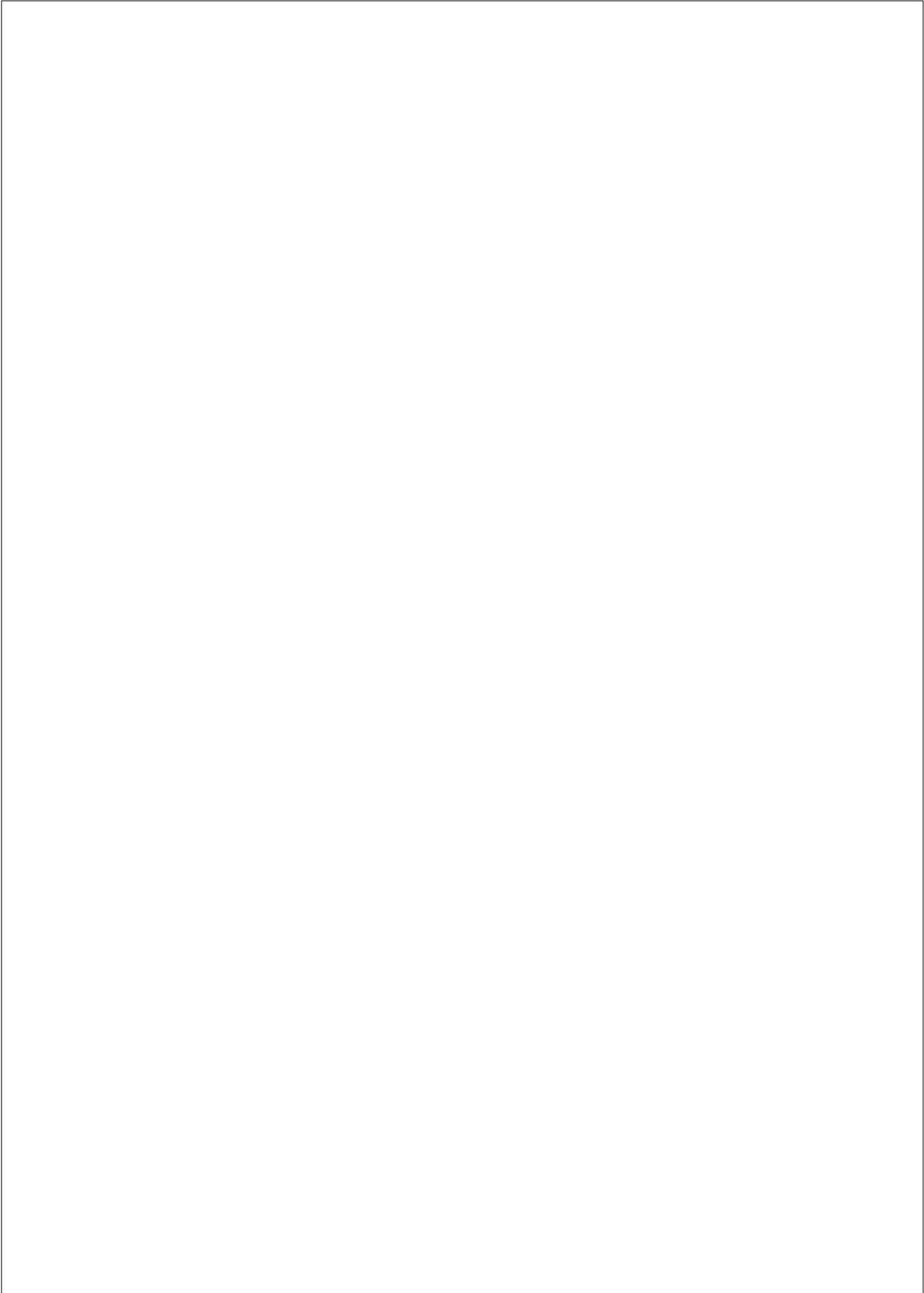
<sup>1</sup> Yale School of Medicine, Department of Radiology and Biomedical Imaging, New Haven, CT, USA

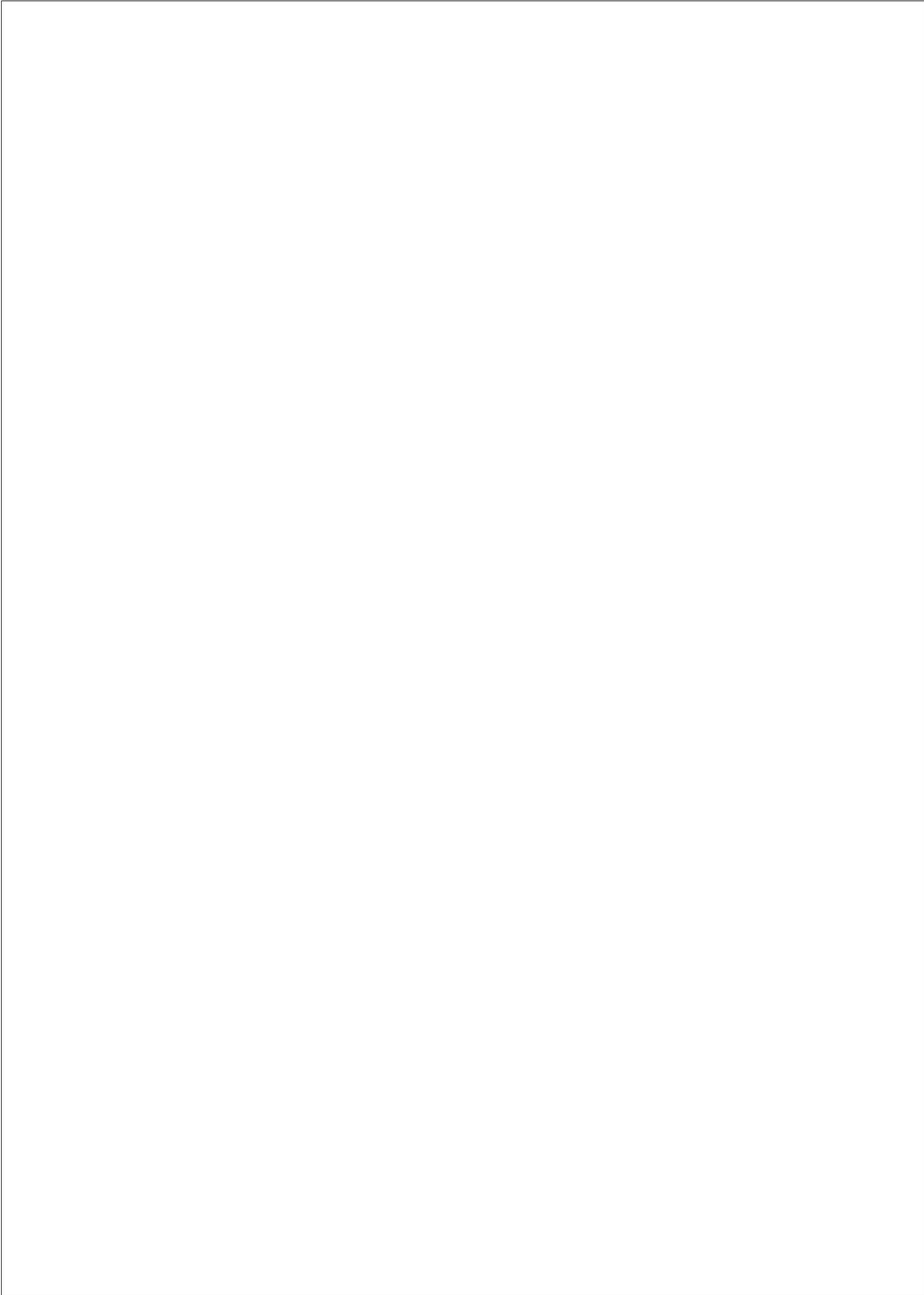
<sup>2</sup> Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität Berlin and Berlin Institute of Health, Institute of Radiology, Berlin, Germany

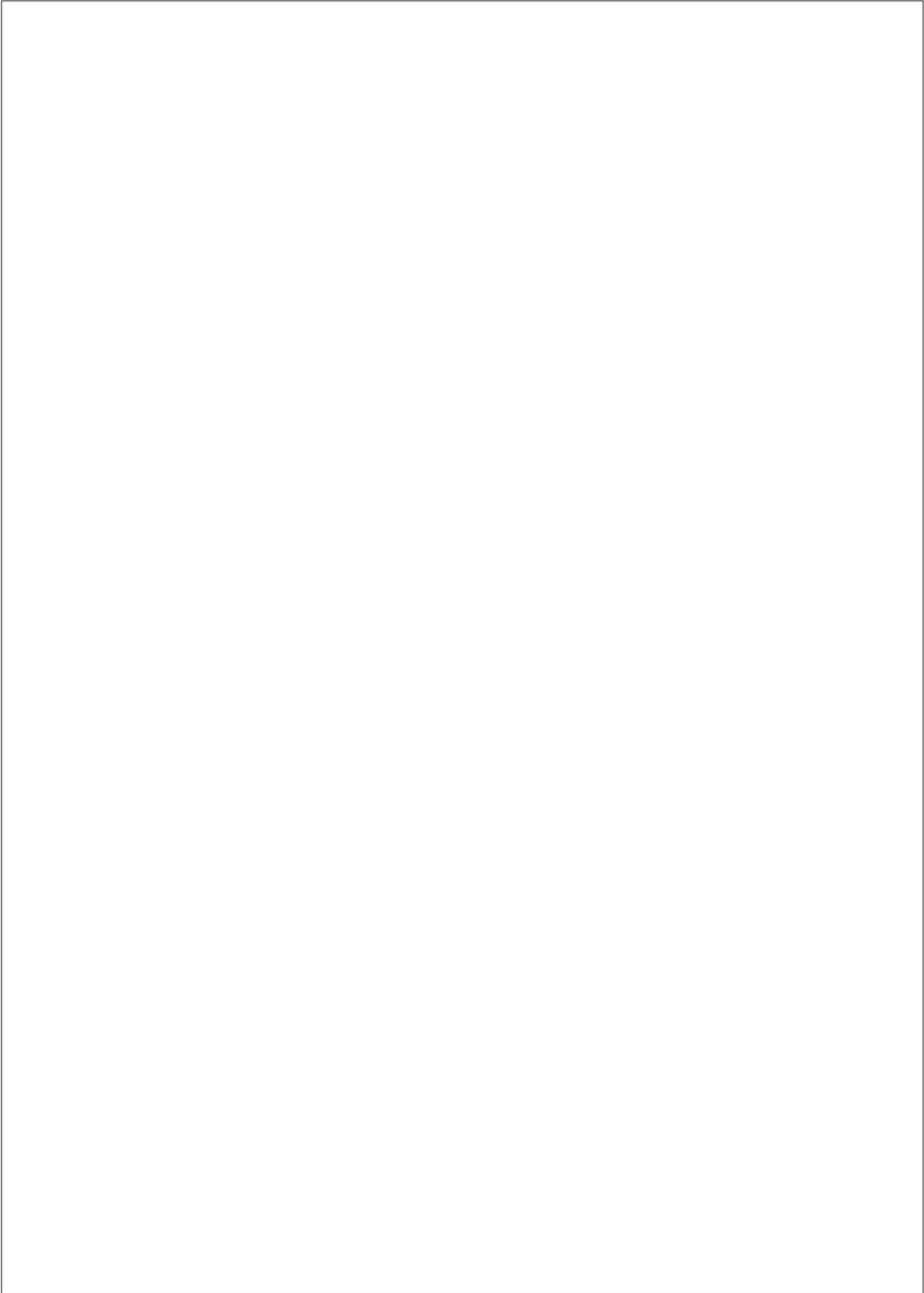
<sup>3</sup> U/S Imaging and Interventions, Philips Research North America, Cambridge, MA, USA

<https://doi.org/10.1177/0284185120909964>

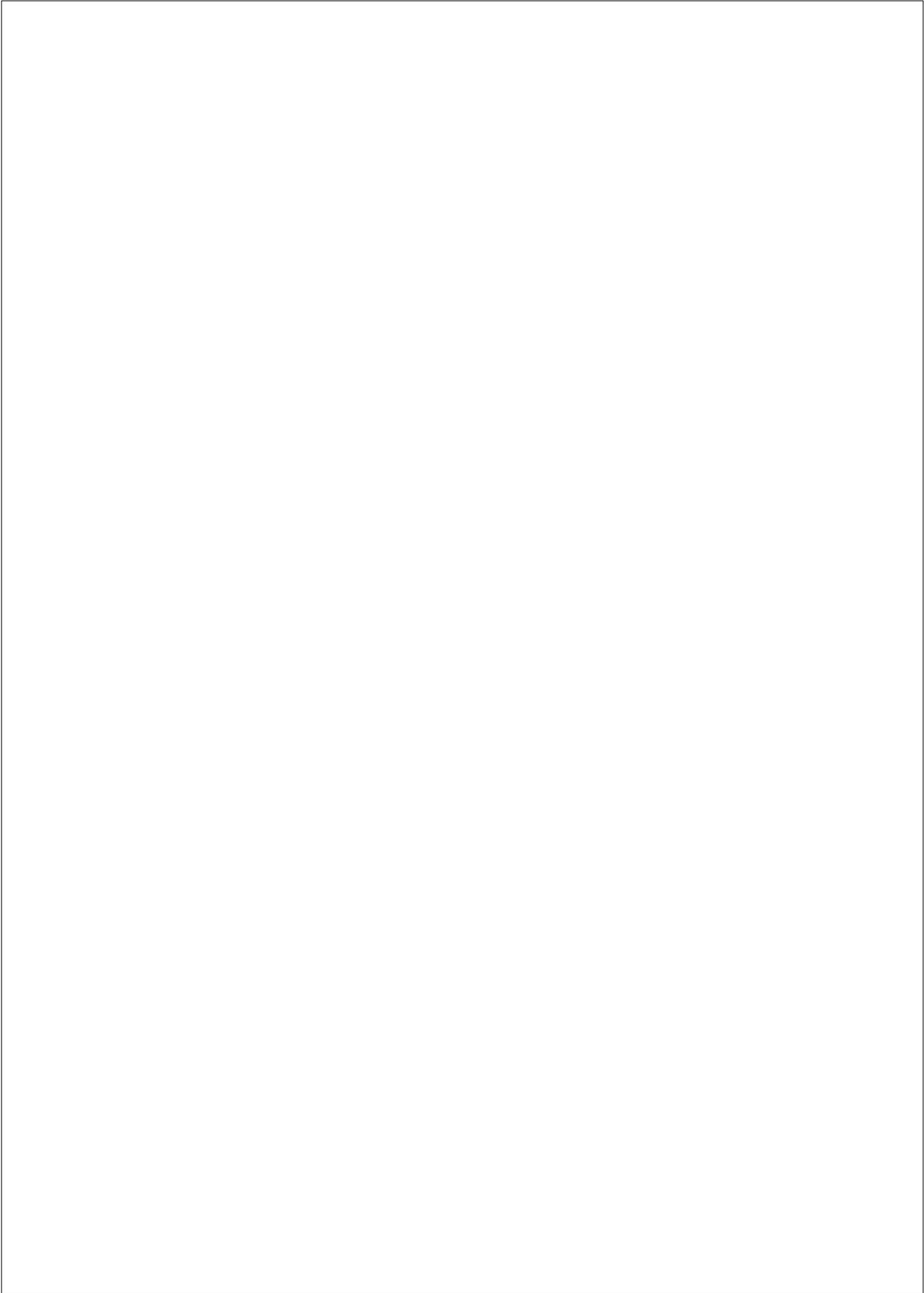




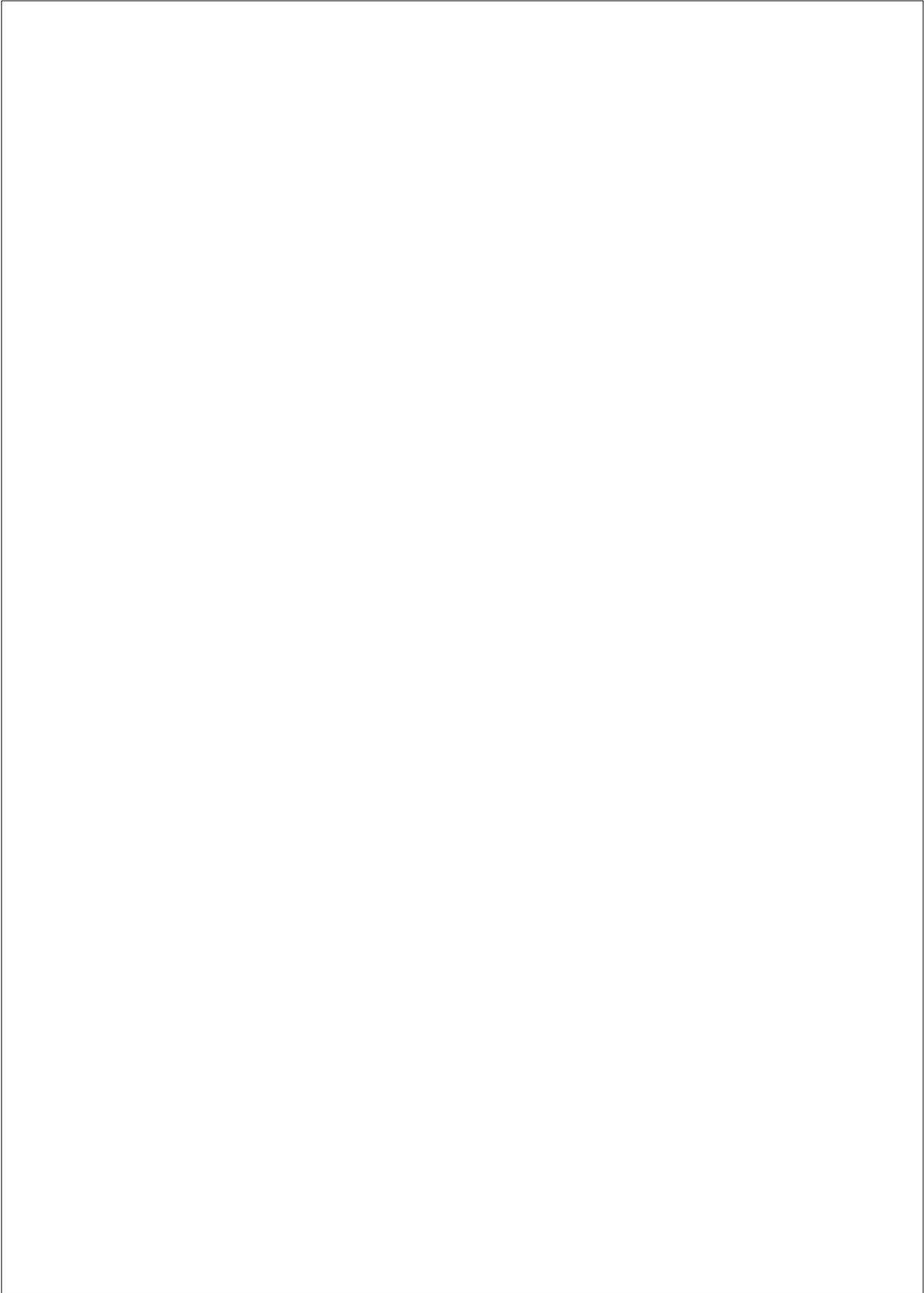


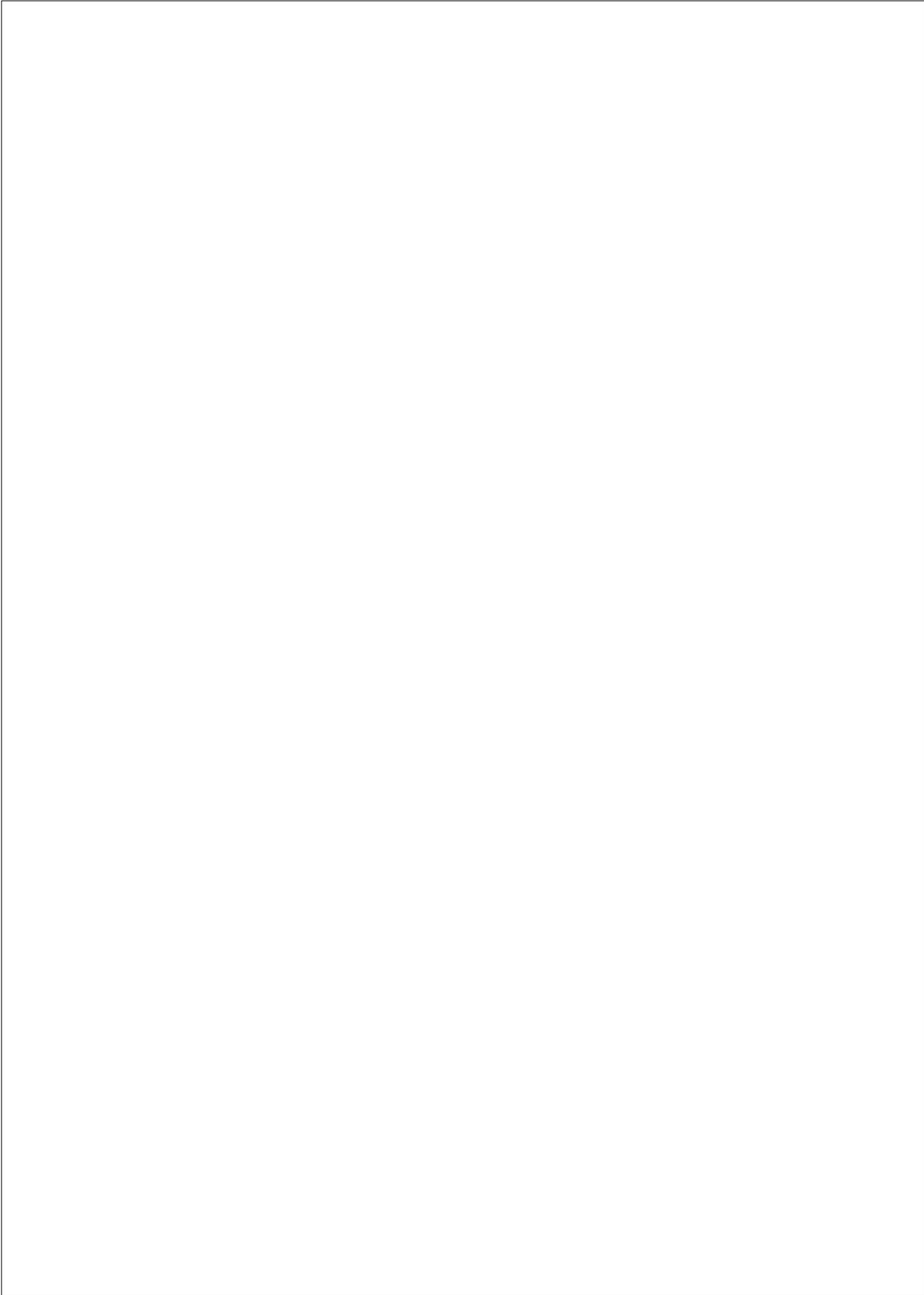












*4.2 Publikation 2: Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma*

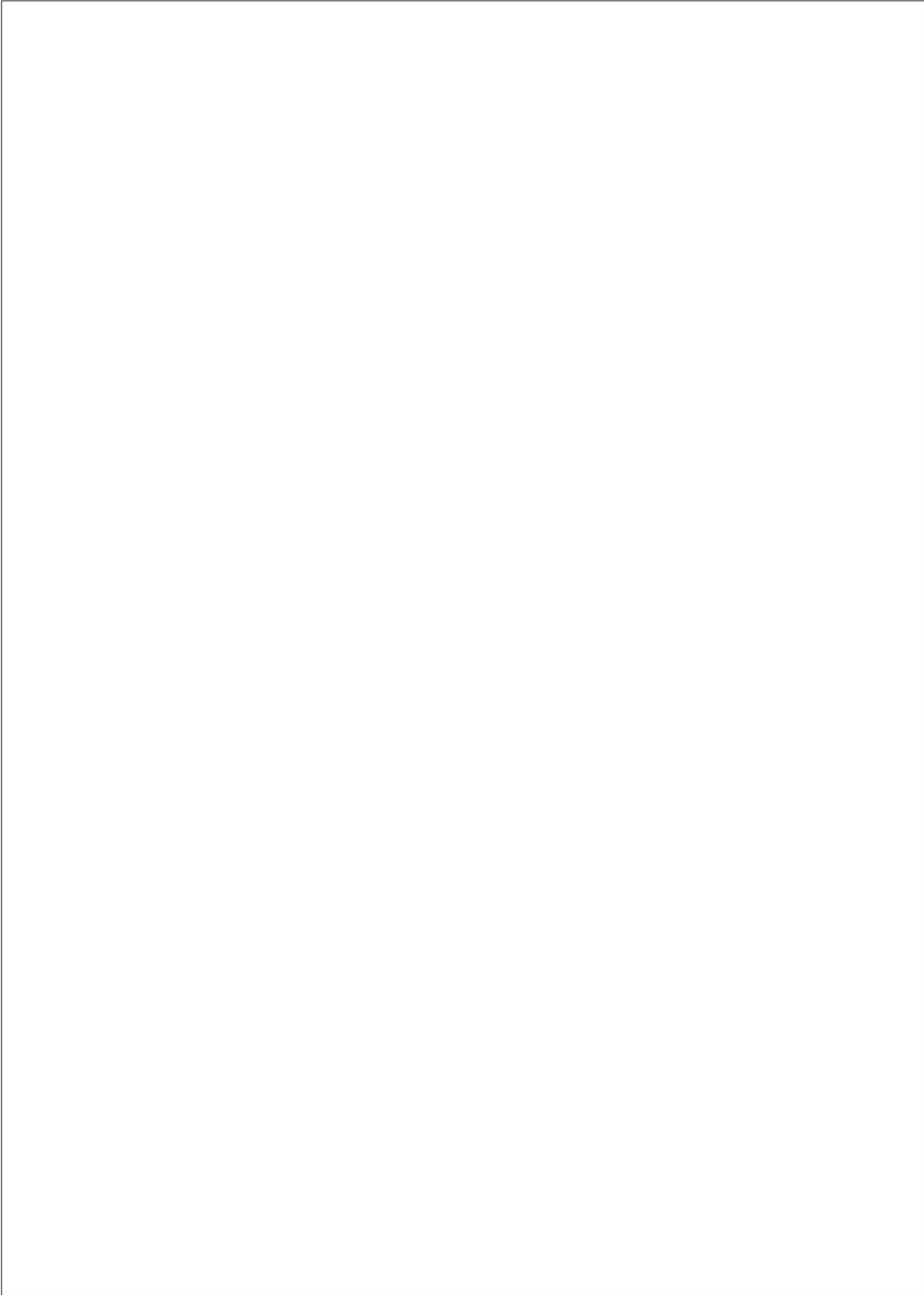
Dirk Schnapauff<sup>1\*</sup>, Bruno R. Tegel<sup>1\*</sup>, Maciej J. Powerski<sup>2</sup>, Federico Colletini<sup>1</sup>, Bernd Hamm<sup>1</sup> and Bernhard Gebauer<sup>1</sup>

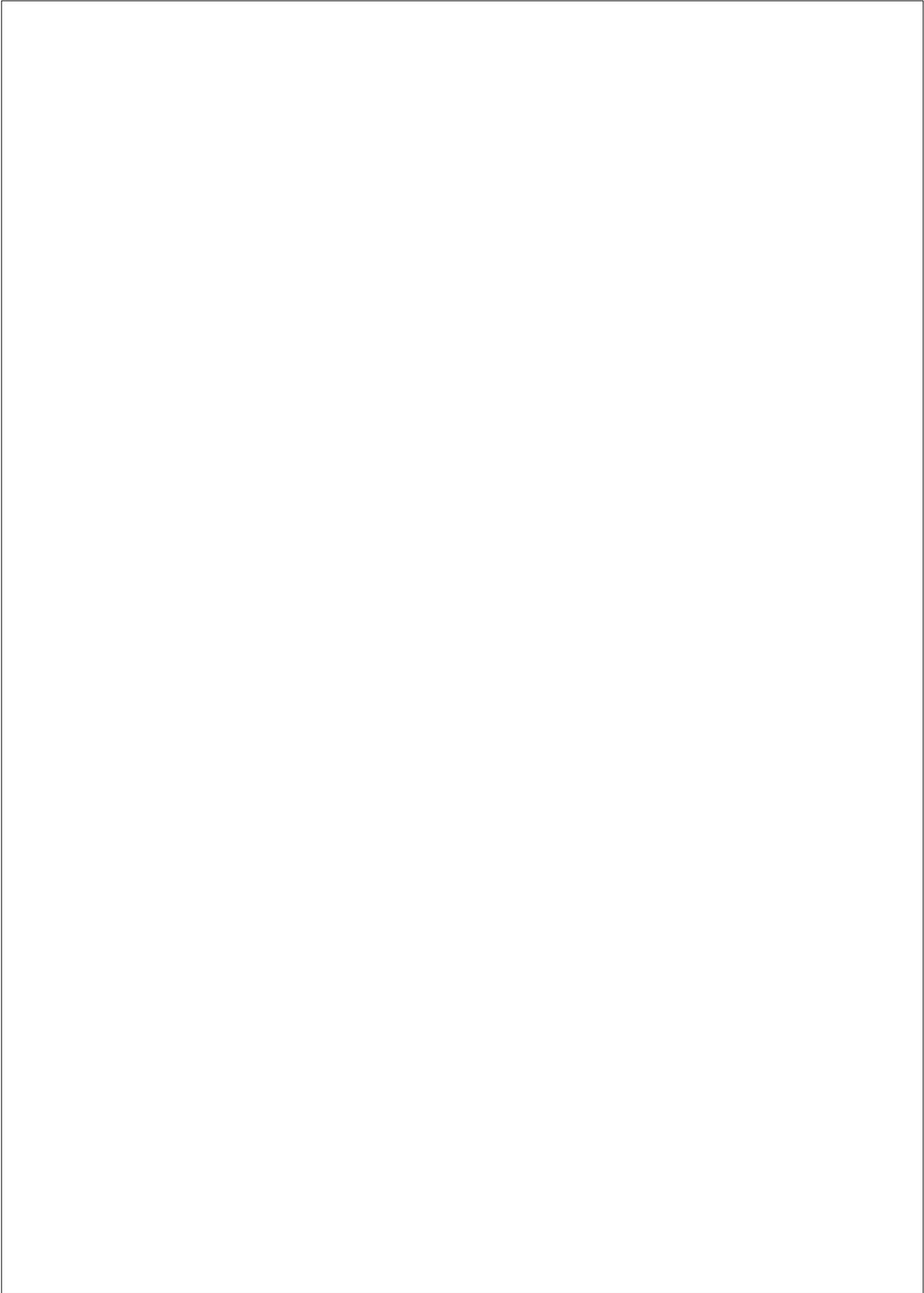
<sup>1</sup> Department of Radiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

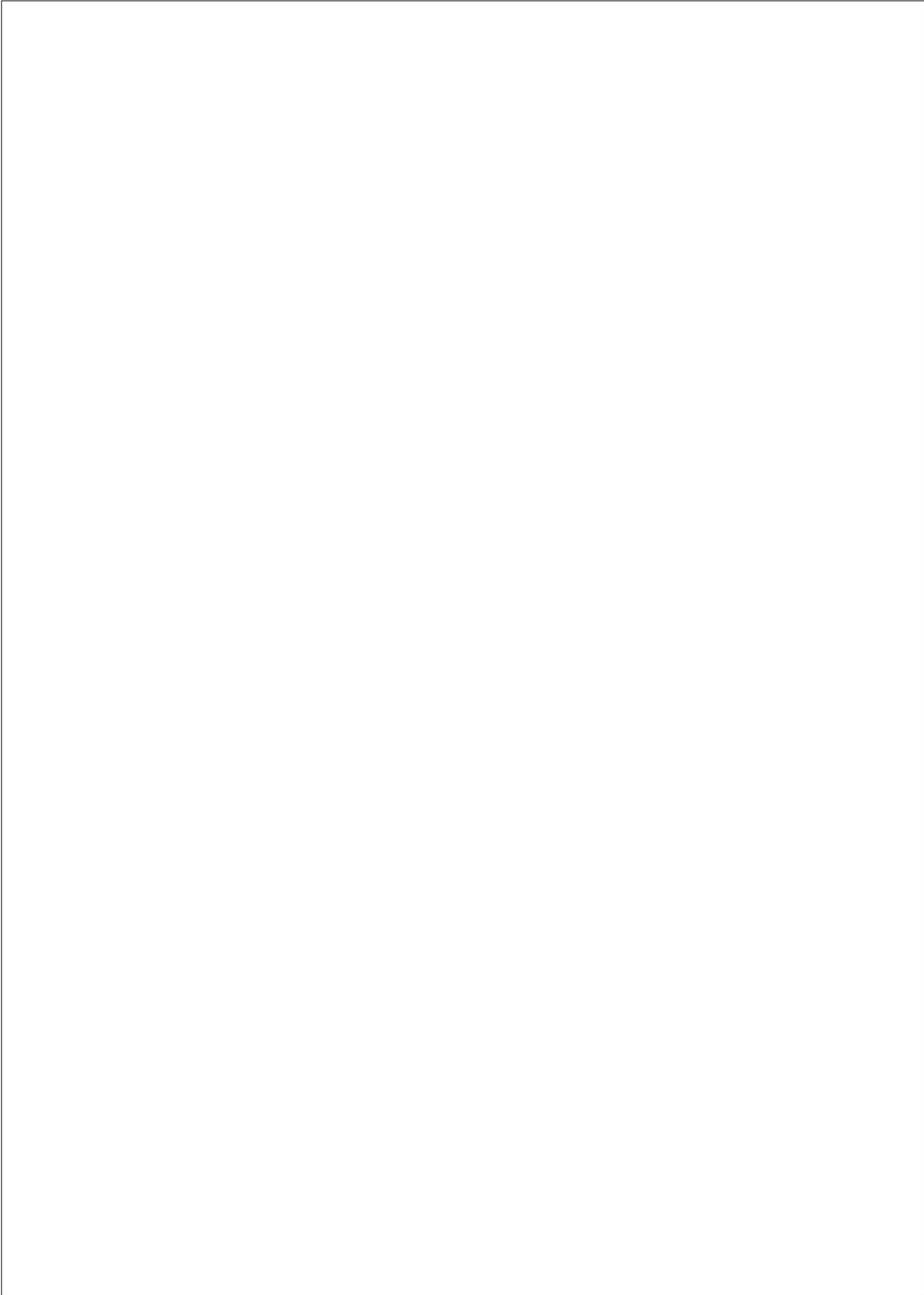
<sup>2</sup> Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von Guericke University, Magdeburg, Germany

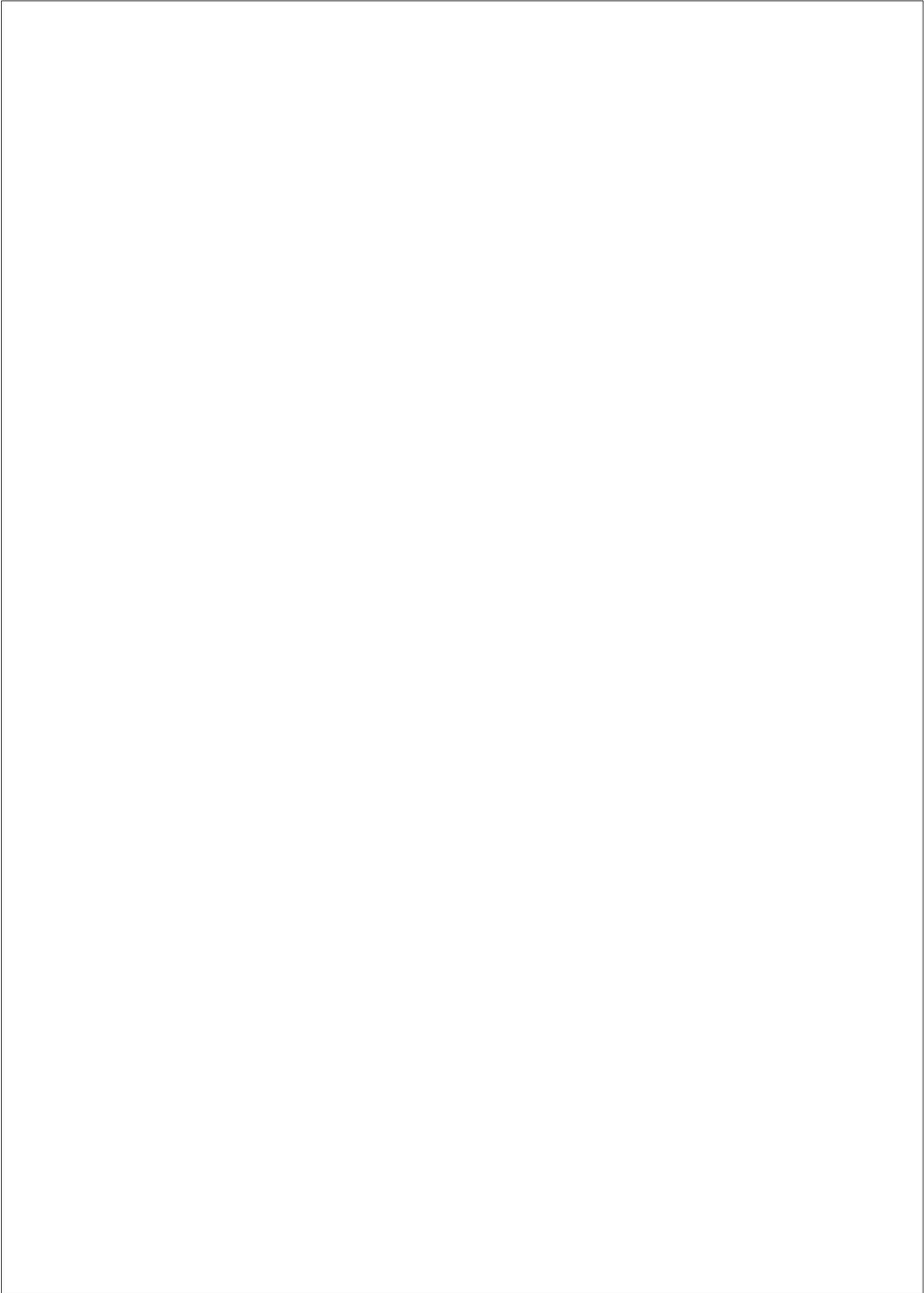
\* These Authors contributed equally to this work.

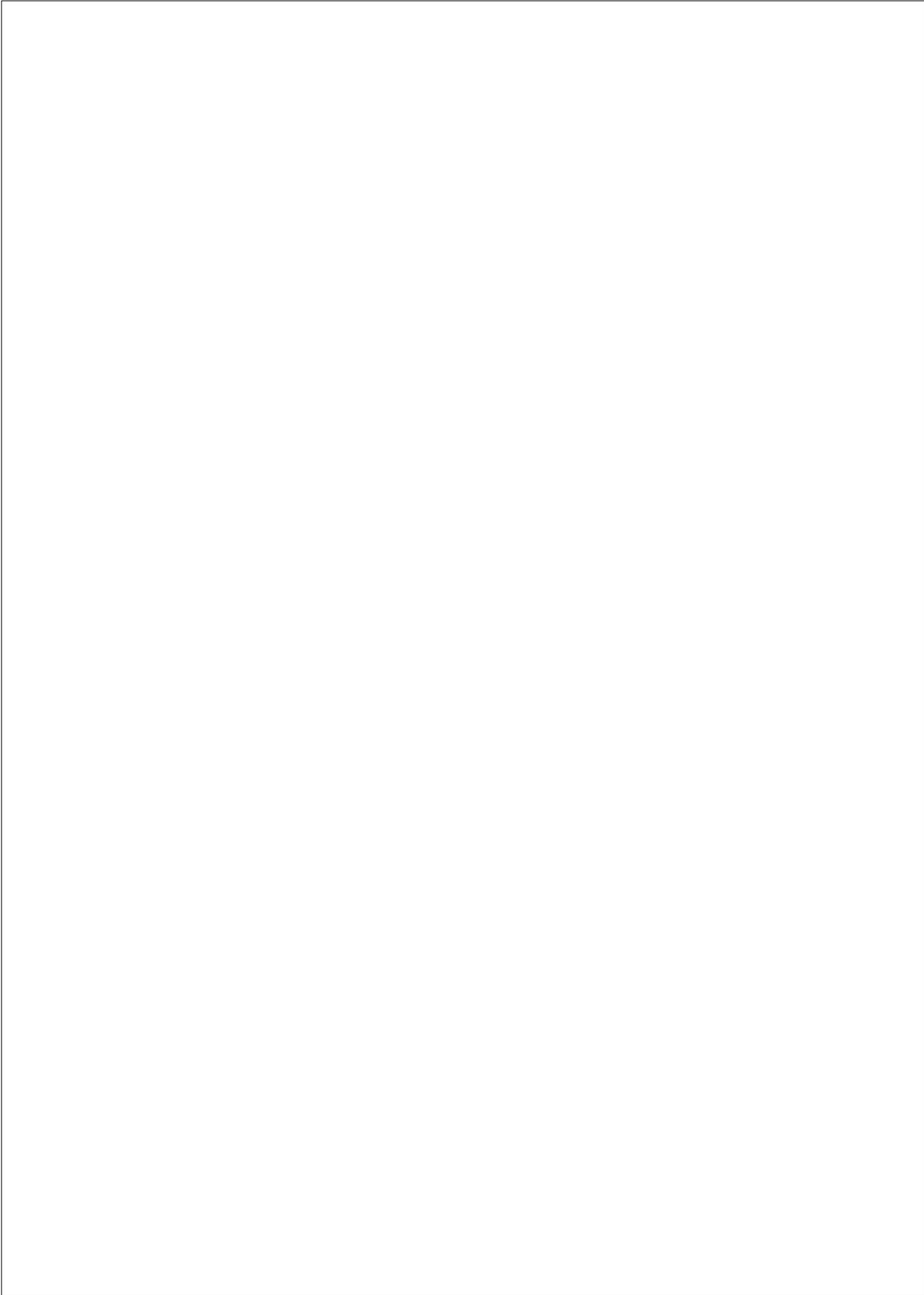
<https://doi.org/10.21873/anticanres.13245>

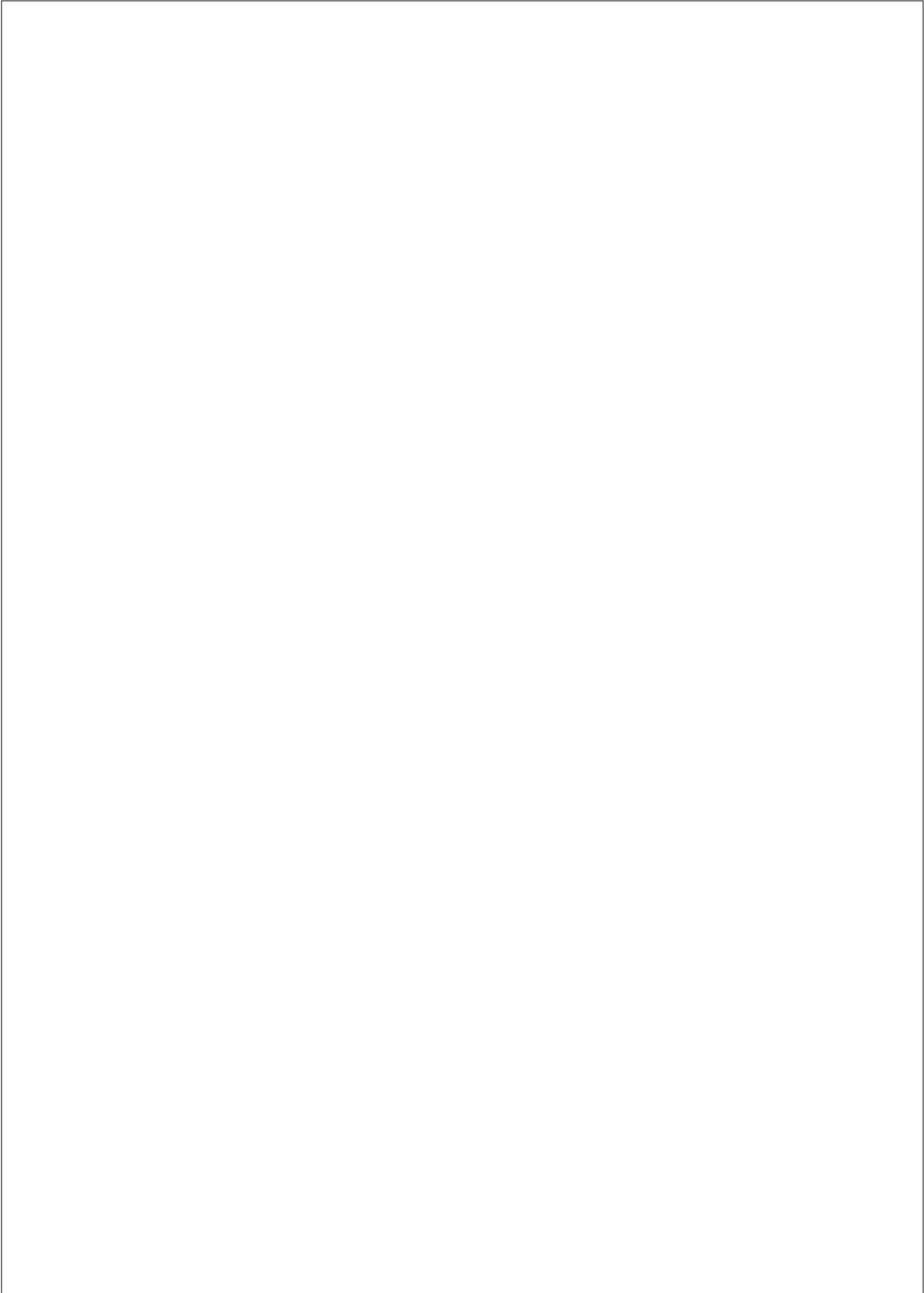


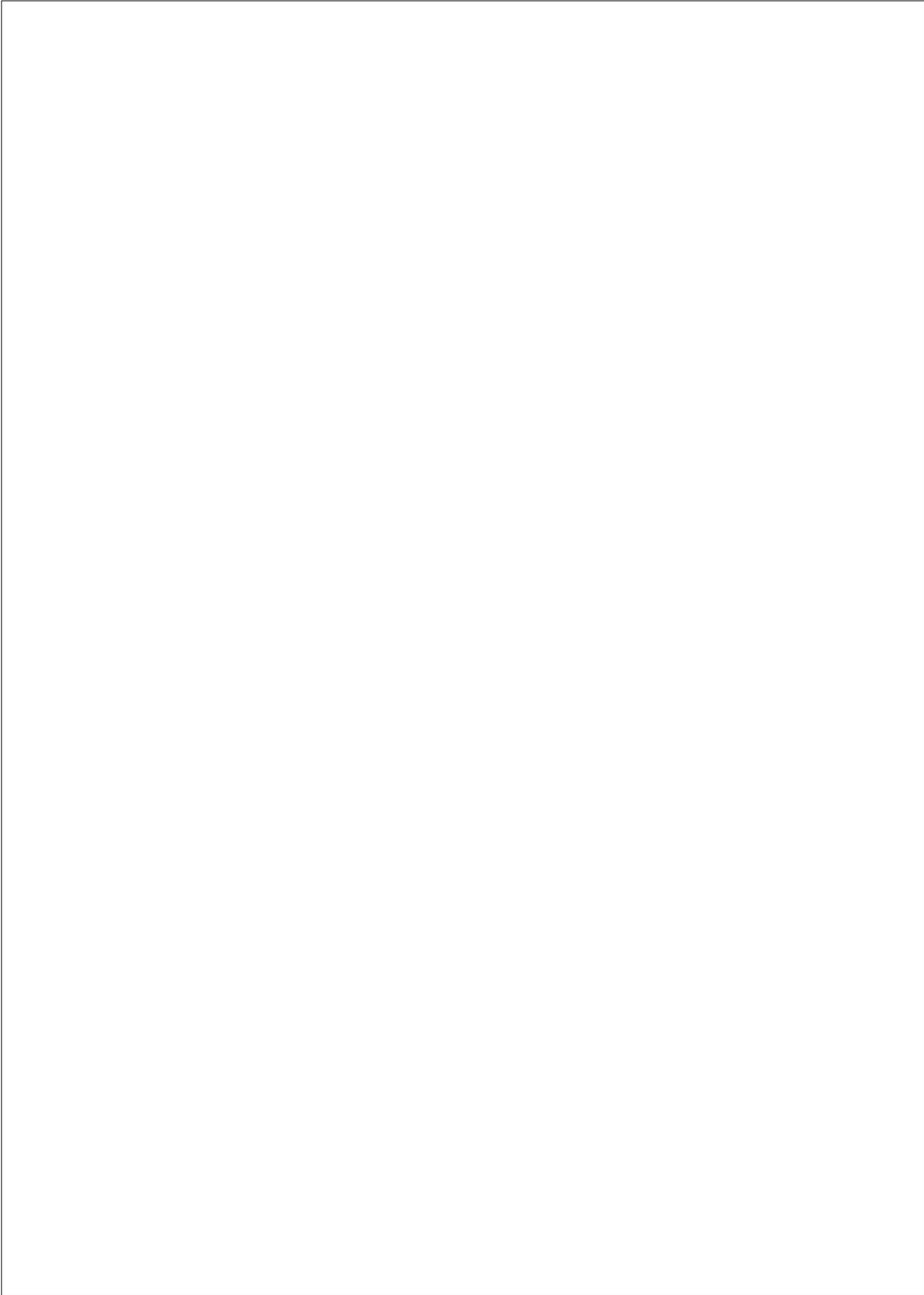


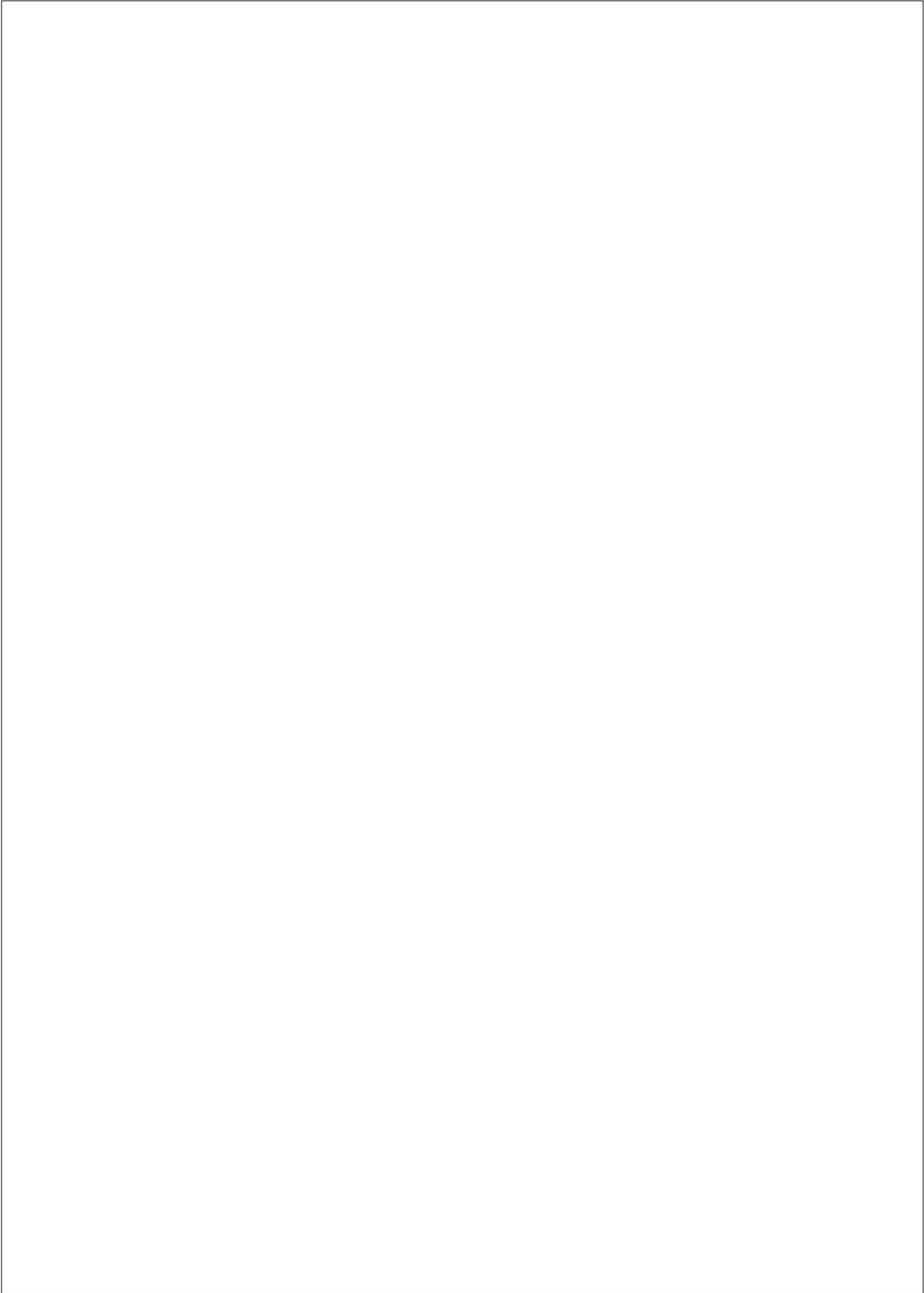












*4.3 Publikation 3: Lipiodol as an Imaging Biomarker of Tumor Response After Conventional Transarterial Chemoembolization: Prospective Clinical Validation in Patients with Primary and Secondary Liver Cancer*

Milena A. Miszczuk<sup>a,b,1</sup>, Julius Chapiro<sup>a1</sup>, Jean-Francois H. Geschwind<sup>d</sup>, Vinayak Thakur<sup>a</sup>, Nariman Nezami<sup>a</sup>, Fabian Laage-Gaupp<sup>a</sup>, Michal Kulon<sup>a</sup>, Johanna M. M. van Breugel<sup>a,e</sup>, Arash Fereydooni<sup>a</sup>, MingDe Lin<sup>a,c</sup>, Lynn Jeanette Savic<sup>a,b</sup>, Bruno R. Tegel<sup>a,b</sup>, Tamara Wahlin<sup>f</sup>, Eliot Funai<sup>a</sup>, Todd Schlachter<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Yale School of Medicine, Department of Radiology and Biomedical Imaging, New Haven, CT, USA

<sup>b</sup> Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität Berlin and Berlin Institute of Health, Institute of Radiology, Berlin, Germany

<sup>c</sup> Visage Imaging Inc., San Diego, CA, USA

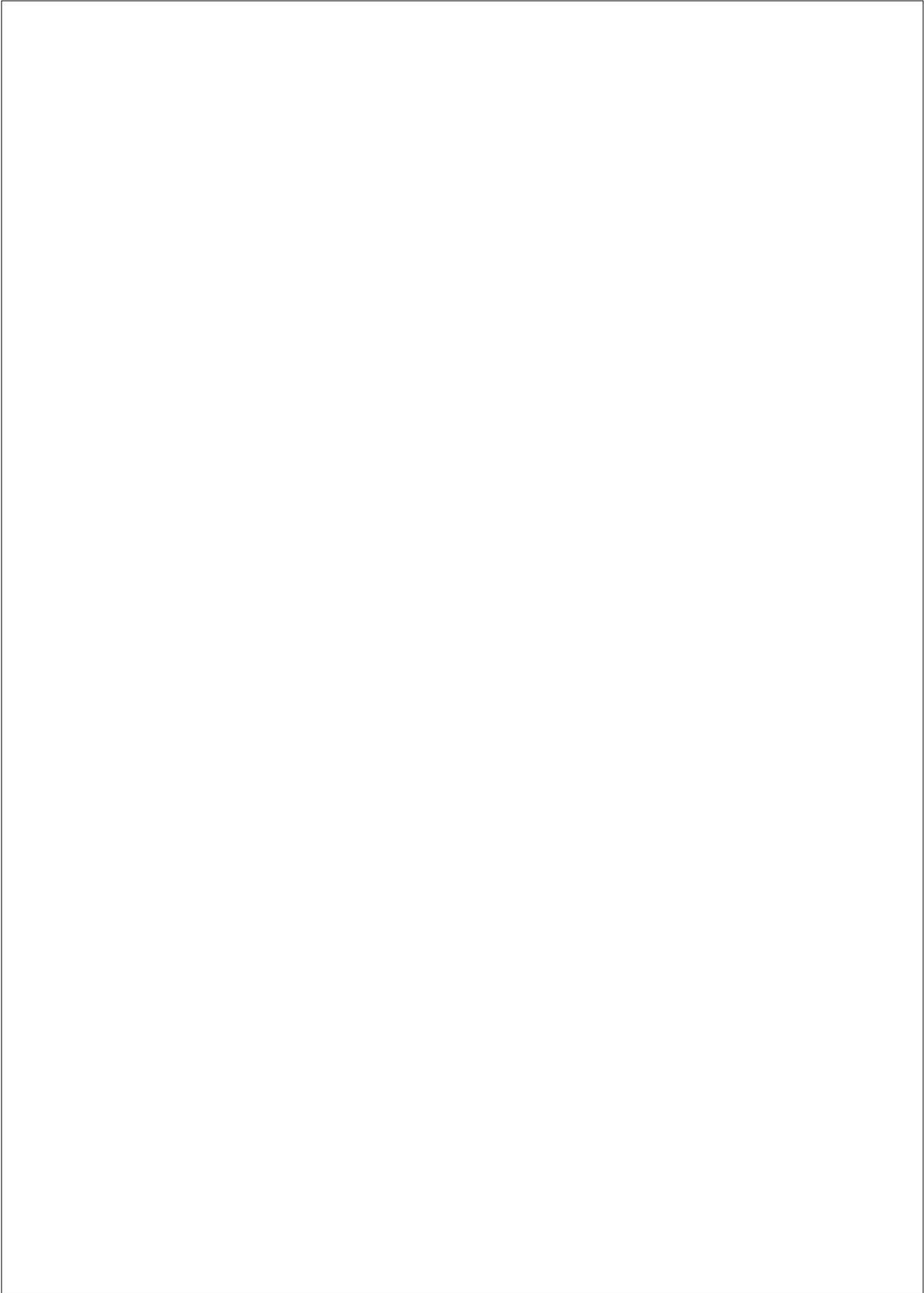
<sup>d</sup> PreScience Labs/ Cage Pharma, Baltimore, MD, USA

<sup>e</sup> University Medical Center Utrecht, Imaging Department, Utrecht, The Netherlands

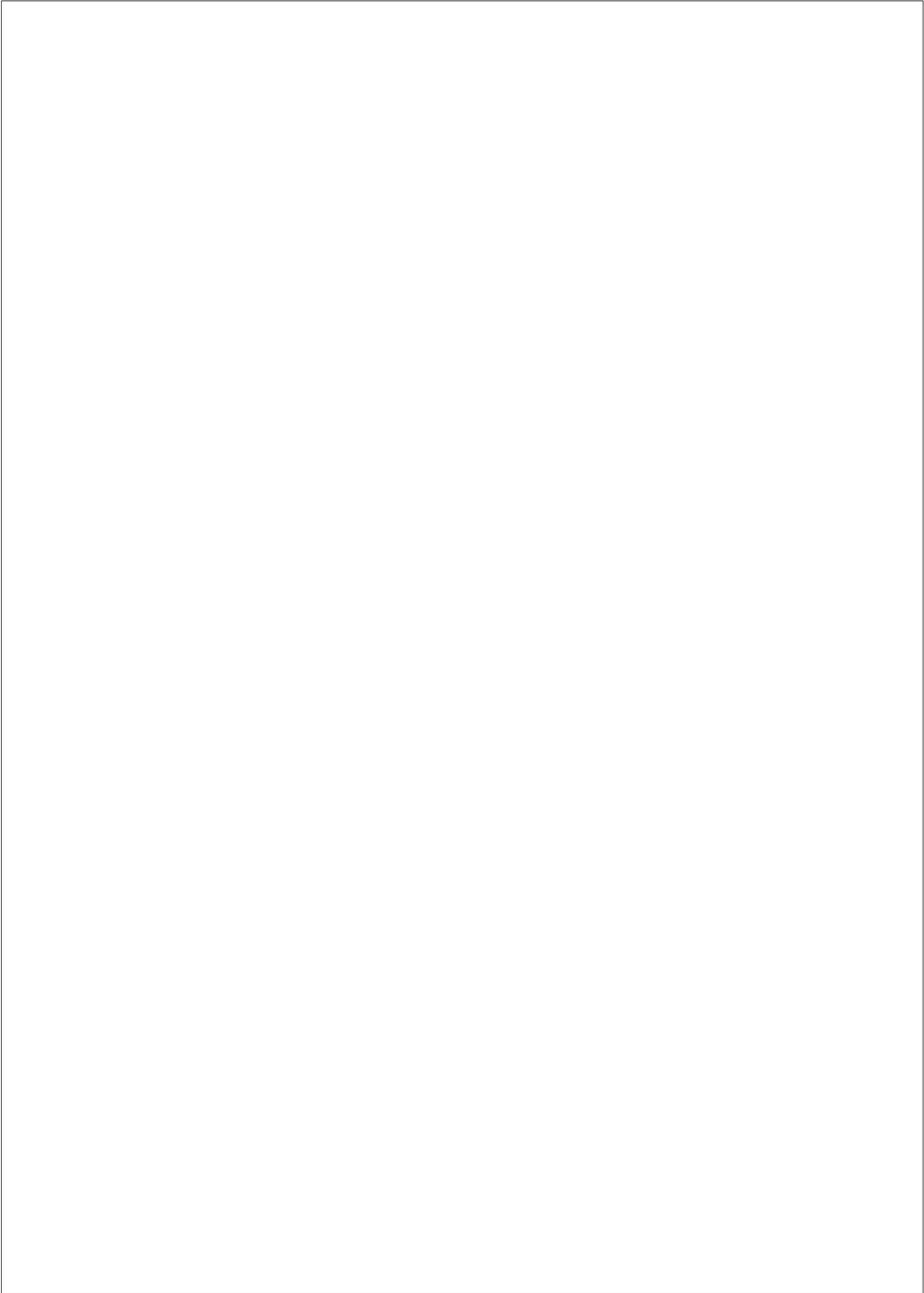
<sup>f</sup> University of California, San Diego, CA, USA

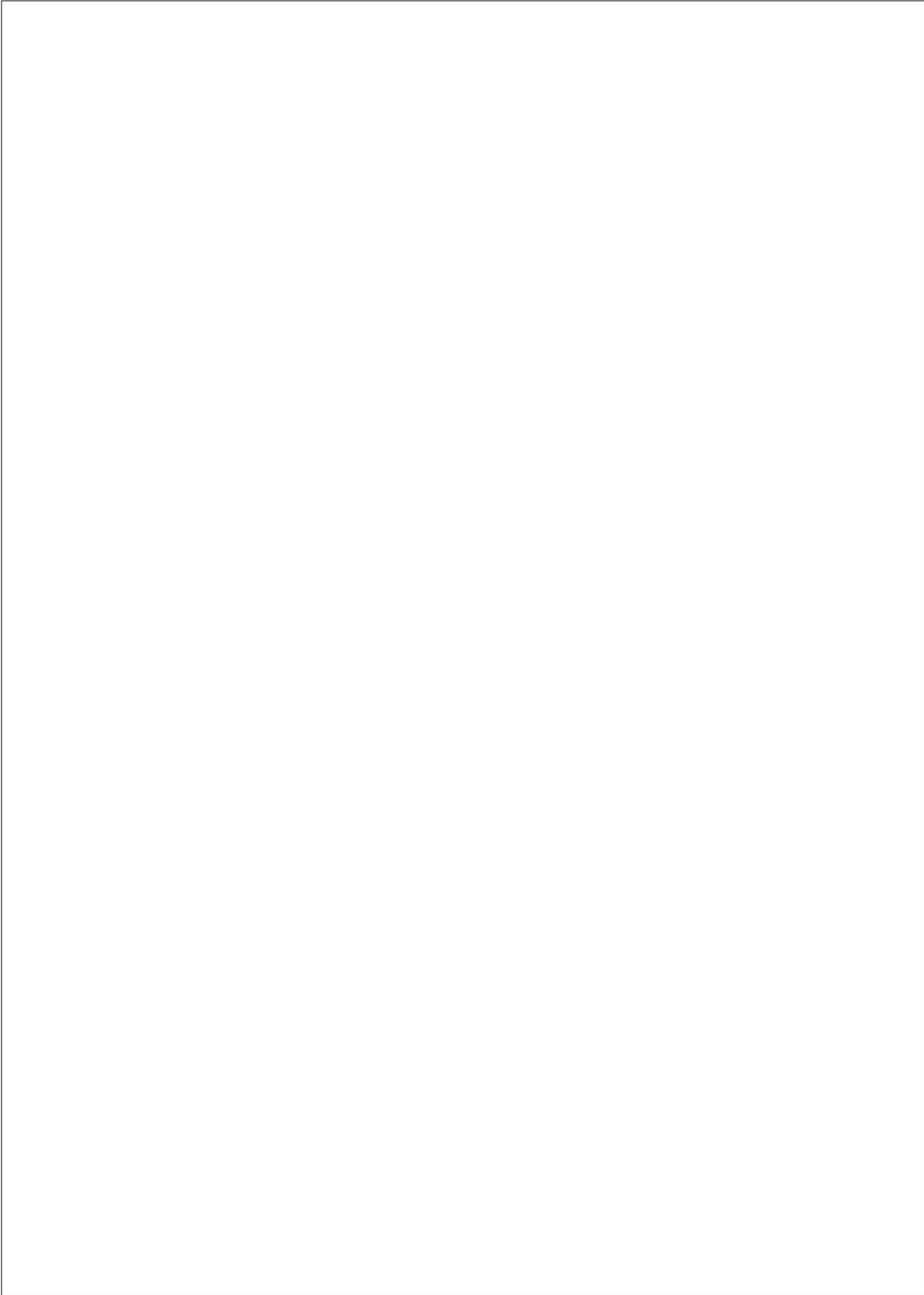
<sup>1</sup> Both Authors contributed equally to this work.

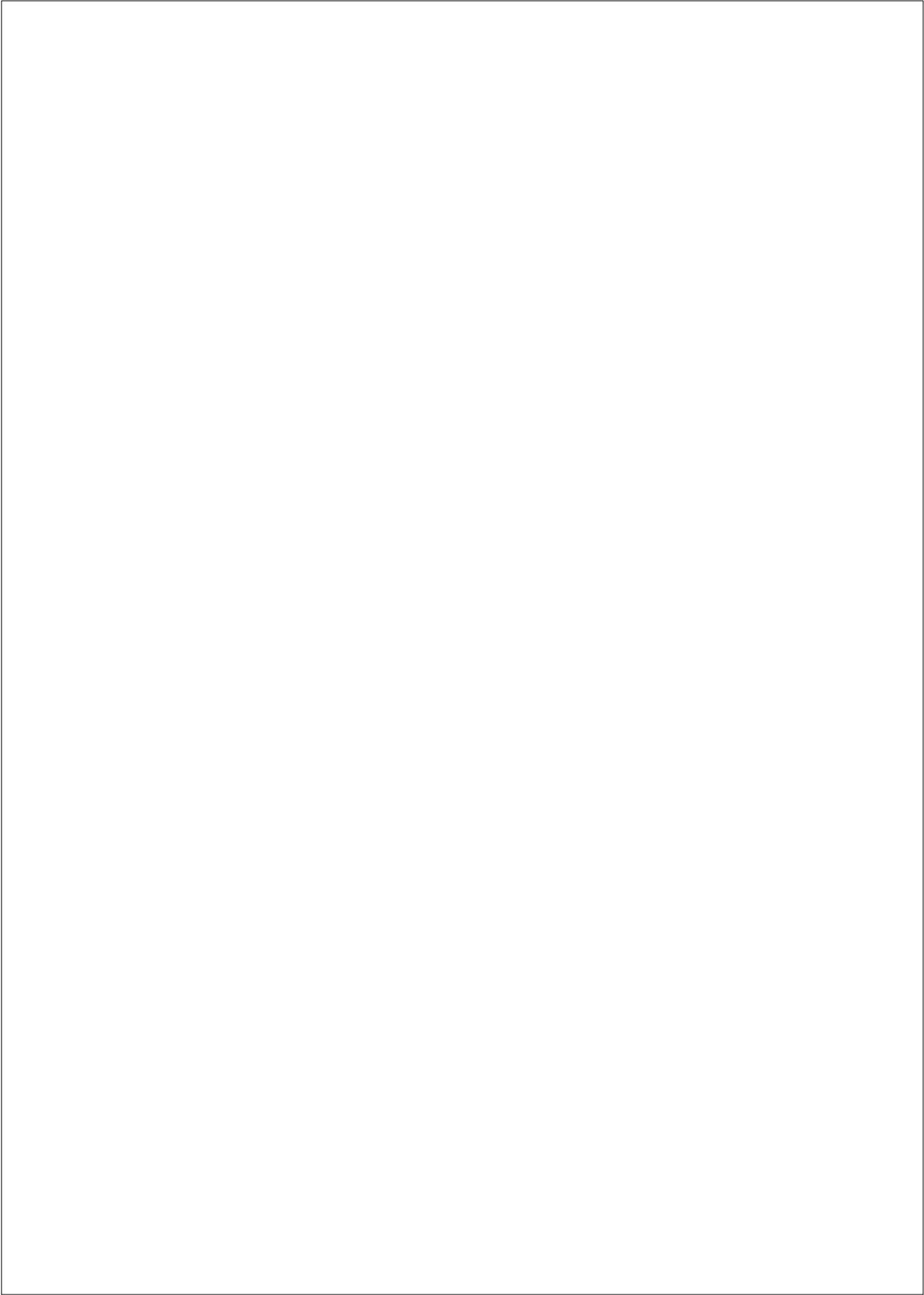
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.01.003>

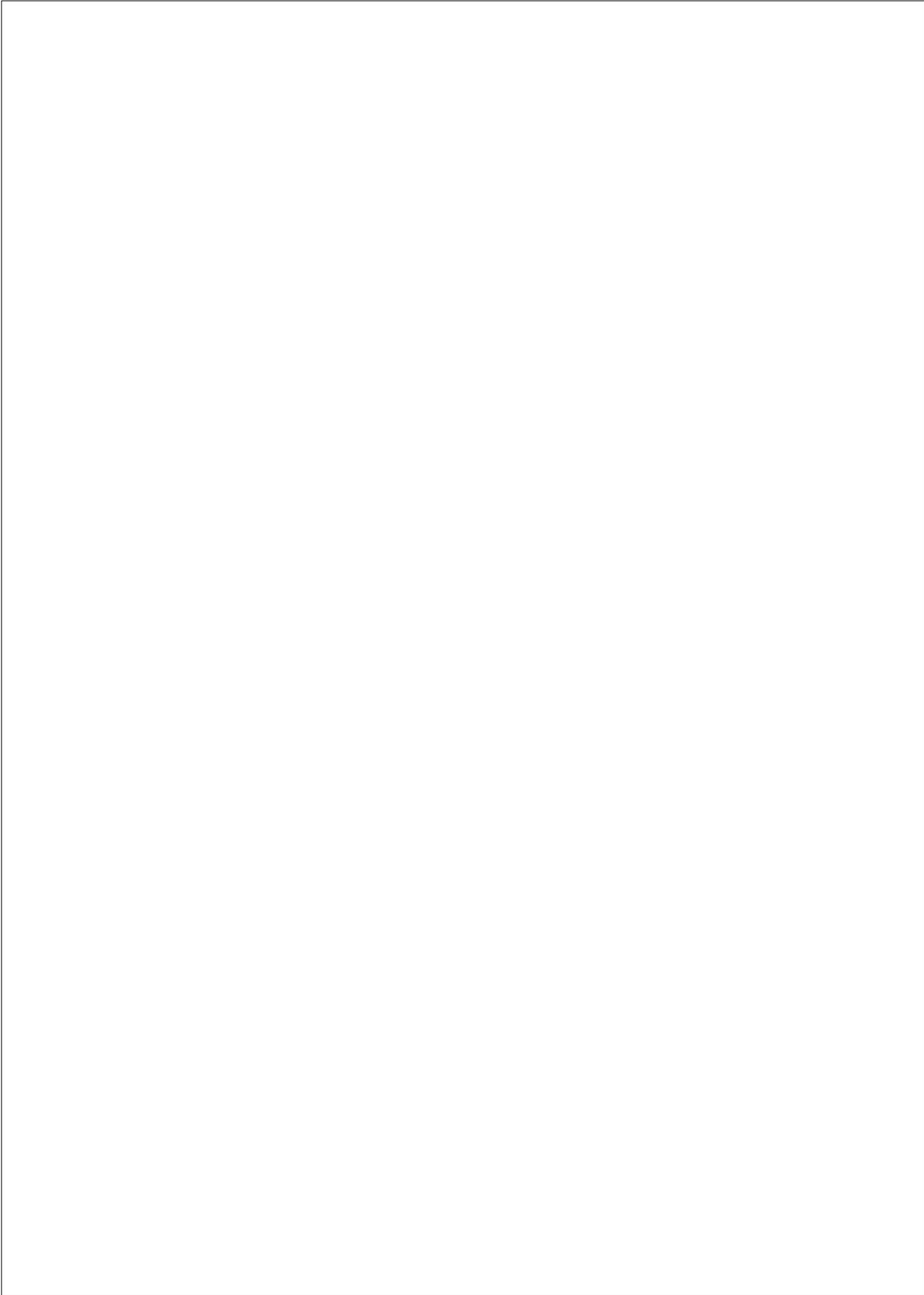


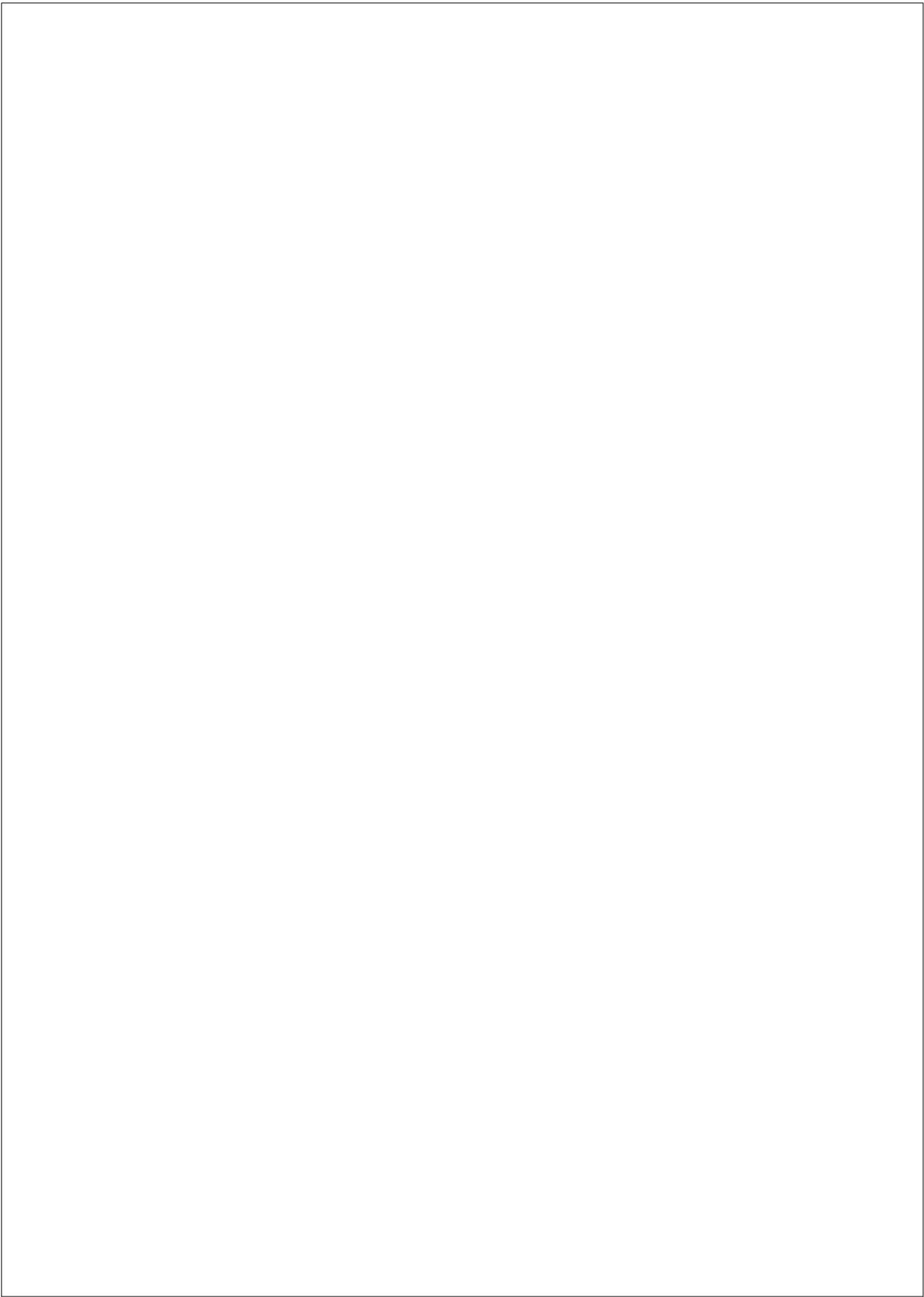


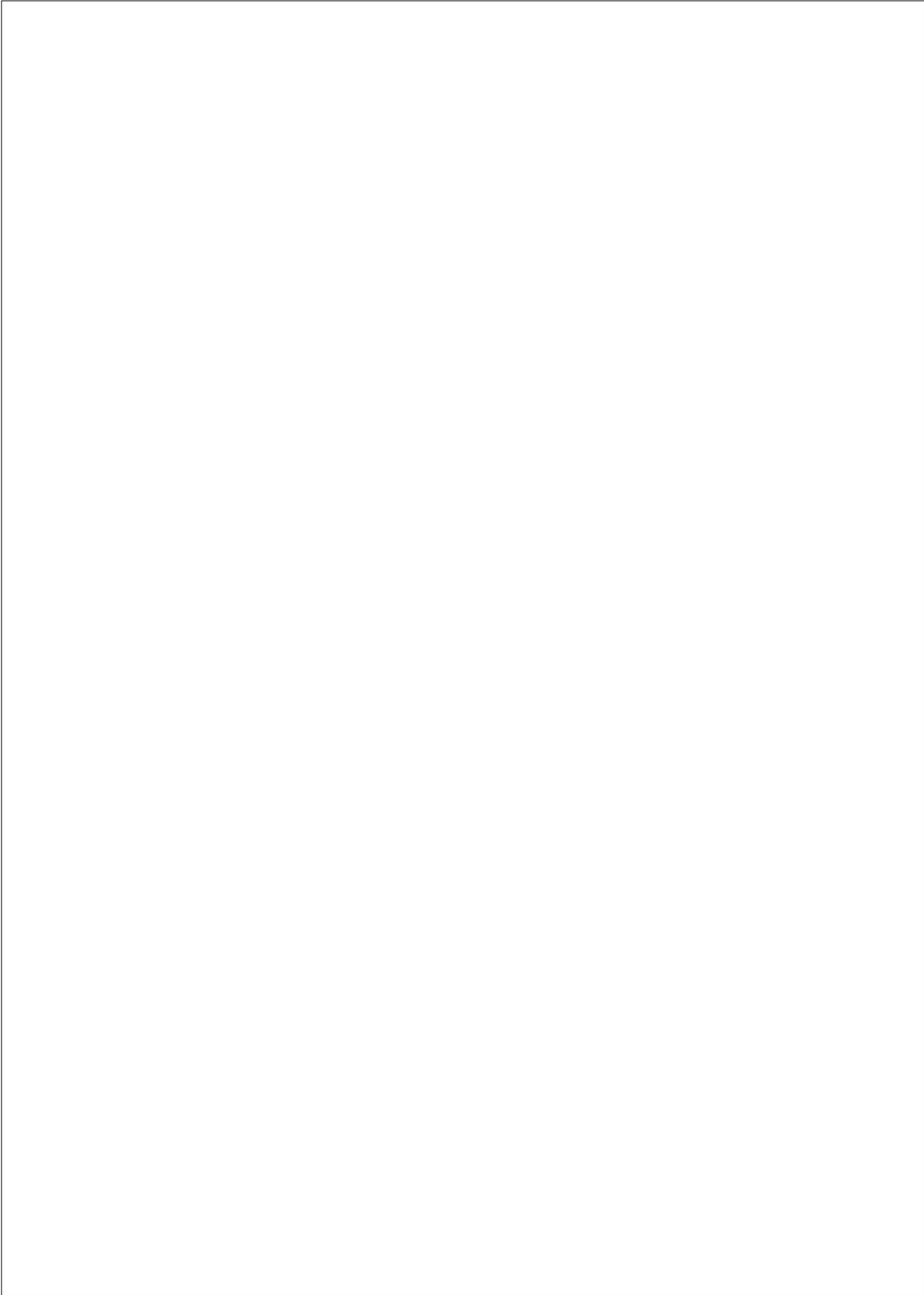


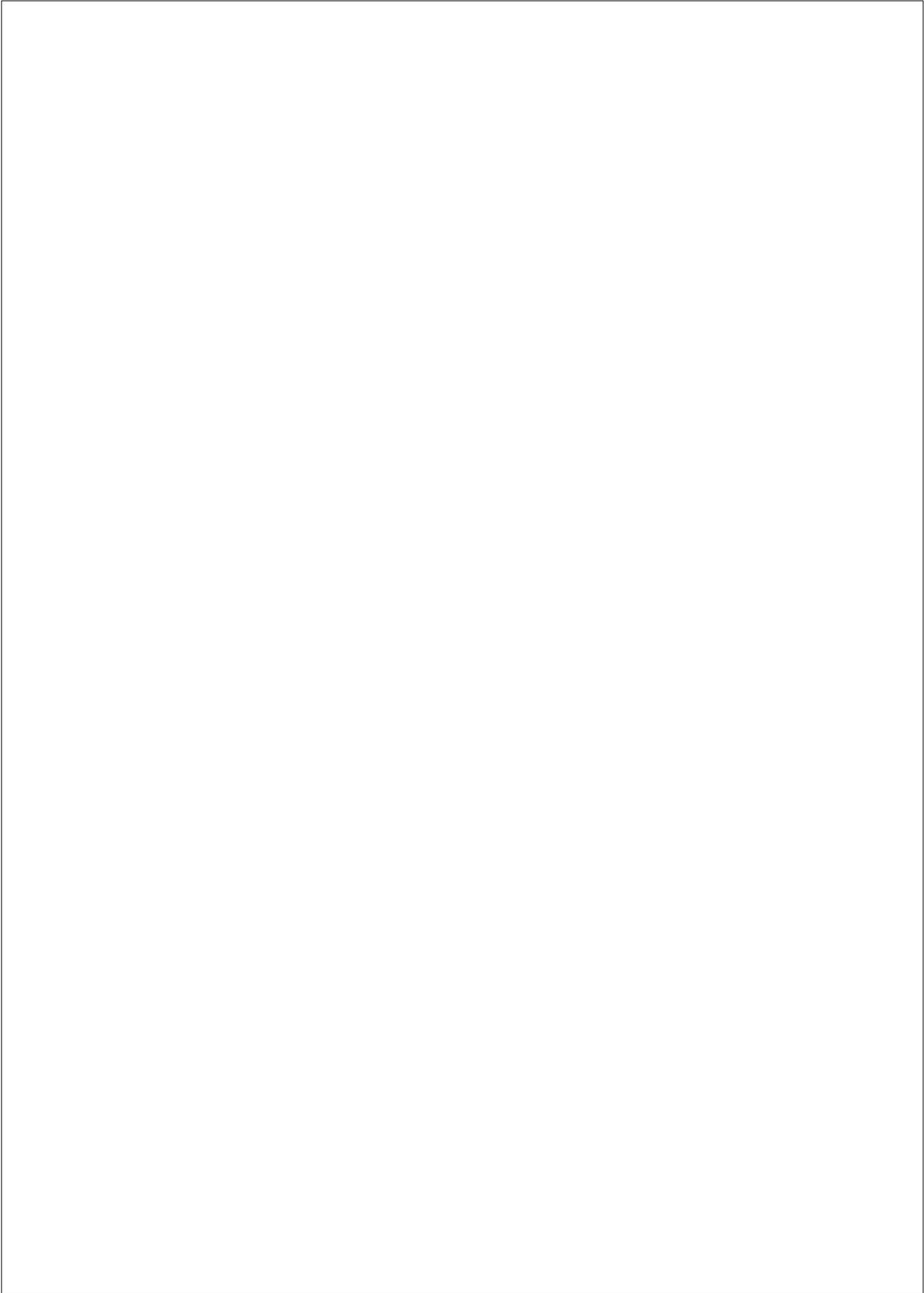


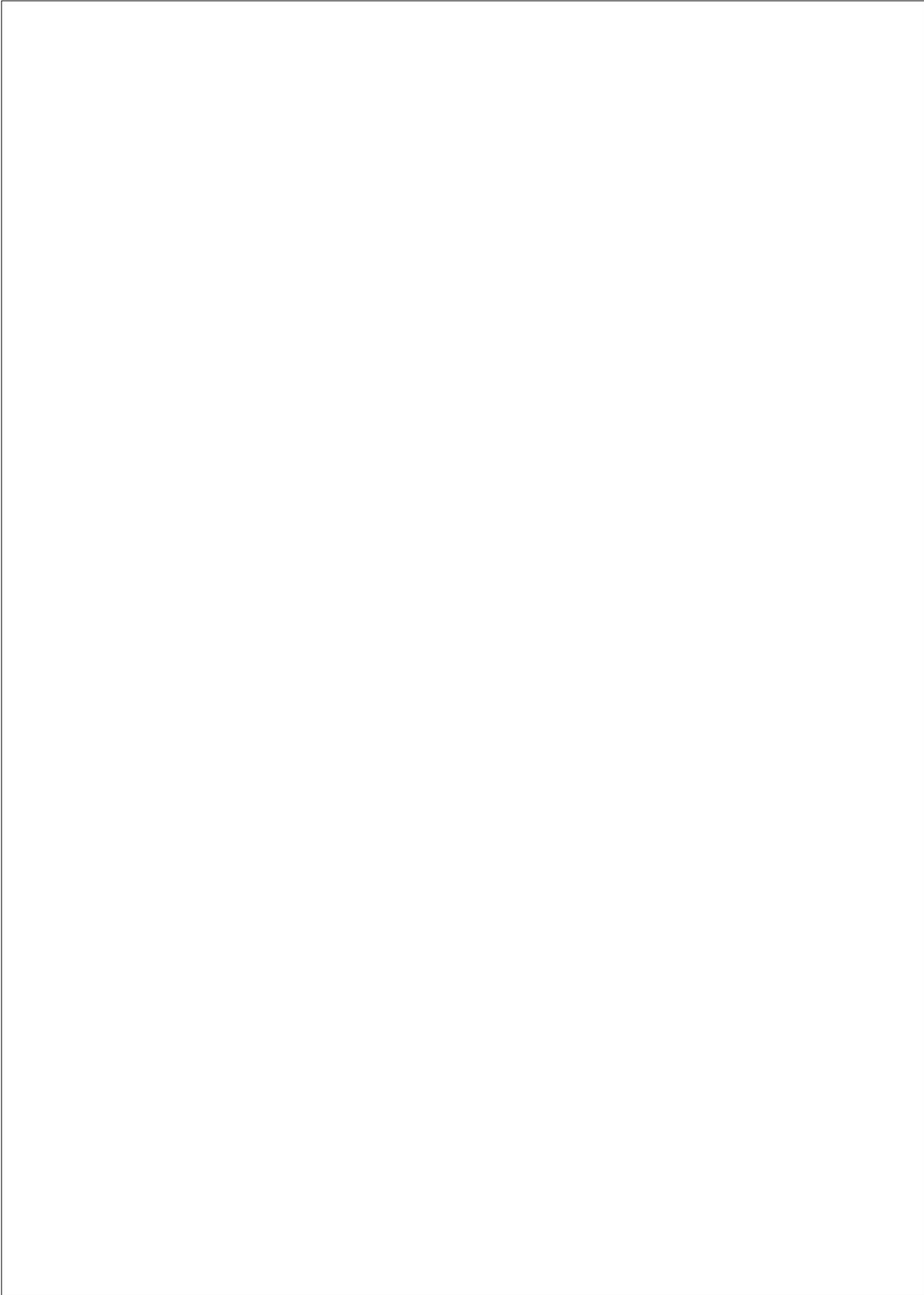












## **5. Lebenslauf Bruno R. Tegel**

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



## 6. Komplette Publikationsliste

Tegel BR, Huber S, Savic LJ, Lin M, Gebauer B, Pollak J, Chapiro J. Quantification of contrast-uptake as imaging biomarker for disease progression of renal cell carcinoma after tumor ablation. *Acta Radiol* 2020;284185120909964. DOI: 10.1177/0284185120909964.

Impact Factor: 1.671

Schnapauff D, Tegel BR, Powerski MJ, Colletini F, Hamm B, Gebauer B. Interstitial Brachytherapy in Combination With Previous Transarterial Embolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2019;39(3):1329-1336. DOI: 10.21873/anticancer.13245

Impact Factor: 1.994

Miszczuk MA, Chapiro J, Geschwind JH, Thakur V, Nezami N, Laage-Gaupp F, Kulon M, van Breugel JMM, Fereydooni A, Lin M, Savic LJ, Tegel BR, Wahlin T, Funai E, Schlachter T. Lipiodol as an Imaging Biomarker of Tumor Response After Conventional Transarterial Chemoembolization: Prospective Clinical Validation in Patients with Primary and Secondary Liver Cancer. *Transl Oncol* 2020;13(3):100742. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.01.003.

Impact Factor : 3.558

## 7. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Gebauer für die stets freundliche, offene und professionelle Unterstützung bei der Umsetzung der Projekte danken. Ein ganz besonderer Dank gilt auch PD Dirk Schnapauff, der mich mit seiner Begeisterung für die Radiologie sofort angesteckt hat, sowie Dr. Julius Chapiro, der mir den Forschungsaufenthalt an der Yale School of Medicine ermöglicht und mich bei meinen ersten Forschungsvorhaben immer unterstützt hat.

Außerdem möchte ich dem tollen Team aus New Haven danken, allen voran Alice und Duc, welche die Zeit dort unvergesslich gemacht haben.

Auch meinen lieben berliner Freunden möchte ich für ihre stetige Unterstützung in fachlichen Belangen und für die ein oder andere gern gesehene Ablenkung danken, ganz besonders Katharina, Max, Alex, Noah, Lukas und Moritz.

Letztlich gebührt vor allem meiner ganzen Familie und meinen lieben Eltern Dank, die durch ihre großzügige Unterstützung es mir ermöglicht haben, mich ganz auf die Forschung zu konzentrieren, sowie Peter und Dorothee die mir immer mit wertvollen Ratschlägen zur Seite standen.